



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116096705 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 09

(21) 申请号 202180053567.3

(22) 申请日 2021.09.01

(30) 优先权数据

2013728.7 2020.09.01 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2021/052261 2021.09.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/049376 EN 2022.03.10

(71) 申请人 NRG治疗有限公司

地址 英国赫特福德郡

(72) 发明人 N·米勒 R·鲁特

J·库拉戈夫斯基 R·莫菲

T·拉杜瓦赫蒂 J·麦克林

M·莫罗格鲁 E·塔尔博特

M·罗利

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 安佩东 黄革生

(51) Int.Cl.

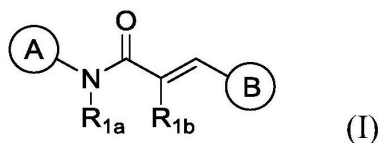
C07D 209/34 (2006.01)

(54) 发明名称

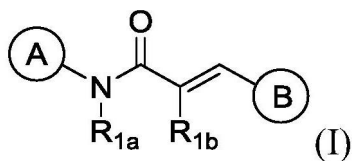
新型化合物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物以及相关方面。



1. 式 (I) 化合物:



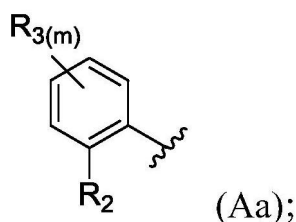
其中:

R_{1a} 是 H 或甲基;

R_{1b} 是 H 或 F;

A 是基团 (Aa)、(Ab)、(Ac) 或 (Ad);

其中基团 (Aa) 是:



其中:

R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 (芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 (OH)、 C_{1-4} 亚烷基 (C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基 (4-7 元杂环烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 亚烷基 (芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基 O (4-7 元杂环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基 O (芳基)、 C_{3-6} 炔基或 C_{1-4} 烯基 O (C_{3-6} 炔基); 其中所述的芳基、杂环烷基和环烷基任选地被 1、2 或 3 个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 NR_{2a} 、 R_{2b} 、 SO_2R_{2c} 和 $NHSO_2R_{2c}$ 的取代基取代;

R_{2a} 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

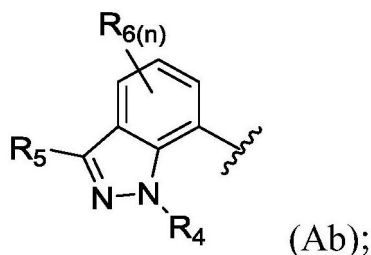
R_{2b} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基;

R_{2c} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基;

各 R_3 彼此独立地是卤代、甲基、乙基或正丙基;

m 是 0、1、2、3 或 4;

其中基团 (Ab) 是:



其中:

R_4 是 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基 (芳基); 其中所述的芳基任选地被 1、2 或 3 个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 NR_{4a} 、 R_{4b} 、 SO_2R_{4c} 和 $NHSO_2R_{4c}$ 的取代基取代;

R_{4a} 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R_{4b} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基;

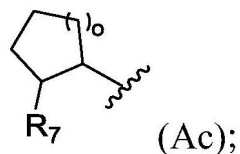
R_{4c} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基；

R_5 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

各 R_6 彼此独立地是 C_{1-4} 烷基或卤代；

n 是 0、1、2 或 3；

其中基团 (Ac) 是：

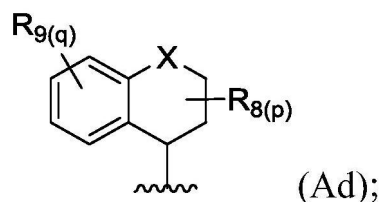


其中：

R_7 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 (OH) 或 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基；

o 是 1 或 2；

其中基团 (Ad) 是：



其中：

X 是键、O 或 CH_2 ；

各 R_8 彼此独立地是卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 卤代烷基、 OC_{1-4} 亚烷基 (C_{3-6} 环烷基)、 OC_{1-4} 亚烷基 (4-7 元杂环烷基) 或 OH；其中所述的杂环烷基和环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 NR_{8a} 、 R_{8b} 、 SO_2R_{8c} 和 $NHSO_2R_{8c}$ 的取代基取代；

R_{8a} 选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R_{8b} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基；

R_{8c} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基；

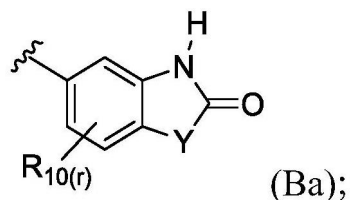
各 R_9 彼此独立地是卤代或 C_{1-4} 烷基；

p 是 0、1 或 2；

q 是 0、1、2、3 或 4；

其中 B 是基团 (Ba)、(Bb) 或 (Bc)：

其中基团 (Ba) 是：



其中：

Y 是 $C(R_{11})$ (R_{12})、 $N(R_{13})$ 、O 或 S；

各 R_{10} 彼此独立地是卤代或 C_{1-4} 烷基；

r 是0、1、2或3；

R_{11} 是H或 C_{1-4} 烷基；

R_{12} 是H或 C_{1-4} 烷基；或者 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基；

R_{13} 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

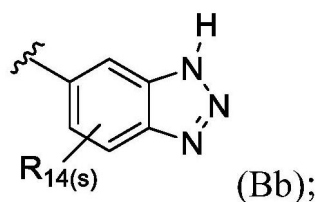
其中所述的环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 NR_{13a} 、 SO_2R_{13c} 和 $NHSO_2R_{13c}$ 的取代基取代；

R_{13a} 选自H和 C_{1-4} 烷基；

R_{13b} 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基；

R_{13c} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基；

其中基团 (Bb) 是：

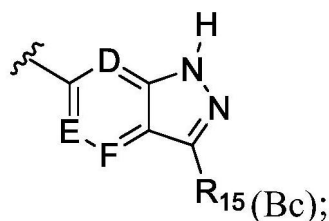


其中：

各 R_{14} 彼此独立地是卤代或 C_{1-4} 烷基；

s 是0、1、2或3；

其中基团 (Bc) 是：



其中：

R_{15} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代或CN；其中所述的环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 NR_{15a} 、 R_{15b} 、 SO_2R_{15c} 和 $NHSO_2R_{15c}$ 的取代基取代；

R_{15a} 选自H和 C_{1-4} 烷基；

R_{15b} 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基；

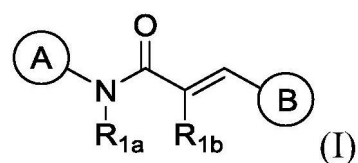
R_{15c} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基；

R_{16} 是H、卤代或 C_{1-4} 烷基；并且

D、E和F各自独立地是C(R_{16})；或者D、E和F之一是N并且D、E和F基团中的剩余两个独立地是C(R_{16})；

或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

2. 根据权利要求1的化合物，所述化合物是式(I)化合物：



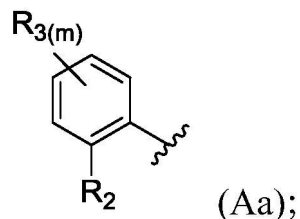
其中：

R_{1a} 是H或甲基；

R_{1b} 是H或F；

A是基团 (Aa)、(Ab)、(Ac) 或 (Ad)：

其中基团 (Aa) 是：



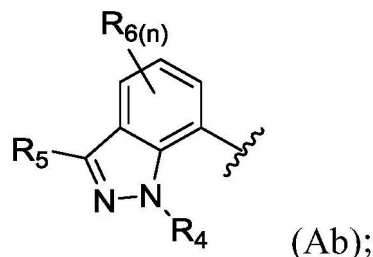
其中：

R_2 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基(OH)、 C_{1-4} 亚烷基(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基O(芳基)、 C_{3-6} 炔基或 C_{1-4} 烯基O(C_{3-6} 炔基)；其中所述的芳基、杂环烷基和环烷基可以任选地被最多3个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代和CN的取代基取代；

各 R_3 彼此独立地是卤代、甲基、乙基或正丙基；

m是0、1、2、3或4；

其中基团 (Ab) 是：



其中：

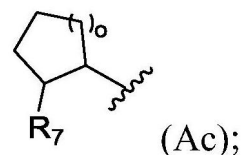
R_4 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基(芳基)；其中所述的芳基可以任选地被最多3个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代和CN的取代基取代；

R_5 是H或 C_{1-4} 烷基；

各 R_6 彼此独立地是 C_{1-4} 烷基或卤代；

n是0、1、2或3；

其中基团 (Ac) 是：

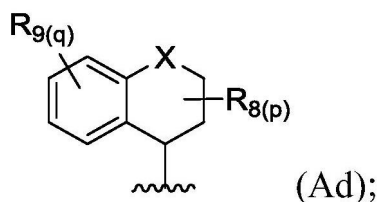


其中：

R_7 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基(OH)或 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基；

o是1或2；

其中基团 (Ad) 是：



其中:

X是键、O或CH₂;

各R₈彼此独立地是卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或OH;

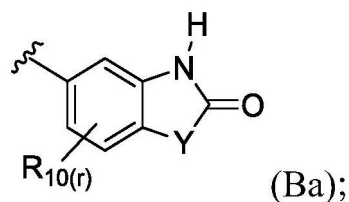
各R₉彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基;

p是0、1或2;

q是0、1、2、3或4;

其中B是基团 (Ba) 、(Bb) 或 (Bc) :

其中基团 (Ba) 是:



其中:

Y是C(R₁₁)(R₁₂)、N(R₁₃)、O或S;

各R₁₀彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基;

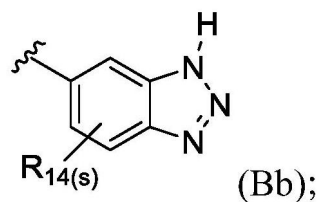
r是0、1、2或3;

R₁₁是H或C₁₋₄烷基;

R₁₂是H或C₁₋₄烷基;或者R₁₁和R₁₂与它们连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基;

R₁₃是H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基;

其中基团 (Bb) 是:

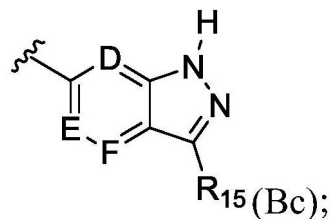


其中:

各R₁₄彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基;

s是0、1、2或3;

其中基团 (Bc) 是:



其中：

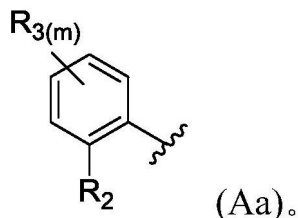
R_{15} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或CN；

R_{16} 是H、卤代或 C_{1-4} 烷基；并且

D、E和F各自独立地是 $C(R_{16})$ ；或者D、E和F之一是N并且D、E和F基团中的剩余两个独立地是 $C(R_{16})$ ；

或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

3. 根据权利要求1或2的化合物，其中A是基团 (Aa)：



4. 根据权利要求1至3任意一项的化合物，其中 R_2 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基(OH)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基O(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基)或 C_{1-4} 亚烷基O(C_{3-6} 炔基)；其中所述的芳基、杂环烷基和环烷基可以任选地被最多3个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代和CN的取代基取代。

5. 根据权利要求4的化合物，其中所述的芳基是未取代的。

6. 根据权利要求4的化合物，其中所述的芳基被1、2或3个独立地选自甲基、氯和氟的取代基取代。

7. 根据权利要求4的化合物，其中所述的杂环烷基是未取代的。

8. 根据权利要求4的化合物，其中所述的杂环烷基被1、2或3个独立地选自 CH_2CH_2F 和氟的取代基取代。

9. 根据权利要求1至8任意一项的化合物，其中各 R_3 彼此独立地是氟或甲基。

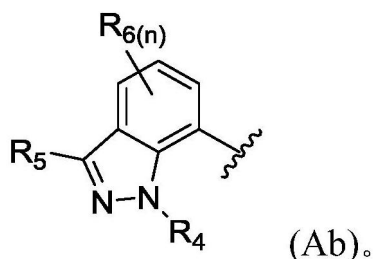
10. 根据权利要求1至9任意一项的化合物，其中m是1或2。

11. 根据权利要求1至10任意一项的化合物，其中m是1并且 R_3 在3位。

12. 根据权利要求1至10任意一项的化合物，其中m是1并且 R_3 在6位。

13. 根据权利要求1至10任意一项的化合物，其中m是2，一个 R_3 在3位并且另一个 R_3 在6位。

14. 根据权利要求1的化合物，其中A是基团 (Ab)：



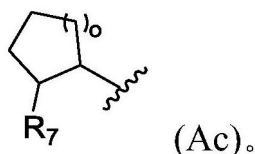
15. 根据权利要求14的化合物，其中 R_4 是H、甲基或苄基。

16. 根据权利要求14或15的化合物，其中 R_5 是H。

17. 根据权利要求14至16任意一项的化合物，其中各 R_6 彼此独立地是氟或甲基。

18. 根据权利要求14至17任意一项的化合物,其中n是1。

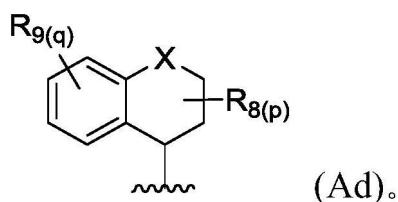
19. 根据权利要求1的化合物,其中基团A是基团(Ac):



20. 根据权利要求19的化合物,其中R₇是甲基、CH₂OH或CH₂OMe。

21. 根据权利要求19或20的化合物,其中o是2。

22. 根据权利要求1的化合物,其中A是基团(Ad):



23. 根据权利要求22的化合物,其中X是键或O。

24. 根据权利要求22或23的化合物,其中各R₈彼此独立地是OCH₂-环丙基、OCH₂-氧杂环丁烷基、OCH₂CH₂F、甲基、OMe、OEt或氟,例如甲基、OMe或氟。

25. 根据权利要求24的化合物,其中各R₈彼此独立地是OCH₂-环丙基、OCH₂-氧杂环丁烷基、OCH₂CH₂F或OEt。

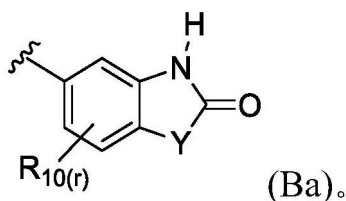
26. 根据权利要求24的化合物,其中各R₈彼此独立地是OCH₂CH₂F、OMe或OEt,尤其是OMe。

27. 根据权利要求23至26任意一项的化合物,其中p是0或1。

28. 根据权利要求23至27任意一项的化合物,其中各R₉彼此独立地是氟。

29. 根据权利要求23至28任意一项的化合物,其中q是1或2。

30. 根据权利要求1至29任意一项的化合物,其中基团B是(Ba):



31. 根据权利要求30的化合物,其中Y是C(R₁₁)(R₁₂)或N(R₁₃)。

32. 根据权利要求31的化合物,其中R₁₁是H或甲基并且R₁₂是H。

33. 根据权利要求32的化合物,其中R₁₁和R₁₂均是H。

34. 根据权利要求31的化合物,其中R₁₁和R₁₂与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

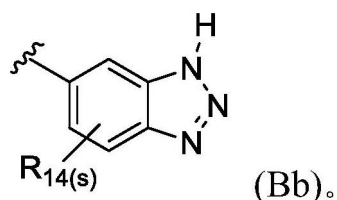
35. 根据权利要求31的化合物,其中R₁₃是C₁₋₄烷基,例如甲基、乙基、丙基或丁基,尤其是甲基;或C₃₋₆环烷基,例如环丙基。

36. 根据权利要求30的化合物,其中Y是O或S。

37. 根据权利要求30至36任意一项的化合物,其中各R₁₀彼此独立地是氟、氯或甲基。

38. 根据权利要求30至37任意一项的化合物,其中r是0或1。

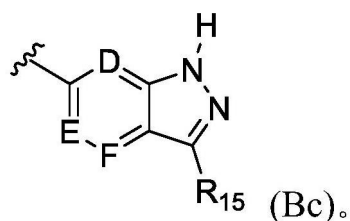
39. 根据权利要求1至29任意一项的化合物,其中基团B是(Bb):



40. 根据权利要求39的化合物, 其中各 R_{14} 彼此独立地是氟或甲基。

41. 根据权利要求39或40的化合物, 其中 s 是0或1。

42. 根据权利要求1至29任意一项的化合物, 其中基团B是基团 (Bc) :



43. 根据权利要求42的化合物, 其中 R_{15} 是甲基、乙基、环丙基、 CF_3 、CN、OMe、氯或氟, 例如甲基、乙基、环丙基、 CF_3 或CN。

44. 根据权利要求43的化合物, 其中 R_{15} 是OMe、氯或氟。

45. 根据权利要求43的化合物, 其中 R_{15} 是甲基、CN、氯或氟。

46. 根据权利要求42至45任意一项的化合物, 其中D、E和F是 $C(R_{16})$ 。

47. 根据权利要求42至45任意一项的化合物, 其中D是N并且E和F是 $C(R_{16})$ 。

48. 根据权利要求42至45任意一项的化合物, 其中E是N并且D和F是 $C(R_{16})$ 。

49. 根据权利要求42至45任意一项的化合物, 其中F是N并且D和E是 $C(R_{16})$ 。

50. 根据权利要求42至49任意一项的化合物, 其中各 R_{16} 彼此独立地是H、氟、氯或甲基。

51. 根据权利要求1的化合物, 所述化合物选自:

(E) -3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -3-(3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-6'-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(7-氟-2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)-N-(邻甲苯基)丙烯酰胺;

(E) -N-(2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(2-异丙基-6-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

(E) -N-(5-氯-2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;

- (E)-N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(5-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(4-氟-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(1-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(1-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(3-环丙基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(4-氟-3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3,5-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3,4-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- 外消旋-(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-((1R,2R)-2-甲基环己基)丙烯酰胺;
- (E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- (Z)-2-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(3-氯-2-甲基苯基)-N-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2-甲基环戊基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-氰基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(R,E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(色满-4-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-N-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(7-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;

(E)-N-(2-甲基环己基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3R,4S)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3S,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3R,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3S,4S)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

(E)-N-((1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-((1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-N-((1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-环丙基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-甲氧基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

(E)-3-(3-氯-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺; (E)-3-(3-氟-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺; 和

(E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

或其任何一种的药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

52. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用作药物。

53. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用于治疗或预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症。

54. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用于治疗其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症。

55. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用于预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症。

56. 根据权利要求53至55任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症选自变性或神经变性疾病、中枢神经系统病症、缺血和再灌注损伤、代谢疾病、炎性或自身免疫性疾病、衰老疾病和肾病。

57. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是变性或神经变性疾病,例如帕金森病、路易体痴呆、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、额颞痴呆、化疗引起的神经病、亨廷顿病、脊髓小脑性共济失调、进行性核上性麻痹、遗传性痉挛性截瘫、杜氏肌营养不良、先天性肌营养不良、外伤性脑损伤和弗里德赖希共济失调症。

58. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是中枢神经系统疾病,例如AIDS痴呆综合征、抑郁症、精神分裂症和癫痫。

59. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是缺血或再灌注损伤,例如急性心肌梗塞、中风、肾缺血再灌注损伤和移植期间的器官损伤。

60. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是代谢疾病,例如肝脂肪变性、糖尿病、糖尿病性视网膜病、认知减退和其他糖尿病相关病症、肥胖症和进食行为、以及非酒精性脂肪肝病。

61. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是炎性或自身免疫性疾病,如急性胰腺炎、全身性狼疮、脓毒症中的器官衰竭和肝炎。

62. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是衰老疾病,例如骨修复、骨质疏松症中的衰老性骨无力和肌肉减少症。

63. 根据权利要求56所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是肾病,例如与APOL1基因变异相关的慢性肾病和慢性肾病。

64. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用于治疗或预防线粒体病。

65. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用于治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症。

66. 根据权利要求65所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症选自肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、面部发作的感觉和运动神经元病、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、与早期发作的骨佩吉特病和额颞叶变性痴呆相关的包涵体肌病、佩里病、慢性创伤性脑病、重度创伤性脑损伤、阿尔茨海默病、海马硬化痴呆、边缘为主年龄相关TDP-43脑病和具有硬化的脑年龄相关TDP-43。

67. 根据权利要求1至51任意一项所述的化合物,其用于治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症。

68. 根据权利要求67所述的化合物,其中所述疾病或病症选自慢性肾病、特发性肺纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、原发性胆管炎和全身性硬化症。

69. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至51任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

70. 根据权利要求1至69任意一项的化合物或其溶剂化物。

71. 根据权利要求1至69任意一项的化合物或其药学上可接受的盐。

72. 根据权利要求1至69任意一项的化合物。

新型化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及作为线粒体通透性转换孔(mPTP)抑制剂的新型化合物。本发明还特别涉及用作药物、特别是用于治疗或预防变性疾病、神经变性疾病或线粒体病或抑制mPTP提供治疗或预防效果的其他疾病或病症的此类化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 线粒体通透性转换孔(mPTP)是位于线粒体内膜上的高电导通道,在某些细胞应激条件、特别是 Ca^{2+} 过载和氧化应激条件下被激活。它可渗透分子量 $<1.5\text{kDa}$ 的溶质,为电压和 Ca^{2+} 依赖性的,并表现出特有的大电导。一旦被激活,氧化磷酸化就会解偶联,导致线粒体膜电位丧失并破坏线粒体代谢。此外,溶质进入线粒体基质导致肿胀,外膜最终破裂,随后释放凋亡因子以及隔离的 Ca^{2+} ,并且取决于细胞的类型和生理学,最终通过细胞凋亡或坏死导致细胞死亡。因此,它被认为是多种变性和代谢性疾病的关键病理事件。

[0004] 在正常生理条件下,线粒体在调节细胞 Ca^{2+} 稳态中起着关键作用。通过细胞表面通道进入细胞的 Ca^{2+} (这是细胞信号传导的一种常见机制)被线粒体迅速隔离,防止细胞质中过量和有毒的 Ca^{2+} 积累。在经历高水平 Ca^{2+} 通量的细胞类型例如神经元、骨骼肌纤维和心肌细胞中,线粒体的这种 Ca^{2+} “缓冲”作用对于维持细胞健康至关重要。然而,线粒体隔离 Ca^{2+} 的能力是有限的,如果线粒体内 Ca^{2+} 水平达到某个阈值, Ca^{2+} 敏感的mPTP就会被激活,导致线粒体崩溃并引发细胞死亡。取决于疾病,变性疾病中mPTP的激活可能以多种方式发生,例如:1)过多的 Ca^{2+} 进入细胞和线粒体中 Ca^{2+} 过载,2)功能失调的线粒体 Ca^{2+} 外排机制,特别是 Ca^{2+} 外排转运蛋白NCLX的活性降低导致 Ca^{2+} 过载,3)线粒体中 Ca^{2+} 摄取机制的过度活跃或上调,4)氧化应激,5)由于线粒体功能受损导致mPTP敏感,即mPTP在较低的线粒体内 Ca^{2+} 浓度下激活,6)在称为线粒体相关膜的两个细胞器之间的接触点处, Ca^{2+} 从内质网过度转移到线粒体中。

[0005] 虽然可以在分离的线粒体中通过简单的体外试验研究mPTP的特性和功能,但mPTP的分子生物学定型尚不清楚。已经提出了多种构成孔形成复合物的蛋白质,包括ATP合酶和腺嘌呤核苷酸转运蛋白(ANT)蛋白质家族,但没有一种蛋白质被广泛接受为负责孔的形成。然而,肽基脯氨酸顺反异构酶F(Ppif),也称为亲环蛋白D,被公认为是孔的关键调节剂,尽管它本身并不形成跨膜通道。Ppif的遗传或药理学抑制显著降低了响应于 Ca^{2+} 过载和其他mPTP激活剂的孔开放的敏感性。因此,Ppif的遗传消融或药理学抑制已被用于评估mPTP在细胞和动物疾病模型的病理通路中的参与。通过这种方式,mPTP的抑制已被证实在许多疾病模型中具有保护作用,特别是那些已知 Ca^{2+} 失调和氧化应激会导致细胞变性的疾病模型。值得注意的是,Ppif的基因敲除在神经变性疾病(包括阿尔茨海默病、帕金森病和运动神经元疾病)的各种临床前体内转基因模型中显示出保护作用,证明了mPTP抑制的治疗潜力。在这些疾病中的每一种中,导致遗传形式疾病并在小鼠模型中表达的特定蛋白质(分别为淀粉样蛋白前体蛋白、 α -突触核蛋白和超氧化物歧化酶1)的基因突变已被证明会导致线粒体 Ca^{2+} 过载或mPTP致敏。最近的证据表明,其在阿尔茨海默病、帕金森病和弗里德赖希氏共济失调症中可能是通过共同的机制发生的。在每种情况下,据报道,在表达突变的疾病相关蛋

白(分别为淀粉样蛋白前体蛋白、PINK1和frataxin)的细胞中,线粒体Ca²⁺外排转运蛋白NCLX的活性或表达降低,导致线粒体Ca²⁺过载。在帕金森病的病例中, α -突触核蛋白的病理聚集形式(一种常见于散发性和遗传性帕金森病病例中的错误折叠蛋白)也被证明可以使mPTP敏感并激活。

[0006] Ppif的基因消融已被证实在许多其他的变性疾病临床前模型中是有益的,因此证明了mPTP抑制剂在杜氏和先天性肌营养不良症、缺血再灌注损伤、骨修复、胰腺炎和其他相关疾病中的潜力。

[0007] 除了在临床前模型中证明了Ppif抑制的益处外,已在多种其他疾病适应症中证实了mPTP功能的失调。特别是,在许多疾病中,响应Ca²⁺过载的mPTP激活阈值似乎变得敏感,表明mPTP激活可能在生理条件下异常发生并驱动组织退化。例如,在来自老年人肌肉活检的肌肉线粒体中,与健康对照相比,mPTP激活的阈值降低。在这些疾病中,这种mPTP活性的敏化构成了mPTP抑制剂治疗潜力的其他理论基础。

[0008] mPTP抑制剂也可能在疾病发病过程中发生线粒体功能障碍、氧化应激、炎症应激或Ca²⁺失调的其他疾病中具有治疗潜力。

[0009] mPTP抑制剂的发现和开发主要集中在Ppif抑制剂的鉴别上。最初因其对钙调神经磷酸酶的抑制活性而被确定为免疫抑制剂的环孢菌素A(CsA)还被发现可抑制Ppif以及肽基脯氨酰顺反异构酶(Ppi)酶家族的其他成员。随后开发了几种保留了针对Ppi酶家族的广泛活性但不抑制钙调神经磷酸酶的环孢菌素A衍生物,例如Debio-25、NIM811,但他们都没能进入市场。迄今为止,尚未报道有效的脑渗透选择性Ppif抑制剂。其他更新的发现mPTP抑制剂的方法在分离的线粒体中使用了表型筛选。这些方法已成功鉴定出具有Ppif非依赖性作用模式的有效小分子mPTP抑制剂。

[0010] Yu等人(2020,Cell,183,1-14)涉及mPTP激活与TDP-43蛋白质病,例如TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)相关神经变性的机制之间的联系。正常核蛋白TDP-43的细胞质神经元积聚是几乎所有ALS病例和40-50%的额颞叶变性(FTLD)病例的疾病标志,一些家族病例是由该蛋白质的突变形式引起的。这两种疾病都与与NF- κ B和I型IFN通路上调相关的神经炎症细胞因子谱相关,直接表明TDP-43在神经炎症中的作用。神经元中突变或过表达的WT TDP-43错误定位到线粒体并诱导线粒体DNA(mtDNA)释放到细胞质中。然后,该mtDNA激活免疫传感器cGAS-STING,触发先天免疫基因(例如IL-6、TNF α 和干扰素 β)的诱导。用环孢菌素A或通过CypD敲除抑制mPTP,可防止TDP-43诱导的mtDNA释放和随后诱导先天免疫反应基因。此外,抑制cGAS-STING可延长表达突变TDP-43的突变小鼠的存活期。数据暗示mPTP激活在ALS以及其中TDP-43基因突变导致疾病或在其中观察到TDP-43蛋白质病的其他疾病中介导TDP-43的毒性作用。

[0011] Jang等人(2021American Journal of Physiology:Renal physiology,doi:10.1152/ajprenal.00171.2021。在纸质印刷之前提前在网上发表PMID:34396791。)强调了在肾纤维化小鼠模型中mPTP抑制(通过CypD敲除)的潜在治疗益处。采用单侧输尿管阻塞在WT和CypD KO小鼠中诱导肾纤维化。与WT相比,CypD KO小鼠的炎症、近端小管萎缩和纤维化标志物减少。纤维化的测量包括胶原蛋白沉积、 α -SMA和TGF β 表达以及间质细胞增殖。这突出了mPTP在细胞损伤/死亡介导的组织重构和纤维化中的潜在作用。因此,mPTP抑制剂可能对纤维化是关键病理机制的疾病有益,例如慢性肾病、特发性肺纤维化、非酒精性脂肪性肝

炎、原发性胆汁性胆管炎和系统性硬化症。

[0012] CYP2D6是人类药物代谢细胞色素P450酶系统的主要成员之一。它参与很大一部分临床用药物的肝脏代谢。抑制CYP2D6可以驱动由同一种酶代谢的共同处方的药物之间的相互作用,从而导致血浆浓度增加到可能导致不良反应的水平。CYP2D6主要在肝脏中表达,但也较小程度上在中枢神经系统(CNS)中表达。在中枢神经系统中,它参与不同神经递质(如多巴胺)的合成。因此,特别是在中枢神经系统水平抑制CYP2D6可能会通过损害通路(例如多巴胺的产生)而产生不利影响。在以黑质多巴胺能神经元丢失为特征的帕金森病中,可能无法忍受通过抑制CYP2D6进一步降低多巴胺水平。

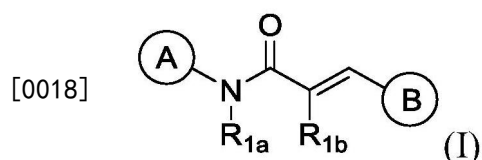
[0013] 当口服给药时,药物的口服生物利用度和全身暴露在很大程度上取决于胃肠道的吸收程度和肝脏中的首过代谢程度。高溶解度(在磷酸盐缓冲盐水(PBS)或更具生物学相关性的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)中测量)和高代谢稳定性(在大鼠和人的离体肝微粒体或肝细胞中体外测量)等特性因此可以预测患者口服生物利用度和/或全身暴露的改善。

[0014] W02010/049768涉及丙烯酰氨基衍生物及其作为治疗剂的用途,特别是用于预防和/或治疗与mPTP活性相关的疾病(也参见Plyte等人,J. Med. Chem. 2014, 57, 5333-47)。Chen等人(Assay and Drug Development Technologies, 2018, 16, 445-455)涉及使用血小板的mPTP调节剂的表型筛选,并公开了更多的丙烯酰氨基衍生物。CA2884607A1涉及丙烯酰胺和马来酰亚胺化合物,据称所述化合物可用于治疗线粒体病。

[0015] 仍然需要找到更多的mPTP抑制剂化合物,特别是那些结合了mPTP抑制和低CYP2D6抑制的化合物。此类化合物还可以表现出其他所需的药理学特性,例如改善的口服生物利用度和/或改善的全身暴露。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及式(I)的化合物:



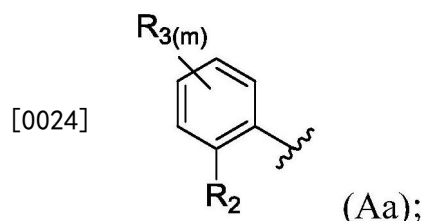
[0019] 其中:

[0020] R_{1a} 是H或甲基;

[0021] R_{1b} 是H或F;

[0022] A是基团(Aa)、(Ab)、(Ac)或(Ad):

[0023] 其中基团(Aa)是:



[0025] 其中:

[0026] R_2 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基(OH)、 C_{1-4} 亚烷基(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基

OC₃₋₆环烷基、C₁₋₄亚烷基O(4-7元杂环烷基)、C₁₋₄亚烷基O(芳基)、C₃₋₆炔基或C₁₋₄烯基O(C₃₋₆炔基);其中所述的芳基、杂环烷基和环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤代、CN、OH、NR_{2a}R_{2b}、SO₂R_{2c}和NHSO₂R_{2c}的取代基取代;

[0027] R_{2a}选自H和C₁₋₄烷基;

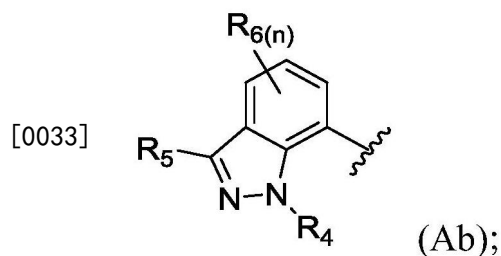
[0028] R_{2b}选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

[0029] R_{2c}选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

[0030] 各R₃彼此独立地是卤代、甲基、乙基或正丙基;

[0031] m是0、1、2、3或4;

[0032] 其中基团(Ab)是:



[0034] 其中:

[0035] R₄是H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄亚烷基(芳基);其中所述的芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤代、CN、OH、NR_{4a}R_{4b}、SO₂R_{4c}和NHSO₂R_{4c}的取代基取代;

[0036] R_{4a}选自H和C₁₋₄烷基;

[0037] R_{4b}选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

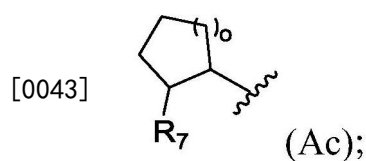
[0038] R_{4c}选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

[0039] R₅是H或C₁₋₄烷基;

[0040] 各R₆彼此独立地是C₁₋₄烷基或卤代;

[0041] n是0、1、2或3;

[0042] 其中基团(Ac)是:

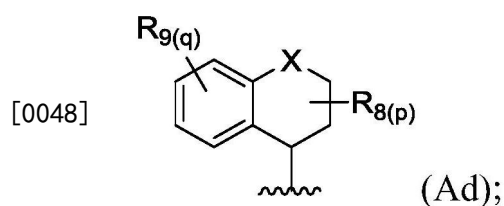


[0044] 其中:

[0045] R₇是C₁₋₄烷基、C₁₋₄亚烷基(OH)或C₁₋₄亚烷基OC₁₋₄烷基;

[0046] o是1或2;

[0047] 其中基团(Ad)是:



[0049] 其中:

[0050] X是键、O或CH₂;

[0051] 各R₈彼此独立地是卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、OC₁₋₄卤代烷基、OC₁₋₄亚烷基(C₃₋₆环烷基)、OC₁₋₄亚烷基(4-7元杂环烷基)或OH;其中所述的杂环烷基和环烷基任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤代、CN、OH、NR_{8a}R_{8b}、SO₂R_{8c}和NHSO₂R_{8c}的取代基取代;

[0052] R_{8a}选自H和C₁₋₄烷基;

[0053] R_{8b}选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

[0054] R_{8c}选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

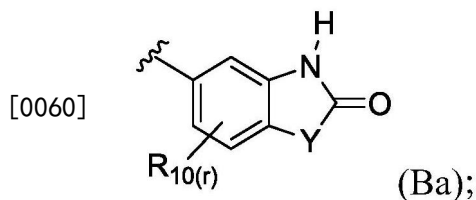
[0055] 各R₉彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基;

[0056] p是0、1或2;

[0057] q是0、1、2、3或4;

[0058] 其中B是基团(Ba)、(Bb)或(Bc):

[0059] 其中基团(Ba)是:



[0061] 其中:

[0062] Y是C(R₁₁)(R₁₂)、N(R₁₃)、O或S;

[0063] 各R₁₀彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基;

[0064] r是0、1、2或3;

[0065] R₁₁是H或C₁₋₄烷基;

[0066] R₁₂是H或C₁₋₄烷基;或者R₁₁和R₁₂与它们连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基;

[0067] R₁₃是H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基;

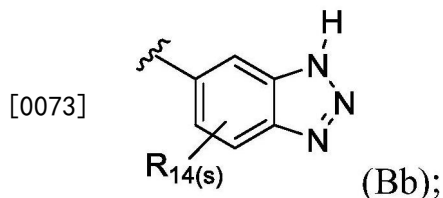
[0068] 其中所述的环烷基任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤代、CN、OH、NR^{13a}R^{13b}、SO₂R_{13c}和NHSO₂R_{13c}的取代基取代;

[0069] R_{13a}选自H和C₁₋₄烷基;

[0070] R_{13b}选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

[0071] R_{13c}选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、芳基和4-7元杂环烷基;

[0072] 其中基团(Bb)是:

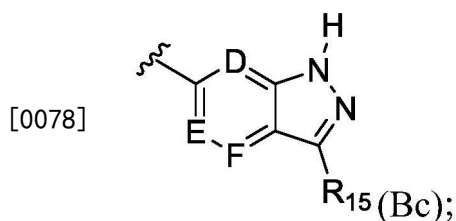


[0074] 其中:

[0075] 各R₁₄彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基;

[0076] s是0、1、2或3;

[0077] 其中基团(Bc)是:



[0079] 其中:

[0080] R_{15} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代或 CN;

[0081] 其中所述的环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 NR_{15a} 、 R_{15b} 、 SO_2R_{15c} 和 $NHSO_2R_{15c}$ 的取代基取代;

[0082] R_{15a} 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0083] R_{15b} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基;

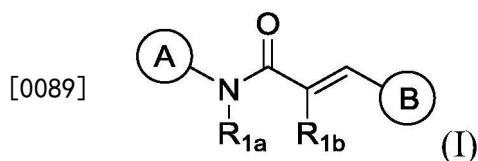
[0084] R_{15c} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、芳基和 4-7 元杂环烷基;

[0085] R_{16} 是 H、卤代或 C_{1-4} 烷基; 并且

[0086] D、E 和 F 各自独立地是 $C(R_{16})$; 或者 D、E 和 F 之一是 N 并且 D、E 和 F 基团中的剩余两个独立地是 $C(R_{16})$;

[0087] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0088] 适宜地, 本发明提供了式 (I) 化合物:



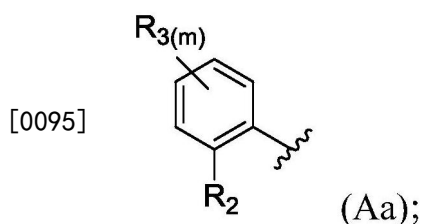
[0090] 其中:

[0091] R_{1a} 是 H 或甲基;

[0092] R_{1b} 是 H 或 F;

[0093] A 是基团 (Aa)、(Ab)、(Ac) 或 (Ad);

[0094] 其中基团 (Aa) 是:



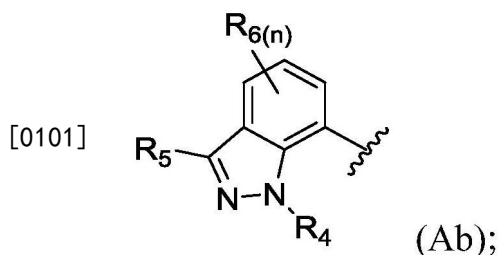
[0096] 其中:

[0097] R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 (芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 (OH)、 C_{1-4} 亚烷基 (C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基 (4-7 元杂环烷基) 例如 C_{1-4} 亚烷基 (4-7 元杂环烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 亚烷基 (芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基 O (4-7 元杂环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基 O (芳基)、 C_{3-6} 炔基, 或 C_{1-4} 亚烷基 O (C_{3-6} 炔基); 其中所述的芳基、杂环烷基和环烷基可以任选地被最多 3 个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代和 CN 的取代基取代;

[0098] 各 R_3 彼此独立地是卤代、甲基、乙基或正丙基;

[0099] m是0、1、2、3或4；

[0100] 其中基团 (Ab) 是：



[0102] 其中：

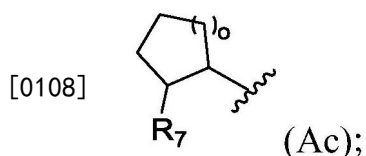
[0103] R_4 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基(芳基)；其中所述的芳基可以任选地被最多3个各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代和CN的取代基取代；

[0104] R_5 是H或 C_{1-4} 烷基；

[0105] 各 R_6 彼此独立地是 C_{1-4} 烷基或卤代；

[0106] n是0、1、2或3；

[0107] 其中基团 (Ac) 是：

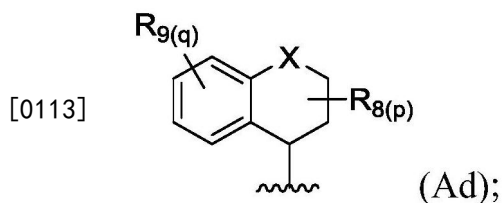


[0109] 其中：

[0110] R_7 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基(OH)或 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基；

[0111] o是1或2；

[0112] 其中基团 (Ad) 是：



[0114] 其中：

[0115] X是键、O或 CH_2 ；

[0116] 各 R_8 彼此独立地是卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或OH；

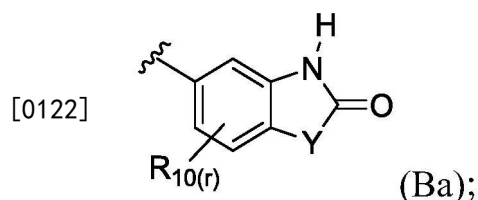
[0117] 各 R_9 彼此独立地是卤代或 C_{1-4} 烷基；

[0118] p是0、1或2；

[0119] q是0、1、2、3或4；

[0120] 其中B是基团 (Ba)、(Bb) 或 (Bc) ；

[0121] 其中基团 (Ba) 是：



[0123] 其中：

[0124] Y是C(R₁₁)(R₁₂)、N(R₁₃)、O或S；

[0125] 各R₁₀彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基；

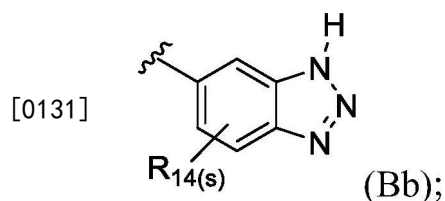
[0126] r是0、1、2或3；

[0127] R₁₁是H或C₁₋₄烷基；

[0128] R₁₂是H或C₁₋₄烷基；或者R₁₁和R₁₂与它们连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基；

[0129] R₁₃是H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基；

[0130] 其中基团 (Bb) 是：

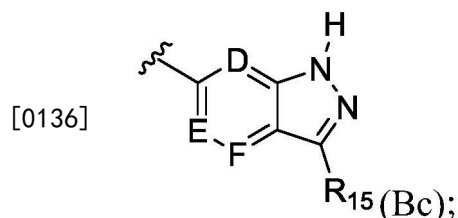


[0132] 其中：

[0133] 各R₁₄彼此独立地是卤代或C₁₋₄烷基；

[0134] s是0、1、2或3；

[0135] 其中基团 (Bc) 是：



[0137] 其中：

[0138] R₁₅是C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄卤代烷基或CN；

[0139] R₁₆是H、卤代或C₁₋₄烷基；并且

[0140] D、E和F各自独立地是C(R₁₆)；或者D、E和F之一是N并且D、E和F基团中的剩余两个独立地是C(R₁₆)；

[0141] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0142] 在一个实施方案中，式(I)化合物以药学上可接受的盐的形式提供。在一个实施方案中，式(I)化合物以溶剂化物的形式提供。在一个实施方案中，提供了式(I)的化合物。

[0143] 本发明还提供了药物组合物，其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0144] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，其用于治疗或预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症。

[0145] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，其用于制备

治疗或预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症的药物。

[0146] 本发明还提供了预防或治疗其中mPTP的抑制在个体中提供治疗或预防效果的疾病的方法。

[0147] 合适地,所述疾病或病症选自变性或神经变性疾病、中枢神经系统病症、缺血和再灌注损伤、代谢疾病、炎性或自身免疫性疾病、衰老疾病和肾病。

[0148] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗或预防线粒体病。

[0149] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防线粒体病的药物。

[0150] 本发明还提供了预防或治疗个体的线粒体病的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0151] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症。

[0152] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症的药物。

[0153] 本发明还提供了治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0154] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症。

[0155] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症的药物。

[0156] 本发明还提供了治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0157] 发明详述

[0158] 本文所用的术语“烷基”,例如 C_{1-4} 烷基,无论单独使用还是形成较大基团的一部分,是含有指定碳原子数的直链或支链的完全饱和烃链。 C_{1-4} 烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基。提及“丙基”时包括正丙基和异丙基。提及“丁基”时包括正丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基。

[0159] 本文所用的术语“亚烷基”,例如 C_{1-4} -亚烷基,无论单独使用还是形成更大基团的一部分,例如 C_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基(OH)、 C_{1-4} 亚烷基(C_{3-6} 环烷基)、 OC_{1-4} 亚烷基(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)、 OC_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基O(芳基)或 C_{1-4} 亚烷基O(C_{3-6} 炔基),例如 C_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基(OH)、 C_{1-4} 亚烷基(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 OC_{1-4} 亚烷基(芳基)、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基)、 C_{1-4} 亚烷基O(芳基)或 C_{1-4} 亚烷基O(C_{3-6} 炔基),是含有指定数量的碳原子的二价直链或支链的完全饱和烃基。 C_{1-4} 亚烷基的例子包括亚甲基(即 $-CH_2-$)、亚乙基(即 $-CH_2CH_2-$)、亚正丙基(即 $(-CH_2)_3-$)和亚正丁基(即 $(-CH_2)_4-$)。支链的 C_{1-4} 亚烷基的例子是亚异丙基(即 $-CH(Me)CH_2-$)。

[0160] 术语 C_{1-4} 亚烷基(OH)是指被OH取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CH_2OH 。

[0161] 本文所用的术语“烷氧基”,例如 C_{1-4} 烷氧基,是指与一个氧原子单价结合的如上定义的烷基(例如 C_{1-4} 烷基)。 C_{1-4} 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基和3-丁氧基,尤其是甲氧基。

[0162] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。卤代的具体实例是溴、氟和氯,尤其是氟。

[0163] 本文所用的术语“卤代烷基”,例如 C_{1-4} 卤代烷基,无论是单独的还是形成较大基团例如 OC_{1-4} 卤代烷基的一部分,是含有指定碳原子数的被一个或多个卤原子取代的直链或支链烷基,例如氟甲基(CH_2F)、二氟甲基(CHF_2)、三氟甲基(CF_3)、1-氟乙基(CH_2FCH_2)和2-氟乙基(CH_2CH_2F)。

[0164] 本文所用的术语“环烷基”,例如 C_{3-6} 环烷基,无论是单独的还是形成较大基团例如 C_{1-4} 亚烷基(C_{3-6} 环烷基)或 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基的一部分,是含有指定碳原子数的完全饱和的烃环。 C_{3-6} 环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基,特别是环丙基。任选地,环烷基可以如本文所定义被取代。

[0165] 本文所用的术语“杂环烷基”,例如4-7元杂环烷基,无论是单独的还是形成较大基团例如 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)和 C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基)的一部分,是含有指定碳原子数的完全饱和的烃环,其中至少一个碳原子被杂原子例如N、S或O替代。任选地,杂环烷基可以如本文所定义被取代。

[0166] 4-7元杂环烷基的实例包括包含一个杂原子如包含一个杂原子(例如氮)或包含两个或多个杂原子(如两个杂原子,例如两个氮原子或一个氮原子和一个氧原子)的那些。含有一个氮原子的4-7元杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基和氮杂环庚烷基。含两个氮原子的4-7元杂环烷基的实例包括二氮杂环丁烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、二噁基和二氮杂环庚烷基。

[0167] 4-7元杂环烷基的其它实例包括氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、二氧杂环丁烷基、二硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢吡喃基、硫杂环己基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧杂环己基、二硫杂环己基、三嗪基、三氧杂环己基、三硫杂环己基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。

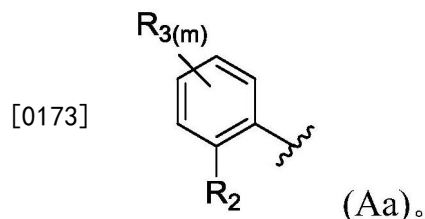
[0168] 本文所用的术语“芳基”,无论是单独的还是形成较大基团如 C_{1-4} 亚烷基(芳基)、 OC_{1-4} 亚烷基(芳基)或 C_{1-4} 亚烷基O(芳基)的一部分,是指苯环。任选地,芳基可以如本文所定义被取代。

[0169] 本文所用的术语“炔基”,例如 C_{3-6} 炔基,无论是单独的还是形成较大基团例如 C_{1-4} 亚烷基O(C_{3-6} 炔基)的一部分,是具有至少一个碳-碳三键的直链或支链二价烃链。 C_{3-6} 炔基的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0170] C_{1-4} 亚烷基(芳基)的实例是 CH_2Ph ,其中Ph表示苯基。 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基的实例包括 CH_2OMe 、 CH_2OEt 和 CH_2OPr 。 C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} -环烷基的实例包括 CH_2OC_3 -环烷基和 CH_2OC_4 -环烷基,例如 CH_2O -环丙基或 CH_2O -环丁基。 C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基)的实例包括 CH_2 (4元杂环烷基),例如 CH_2 -氮杂环丁烷基、 CH_2CH_2 -氮杂环丁烷基。 C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基)的实例包括 C_{1-4} 烷基 OC_4 杂环烷基,如 CH_2O -氮杂环丁烷基。 C_{1-4} 亚烷基O(C_{3-6} 炔基)的实例是 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ 。

[0171] 在以下实施方案和优选方案中,当式(I)中的取代基被表示为任选被取代时,所述任选的取代基可以与可用的碳原子相连,所述可用的碳原子是指与氢原子相连的碳原子,即C-H基团,或者所述任选的取代基可以与可用的氮原子相连,所述可用的氮原子是指与氢原子相连的氮原子,即N-H基团。任选的取代基取代与碳原子连接的氢原子或与氮原子连接的氢原子。

[0172] 在一个实施方案中,A是基团(Aa):



[0174] 在一个实施方案中, R_2 是 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、丙基或丁基,尤其是甲基; C_{1-4} 亚烷基(芳基),例如苄基; C_{1-4} 亚烷基(OH),例如 CH_2OH ; C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基,例如 CH_2OMe 、 CH_2OEt 或 CH_2OPr ,尤其是 CH_2OMe ; C_{1-4} 亚烷基 OC_{3-6} 环烷基,例如 CH_2O-C_3 环烷基或 CH_2O-C_4 环烷基,例如 CH_2O -环丙基或 CH_2O -环丁基; C_{1-4} 亚烷基O(芳基),例如 CH_2OPh ; C_{1-4} 亚烷基(4-7元杂环烷基),例如 CH_2 (4-元杂环烷基),例如 CH_2 -氮杂环丁烷基或 CH_2CH_2 (4-元杂环烷基),例如 CH_2CH_2 -氮杂环丁烷基; C_{1-4} 亚烷基O(4-7元杂环烷基),例如 C_{1-4} 烷基 OC_4 杂环烷基,尤其是 CH_2O -氮杂环丁烷基;或 C_{1-4} 亚烷基O(C_{3-6} 炔基),例如 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ 。适宜地, R_2 是甲基、 CH_2OH 或 CH_2OMe ,特别是甲基。

[0175] R_2 中存在的芳基、杂环烷基和环烷基可以任选地被最多3个取代基、例如1、2或3个取代基、例如1或2个取代基、例如1个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基,例如甲基; C_{3-6} 环烷基,例如环丙基; C_{1-4} 烷氧基,例如 OMe ; C_{1-4} 卤代烷基,例如 CF_3 ; 卤代,例如氯或氟; CN ; OH ; $NR_{2a}R_{2b}$; SO_2R_{2c} ; 和 $NHSO_2R_{2c}$ 。适宜地, R_2 中存在的所述芳基、杂环烷基和环烷基可以任选地被最多3个取代基、例如1、2或3个取代基、例如1或2个取代基、例如1个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基,例如甲基; C_{3-6} 环烷基,例如环丙基; C_{1-4} 烷氧基,例如 OMe ; C_{1-4} 卤代烷基,例如 CF_3 ; 卤代,例如氯或氟; 和 CN 。适宜地, R_2 中存在的所述芳基、杂环烷基和环烷基可以任选地被最多3个取代基、例如1、2或3个取代基、例如1或2个取代基、例如1个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 OH ; $NR_{2a}R_{2b}$; SO_2R_{2c} ; 和 $NHSO_2R_{2c}$ 。

[0176] 在一个实施方案中, R_{2a} 是H。在第二个实施方案中, R_{2a} 是 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基或丙基,尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{2a} 是H或甲基。

[0177] 在一个实施方案中, R_{2b} 是H。在第二个实施方案中, R_{2b} 是 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基或丙基,尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{2b} 是 C_{3-6} 环烷基,例如环丙基、环丁基和环戊基,尤其是环丙基。在第四个实施方案中, R_{2b} 是 C_{1-4} 烷氧基,例如 OMe 或 OEt ,尤其是 OMe 。在第五个实施方案中, R_{2b} 是 C_{1-4} 卤代烷基,例如 CF_3 。在第六个实施方案中, R_{2b} 是芳基,例如苯基。在第七个实施方案中, R_{2b} 是4-7元杂环烷基,例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第八个实施方案中, R_{2b} 是H或甲基。

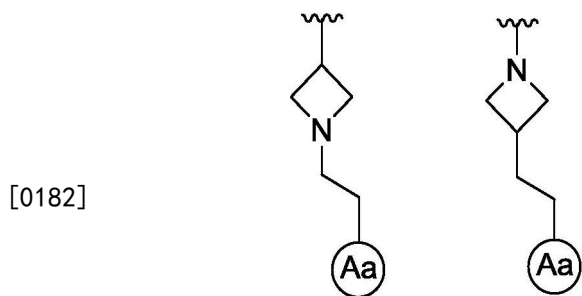
[0178] 在一个实施方案中, R_{2c} 是 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基或丙基,尤其是甲基。在第二个实施方案中, R_{2c} 是 C_{3-6} 环烷基,例如环丙基、环丁基和环戊基,尤其是环丙基。在第三个实施方案中, R_{2c} 是 C_{1-4} 烷氧基,例如 OMe 或 OEt ,尤其是 OMe 。在第四个实施方案中, R_{2c} 是 C_{1-4} 卤代烷

基,例如 CF_3 。在第五个实施方案中, R_{2c} 是芳基,例如苯基。在第六个实施方案中, R_{2c} 是4-7元杂环烷基,例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第七个实施方案中, R_{2c} 是甲基。

[0179] 适宜地,所述芳基被1、2或3个取代基,例如1或2个取代基,例如1个取代基取代,所述取代基各自独立地选自甲基、氯和氟。在一个实施方案中,芳基是未取代的。

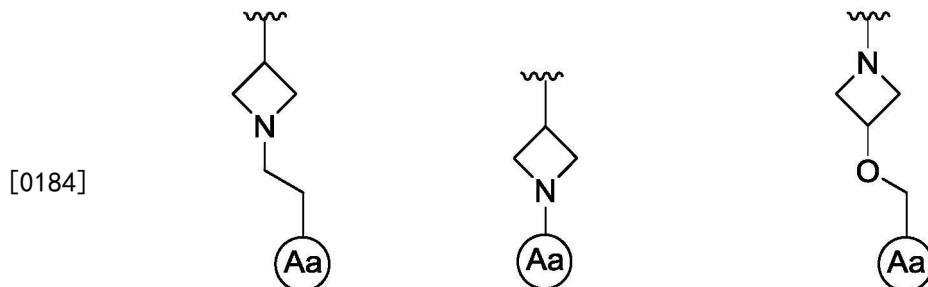
[0180] 适宜地,所述杂环烷基被1、2或3个取代基,例如1或2个取代基,例如1个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ (特别是作为氮原子上的取代基) 和氟 (特别是作为碳原子上的取代基)。在一个实施方案中,杂环烷基是未取代的。

[0181] 适宜地,当杂环烷基是氮杂环丁烷基时,氮原子位于相对于与 R_2 基团其余部分的连接点的1位或3位 (即1-氮杂环丁烷基或3-氮杂环丁烷基),例如:



1-氮杂环丁烷基 或 3-氮杂环丁烷基。

[0183] 适宜地,当 R_2 是 C_{1-4} 亚烷基 (4-7元杂环烷基)、例如 CH_2 -氮杂环丁烷基或 CH_2CH_2 -氮杂环丁烷基时,所述氮杂环丁烷基是1-氮杂环丁烷基。适宜地,当 R_2 是 C_{1-4} 亚烷基O (4-7元杂环烷基)、例如 CH_2O -氮杂环丁烷基时,所述氮杂环丁烷基是3-氮杂环丁烷基。例如:



1-氮杂环丁烷基 1、1-氮杂环丁烷基 或 3-氮杂环丁烷基。

[0185] 适宜地,当杂环烷基含有一个或多个氮原子时,根据化合价的需要,氮原子可以连接至氢原子以形成NH基团。或者,氮原子可以被取代 (例如一个氮原子被取代), 例如被 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基如 $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 亚烷基 (芳基) 如 $\text{C}(\text{O})\text{OBz}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 亚烷基 (芳基) 如 $\text{C}(\text{O})\text{NHBz}$ 、Fmoc基团、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 卤代烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 卤代烷基取代。适宜地,当杂环烷基含有一个或多个S原子时,S原子被一个或两个氧原子取代 (例如一个S原子被取代) (即 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$)。或者,杂环烷基环中的任何硫原子是未取代的。

[0186] 当一个或多个 (例如一个) 氮原子被 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基如 $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 亚烷基 (芳基) 如 $\text{C}(\text{O})\text{OBz}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 亚烷基 (芳基) 如 $\text{C}(\text{O})\text{NHBz}$ 、Fmoc基团、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 卤代烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 卤代烷基取代时,除了以上关于杂环烷基所述的任选取代基之外,还可以存在这

些取代基。氮原子上的取代基可以称为保护基或起到保护基的作用,其可以通过本领域技术人员已知的方法添加和去除。

[0187] 适宜地,所述环烷基被1、2或3个 C_{1-4} 烷基取代基,例如1或2个,例如1个 C_{1-4} 烷基取代基,例如甲基、乙基和丙基,尤其是甲基取代。在一个实施方案中,环烷基是未取代的。

[0188] 适宜地,除非 R_2 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基 OC_{1-4} 烷基,否则m是0。更适宜地,除非 R_2 是H、甲基或 CH_2OMe ,否则m是0。

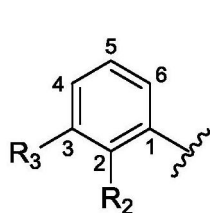
[0189] 在一个实施方案中,当存在时,各 R_3 彼此独立地是氟或甲基、特别是氟。

[0190] 在一个实施方案中,m是1或2。

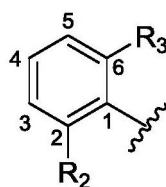
[0191] 在一个优选的实施方案中,m是1并且 R_3 在3位。在另一个优选的实施方案中,m是1并且 R_3 在6位。在另一个优选的实施方案中,m是2,一个 R_3 在3位并且另一个 R_3 在6位。在一个实施方案中,m是3,一个 R_3 在3位,一个 R_3 在4位并且一个 R_3 在6位。在一个实施方案中,m是3,一个 R_3 在3位,一个 R_3 在5位并且一个 R_3 在6位。

[0192] 适宜地,当 R_2 是甲基、m是1并且 R_3 是氯时, R_3 不在5位。适宜地,当 R_2 是甲基、m是1并且 R_3 是氯时, R_3 在3位、4位或6位。适宜地,当 R_2 是H、m是1并且 R_3 是 C_{1-4} 烷基时, R_3 不在3位或5位。适宜地,当 R_2 是H、m是1并且 R_3 是 C_{1-4} 烷基时, R_3 在4位或6位。适宜地,当m是2时,两个 R_3 基团不在3位和5位。适宜地,当m是2时,两个 R_3 在4位和6位。

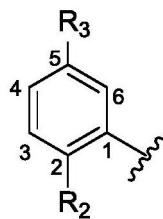
[0193] 所提到的取代基的位置是相对于与酰胺部分的连接位置而言的,例如:



2,3-二取代的

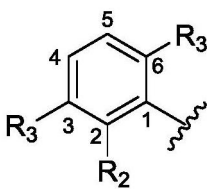


2,6-二取代的

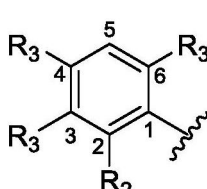


2,5-二取代的

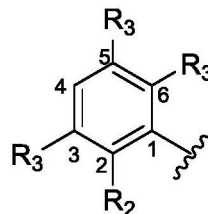
[0194]



2,3,6-三取代的



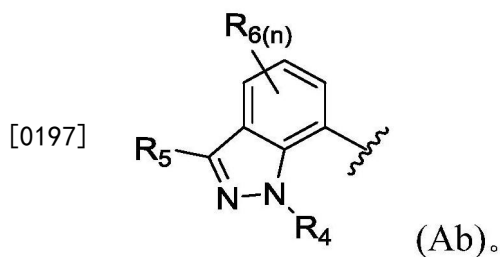
2,3,4,6-四取代的



2,3,5,6-四取代的

[0195] 适宜取代基的例子包括3-氟-2-甲基;3-氟-2- CH_2OCH_3 ;3-氯-2-甲基;4,5-二氟-2-甲基;5-氯-2-异丙基;5-氟-2-甲基;2-异丙基-6-甲基;2,6-二甲基;2-甲基;2-异丙基;4-氟-3-甲基;3-氟-4-甲基;3,4-二氟-2,6-二甲基;3,5-二氟-2,6-二甲基;和3-氟-2,6-二甲基。在一个实施方案中,各 R_3 是相同的。在一个实施方案中,各 R_3 是不同的。

[0196] 在一个实施方案中,A是基团(Ab):



[0198] 在一个实施方案中, R_4 是H。在第二个实施方案中, R_4 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。在第三个实施方案中, R_4 是 C_{1-4} 亚烷基(芳基), 例如苄基。在一个优选的实施方案中, R_4 是H、甲基或苄基, 特别是甲基或苄基。适宜地, R_4 中存在的芳基被1、2或3个取代基取代, 例如1或2个取代基, 例如1个取代基, 所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基, 例如甲基; C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基; C_{1-4} 烷氧基, 例如OMe; C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 ; 卤代, 例如氯或氟; CN; OH; $NR_{4a}R_{4b}$; SO_2R_{4c} ; 和 $NHSO_2R_{4c}$ 。适宜地, R_4 中存在的芳基被1、2或3个取代基取代, 例如1或2个取代基, 例如1个取代基, 所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基, 例如甲基; C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基; C_{1-4} 烷氧基, 例如OMe; C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 ; 卤代, 例如氯或氟; 和CN。适宜地, 芳基被1、2或3个取代基取代, 例如1或2个取代基, 例如1个取代基, 所述取代基各自独立地选自OH; $NR_{4a}R_{4b}$; SO_2R_{4c} ; 和 $NHSO_2R_{4c}$ 。适宜地, R_4 中存在的芳基被1、2或3个取代基取代, 例如1或2个取代基, 例如1个取代基, 所述取代基各自独立地选自甲基、氯和氟。在一个实施方案中, 芳基被1、2或3个, 例如1或2个, 例如1个甲基取代。在一个实施方案中, 芳基被1、2或3个, 例如1或2个, 例如1个氯取代。在一个实施方案中, 芳基被1、2或3个, 例如1或2个, 例如1个氟取代。适宜地, 所述芳基是未取代的。

[0199] 在一个实施方案中, R_{4a} 是H。在第二个实施方案中, R_{4a} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{4a} 是H或甲基。

[0200] 在一个实施方案中, R_{4b} 是H。在第二个实施方案中, R_{4b} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{4b} 是 C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基、环丁基和环戊基, 尤其是环丙基。在第四个实施方案中, R_{4b} 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如OMe或OEt, 尤其是OMe。在第五个实施方案中, R_{4b} 是 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 。在第六个实施方案中, R_{4b} 是芳基, 例如苯基。在第七个实施方案中, R_{4b} 是4-7元杂环烷基, 例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第八个实施方案中, R_{4b} 是H或甲基。

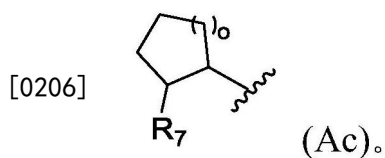
[0201] 在一个实施方案中, R_{4c} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第二个实施方案中, R_{4c} 是 C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基、环丁基和环戊基, 尤其是环丙基。在第三个实施方案中, R_{4c} 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如OMe或OEt, 尤其是OMe。在第四个实施方案中, R_{4c} 是 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 。在第五个实施方案中, R_{4c} 是芳基, 例如苯基。在第六个实施方案中, R_{4c} 是4-7元杂环烷基, 例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第七个实施方案中, R_{4c} 是甲基。

[0202] 在一个实施方案中, R^5 是H。

[0203] 在一个实施方案中, 当存在时, 各 R_6 彼此独立地是氟或甲基。适宜地, n 可以是1、2或3, 例如1或2, 例如1。

[0204] 在一个实施方案中, n 是0。

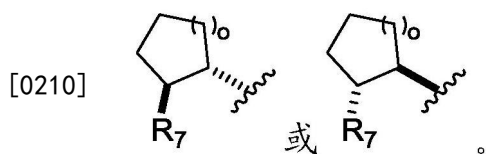
[0205] 在一个实施方案中, 基团A是基团(Ac):



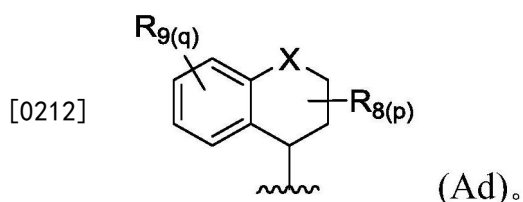
[0207] 在一个实施方案中, R_7 是甲基、 CH_2OH 或 CH_2OMe 。

[0208] 在一个实施方案中, o 是 2。适宜地, 当 o 是 2 时, B 不是基团 (Ba)。

[0209] 适宜地, 相对于将 (Ac) 基团连接至酰胺部分的键, R^7 的立体化学是反式的, 例如具有以下两种立体化学排列之一:



[0211] 在一个实施方案中, A 是基团 (Ad):



[0213] 在一个实施方案中, X 是键或 O 。适宜地, X 是键。或者, X 是 O 。在第二个实施方案中, X 是 CH_2 。

[0214] 在一个实施方案中, R_8 是卤代。在第二个实施方案中, R_8 是 C_{1-4} 烷基。在第三个实施方案中, R_8 是 C_{1-4} 烷氧基。在第四个实施方案中, R_8 是 OH 。

[0215] 在一个实施方案中, 当存在时, 各 R_8 彼此独立地是甲基、 OMe 或氟。在一个实施方案中, 各 R_8 彼此独立地是 OCH_2 -环丙基、 OCH_2 -氧杂环丁烷基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、甲基、 OMe 、 OEt 或氟, 例如 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 OMe 或 OEt , 尤其是 OMe 。在另一个实施方案中, 各 R_8 彼此独立地是 OCH_2 -环丙基、 OCH_2 -氧杂环丁烷基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 或 OEt , 例如 OCH_2 -环丙基、 OCH_2 -氧杂环丁烷基或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。

[0216] 适宜地, R_8 中存在的所述环烷基和杂环烷基各自独立地被 1、2 或 3 个取代基取代, 例如 1 或 2 个取代基, 例如 1 个取代基, 所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基, 例如甲基; C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基; C_{1-4} 烷氧基, 例如 OMe ; C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 ; 卤代, 例如氯或氟; CN ; OH ; $\text{NR}_{8a}\text{R}_{8b}$; SO_2R_{8c} ; 和 $\text{NHSO}_2\text{R}_{8c}$ 。适宜地, R_8 中存在的所述环烷基和杂环烷基各自独立地被 1、2 或 3 个取代基取代, 例如 1 或 2 个取代基, 例如 1 个取代基, 所述取代基各自独立地选自 C_{1-4} 烷基, 例如甲基; C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基; C_{1-4} 烷氧基, 例如 OMe ; C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 ; 卤代, 例如氯或氟; 和 CN 。适宜地, R_8 中存在的所述环烷基和杂环烷基各自独立地被 1、2 或 3 个取代基取代, 例如 1 或 2 个取代基, 例如 1 个取代基, 所述取代基各自独立地选自 OH ; $\text{NR}_{8a}\text{R}_{8b}$; SO_2R_{8c} ; 和 $\text{NHSO}_2\text{R}_{8c}$ 。

[0217] 在一个实施方案中, R_{8a} 是 H 。在第二个实施方案中, R_{8a} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{8a} 是 H 或甲基。

[0218] 在一个实施方案中, R_{8b} 是 H 。在第二个实施方案中, R_{8b} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{8b} 是 C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基、环丁基和环戊基, 尤其是环丙基。在第四个实施方案中, R_{8b} 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如 OMe 或 OEt , 尤其是 OMe 。在第五个

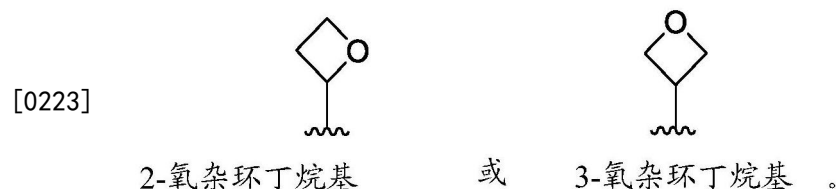
实施方案中, R_{8b} 是 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 。在第六个实施方案中, R_{8b} 是芳基, 例如苯基。在第七个实施方案中, R_{8b} 是 4-7 元杂环烷基, 例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第八个实施方案中, R_{8b} 是 H 或甲基。

[0219] 在一个实施方案中, R_{8c} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第二个实施方案中, R_{8c} 是 C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基、环丁基和环戊基, 尤其是环丙基。在第三个实施方案中, R_{8c} 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如 OMe 或 OEt, 尤其是 OMe。在第四个实施方案中, R_{8c} 是 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 。在第五个实施方案中, R_{8c} 是芳基, 例如苯基。在第六个实施方案中, R_{8c} 是 4-7 元杂环烷基, 例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第七个实施方案中, R_{8c} 是甲基。

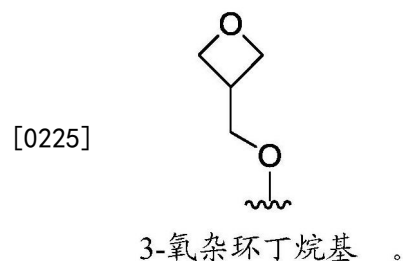
[0220] 适宜地, R_8 中存在的所述环烷基 (例如环丙基) 被 1、2 或 3 个取代基取代, 例如 1 或 2 个取代基, 例如 1 个取代基, 所述取代基各自独立地选自氟和 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基和丙基, 尤其是甲基。在一个实施方案中, 环烷基是未取代的。

[0221] 适宜地, R_8 中存在的所述杂环烷基 (例如氧杂环丁烷基) 被 1、2 或 3 个取代基取代, 例如 1 或 2 个取代基, 例如 1 个取代基, 所述取代基各自独立地选自氟和 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基和丙基, 尤其是甲基。在一个实施方案中, 杂环烷基是未取代的。

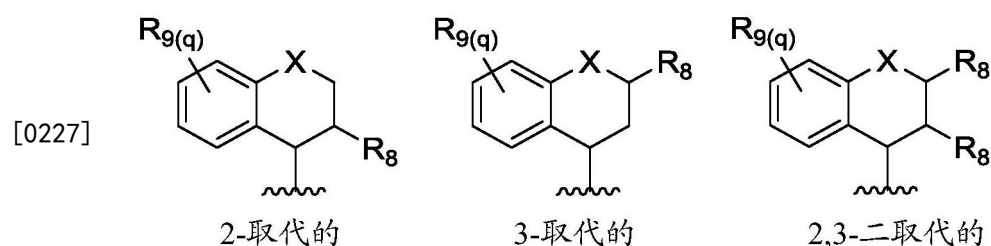
[0222] 适宜地, 当杂环烷基是氧杂环丁烷基时, 氧原子位于相对于与 R_8 基团其余部分的连接点的 2 位或 3 位 (即 2-氧杂环丁烷基或 3-氧杂环丁烷基), 例如:



[0224] 适宜地, 当 R_8 是 OC_{1-4} 亚烷基 (4-7 元杂环烷基)、例如 OCH_2 -氧杂环丁烷基时, 氧杂环丁烷基是 3-氧杂环丁烷基, 例如:



[0226] 当 p 是 1 或 2 时, R_8 可以位于 2- 和/或 3 位。在一个实施方案中, p 是 1 并且 R_8 在 2 位。在第二个实施方案中, p 是 1 并且 R_8 在 3 位。在第三个实施方案中, p 是 2, 一个 R_8 在 2 位并且一个 R_8 在 3 位。例如:

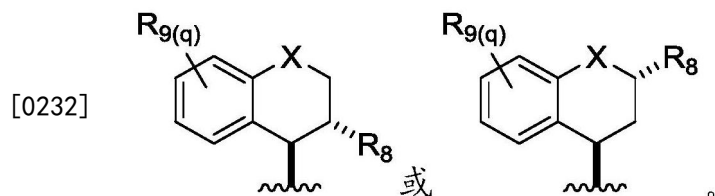


[0228] 适宜的 R_8 取代基的例子包括 2-甲基、2-甲氧基、2-乙氧基、2- OCH_2CH_2F 、2- OCH_2 -环丙基和 2- OCH_2 -氧杂环丁烷基, 例如 2-甲基和 2-甲氧基。

[0229] 在一个实施方案中, p 是 0 或 1。

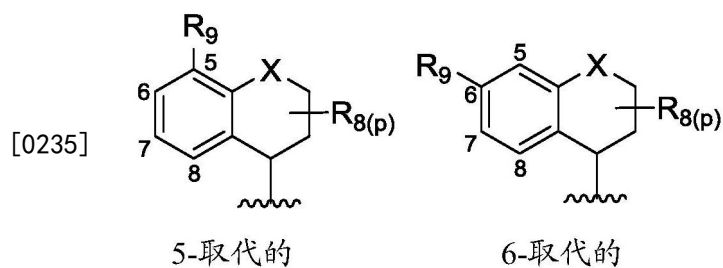
[0230] 适宜地, 当 X 是 0 时, p 是 1 或 2。适宜地, 当 X 是键并且基团 B 是 (Ba) 时, Y 是 $C(R_{11})(R_{12})$, R_{11} 和 R_{12} 均是 H , 并且 p 是 1 或 2。适宜地, 当 X 是 CH_2 时, B 不是 (Ba)。

[0231] 适宜地, 当 X 是键并且 p 是 0 时, 化合物具有 (R) 立体化学构型。适宜地, 当 X 如上所定义并且 p 是 1 时, 相对于将 (Ad) 基团连接至酰胺取代基的键, R^8 的立体化学是反式的, 例如具有以下立体化学排列之一:

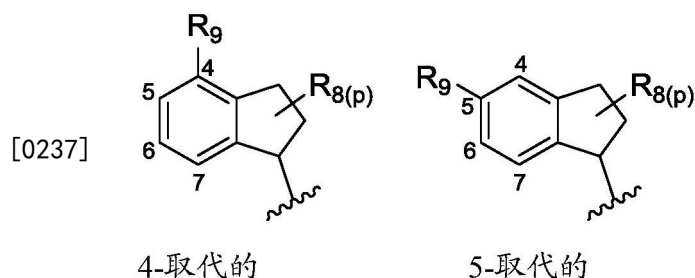


[0233] 在一个实施方案中, 当存在时, 各 R_9 彼此独立地是氟。

[0234] 适宜地, 当 q 是 1、2、3 或 4 时, R_9 可以在 5-、6-、7- 和/或 8 位。在一个实施方案中, q 是 1 并且 R_9 在 5 位。在第二个实施方案中, q 是 1 并且 R_9 在 6 位。例如:



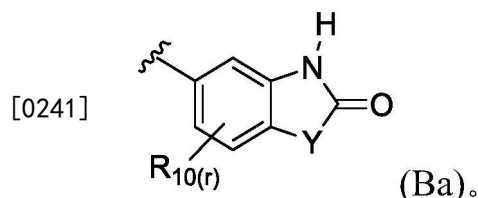
[0236] 在其中 X 是键的实施方案中, 应理解取代基位置编号将随着双环系统中的原子总数而相应地改变, 例如:



[0238] 当 X 是键时, R_9 取代基的适宜例子是 4-氟和 5-氟。

[0239] 在一个实施方案中, q 是 1 或 2。

[0240] 在一个实施方案中, 基团 B 是 (Ba) :



[0242] 当 Y 是 $C(R_{11})(R_{12})$ 时, 在一个实施方案中, R_{11} 是 H 。在第二个实施方案中, R_{11} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。

[0243] 当 Y 是 $C(R_{11})(R_{12})$ 时, 在一个实施方案中, R_{12} 是 H 。在第二个实施方案中, R_{12} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。

[0244] 在一个优选的实施方案中,当Y是C(R₁₁)(R₁₂)时,R₁₁是H或甲基并且R₁₂是H。在第二个优选的实施方案中,R₁₁和R₁₂均是H。在第三个实施方案中,R₁₁和R₁₂与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。适宜地,所述环丙基环被1、2或3个C₁₋₄烷基取代基,例如1或2个,例如1个C₁₋₄烷基取代基,例如甲基取代。在一个实施方案中,环丙基环是未取代的。

[0245] 适宜地,当Y是C(R₁₁)(R₁₂)、R₁₁是甲基并且R₁₂是H时,A不是基团(Aa)。

[0246] 在一个实施方案中,Y是N(R₁₃)。适宜地,R₁₃是C₁₋₄烷基,例如甲基、乙基、丙基或丁基,尤其是甲基。在第二个实施方案中,R₁₃是C₃₋₆环烷基,例如环丙基。适宜地,R₁₃中存在的所述C₃₋₆环烷基例如环丙基环被1、2或3个,例如1或2个,例如1个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤代、CN、OH、NR_{13a}R_{13b}、SO₂R_{13c}和NHSO₂R_{13c}。适宜地,R₁₃中存在的所述C₃₋₆环烷基例如环丙基环被1、2或3个,例如1或2个,例如1个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤代和CN。适宜地,R₁₃中存在的所述C₃₋₆环烷基例如环丙基环被1、2或3个,例如1或2个,例如1个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、NR_{13a}R_{13b}、SO₂R_{13c}和NHSO₂R_{13c}。适宜地,所述C₃₋₆环烷基例如环丙基环被1、2或3个C₁₋₄烷基取代基,例如1或2个,例如1个C₁₋₄烷基取代基,例如甲基取代。在一个实施方案中,C₃₋₆环烷基例如环丙基环是未取代的。

[0247] 在一个实施方案中,R_{13a}是H。在第二个实施方案中,R_{13a}是C₁₋₄烷基,例如甲基、乙基或丙基,尤其是甲基。在第三个实施方案中,R_{13a}是H或甲基。

[0248] 在一个实施方案中,R_{13b}是H。在第二个实施方案中,R_{13b}是C₁₋₄烷基,例如甲基、乙基或丙基,尤其是甲基。在第三个实施方案中,R_{13b}是C₃₋₆环烷基,例如环丙基、环丁基和环戊基,尤其是环丙基。在第四个实施方案中,R_{13b}是C₁₋₄烷氧基,例如OMe或OEt,尤其是OMe。在第五个实施方案中,R_{13b}是C₁₋₄卤代烷基,例如CF₃。在第六个实施方案中,R_{13b}是芳基,例如苯基。在第七个实施方案中,R_{13b}是4-7元杂环烷基,例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第八个实施方案中,R_{13b}是H或甲基。

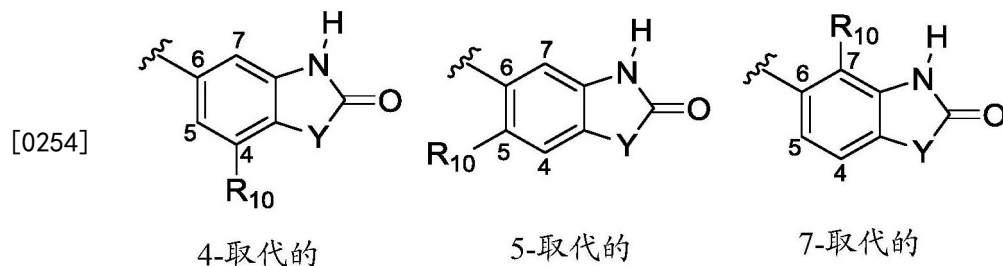
[0249] 在一个实施方案中,R_{13c}是C₁₋₄烷基,例如甲基、乙基或丙基,尤其是甲基。在第二个实施方案中,R_{13c}是C₃₋₆环烷基,例如环丙基、环丁基和环戊基,尤其是环丙基。在第三个实施方案中,R_{13c}是C₁₋₄烷氧基,例如OMe或OEt,尤其是OMe。在第四个实施方案中,R_{13c}是C₁₋₄卤代烷基,例如CF₃。在第五个实施方案中,R_{13c}是芳基,例如苯基。在第六个实施方案中,R_{13c}是4-7元杂环烷基,例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第七个实施方案中,R_{13c}是H或甲基。

[0250] 在一个实施方案中,Y是O或S。

[0251] 在一个实施方案中,当存在时,各R₁₀彼此独立地是氟、氯或甲基。

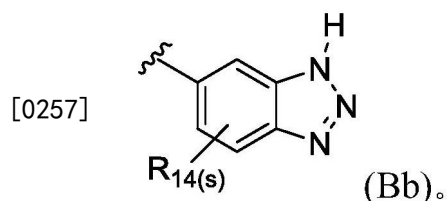
[0252] 在一个实施方案中,r是0或1,尤其是0。

[0253] 当r是1、2或3时,R₁₀可以在7位、5位和/或4位。在一个实施方案中,r是1并且R₁₀在7位。在第二个实施方案中,r是1并且R₁₀在5位。在一个实施方案中,r是1并且R₁₀在4位。例如:



[0255] 适宜 R_{10} 取代基的实例包括4-氟和7-氟。

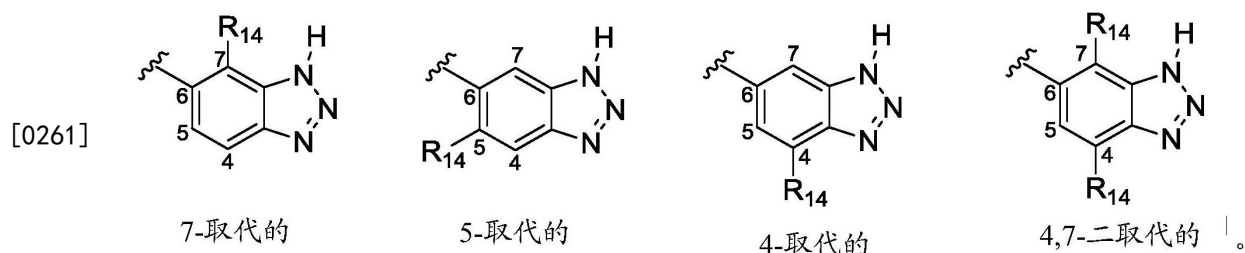
[0256] 在一个实施方案中,基团B是(Bb):



[0258] 在一个实施方案中,当存在时,各 R_{14} 彼此独立地是氟或甲基。

[0259] 在一个实施方案中,s是0或1,尤其是0。

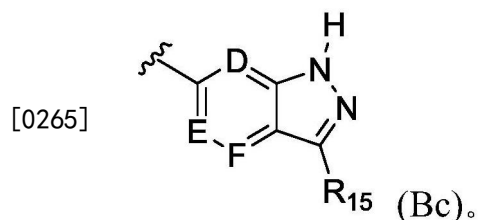
[0260] 适宜地,当s是1、2或3时, R_{14} 可以在7位、5位和/或4位。在一个实施方案中,s是1并且 R_{14} 在5位。在第二个实施方案中,s是2,一个 R_{14} 在7位并且一个 R_{14} 在4位,例如:



[0262] 适宜地, R_{14} 不在7位。适宜地, R_{14} 不在4位。

[0263] 适宜 R_{14} 取代基的实例是5-氟。

[0264] 在一个实施方案中,基团B是(Bc):



[0266] R_{15} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代或CN;其中所述的环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 SO_2R^{15c} 和 $NHSO_2R^{15c}$ 的取代基取代。

[0267] 在一个实施方案中, R_{15} 是甲基、乙基、环丙基、 CF_3 或CN,例如甲基或CN,尤其是甲基。在第二个实施方案中, R_{15} 是甲基、乙基、环丙基、 CF_3 、CN、OMe、氯或氟,例如甲基、CN、氯或氟,尤其是氯或氟。在第三个实施方案中, R_{15} 是OMe、氯或氟。在第四个实施方案中, R_{15} 是甲基、CN、氯或氟。

[0268] 适宜地, R_{15} 中存在的所述 C_{3-6} 环烷基例如环丙基环被1、2或3个,例如1或2个,例如1个取代基取代,所述取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代、CN、OH、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 SO_2R^{15c} 和 $NHSO_2R^{15c}$ 。适宜地, R_{15} 中存在的所述 C_{3-6} 环烷基例如环丙基环被1、2或3个,例如1或2个,例如1个取代基取代,所述取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代和CN。适宜地, R_{15} 中存在的所述 C_{3-6} 环烷基例如环丙基环被1、2或3个,例如1或2个,例如1个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 SO_2R^{15c} 和 $NHSO_2R^{15c}$ 。适宜地,所述 C_{3-6} 环烷基例如环丙基环被1、2或3个 C_{1-4} 烷基取代基,例如1或2个,例如1个 C_{1-4} 烷基取代基,例如甲基取代。在一个实施方案中, C_{3-6} 环烷基例如环丙基环是

未取代的。

[0269] 在一个实施方案中, R_{15a} 是H。在第二个实施方案中, R_{15a} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{15a} 是H或甲基。

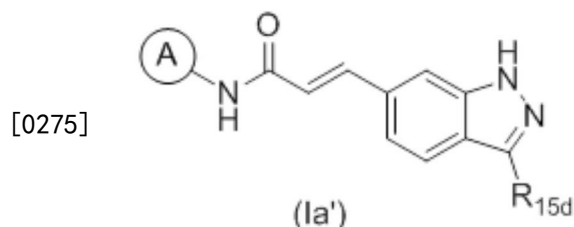
[0270] 在一个实施方案中, R_{15b} 是H。在第二个实施方案中, R_{15b} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第三个实施方案中, R_{15b} 是 C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基、环丁基和环戊基, 尤其是环丙基。在第四个实施方案中, R_{15b} 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如OMe或OEt, 尤其是OMe。在第五个实施方案中, R_{15b} 是 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 。在第六个实施方案中, R_{15b} 是芳基, 例如苯基。在第七个实施方案中, R_{15b} 是4-7元杂环烷基, 例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第八个实施方案中, R_{15b} 是H或甲基。

[0271] 在一个实施方案中, R_{15c} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基或丙基, 尤其是甲基。在第二个实施方案中, R_{15c} 是 C_{3-6} 环烷基, 例如环丙基、环丁基和环戊基, 尤其是环丙基。在第三个实施方案中, R_{15c} 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如OMe或OEt, 尤其是OMe。在第四个实施方案中, R_{15c} 是 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 CF_3 。在第五个实施方案中, R_{15c} 是芳基, 例如苯基。在第六个实施方案中, R_{15c} 是4-7元杂环烷基, 例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。在第七个实施方案中, R_{15c} 是甲基。

[0272] 在一个实施方案中, D、E和F是C(R_{16})。在第二个实施方案中, D是N并且E和F是C(R_{16})。在第三个实施方案中, E是N并且D和F是C(R_{16})。在第四个实施方案中, F是N并且D和E是C(R_{16})。

[0273] 在一个实施方案中, R_{16} 是H。在第二个实施方案中, R_{16} 是卤代, 例如氟或氯, 尤其是氯。在第三个实施方案中, R_{16} 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。适宜地, 各 R_{16} 彼此独立地是H、氟、氯或甲基。

[0274] 在本发明的一个优选实施方案中, 本发明的化合物具有式(Ia'):

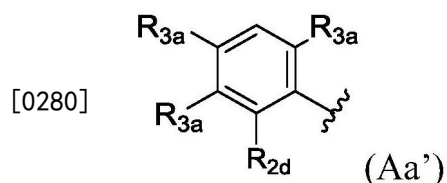


[0276] 其中:

[0277] A是基团(Aa')、基团(Ab')、基团(Ad')或基团(Ad'');

[0278] R_{15d} 是甲基、乙基、环丙基、CN、 CF_3 、OMe、氯或氟;

[0279] 其中基团(Aa')是:



[0281] 其中:

[0282] R_{2d} 是H、甲基或 CH_2OMe ;

[0283] 各 R_{3a} 彼此独立地是H、氟或甲基; 并且

[0284] 其中基团(Ab')是:

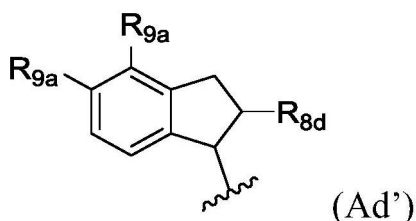
[0285]



[0286] 其中：

[0287] R_{4d} 是甲基；[0288] 其中基团 (Ad') 是：

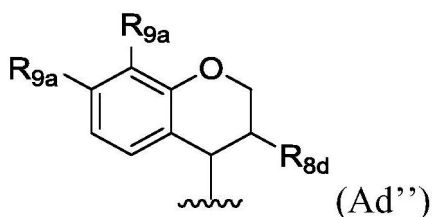
[0289]



[0290] 其中：

[0291] R_{8d} 是 H、甲基、 OCH_2 -环丙基、 OCH_2 -氧杂环丁烷基、 OCH_2CH_2F 、OMe 或 OEt；[0292] 各 R_{9a} 彼此独立地是 H 或氟；[0293] 其中基团 (Ad'') 是：

[0294]



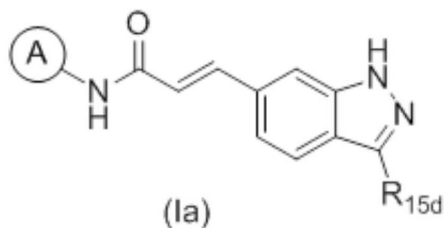
[0295] 其中：

[0296] R_{8d} 是甲基；并且[0297] 各 R_{9a} 彼此独立地是 H 或氟；

[0298] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0299] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物具有式 (Ia)：

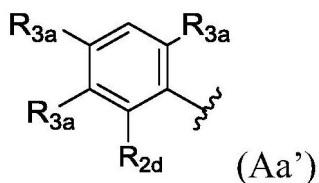
[0300]



[0301] 其中：

[0302] A 是基团 (Aa')、基团 (Ab') 或基团 (Ad')[0303] 其中基团 (Aa') 是：

[0304]



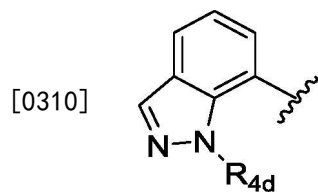
[0305] 其中：

[0306] R_{2d} 是 H、甲基或 CH_2OMe ；

[0307] 各 R_{3a} 彼此独立地是 H、氟或甲基；并且

[0308] R_{15d} 是甲基或 CN；

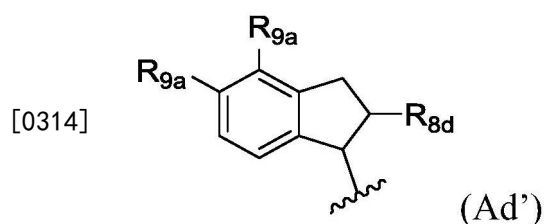
[0309] 其中基团 (Ab') 是：



[0311] 其中：

[0312] R_{4d} 是甲基；

[0313] 其中基团 (Ad') 是：



[0315] 其中：

[0316] R_{8d} 是 H 或甲基；并且

[0317] 各 R_{9a} 彼此独立地是 H 或氟；

[0318] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0319] 在一个优选的实施方案中，A 是基团 (Aa) 并且 B 是基团 (Ba)。在第二个优选的实施方案中，A 是基团 (Aa) 并且 B 是基团 (Bb)。在第三个优选的实施方案中，A 是基团 (Ad) 并且 B 是基团 (Bc)。

[0320] 在一个实施方案中，式 (I) 化合物选自：

[0321] (E) -3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺；

[0322] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺；

[0323] (E) -3-(3,3-二甲基-2-氧代吡啶-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺；

[0324] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-6'-基)丙烯酰胺；

[0325] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(7-氟-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺；

[0326] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺；

[0327] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺；

[0328] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺；

[0329] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺；

[0330] (E) -N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺；

[0331] (E) -N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺；

- [0332] (E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-N-(邻甲基苯基)丙烯酰胺;
- [0333] (E)-N-(2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0334] (E)-N-(2-异丙基-6-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0335] (E)-N-(5-氯-2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0336] (E)-N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0337] (E)-N-(5-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0338] (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(4-氟-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0339] (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0340] (E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0341] (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0342] (E)-3-(1-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;
- [0343] (E)-3-(1-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;
- [0344] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0345] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0346] (E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺;
- [0347] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0348] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0349] (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0350] (E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0351] (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0352] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0353] (E)-3-(3-环丙基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺;
- [0354] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(4-氟-3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0355] (E)-N-(3,5-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0356] (E)-N-(3,4-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0357] (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0358] (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺;
- [0359] (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)丙烯酰胺;
- [0360] (E)-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0361] (E)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺;

- [0362] (E)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0363] 外消旋-(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((1R,2R)-2-甲基环己基)丙烯酰胺;
- [0364] (E)-3-(3-氰基-1H-吡啶-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;
- [0365] (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0366] (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0367] (Z)-2-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0368] (E)-N-(3-氯-2-甲基苯基)-N-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0369] (E)-N-(2-甲基环戊基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0370] (E)-N-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0371] (E)-3-(3-氰基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺;
- [0372] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;
- [0373] (E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0374] (E)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0375] (R,E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0376] (E)-N-(色满-4-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;
- [0377] (E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)-N-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙烯酰胺;
- [0378] (E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0379] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0380] (E)-N-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0381] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(7-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0382] (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺;
- [0383] (E)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺;
和
- [0384] (E)-N-(2-甲基环己基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺;
- [0385] 或其任何一种的药学上可接受的盐和/或溶剂化物。
- [0386] 在一个实施方案中,式(I)化合物选自:
- [0387] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;
- [0388] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3R,4S)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;
- [0389] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3S,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;
- [0390] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3R,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;
- [0391] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3S,4S)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺;
- [0392] (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-

二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

[0393] (E)-N-((1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

[0394] (E)-N-((1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

[0395] (E)-N-((1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺;

[0396] (E)-3-(3-环丙基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

[0397] (E)-3-(3-甲氧基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

[0398] (E)-3-(3-氯-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

[0399] (E)-3-(3-氟-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;和

[0400] (E)-3-(3-氰基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺;

[0401] 或其任何一种的药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0402] 式(I)化合物的定义包括所述化合物的所有互变异构体。

[0403] 本发明的化合物可以以其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的形式提供。特别地,式(I)化合物可以以药学上可接受的盐和/或溶剂化物,例如药学上可接受的盐的形式提供。

[0404] 应当理解,对于在药物中的应用,式(I)化合物的盐应当是药学上可接受的。式(I)化合物的非药学上可接受的盐可以用于其它情况,例如在式(I)化合物的制备过程中。合适的药学上可接受的盐对于本领域技术人员是显而易见的。药学上可接受的盐包括Berge等(1977)描述的那些。这些药学上可接受的盐包括酸和碱加成盐。药学上可接受的酸加成盐可以与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸,和有机酸例如琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或萘磺酸形成。其它盐,例如草酸盐或甲酸盐,可以用于例如分离式(I)化合物,并且包括在本发明的范围内。

[0405] 某些式(I)化合物可以与一或多当量的酸或碱形成酸或碱加成盐。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。

[0406] 式(I)化合物可以以结晶或非结晶形式制备,并且如果是结晶的,可以任选地溶剂化,例如作为水合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂化物(例如水合物)以及含有可变量的溶剂(例如水)的化合物。

[0407] 应当理解,本发明包括式(I)的所有异构体及其药学上可接受的衍生物,包括所有几何、互变和光学形式,及其混合物(例如外消旋混合物)。当式(I)化合物中存在另外的手性中心时,本发明在其范围内包括所有可能的非对映异构体,包括其混合物。不同的异构体形式可以通过常规方法彼此分离或拆分,或者任何给定的异构体可以通过常规合成方法或通过立体特异性或非对称合成获得。

[0408] 本公开包括本文提供的本发明化合物的所有同位素形式,无论是(i)其中给定原子序数的所有原子具有在自然界中占主导地位的质量数(或质量数的混合)的形式(本文称为“天然同位素形式”)或(ii)其中一个或多个原子被具有相同原子序数但质量数不同于在自然界中占主导地位的原子的质量数的原子替代的形式(本文称为“非天然变体同位素形式”)。应理解,原子可以作为质量数的混合物天然存在。术语“非天然变体同位素形式”还包括其中具有自然界中较不常见的质量数的给定原子序数的原子(本文中称为“不常见的同位素”)的比例相对于天然存在的同位素比例增加,例如达到按该原子序数的原子数目计>20%、>50%、>75%、>90%、>95%或>99%的水平的实施方案(后一实施方案称为“同位素富集变体形式”)。术语“非天然变体同位素形式”还包括其中不常见的同位素的比例相对于天然存在的同位素比例减少的实施方案。同位素形式可包括放射性形式(即,它们掺入了放射性同位素)和非放射性形式。放射性形式通常是同位素富集的变体形式。

[0409] 因此,化合物的非天然变体同位素形式可在一个或多个原子中含有一种或多种人工或不常见的同位素,例如氘(^2H 或D)、碳-11(^{11}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-15(^{15}N)、氧-15(^{15}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、磷-32(^{32}P)、硫-35(^{35}S)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、氟-18(^{18}F)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I),或者可在一个或多个原子中含有与自然界中占主导地位的比例相比增加比例的所述同位素。

[0410] 包含放射性同位素的非天然变体同位素形式可例如用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C),鉴于它们易于掺入和现成的检测手段,特别适用于此目的。掺入氚即 ^2H 或D的非天然变体同位素形式可提供某些由于更大的代谢稳定性而产生的治疗优点,例如体内半衰期增加或剂量要求降低,因此在一些情况下可能是优选的。此外,可制备掺入发射正电子的同位素如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 的非天然变体同位素形式,并可用于正电子发射拓扑学(PET)研究以检查底物受体占据。

[0411] 在一个实施方案中,本发明的化合物以天然同位素形式提供。

[0412] 在一个实施方案中,本发明的化合物以非天然变体同位素形式提供。在一个具体实施方案中,非天然变体同位素形式是其中掺入氘(即 ^2H 或D)的形式,其中氢在本发明化合物的一个或多个原子中的化学结构中指定。在一个实施方案中,本发明化合物的原子为非放射性的同位素形式。在一个实施方案中,本发明化合物的一个或多个原子是放射性的同位素形式。合适的放射性同位素是稳定的同位素。适宜地,非天然变体同位素形式是药学上可接受的形式。

[0413] 在一个实施方案中,提供本发明的化合物,其中所述化合物的单个原子以非天然变体同位素形式存在。在另一个实施方案中,提供本发明的化合物,其中两个或更多个原子以非天然变体同位素形式存在。

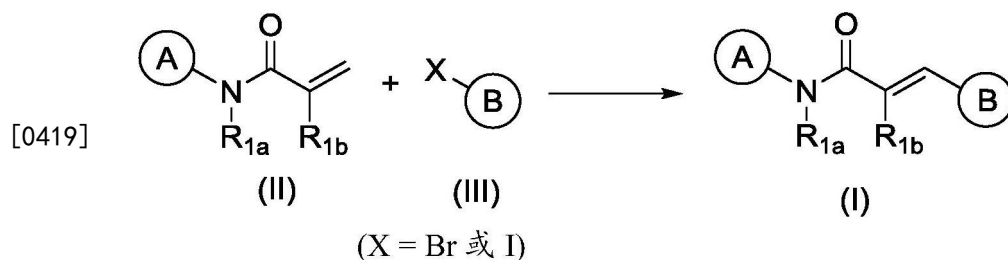
[0414] 非天然同位素变体形式通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述的方法,例如与用于制备天然同位素形式的所附实施例中所述的那些方法类似的方法来制备。因此,非天然同位素变体形式可通过使用适当的同位素变体(或标记的)试剂代替实施例中所用的常规试剂来制备。由于式(I)化合物是用于药物组合物中的,因此容易理解它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更合适地至少75%纯,优选至少85%,尤其是至少98%纯(%是基于重量/重量)。化合物的不纯制剂可用于制备药物组合物中使用的更纯的形式。

[0415] 通常,式(I)化合物可以根据本领域技术人员已知的有机合成技术以及通过下面列出的代表性方法、实施例中的那些方法及其改进方法制备。在下列方案中,反应性基团可以用保护基团保护,并根据本领域技术人员熟知的已建立的技术脱保护。

[0416] 通用路线

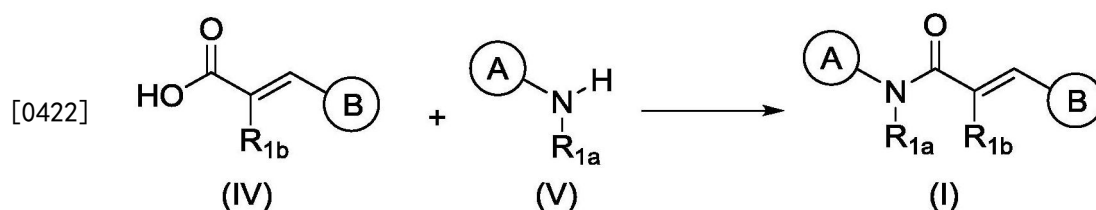
[0417] 可以方便地制备本发明的化合物实例的通用路线总结如下。在以下描述中,除非另有说明,基团 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、A和B如上文式(I)化合物所定义。

[0418] 方案1



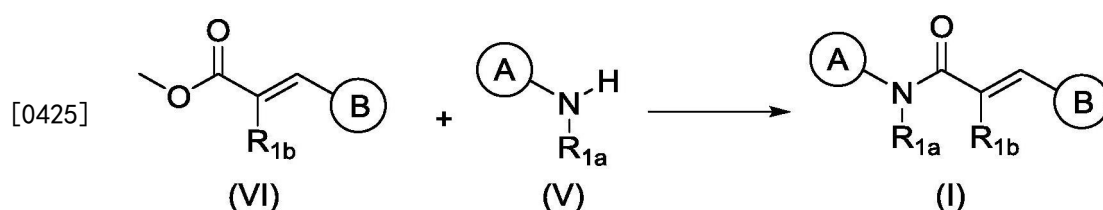
[0420] 式(I)化合物可通过将式(II)化合物与式(III)化合物在钯催化的交叉偶联条件下利用钯预催化剂例如与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) 在碱例如三乙胺和适当的溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)的存在下反应来制备。

[0421] 方案2



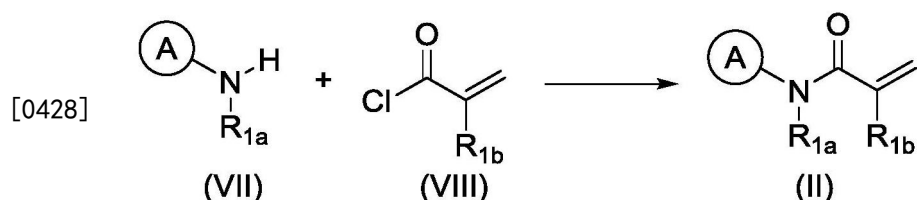
[0423] 此外,式(I)化合物还可通过将式(IV)化合物与式(V)化合物在酰胺化条件下利用酰胺偶联剂例如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU)在碱例如N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA,也被称作Hünig's碱)的存在下在适当的溶剂例如DMF中反应来制备。

[0424] 方案3



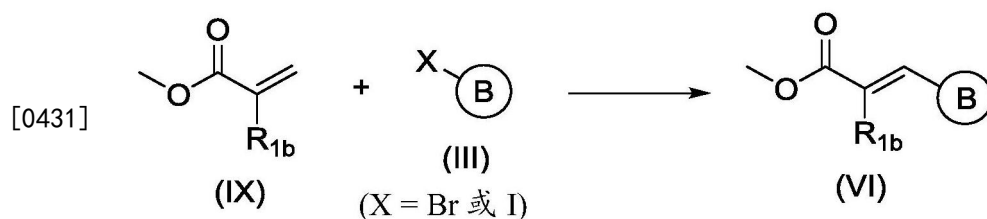
[0426] 式(I)化合物还可通过将式(VI)化合物与式(V)化合物在碱性条件下利用碱例如二(三甲基硅烷基)氨基锂(LiHMDS)在适当的溶剂例如四氢呋喃(THF)中反应来制备。

[0427] 方案4



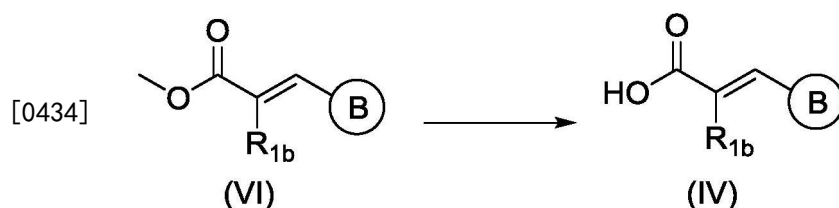
[0429] 式 (II) 化合物是可购买的。式 (II) 化合物还可通过将式 (VII) 化合物与式 (VIII) 化合物在碱例如 N,N-二异丙基乙基胺的存在下、在适当的溶剂例如二氯甲烷 (DCM) 中反应来制备。

[0430] 方案5



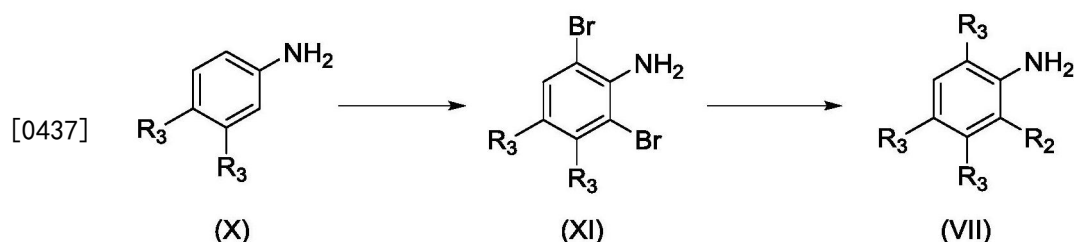
[0432] 式 (VI) 化合物可通过将式 (IX) 化合物与式 (III) 化合物在钯催化的交叉偶联条件下利用钯预催化剂例如与二氯甲烷复合的 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂) 在碱例如三乙胺和适当的溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF) 的存在下反应来得到。

[0433] 方案6



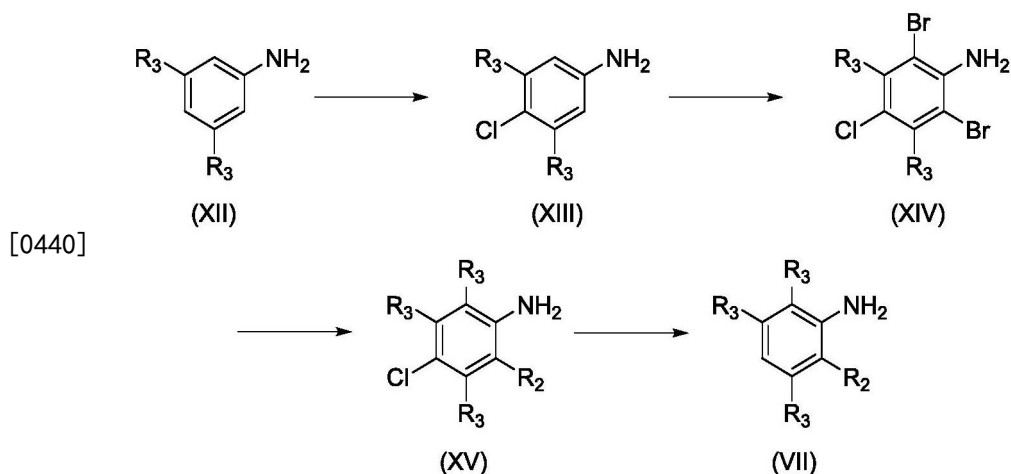
[0435] 式 (IV) 化合物可通过将式 (VI) 化合物在水解条件下用碱例如氢氧化钠 (NaOH) 在适当的溶剂系统例如甲醇和水的混合物中反应来得到。

[0436] 方案7



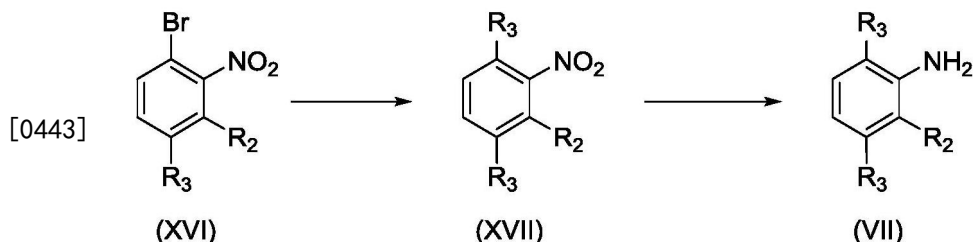
[0438] 其中的 R_{1a} 是 H, A 是基团 (Aa)、R₂ 是 C₁₋₄ 烷基、m 是 3 且 R₃ 是 C₁₋₄ 烷基或卤代的式 (VII) 化合物可分两个步骤制备。首先, 将式 (X) 化合物与溴化剂例如 N-溴丁二酰亚胺 (NBS) 在溶剂例如乙腈中反应得到式 (XI) 的二溴化合物。将式 (VII) 化合物在钯催化的交叉偶联条件下用钯预催化剂例如与二氯甲烷复合的 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂)、有机硼化合物例如三甲基环三硼氧烷、碱例如碳酸铯 (Cs₂CO₃) 和适当的溶剂例如 1,4-二恶烷进一步反应得到式 (VII) 化合物。

[0439] 方案8



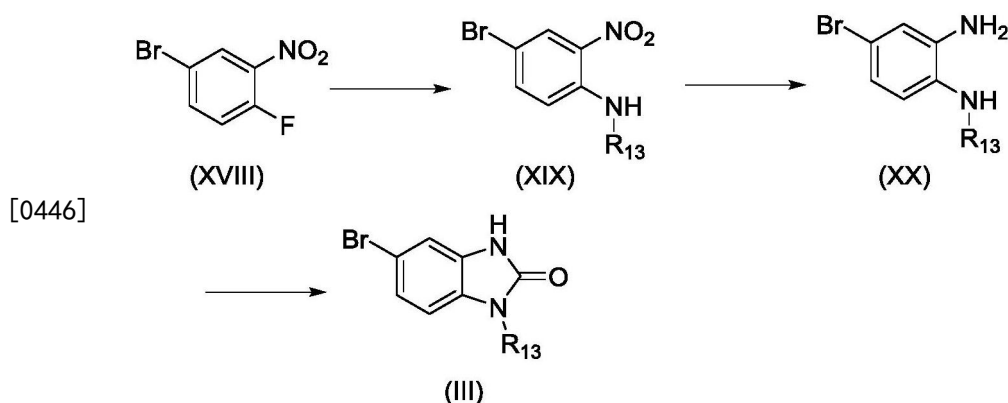
[0441] 其中的 R_{1a} 是H、A是基团(Aa)、 R_2 是 C_{1-4} 烷基、 m 是3且 R_3 是 C_{1-4} 烷基或卤代的式(VII)化合物可分四个步骤制备。首先,将式(XII)化合物与氯化剂例如N-氯丁二酰亚胺(NCS)在溶剂例如乙腈中反应得到式(XIII)化合物。将式(XIII)化合物与溴化剂例如N-溴丁二酰亚胺(NBS)在溶剂例如乙腈中进一步反应得到式(XIV)的三卤代化合物。将式(XIV)化合物在钯催化的交叉偶联条件下利用钯预催化剂例如与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$)、有机硼化合物例如三甲基环三硼氧烷、碱例如碳酸铯(Cs_2CO_3)和适当的溶剂例如1,4-二恶烷进一步反应得到式(XV)化合物。将式(XV)化合物在还原性脱卤代条件下利用氢气氛围例如30atm的氢气、钯催化剂例如钯碳(Pd/C)、酸例如盐酸和溶剂例如乙醇($EtOH$)反应得到式(VII)化合物。

[0442] 方案9



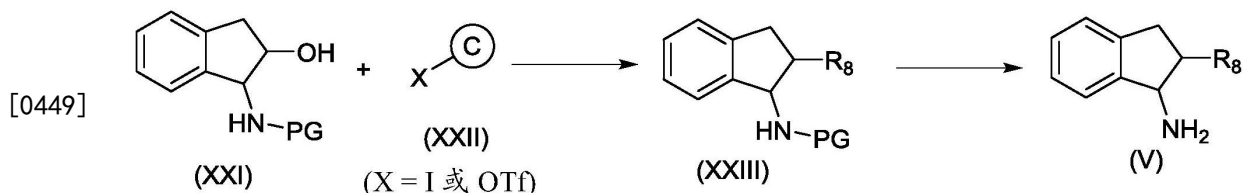
[0444] 其中的 R_{1a} 是H、A是基团(Aa)、 R_2 是 C_{1-4} 烷基、 m 是2且 R_3 是 C_{1-4} 烷基或卤代的式(VII)化合物可分两个步骤制备。将式(XVI)的硝基化合物在钯催化的交叉偶联条件下利用钯预催化剂例如与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$)、有机硼化合物例如三甲基环三硼氧烷、碱例如碳酸铯(Cs_2CO_3)和适当的溶剂系统例如水和1,4-二恶烷的混合物反应得到式(XVII)化合物。式(XVII)化合物可进一步与金属例如铁在酸例如乙酸的存在下反应得到式(VII)化合物。

[0445] 方案10



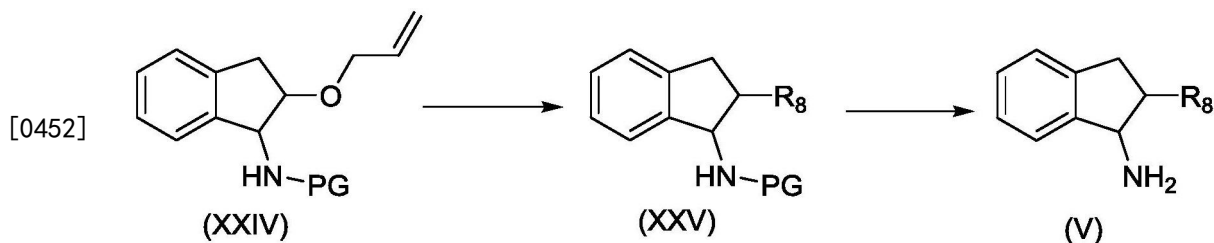
[0447] 其中的B是基团 (Ba)、Y是N(R₁₃)且r是0的式 (III) 化合物可分三个步骤制备。首先，将式 (XVIII) 化合物与胺在适当的溶剂例如乙醇中反应得到式 (XIX) 化合物。随后将式 (XIX) 化合物用金属例如锌和无机盐例如氯化铵 (NH₄Cl) 在适当的溶剂例如丙酮中进行还原以得到式 (XX) 化合物。最后将式 (XX) 化合物与羰基化剂例如三光气在适当的溶剂例如二氯甲烷 (DCM) 中反应以得到式 (III) 化合物。

[0448] 方案11



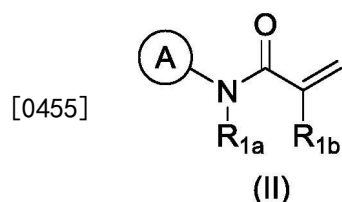
[0450] 其中的A是基团 (Ad)、X是键、q是0、p是1并且R₈是OC₁₋₄卤代烷基、OC₁₋₄亚烷基 (4-7元杂环烷基) 或C₁₋₄烷氧基的式 (V) 化合物可通过将式 (XXI) 化合物 (其中PG是氮保护基例如叔丁氧基羰基 (BOC)) 与式 (XXII) 化合物 (其中C是C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₄亚烷基 (4-7元杂环烷基)) 在碱例如NaH的存在下在适当的溶剂例如THF中反应以得到式 (XXIII) 化合物。将式 (XXIII) 化合物例如用酸的水溶液例如2M HCl在适当的溶剂例如甲醇中脱保护以得到式 (V) 化合物。

[0451] 方案12



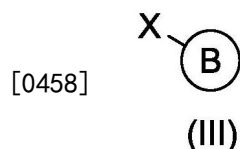
[0453] 其中的A是基团 (Ad)、X是键、q是0、p是1并且R₈是OC₁₋₄亚烷基 (C₃₋₆环烷基) 的式 (V) 化合物可通过将式 (XXIV) 化合物 (其中PG是氮保护基例如叔丁氧基羰基 (BOC)) 用适当的试剂例如二碘甲烷在有机金属试剂例如ZnEt₂的存在下在适当的溶剂例如二氯甲烷中处理以得到式 (XXV) 化合物。将式 (XXV) 化合物例如用酸的水溶液例如2M HCl在适当的溶剂例如甲醇中脱保护以得到式 (V) 化合物。

[0454] 因此，在一个实施方案中，本发明提供了制备式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的方法，该方法包括将式 (II) 化合物或其盐：



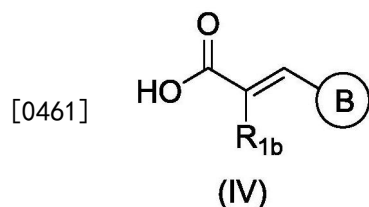
[0456] 其中A、R_{1a}和R_{1b}如关于式(I)化合物所定义；

[0457] 与式(III)化合物或其盐反应：



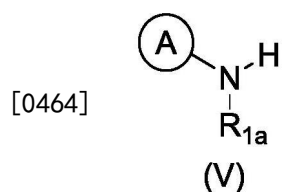
[0459] 其中X是卤代，例如溴或碘，并且B如关于式(I)化合物所定义。

[0460] 本发明还提供了制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的方法，该方法包括将式(IV)化合物或其盐：



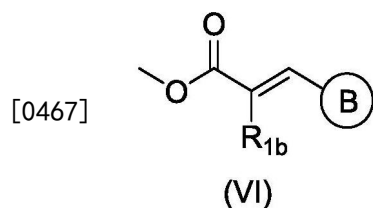
[0462] 其中R_{1b}和B如关于式(I)化合物所定义；

[0463] 与式(V)化合物或其盐反应：



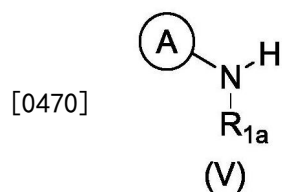
[0465] 其中A和R_{1a}如关于式(I)化合物所定义。

[0466] 本发明还提供了制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的方法，该方法包括将式(VI)化合物或其盐：



[0468] 其中R_{1b}和B如关于式(I)化合物所定义；

[0469] 与式(V)化合物或其盐反应：



[0471] 其中A和R_{1a}如关于式(I)化合物所定义。

[0472] 治疗方法

[0473] 本发明的式(I)化合物具有作为mPTP抑制剂的用途。

[0474] 因此,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用作药物,特别是用于治疗或预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0475] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用作药物,特别是用于治疗其中mPTP的抑制提供治疗效果的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0476] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用作药物,特别是用于预防其中mPTP的抑制提供预防效果的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0477] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0478] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗其中mPTP的抑制提供治疗效果的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0479] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备预防其中mPTP的抑制提供预防效果的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0480] 本发明还提供了预防或治疗其中mPTP的抑制在个体中提供治疗或预防效果的疾病或病症、例如下文提及的那些疾病和病症的方法,该方法包括对有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0481] 本发明还提供了治疗其中mPTP的抑制在个体中提供治疗效果的疾病或病症、例如下文提及的那些疾病和病症的方法,该方法包括对有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0482] 本发明还提供了预防其中mPTP的抑制在个体中提供预防效果的疾病或病症、例如下文提及的那些疾病和病症的方法,该方法包括对有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0483] 本文所用的术语“治疗”包括控制、减轻、减少或调节疾病状态或其症状。

[0484] 本文所用的术语“预防”或“防止”是指防止个体中疾病或病症的症状或防止患病个体中疾病或病症的症状的复发,并且不限于完全防止病痛。

[0485] 在一个实施方案中,所述疾病或病症选自变性或神经变性疾病、中枢神经系统病症、缺血或再灌注损伤、代谢疾病、炎性或自身免疫性疾病、衰老疾病和肾病。

[0486] 在一个具体实施方案中,所述疾病或病症是变性或神经变性疾病,例如帕金森病、路易体痴呆、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、额颞痴呆、化疗诱导的神经病、亨廷顿病、脊髓小脑性共济失调、进行性核上性麻痹、遗传性痉挛性截瘫、杜氏肌营养不良、先天性肌营养不良、外伤性脑损伤和弗里德赖希氏共济失调症。在一个优选的实施方案中,所述疾病或病症是帕金森病。在一个优选的实施方案中,所述疾病或病症是阿尔茨海默

病。在一个优选的实施方案中,所述疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化。

[0487] 在另一个具体实施方案中,所述疾病或病症是中枢神经系统疾病,例如AIDS痴呆综合征、抑郁症、精神分裂症和癫痫。

[0488] 在另一个实施方案中,所述疾病或病症是局部缺血或再灌注损伤,例如急性心肌梗塞、中风、肾局部缺血再灌注损伤和移植期间的器官损伤。

[0489] 在另一个实施方案中,所述疾病或病症是代谢疾病,例如肝脂肪变性、糖尿病、糖尿病性视网膜病、认知减退和其他糖尿病相关病症、肥胖症和进食行为、以及非酒精性脂肪肝病。

[0490] 在另一个实施方案中,所述疾病或病症是炎性或自身免疫性疾病,例如急性胰腺炎、系统性红斑狼疮、脓毒症中的器官衰竭和肝炎。

[0491] 在另一个实施方案中,所述疾病或病症是衰老疾病,例如骨修复、骨质疏松症中的衰老性骨脆弱和肌肉减少症。

[0492] 在另一个实施方案中,所述疾病或病症是肾脏疾病,例如与APOL1基因变异相关的慢性肾病和慢性肾脏疾病。

[0493] 式(I)化合物预期可用于治疗或预防线粒体病。

[0494] 因此,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗或预防线粒体病,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0495] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗线粒体病,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0496] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于预防线粒体病,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0497] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防线粒体病例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0498] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗线粒体病例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0499] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备预防线粒体病例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0500] 本发明还提供了治疗或预防个体的线粒体病例如下文提及的那些疾病和病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0501] 本发明还提供了治疗个体的线粒体病例如下文提及的那些疾病和病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0502] 本发明还提供了预防个体的线粒体病例如下文提及的那些疾病和病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0503] 适宜地,所述线粒体病选自Reye综合征、Leber遗传性视神经病变和相关病症以及例如CA2884607A1(Stealth Peptides International Inc)中公开的那些疾病和病症。

[0504] 式(I)化合物预期可用于治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症。

[0505] 因此,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于

治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0506] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0507] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症。

[0508] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0509] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0510] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的药物。

[0511] 本发明还提供了治疗或预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0512] 本发明还提供了治疗与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0513] 本发明还提供了预防与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症,例如下文提及的那些疾病和病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0514] 适宜地,所述与TDP-43蛋白质病例如TDP-43相关性神经变性相关的疾病或病症选自肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、面部发作的感觉和运动神经元病、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、与早期发作的骨佩吉特病和额颞叶变性痴呆相关的包涵体肌病、佩里病(Perry disease)、慢性创伤性脑病、重度创伤性脑损伤、阿尔茨海默病、海马硬化痴呆、边缘为主年龄相关TDP-43脑病和具有硬化的脑年龄相关TDP-43。

[0515] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症。

[0516] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于治疗与纤维化相关的疾病或病症。

[0517] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于预防与纤维化相关的疾病或病症。

[0518] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症的药物。

[0519] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备治疗与纤维化相关的疾病或病症的药物。

[0520] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其用于制备预防与纤维化相关的疾病或病症的药物。

[0521] 本发明还提供了治疗或预防与纤维化相关的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0522] 本发明还提供了治疗与纤维化相关的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0523] 本发明还提供了预防与纤维化相关的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0524] 适宜地,所述与纤维化相关的疾病或病症选自慢性肾病、特发性肺纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、原发性胆管炎和系统性硬化症。

[0525] 适宜地,所述个体是哺乳动物,特别是所述个体是人。

[0526] 药物组合物

[0527] 对于在治疗中的应用,本发明的化合物通常作为药物组合物施用。本发明还提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0528] 在一个实施方案中,提供了用于治疗或预防本文所述疾病或病症的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)。在一个实施方案中,提供了用于治疗本文所述疾病或病症的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)。在一个实施方案中,提供了用于预防本文所述疾病或病症的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)。

[0529] 在另一个实施方案中,提供了治疗或预防本文所述疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)的药物组合物。在另一个实施方案中,提供了治疗本文所述疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)的药物组合物。在另一个实施方案中,提供了预防本文所述疾病或病症的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)的药物组合物。本发明的药物组合物可以采取如下所述的药物制剂的形式。

[0530] 本发明还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)的药物组合物在制备用于治疗或预防本文所述疾病或病症的药物中的用途。本发明还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)的药物组合物在制备用于治疗本文所述疾病或病症的药物中的用途。本发明还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(例如盐)的药物组合物在制备用于预防本文所述疾病或病症的药物中的用途。

[0531] 当然,达到治疗效果所需的活性成分的量将随着具体化合物、给药途径、治疗或预防的个体而变化,包括个体的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况以及个体的肾和肝功能、所治疗或预防的具体病症或疾病以及其严重性。普通技能的医师、兽医或临床医师可以

容易地确定并开出预防、对抗或阻止病症进展所需的药物有效量。

[0532] 当用于指定效果时,本发明的口服剂量对于成年人将在约0.01mg/kg体重/天(mg/kg/天)至约100mg/kg/天,合适地0.01mg/kg体重/天(mg/kg/天)至10mg/kg/天,并且最合适地0.1至5.0mg/kg/天的范围内。对于口服给药,组合物适合以片剂形式或以离散单位提供的其它形式提供,其含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100和500毫克活性成分,用于待治疗患者的对症剂量调整。药物通常含有约0.01mg至约500mg活性成分,合适地约1mg至约100mg活性成分。静脉内给药时,在恒速输注期间,最合适的剂量范围为约0.1至约10mg/kg/分钟。有利地,本发明的化合物可以以单一日剂量给药,或者总日剂量可以以每日两次、三次或四次的分剂量给药。此外,本发明的化合物可以适当地通过局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式施用,或通过透皮途径,使用本领域普通技术人员熟知的那些形式的透皮皮肤贴剂施用。当然,为了以透皮递送系统的形式给药,剂量给药在整个剂量方案中是连续的而不是间歇的。

[0533] 本发明的药物制剂包括适于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内[快速浓注或输注]和关节内)、鼻内(也称为鼻给药)、吸入(包括细颗粒粉剂或雾,其可以通过各种类型的计量剂量的加压气雾剂、喷雾器或吹入器产生)、吹入、直肠、腹膜内、局部(包括皮肤、口腔、舌下和眼内)和鞘内给药的那些,尽管最合适的途径可以取决于例如接受者的病症和障碍。

[0534] 根据本发明的合适的药物制剂是那些适于口服、鞘内和肠胃外给药的制剂;更合适的是那些适于口服或鞘内给药的药物制剂。

[0535] 在一个合适的实施方案中,式(I)化合物通过鞘内给药来给药。这种给药方法包括将本发明的化合物注射到脊椎管或蛛网膜下腔内,以便其到达脑脊液。这对于通过其它给药途径给药(如口服给药)可能不能通过血脑屏障的化合物是有利的。

[0536] 合适的药物制剂可以通过连续输注例如用导管或泵鞘内给药,或通过单次快速浓注或通过间歇快速浓注鞘内给药。为了鞘内给药,药物组合物可以连续或间歇给药。间歇给药可以是例如每三十分钟、每小时、每几个小时、每24小时、每两天(例如每48或72小时)或其任何组合。

[0537] 当本发明的药物制剂连续给药时,可以使用可植入的输送装置,例如可植入的泵。这种递送装置的实例包括可皮下植入身体或颅骨中的装置,并提供可将药物制剂递送至神经或脑的通路端口。

[0538] 当用于所指定的效果时,当以单一剂量或间歇地给予成人时,本发明的鞘内剂量通常为每千克体重小于1mg,例如小于500 μ g,例如小于250 μ g。当连续施用时,本发明的鞘内剂量对于成年人通常小于250 μ g/kg体重/小时,例如小于125 μ g/kg体重/小时。

[0539] 在另一个合适的实施方案中,式(I)化合物通过鼻内、吸入(包括细颗粒粉尘或雾,其可以通过各种类型的计量剂量的加压气雾剂、喷雾器或吹入器产生)或吹入给药来给药。这种给药方法允许给予低剂量的本发明化合物,这可以导致副作用的减少。例如,可以使用10至0.01 μ g的日剂量,合适地为1至0.01 μ g,并且更合适地在低至0.1 μ g(100ng)本发明化合物的区域。

[0540] 制剂可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。所有方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将活

性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后如果需要,将产物成型为所需制剂来制备制剂。

[0541] 适于口服给药的本发明制剂可以是离散单位的形式,例如胶囊、扁囊剂、丸剂或片剂,其各自含有预定量的活性成分;粉末或颗粒的形式;在水性液体或非水性液体中的溶液或混悬液的形式,例如酞剂、酞剂、混悬液或糖浆的形式;或水包油或油包水液体乳剂的形式。活性成分还可以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式存在。

[0542] 片剂可以通过压制或模制来制备,任选地与一种或多种助剂一起。压缩片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式如粉末或颗粒形式的活性成分来制备,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制以提供其中的活性成分的缓慢或受控释放。式(I)化合物可以例如以适于立即释放或延长释放的形式给药。通过使用包含本发明化合物的合适的药物组合,或者特别是在延长释放的情况下,通过使用装置如皮下植入物或渗透泵,可以实现立即释放或延长释放。本发明的化合物也可以通过脂质体给药。

[0543] 用于口服给药的示例性组合物包括混悬液,其可以含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为助悬剂的藻酸或藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素以及甜味剂或矫味剂,例如本领域已知的那些;以及速释片剂,其可以含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁、硫酸钙、山梨醇、葡萄糖和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。式(I)化合物还可以通过舌下和/或口腔给药经口腔递送。模制片、压制片或冻干片是可以使用的示例性形式。示例性组合物包括用速溶稀释剂如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制本发明化合物的那些。在这些制剂中还可以包括高分子量赋形剂,例如纤维素(Avice1)或聚乙二醇(PEG)。这样的制剂还可以包括有助于粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物(例如Gantrez),和控释剂,例如聚丙烯酸共聚物(例如Carbopol 934)。为了便于制造和使用,也可以加入润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂。用于这些剂型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。对于液体形式的口服给药,口服药物组分可以与任何口服、无毒、药学上可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等组合。

[0544] 式(I)化合物还可以脂质体递送系统的形式给药,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由各种磷脂、1,2-二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)或磷脂酰胆碱(卵磷脂)形成。

[0545] 用于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及可以包含助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在临使用前加入无菌液体载体,例如盐水或注射用水。即时注射溶液和混悬液可以由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。用于肠胃外给药的示例性组合物包括可注射的溶液或混悬液,其可以含有例如合适的无毒

的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其它合适的分散或润湿和助悬剂,包括合成的甘油单酯或甘油二酯,和脂肪酸,包括油酸或Cremaphor。

[0546] 鼻内、气雾剂或吸入给药的示例性组合物包括盐水溶液,其可以含有例如苯甲醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂和/或其它增溶剂或分散剂,例如本领域已知的那些。

[0547] 直肠给药的制剂可以是栓剂,其含有常用的载体,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇。这样的载体在常温下通常是固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0548] 用于口中例如口腔或舌下局部给药的制剂包括在矫味基质如蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中含有活性成分的锭剂,和在基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的软锭剂。用于局部给药的示例性组合物包括局部载体,例如Plastibase(用聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0549] 合适的单位剂量制剂是含有如上文所述的有效剂量或其适当部分的活性成分的那些。

[0550] 应当理解,除了上述特别提到的成分之外,本发明的制剂可以包括本领域常规的与所讨论的制剂类型有关的其它试剂,例如适于口服给药的那些可以包括矫味剂。

[0551] 式(I)化合物预期具有一种或多种下列有利性质:

[0552] -如在生物学实施例1的测定中证实的mPTP的抑制活性(优选具有6.0和以上的 pIC_{50} 值);以及

[0553] -如在生物学实施例2的测定中所证实的CYP2D6的低抑制。

[0554] 除了上述性质之外,某些式(I)化合物还可以显示一种或多种以下有利性质:

[0555] -如在生物学实施例3和4的测定中所证实的改善的溶解度和/或改善的固有清除率(CL_{int}),导致例如改善的口服生物利用度和/或改善的全身暴露。

[0556] 本发明通过以下非限制性实施例进一步举例说明。

实施例

[0557] 本发明通过下述化合物进行说明。以下实施例描述了本发明的具体化合物的实验室合成,并且不意味着以任何方式限制本发明化合物或方法的范围。应当理解,尽管使用了指定的试剂、溶剂、温度和时间,但是存在许多可能的等同替代方案,其可用于产生类似的结果。本发明意在包括这些等同物。

[0558] 一般实验细节

[0559] 除非另有说明,原料、试剂和溶剂获自商业供应商,并且不经进一步纯化而使用。除非另有说明,所有具有手性中心的化合物都是外消旋的。当反应被描述为以与先前更完全描述的反应类似的方式进行时,所使用的一般反应条件基本上相同。所用的后处理条件是本领域标准类型的,但在不同的反应之间可以进行调整。起始原料可以不必由所提及的批料制备。合成的化合物可以具有各种纯度,例如85%-99%。为此,在某些情况下要调整摩尔数和产率的计算。

[0560] 通过HPLC/MS分析证实最终化合物的纯度,并确定其至少 $\geq 90\%$,在绝大多数情况下 $\geq 95\%$ 。使用表1所示的仪器进行分析LCMS。在300K下,在Bruker 300MHz仪器(ADVANCE

III和ADVANCE III HD) 中记录¹H NMR。快速制备型HPLC使用下列柱进行: Xbridge Prep C18 OBD柱, 5 μ m, 19 $\times$ 150mm; Welch Xtimate C18, 21.2 $\times$ 250mm, 5 μ m; SunFire Prep C18 OBD 19 $\times$ 150mm $\times$ 5 μ m。使用下列柱进行SFC纯化; (a) CHIRALPAK AS-H, 3 $\times$ 25cm, 5 μ m (b) SFC-YMC Cellulose-SB, 4.6 $\times$ 100mm, 3 μ m。

[0561] 表1: 分析LC-MS条件

	仪器	柱	流动相	流速
[0562]	LCMS01	Halo-C18, 30*3.0mm, 2.0 μ m	A:H ₂ O/0.05%TFA; B:ACN	1.5 mL/min

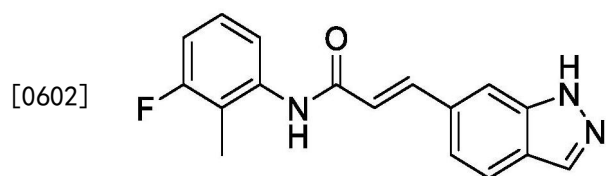
[0563]

仪器	柱	流动相	流速
LCMS02	Cortecs C18+, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05%TFA ; B:ACN/0.05%TFA	1.5 mL/min
LCMS03	Halo-C18, 30*3.0mm, 2.0μm	A:H ₂ O/0.1%TFA ; B:ACN/0.05%FA	1.5 mL/min
LCMS04	Kinetex XB-C18, 50*3.0mm, 2.6μm	A:H ₂ O/0.01%TFA ; B:ACN/0.01%FA	1.5 mL/min
LCMS05	Poroshell HPH-C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/5mM NH ₄ HCO ₃ ; B:MeOH	1.0 mL/min
LCMS06	Xbridge C18, 50*3.0mm, 3.5μm	A:H ₂ O/5mM NH ₄ HCO ₃ +0.05% NH ₃ .H ₂ O; B:5%H ₂ O in ACN	1.2 mL/min
LCMS07	Poroshell HPH-C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05% NH ₃ .H ₂ O; B:ACN	1.2 mL/min
LCMS08	Halo C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05%TFA; B:ACN	1.5 mL/min
LCMS09	Poroshell HPH-C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05% NH ₃ .H ₂ O; B:ACN	1.2 mL/min

[0564] 缩写词

[0565] CH₃CN 乙腈

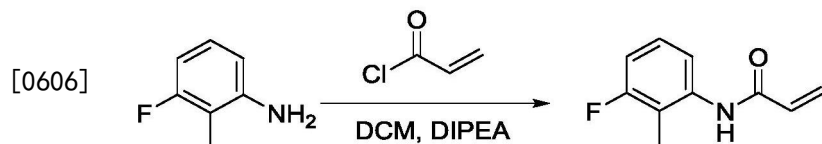
- [0566] Cs_2CO_3 碳酸铯
- [0567] DCM 二氯甲烷
- [0568] DIPEA 二异丙基乙基胺
- [0569] DMF 二甲基甲酰胺
- [0570] Et 乙基
- [0571] Et_3N 三乙胺
- [0572] EtOAc 乙酸乙酯
- [0573] EtOH 乙醇
- [0574] HATU 1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
- [0575] heps 肝细胞
- [0576] HCl 盐酸
- [0577] K_2CO_3 碳酸钾
- [0578] K_3PO_4 磷酸钾
- [0579] LiHMDS 二(三甲基甲硅烷基)氮化锂
- [0580] Me 甲基
- [0581] MeOH 甲醇
- [0582] NaHCO_3 碳酸氢钠
- [0583] NaOAc 乙酸钠
- [0584] NaOH 氢氧化钠
- [0585] NBS N-溴丁二酰亚胺
- [0586] NCS N-氯丁二酰亚胺
- [0587] NH_4Cl 氯化铵
- [0588] PE 石油醚
- [0589] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 乙酸钯(II)
- [0590] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ [二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II), 与二氯甲烷复合的
- [0591] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ [二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0592] RT 室温
- [0593] o/n 过夜(16h)
- [0594] TFA 三氟乙酸
- [0595] THF 四氢呋喃
- [0596] THP 四氢吡喃基
- [0597] T_3P 丙烷磷酸酐
- [0598] μL 微升
- [0599] μM 微摩尔
- [0600] 对比例1的制备
- [0601] 对比例1: (E)-N-(2-甲基-3-氟苯基)-3-(1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0603] 对比例1按照Chen等人所述的方法 (Assay and Drug Development Technologies, 2018, 16, 445-455) 制备。对比例1还可利用与本文的实施例1至64所述的相类似的合成方法制备。

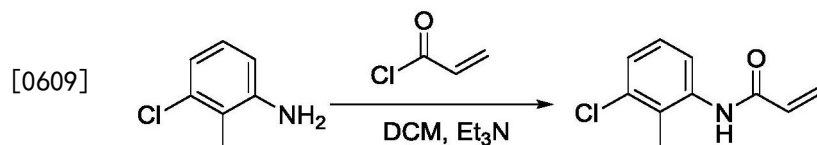
[0604] 实施例1至74的制备

[0605] 中间体1: N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺



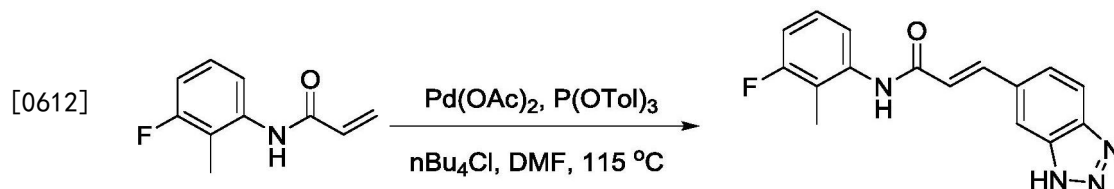
[0607] 于0℃在氮气下向搅拌着的3-氟-2-甲基苯胺(1.0g, 8.0mmol, 1.0eq.)和DIPEA(3.1g, 23.9mmol, 3.0eq.)的DCM(40mL)溶液中滴加丙烯酰氯(0.71mL, 8.8mmol, 1.1eq.)。将得到的混合物于25℃在氮气的惰性气氛下搅拌3h。将得到的混合物用2x 30mL水洗涤并将有机层浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱。由此得到1.04g(73%)白色固体状N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 180$ 。

[0608] 中间体2: N-(3-氯-2-甲基苯基)丙烯酰胺



[0610] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的50-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3-氯-2-甲基-苯胺(300mg, 2.12mmol, 1.0eq.)、DCM(15mL)、Et₃N(1mL, 7.19mmol, 3.0eq.)。然后在搅拌下于25℃滴加丙烯酰氯(260mg, 2.9mmol, 1.2eq.)。将形成的溶液于25℃搅拌5h。将得到的混合物用2x10 mL水洗涤并将有机层浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,用EtOAc/PE(1:5)洗脱。由此得到300mg(74%)淡黄色固体状N-(3-氯-2-甲基苯基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 196$ 。

[0611] 实施例1: (E)-3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺

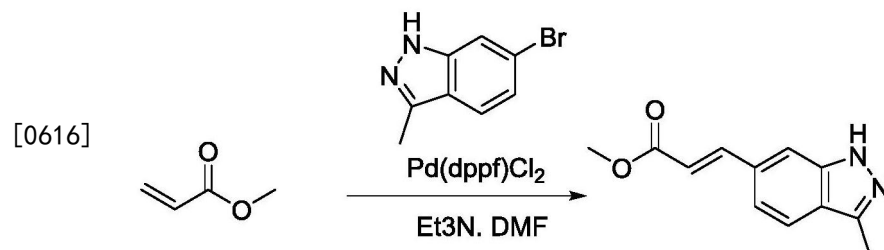


[0613] 向微波小瓶中的N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1, 100mg, 0.56mmol, 1.0eq.)、5-溴-3H-1,2,3-苯并三唑(110mg, 0.56mmol, 1.0equiv)、Pd(OAc)₂(19mg, 0.084mmol, 0.15equiv)、三(2-甲基苯基)膦(34mg, 0.112mmol, 0.20equiv)和四丁基氯化铵(155mg, 0.558mmol, 1.0equiv)中加入DMF(1.5mL)。将形成的溶液于115℃搅拌12h。将得到的混合物用20mL EtOAc稀释,用2x 10mL 1M K₂CO₃水溶液洗涤并将有机层浓缩,然后用无水

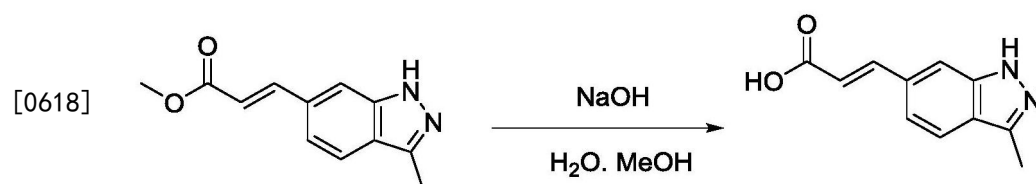
硫酸钠干燥并浓缩。将残余物上样到硅胶柱上。将形成的粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到9mg (5%) 浅灰色固体状 (E)-3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基) 丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 297$;

[0614] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.79 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

[0615] 中间体3: (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基) 丙烯酸

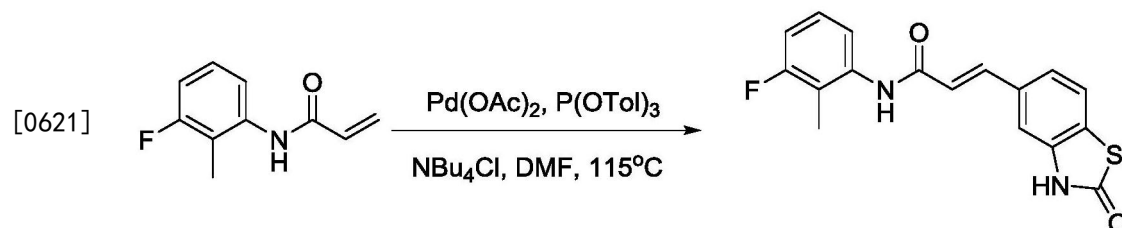


[0617] 步骤1: 向250-mL 3-颈圆底烧瓶中加入6-溴-3-甲基-1H-吡唑 (2.50g, 11.84mmol, 1.00equiv)、丙烯酸甲酯 (1.53g, 17.76mmol, 1.50equiv)、 Et_3N (3.60g, 35.53mmol, 3.00equiv)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.87g, 1.18mmol, 0.10equiv)、DMF (100.00mL)。将形成的溶液于120℃搅拌10h。将混合物浓缩并将残余物用THF/PE (1/1) 上样到硅胶柱上。由此得到0.9g (35%收率) 淡黄色固体状 (2E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基) 丙-2-烯酸甲酯。



[0619] 步骤2: 向40-mL小瓶中加入 (2E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基) 丙-2-烯酸甲酯 (890.00mg, 4.12mmol, 1.00equiv)、NaOH (329.24mg, 8.23mmol, 2.00equiv) 的 H_2O (10.00mL) 和MeOH (10.00mL) 溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将溶液的pH值用HCl (1mol/L) 调节至3。通过过滤收集固体。由此得到500mg (60%收率) 米白色固体状 (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基) 丙烯酸。

[0620] 实施例2: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基) 丙烯酰胺

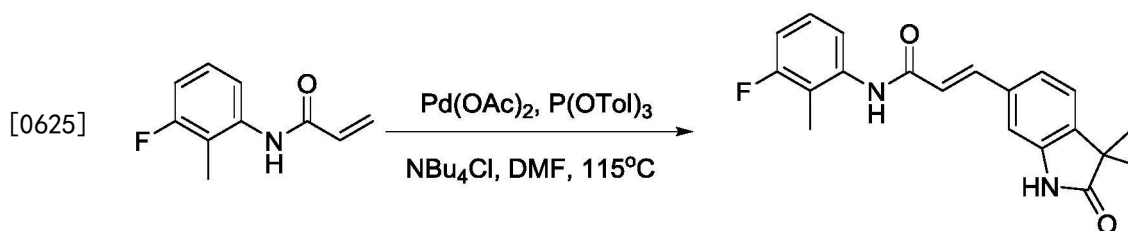


[0622] 向含有N-(3-氟-2-甲基苯基) 丙烯酰胺 (中间体1, 180mg, 1.0mmol, 1.0equiv)、5-溴-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮 (231mg, 1.0mmol, 1.0equiv)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (34mg, 0.151mmol, 0.15equiv)、三(2-甲基苯基) 膦 (62mg, 0.201mmol, 0.20equiv) 和四丁基氯化铵 (279mg, 1.0mmol, 1.0equiv) 的微波小瓶中加入DMF (2.8mL)。将形成的溶液于115℃搅拌12h。将得到的混合物用30mL EtOAc稀释, 用2x15mL 1M K_2CO_3 水溶液洗涤, 然后将有机层浓缩并用无水

硫酸钠干燥并浓缩。将残余物上样到硅胶柱上。将形成的粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到6mg (2%) 白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$ 。

[0623] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.12 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)。

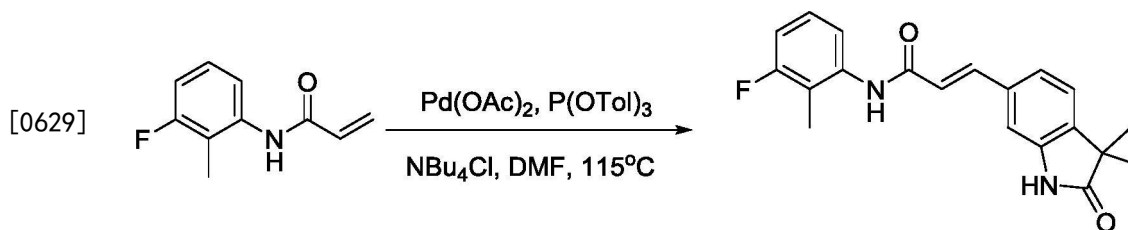
[0624] 实施例3: (E)-3-(3,3-二甲基-2-氧代吡咯啉-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺



[0626] 向含有N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1, 185mg, 1.03mmol, 1.0equiv)、6-溴-3,3-二甲基-1H-吡啶-2-酮(240mg, 1.03mmol, 1.0equiv)、Pd(OAc)₂ (35mg, 0.155mmol, 0.15equiv)、三(2-甲基苯基)膦(63mg, 0.206mmol, 0.20equiv)和四丁基氯化铵(286mg, 1.03mmol, 1.0equiv)的微波小瓶中加入DMF (2.9mL)。将形成的溶液于115℃搅拌12h。将得到的混合物用30mL EtOAc稀释, 用2x 15mL 1M K₂CO₃水溶液洗涤, 然后将有机层浓缩并用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物上样到硅胶柱上。将形成的粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到76mg (22%) 白色固体状(E)-3-(3,3-二甲基-2-氧代吡咯啉-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 339$ 。

[0627] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.54 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.75 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J=15.7Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。

[0628] 实施例4: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-6'-基)丙烯酰胺

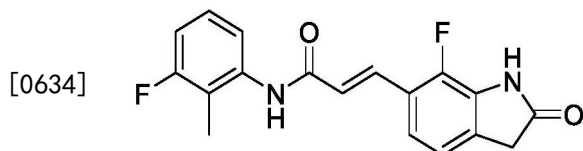


[0630] 向含有N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1, 130mg, 0.725mmol, 1.0equiv)、6'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(172mg, 0.725mmol, 1.0equiv)、Pd(OAc)₂ (24mg, 0.109mmol, 0.15equiv)、三(2-甲基苯基)膦(44mg, 0.145mmol, 0.20equiv)和四丁基氯化铵(278mg, 0.725mmol, 1.0equiv)的微波小瓶中加入DMF (2mL)。将形成的溶液于115℃搅拌12h。将得到的混合物用30mL EtOAc稀释, 用2x15mL 1M K₂CO₃水溶液洗涤, 然后将有机层浓缩并用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物上样到硅胶柱上。将形成的粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到10mg (4%) 白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-6'-基)丙烯酰胺。

[0631] LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 337$ 。

[0632] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.77 (s, 1H) , 9.62 (s, 1H) , 7.57 (d, $J=15.7$ Hz, 1H) , 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) , 7.29-7.18 (m, 2H) , 7.16 (s, 1H) , 7.06 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) , 7.01 (t, $J=9.0$ Hz, 1H) , 6.95 (d, $J=15.7$ Hz, 1H) , 2.17 (d, $J=2.0$ Hz, 3H) , 1.66-1.60 (m, 2H) , 1.55-1.50 (m, 2H) 。

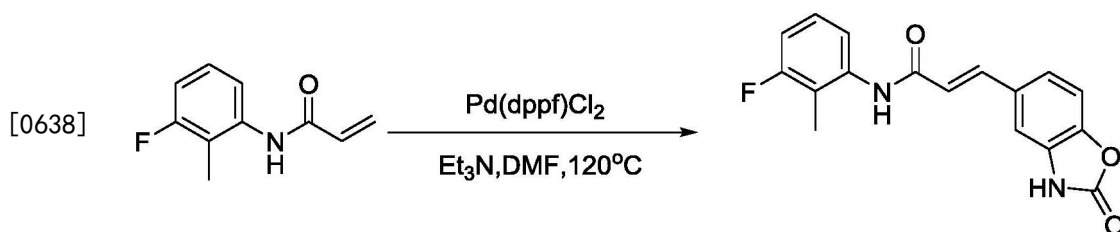
[0633] 实施例5: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(7-氟-2-氧代吡咯-6-基)丙烯酰胺



[0635] 按照以上所述的方法利用中间体1和6-溴-7-氟-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮制备。
LC-MS (ES, m/z) : 327 $[M-H]^+$ 。

[0636] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.59 (s, 1H) , 9.72 (s, 1H) , 7.64 (d, $J=15.9$ Hz, 1H) , 7.45-7.19 (m, 3H) , 7.04-6.98 (m, 3H) , 3.56 (s, 2H) , 2.16 (s, 3H) 。

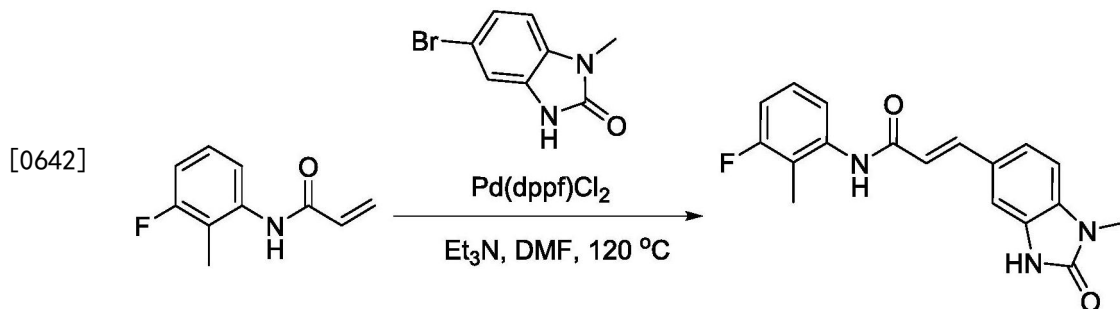
[0637] 实施例6: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



[0639] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1, (50mg, 0.28mmol, 1.0equiv)、DMF (4mL)、5-溴-2-苯并噁唑啉酮(66mg, 0.31mmol, 1.10equiv)、 Et_3N (0.12mL, 0.84mmol, 3.0equiv) 和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (11mg, 0.014mmol, 0.05equiv)。将形成的溶液于120°C搅拌12h。然后通过加入3mL水终止反应。将形成的溶液用5mL DCM萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到21mg (24%) 白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 313$ 。

[0640] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 11.89 (brs, 1H) , 9.59 (s, 1H) , 7.62 (d, $J=15.6$ Hz, 1H) , 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) , 7.44-7.31 (m, 3H) , 7.26-7.19 (m, 1H) , 7.07-6.95 (m, 2H) , 2.16 (s, 3H) 。

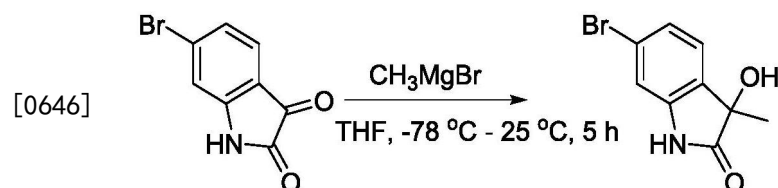
[0641] 实施例7: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺



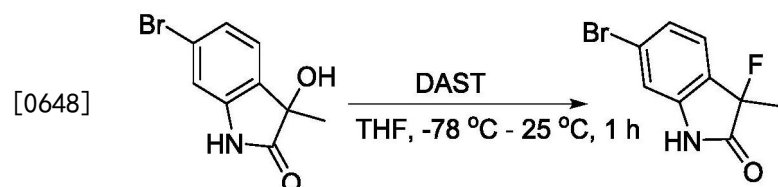
[0643] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL小瓶中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1, 90mg, 0.50mmol, 1.0equiv)、DMF (5mL)、5-溴-1-甲基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(137mg, 0.60mmol, 1.20equiv)、Et₃N (0.21mL, 1.51mmol, 3.0equiv) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (20mg, 0.025mmol, 0.05equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌12h并冷却至25℃。将混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到7mg (4%) 灰白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=326。

[0644] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ11.03 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.60 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 3H), 7.0-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.16 (s, 3H)。

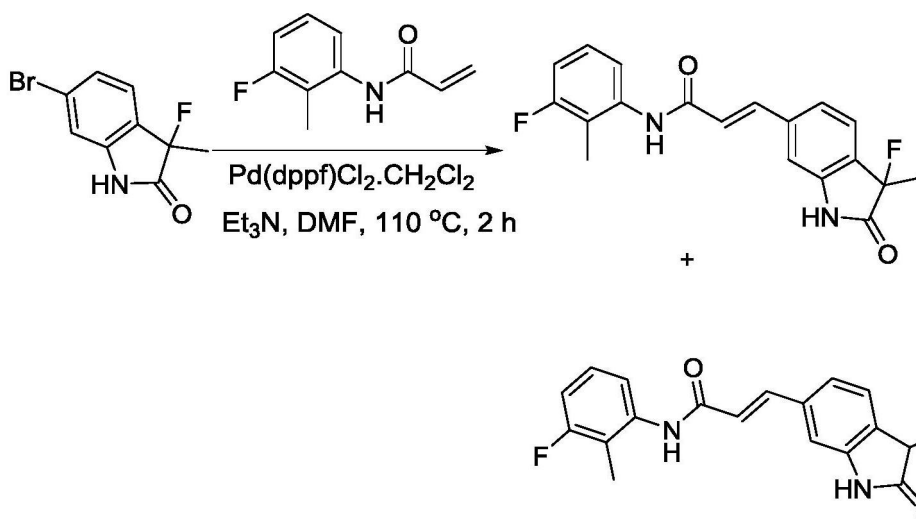
[0645] 实施例8: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-6-基)丙烯酰胺



[0647] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入6-溴-1H-吡咯-2,3-二酮(3.5g, 15.48mmol, 1.0eq)、THF (70mL)。于-78℃在0.5h内滴加3M甲基溴化镁(5.2mL, 15.48mmol, 1.0eq)。在搅拌下将形成的溶液于-78℃继续反应5h, 然后升温至25℃。然后通过加入10mL 0.2M HCl终止反应。将形成的溶液用2x50mL EtOAc萃取, 将有机液用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE (35/65) 上样到硅胶柱上。由此得到3g (80%) 灰白色固体状6-溴-3-羟基-3-甲基-1H-吡咯-2-酮。LC-MS (ES, m/z): [M-H]⁺=240。



[0649] 步骤2: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入6-溴-3-羟基-3-甲基-1H-吡咯-2-酮(2.0g, 8.26mmol, 1.0eq) 和THF (30mL)。然后于-78℃加入二乙基氨基三氟化硫(DAST) (2.0g, 12.39mmol, 1.50eq)。将形成的溶液于-78℃搅拌1h, 然后升温至25℃。然后通过加入10mL饱和NaHCO₃终止反应。将形成的溶液用2x50mL EtOAc萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE (25/75) 上样到硅胶柱上。由此得到1.65g (82%) 白色固体状6-溴-3-氟-3-甲基-1H-吡咯-2-酮。LC-MS (ES, m/z): [M-H]⁺=242。



[0651] 步骤3:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入6-溴-3-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-酮(200mg, 0.82mmol, 1.0eq)、N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1, 147mg, 0.82mmol, 1.0eq)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(13mg, 0.02mmol, 0.02eq)、DMF(4mL)、Et₃N(0.23mL, 1.64mmol, 2.0eq)。将形成的溶液于110℃搅拌2h。将固体滤出。将滤液浓缩。将粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到13mg(4.5%) (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(3-氟-3-甲基-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺和12mg(4%) (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(3-甲基-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺。

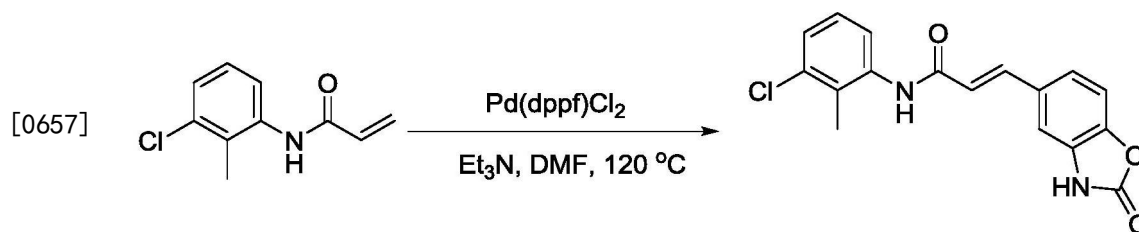
[0652] (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(3-氟-3-甲基-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=343。

[0653] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ10.87(s, 1H), 9.68(s, 1H), 7.60-7.46(m, 3H), 7.34-7.19(m, 2H), 7.12(s, 1H), 7.04-6.97(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.70(d, J=22.5Hz, 3H)。

[0654] (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(3-甲基-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=325。

[0655] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ10.53(s, 1H), 9.62(s, 1H), 7.58-7.46(m, 2H), 7.34-7.21(m, 3H), 7.06-6.90(m, 3H), 3.48-3.45(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.34(d, J=7.8Hz, 3H)。

[0656] 实施例9: (E)-N-(3-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺

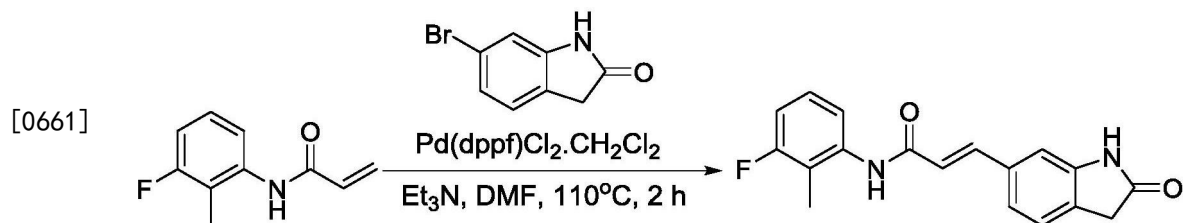


[0658] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氯-2-甲基苯基)-2-烯酰胺(中间体2, 55mg, 0.28mmol, 1.0equiv)、DMF(4mL)、2-苯并噻唑啉酮, 5-溴-(66mg, 0.31mmol, 1.10equiv)、Et₃N(0.12mL, 0.84mmol, 3.0equiv)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(11mg, 0.014mmol, 0.05equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌12h。然后通过加入3mL水终止反

应。将形成的溶液用5mL DCM萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到21mg (24%) 白色固体状(E)-N-(3-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$ 。

[0659] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.83 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.61 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

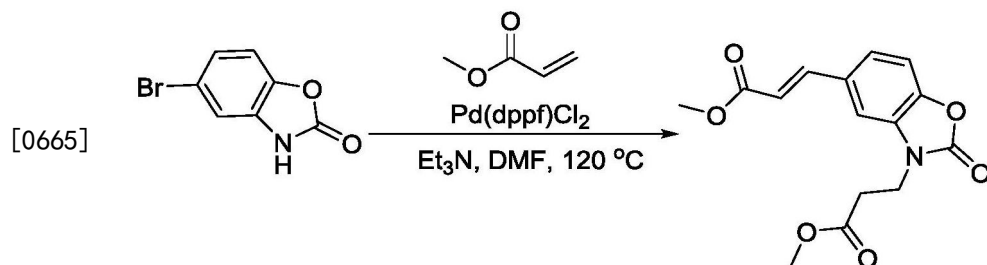
[0660] 实施例10: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶啉-6-基)丙烯酰胺



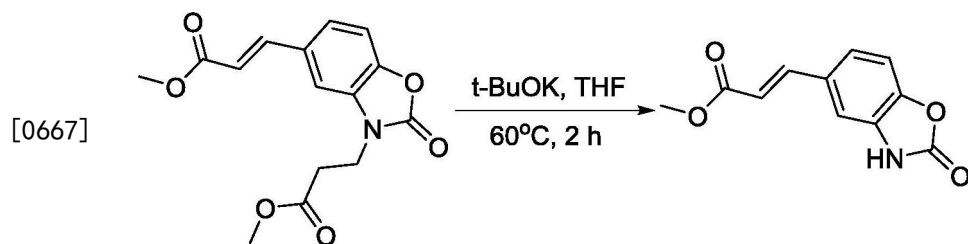
[0662] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的40-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙-2-烯酰胺(中间体1 (500mg, 2.79mmol, 1.0eq)、6-溴-1,3-二氢吡啶-2-酮(592mg, 2.79mmol, 1.0eq)、DMF (20mL)、 Et_3N (1.2mL, 8.37mmol, 3.0eq) 和Pd (dppf) Cl_2 (41mg, 0.05mmol, 0.02eq)。将反应混合物于110°C搅拌2h。将形成的混合物浓缩。将粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到102mg (11%) 白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶啉-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M-H]^+ = 309$ 。

[0663] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.57 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.55 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.05-6.89 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

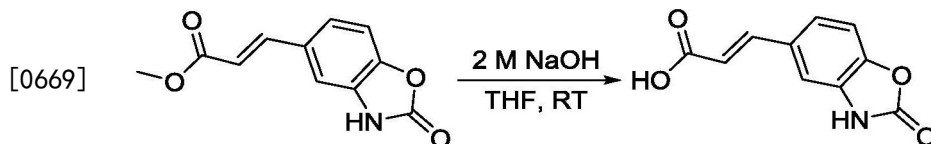
[0664] 实施例11: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



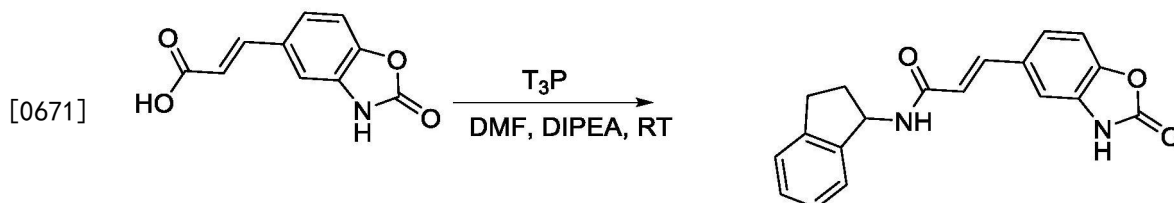
[0666] 步骤1: 向500-mL密封管中加入5-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(10.0g, 46.96mmol, 1.0equiv)、丙烯酸甲酯(12.1g, 140.8mmol, 3.0equiv)、 Et_3N (19.6mL, 140.8mmol, 3.0equiv)、Pd (dppf) Cl_2 (350mg, 4.7mmol, 0.01equiv) 的DMF (200mL) 溶液。将形成的溶液于120°C搅拌2h。将得到的溶液浓缩。将残余物上样到硅胶柱上, 用THF/己烷 (20/80) 洗脱。由此得到11g (82%) 黄色固体状(E)-3-(3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸甲酯。



[0668] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的500mL 3-颈圆底烧瓶中加入THF (300mL)、(E)-3-(3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸甲酯(11.0g,36.1mmol,1.0equiv)、t-BuOK(13.2g,108.2mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于60℃搅拌2h。然后通过加入600mL饱和NH₄Cl终止反应。将形成的溶液用2x300mL EtOAc萃取。将有机层用2x400mL水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的溶液浓缩。将残余物用EtOAc/己烷(40/60)上样到硅胶柱上。由此得到5.5g(69%)浅红色固体状(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸甲酯。



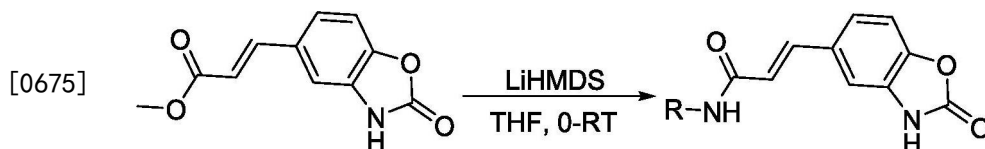
[0670] 步骤3:向净化过的100mL 3-颈圆底烧瓶中加入THF(20mL)、(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸甲酯(2.5g,11.4mmol,1.0equiv)、2M NaOH(17.1mL,34.2mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于25℃搅拌2h。将反应混合物低温(<30℃)浓缩。将残余物溶于水(30mL)并将pH用2M HCl调节至2-3。将固体收集。由此得到2.5g(65%)米白色固体状(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸。



[0672] 步骤4:在小瓶中加入(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸(30mg,0.146mmol,1.0equiv)的DMF(2mL)溶液。然后加入T₃P(70mg,0.22mmol,1.50equiv)和DIPEA(28mg,0.22mmol,1.50equiv)、1-氨基茛满(0.161mmol,1.1equiv)。将反应混合物室温搅拌2h。将反应混合物用水终止反应并用EtOAc萃取,将有机层真空浓缩以得到粗产物。然后将粗产物直接通过制备型HPLC纯化。将收集的级分冷冻干燥以得到最终的化合物。LC-MS(ES, m/z):321[M+H]⁺。

[0673] ¹H NMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ11.77(s,1H),8.44(d,J=8.4Hz,1H),7.51(d,J=15.6Hz,1H),7.34-7.18(m,7H),6.65(d,J=15.9Hz,1H),5.42-5.33(m,1H),2.96-2.81(m,2H),2.48-2.42(m,1H),1.85-1.81(m,1H)。

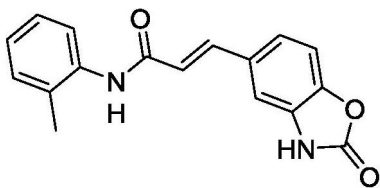
[0674] 通用方法A:



[0676] 向小瓶中加入(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸甲酯(实施例11,步骤2,30mg,0.14mmol,1.0equiv)的THF(2mL)溶液。加入胺(0.18mmol,1.30equiv)并将反应混合物冷却至0℃。然后加入1M LiHMDS(0.68mL,0.68mmol,5.0equiv)。将反应混合物于25℃搅拌1h。将反应混合物通过水终止反应并用EtOAc萃取,将有机液真空浓缩以得到粗产物,然后将其通过制备型HPLC纯化。将收集的级分冷冻干燥以得到最终的化合物。

[0677] 实施例12: (E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-N-(邻甲苯基)丙烯酰胺

[0678]

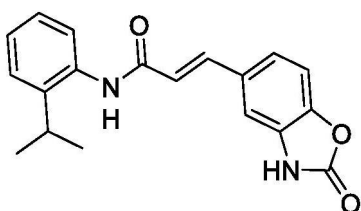


[0679] 采用通用方法A用2-甲基苯胺和(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸酯来合成,得到固体状(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-N-(邻甲苯基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$ 。

[0680] ^1H NMR: (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.40 (brs, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.25-6.91 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)。

[0681] 实施例13: (E)-N-(2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺

[0682]

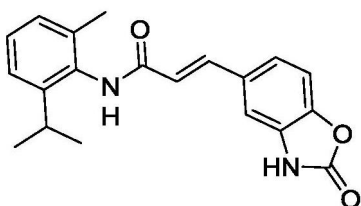


[0683] 采用通用方法A用2-异丙基苯胺和(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸酯来合成,得到固体状(E)-N-(2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): 323 $[M+H]^+$ 。

[0684] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.83 (brs, 1H), 9.48 (brs, 1H), 7.59 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.93 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 3.23-.319 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0685] 实施例14: (E)-N-(2-异丙基-6-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺

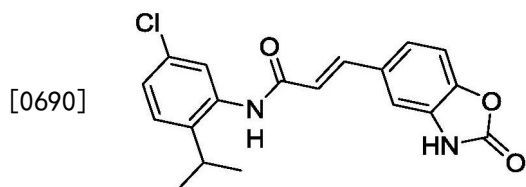
[0686]



[0687] 采用通用方法A用2-异丙基-6-甲基苯胺和(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸酯来合成,得到固体状(E)-N-(2-异丙基-6-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): 337 $[M+H]^+$ 。

[0688] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.82 (brs, 1H), 9.43 (brs, 1H), 7.57 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27-7.09 (m, 3H), 6.85 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.15-.3.06 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.173 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

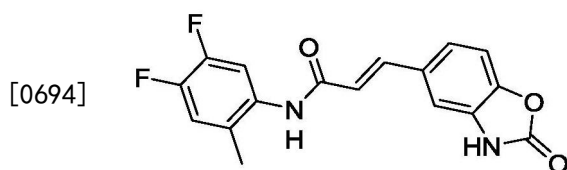
[0689] 实施例15: (E)-N-(5-氯-2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



[0691] 采用通用方法A用5-氯-2-异丙基苯胺和(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸酯来合成,得到固体状(E)-N-(5-氯-2-异丙基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): 357 $[M+H]^+$ 。

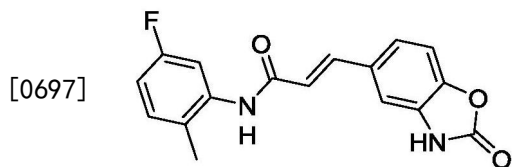
[0692] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.79 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 5H), 6.95 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[0693] 实施例16: (E)-N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



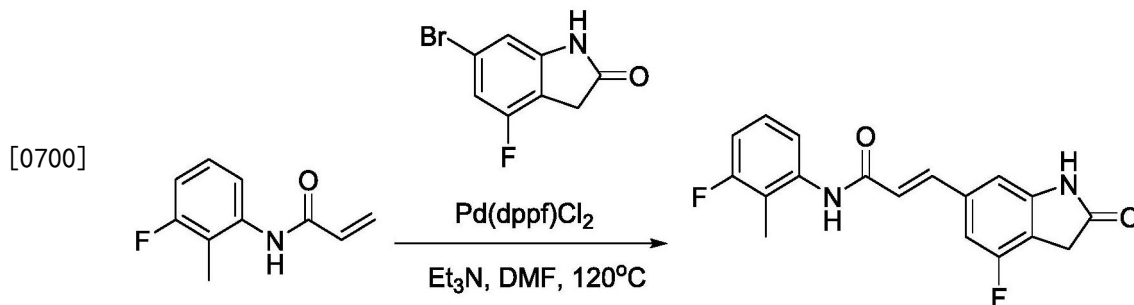
[0695] 采用通用方法A用4,5-二氟-2-甲基苯胺和(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸酯来合成,得到固体状(E)-N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$, 373 $[M+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ 。

[0696] 实施例17: (E)-N-(5-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



[0698] 采用通用方法A用5-氟-2-甲基苯胺和(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸酯来合成,得到固体状(E)-N-(5-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): 311 $[M+H]^+$ 。

[0699] 实施例18: (E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(4-氟-2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酰胺



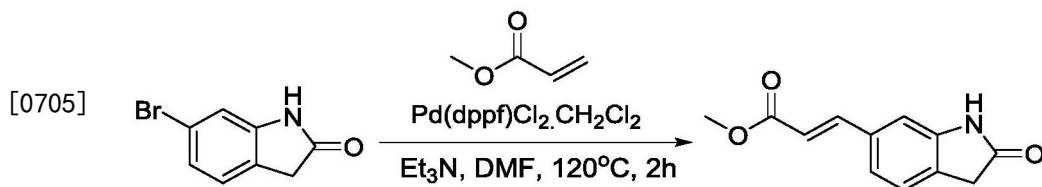
[0701] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(60.0mg, 0.34mmol, 1.0eq)、6-溴-4-氟吡咯啉-2-酮(78mg, 0.34mmol, 1.0eq)、 Et_3N (0.14mL, 1.0mmol, 3.0eq)、DMF(4.0mL)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25.2mg, 0.034mmol, 0.10eq)。将

形成的溶液于120℃搅拌2h。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到11.8mg (11%) 灰白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(4-氟-2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺。

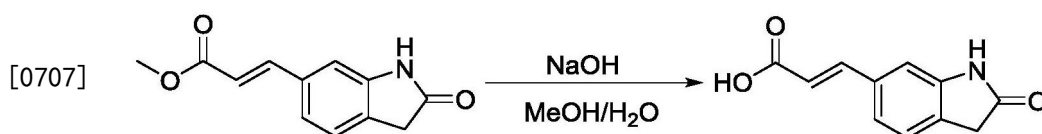
[0702] LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$ 。

[0703] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.80 (brs, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.55 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.10-6.93 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。

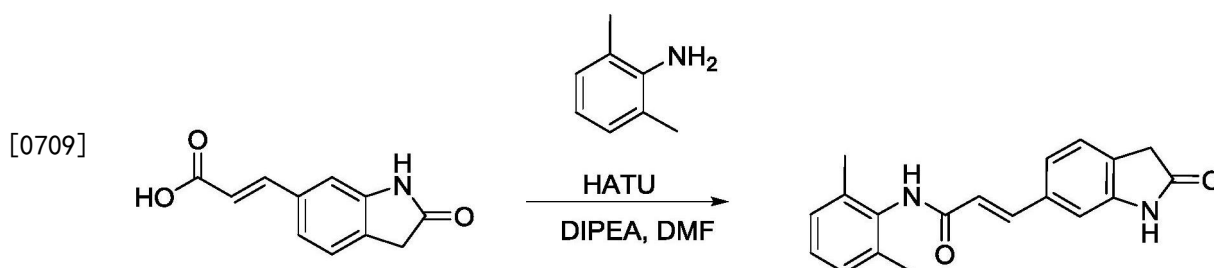
[0704] 实施例19: (E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺



[0706] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入6-溴-1,3-二氢吡啶-2-酮(20.0g, 94.32mmol, 1.0equiv)、DMF (350mL)、丙烯酸甲酯(6.50g, 75.50mmol, 0.80equiv)、 Et_3N (26.3mL, 188.64mmol, 2.0equiv)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.77g, 0.94mmol, 0.01equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温。将混合物用THF/PE (2/1) 上样到硅胶柱上。由此得到7.4g (36%) 淡黄色固体状(2E)-3-(2-氧代-1,3-二氢吡啶-6-基)丙-2-烯酸甲酯。



[0708] 步骤2: 向250-mL圆底烧瓶中加入(2E)-3-(2-氧代-1,3-二氢吡啶-6-基)丙-2-烯酸甲酯(3.0g, 13.81mmol, 1.0equiv)、MeOH/ H_2O (80/40mL)、NaOH (1.7g, 41.43mmol, 3.0equiv)。将形成的溶液于25℃搅拌12h。将形成的混合物浓缩。将形成的溶液用40mL水稀释。将形成的溶液用2x50mL DCM萃取。将水相的pH值用2M HCl调节至5。通过过滤收集固体。由此得到1.8g (64%) 淡黄色固体状(2E)-3-(2-氧代-1,3-二氢吡啶-6-基)丙-2-烯酸。

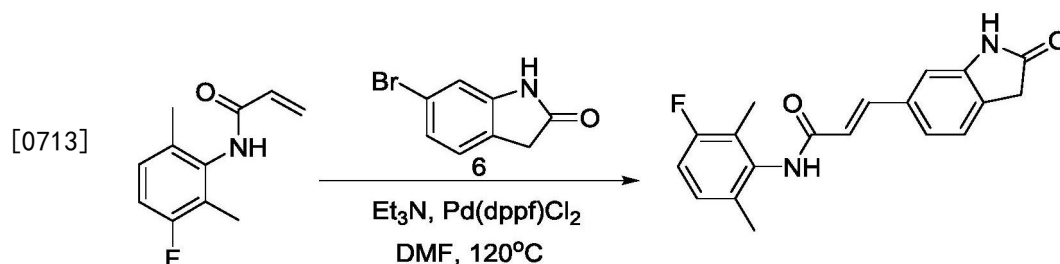


[0710] 步骤3: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL小瓶中加入(E)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酸(60.0mg, 0.30mmol, 1.0equiv)的DMF (4.0mL) 溶液。然后加入HATU (167.6mg, 0.44mmol, 1.50equiv) 和DIPEA (56.8mg, 0.44mmol, 1.50equiv)、2,6-二甲基苯胺(39.5mg, 0.33mmol, 1.10equiv)。将反应混合物于室温搅拌2h。然后将粗混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到12mg (13%) 白色固体状(E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 307$ 。

[0711] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.53 (brs, 1H), 9.47 (brs, 1H), 7.51 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 4H), 6.83 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.18 (s,

6H)。

[0712] 实施例20: (E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺

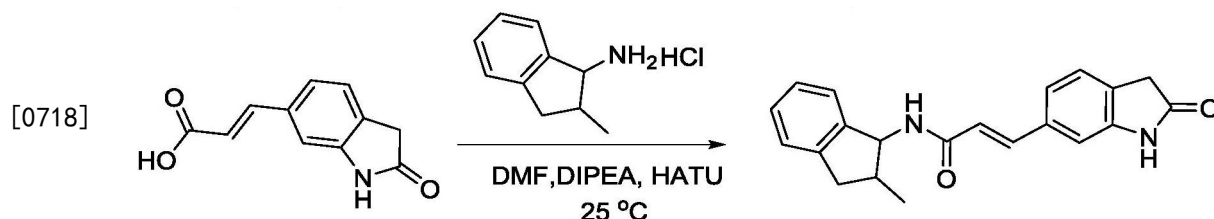


[0714] 向8-mL圆底烧瓶中加入6-溴吲哚啉-2-酮(100mg, 0.47mmol, 1.0equiv)、N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺(按照中间体1所述的方法从2,6-二甲基-3-氟苯胺和丙烯酰氯制备; 90.7mg, 0.47mmol, 1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂(34.4mg, 0.047mmol, 0.10equiv)、Et₃N(0.2mL, 1.41mmol, 3.0equiv)、DMF(4.0mL)。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将混合物用PE/THF(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到11mg(7%)固体状(E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺。

[0715] LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=325。

[0716] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ10.55(s, 1H), 9.63(s, 1H), 7.55(d, J=15.6Hz, 1H), 7.29-7.03(m, 5H), 6.84(d, J=15.9Hz, 1H), 3.53(s, 2H), 2.14(s, 3H), 2.07(s, 3H)。

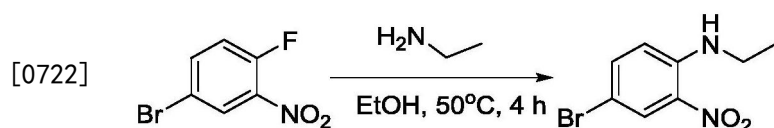
[0717] 实施例21: (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺



[0719] 向8-mL小瓶中加入(E)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酸(50.0mg, 0.25mmol, 1.0equiv)、2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(45.20mg, 0.25mmol, 1.0equiv)、HATU(141.38mg, 0.37mmol, 1.50equiv)和DIPEA(95.41mg, 0.74mmol, 3.0equiv)的DMF(2.0mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到27mg(33%)灰白色固体状((E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=333。

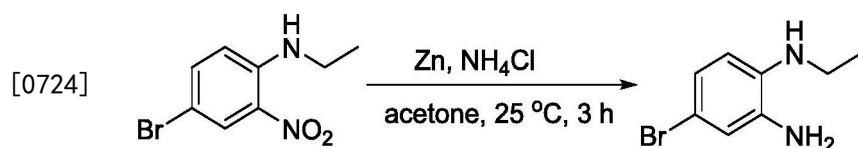
[0720] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ10.51(brs, 1H), 8.45-8.20(m, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.26-7.13(m, 6H), 7.05-6.96(m, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 5.45-5.0(m, 1H), 3.51(s, 2H), 3.10-3.0(m, 1H), 2.70-2.20(m, 2H), 1.20-0.90(m, 3H)。

[0721] 实施例22: (E)-3-(1-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺

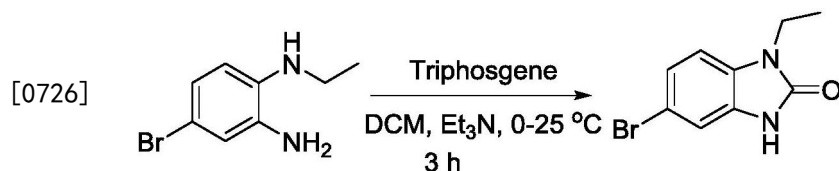


[0723] 步骤1: 向100-mL密封管中加入4-溴-1-氟-2-硝基苯(2.0g, 9.09mmol, 1.0eq)、

EtOH(8.0mL, 1.0eq)、乙胺(22.73mL, 45.45mmol, 5.0eq, 2M的乙醇溶液)。将形成的溶液于50℃搅拌4h。将形成的混合物浓缩。将残余物用15mL H₂O稀释并搅拌15min。通过过滤收集固体。由此得到2.2g (98%) 红色固体状4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=245。

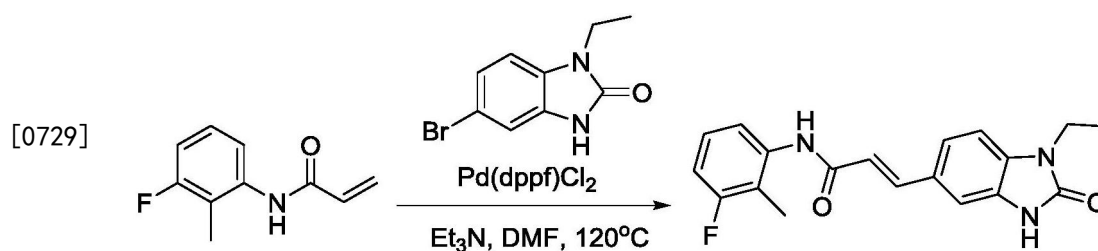


[0725] 步骤2: 向50-mL圆底烧瓶中加入4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺(2.0g, 8.16mmol, 1.0eq)、丙酮(16.0mL)、H₂O(2.0mL)、NH₄Cl(4.37g, 81.61mmol, 10.0eq)、Zn(2.67g, 40.80mmol, 5.0eq)。将形成的溶液在室温下搅拌3小时。将固体滤出。将滤液浓缩。将残余物用20mL H₂O稀释并搅拌15min。通过过滤收集固体。由此得到1.1g (63%) 淡黄色固体状4-溴-N¹-乙基苯-1,2-二胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=215。



[0727] 步骤3: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的50-mL 3-颈圆底烧瓶中加入4-溴-N¹-乙基苯-1,2-二胺(400.0mg, 1.86mmol, 1.0eq)、DCM(8.0mL)、三光气(441.5mg, 1.48mmol, 0.80eq)。然后于0℃加入Et₃N(0.8mL, 5.58mmol, 3.0eq)。将形成的溶液在室温下搅拌3小时。然后通过加入5mL水终止反应。分离出有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用THF/PE=18/82上样到硅胶柱上。由此得到210mg (47%) 浅棕色固体状5-溴-1-乙基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮。

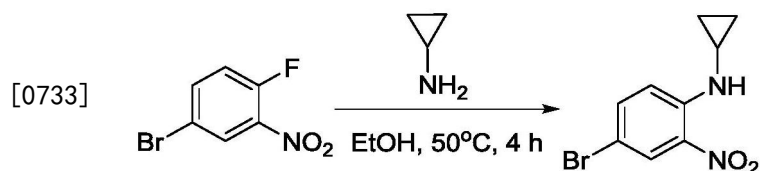
[0728] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=240。



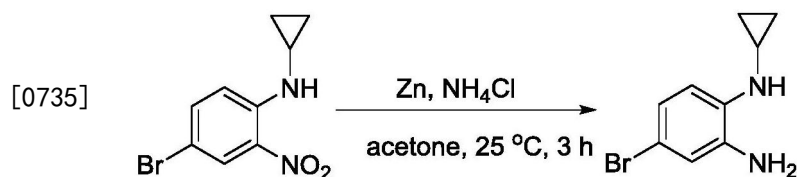
[0730] 步骤4: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(120.0mg, 0.67mmol, 1.0eq)、5-溴-1-乙基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(161.5mg, 0.67mmol, 1.0eq)、Et₃N(0.28mL, 2.01mmol, 3.0eq)、DMF(5.0mL)、Pd(dppf)Cl₂(9.8mg, 0.01mmol, 0.02eq)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到25mg (11%) 灰白色固体状(E)-3-(1-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=340。

[0731] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ11.05 (brs, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 4H), 7.11-6.85 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.31-1.19 (m, 3H)。

[0732] 实施例23: (E)-3-(1-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺

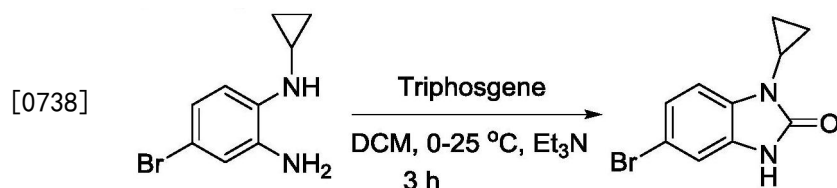


[0734] 步骤1:向40-mL密封管中加入4-溴-1-氟-2-硝基苯(2.0g,9.09mmol,1.0eq)、氨基环丙烷(2.60g,45.45mmol,5.0eq)、EtOH(20.0mL)。将形成的溶液于50℃搅拌4h。将形成的混合物浓缩。将残余化合物用15mL H₂O稀释并搅拌15min。通过过滤收集固体。将固体在烘箱中减压干燥。由此得到2.4g (96%) 红色固体状4-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=257。

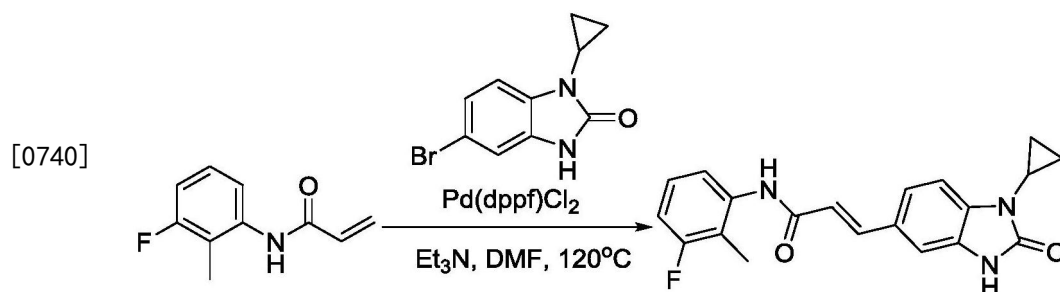


[0736] 步骤2:向40-mL密封管中加入4-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺(2.0g,7.8mmol,1.0eq)、丙酮(16.0mL)、H₂O(2.0mL)、Zn(2.54g,38.89mmol,5.0eq)、NH₄Cl(4.16g,77.8mmol,10.0eq)。将形成的溶液于25℃搅拌3h。将固体滤出。将滤液浓缩。将残余物用20mL H₂O稀释并搅拌15min。通过过滤收集固体。由此得到1g (56%) 浅棕色固体状4-溴-N¹-环丙基苯-1,2-二胺。

[0737] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=227。



[0739] 步骤3:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的50-mL 3-颈圆底烧瓶中加入4-溴-N¹-环丙基苯-1,2-二胺(300.0mg,1.32mmol,1.0eq)、三光气(313.60mg,1.06mmol,0.80eq)、DCM(6.0mL)。然后于0℃加入Et₃N(0.6mL,3.96mmol,3.0eq)。将形成的溶液在室温下搅拌3小时。然后通过加入5mL水终止反应。分离出有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。由此得到180mg (53%) 浅棕色固体状5-溴-1-环丙基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=253。



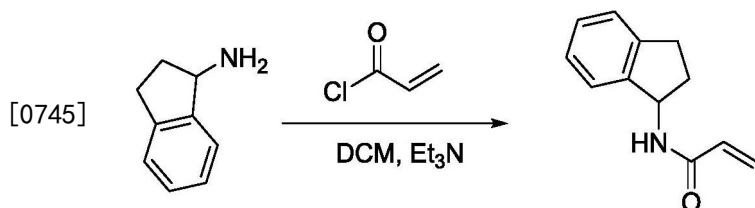
[0741] 步骤4:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(120.0mg,0.67mmol,1.0eq)、5-溴-1-环丙基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(169.5mg,0.67mmol,1.0eq)、Et₃N(0.2mL,1.34mmol,2.0eq)、DMF(5.0mL)、Pd(dppf)Cl₂

(9.80mg, 0.013mmol, 0.02equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将固体滤出。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到21mg (9%) 灰白色固体状(E)-3-(1-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺。

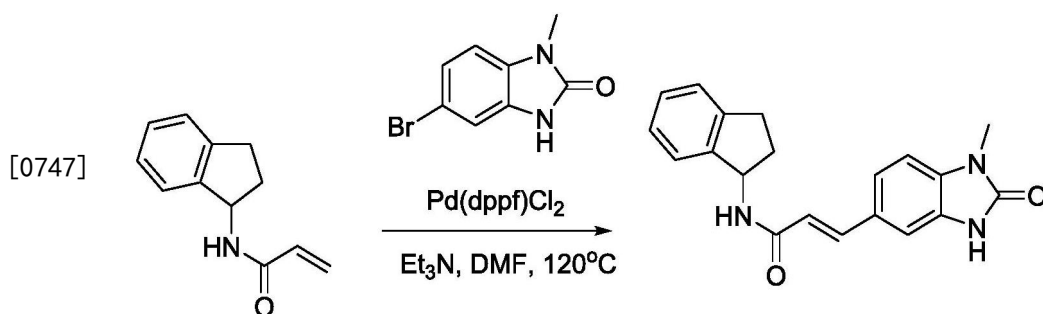
[0742] LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 352$ 。

[0743] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.96 (brs, 1H), 9.54 (brs, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 4H), 7.02-6.85 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.04-0.88 (m, 4H)。

[0744] 实施例24: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺

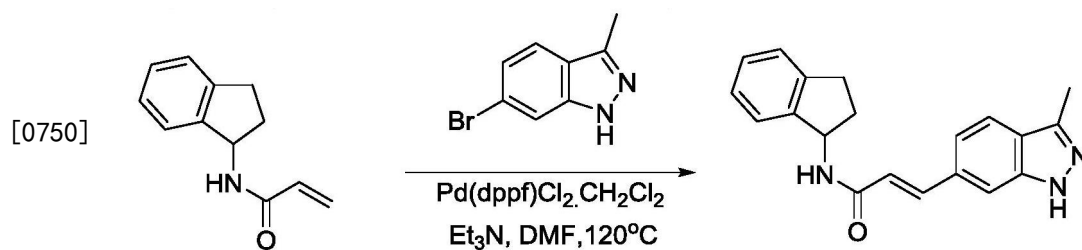


[0746] 步骤1: 于0℃向500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入丙烯酰氯(6.80g, 75.08mmol, 1.0equiv)、1-氨基茛满(10.0g, 75.08mmol, 1.0equiv)和 Et_3N (20.9mL, 150.16mmol, 2.0equiv)的DCM(200.0mL)溶液。将形成的溶液于25℃搅拌15h。然后通过加入100mL水/冰终止反应。将形成的溶液用2x100mL二氯甲烷萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE(10/1)上样到硅胶柱上。得到7.3g (52%) 白色固体状N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺。LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 188$ 。



[0748] 向8-mL小瓶中加入N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(100.0mg, 0.53mmol, 1.0equiv)、5-溴-1-甲基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(121.27mg, 0.53mmol, 1.0equiv)、Pd(dppf) Cl_2 (39.08mg, 0.05mmol, 0.10equiv)和 Et_3N (0.22mL, 1.60mmol, 3.0equiv)的DMF(4.0mL, 25.844mmol)溶液。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌15h。将反应混合物冷却。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到7.8mg (4%) 白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 334$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.98 (brs, 1H), 8.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.34-7.03 (m, 7H), 6.56 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.02-2.77 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 1H)。

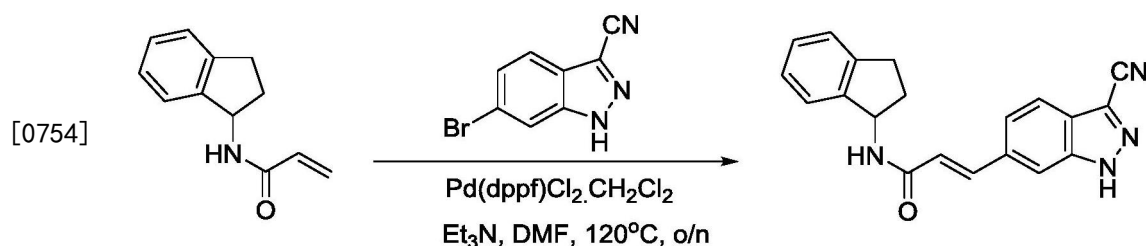
[0749] 实施例25: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0751] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24,步骤1,100.0mg,0.53mmol,1.0equiv)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(135.27mg,0.64mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(87.23mg,0.11mmol,0.20equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.22mL,1.60mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到64mg(38%)灰白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=318。

[0752] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ12.77(brs,1H),8.46(d,J=8.4Hz,1H),7.73-7.60(m,3H),7.31-7.17(m,5H),6.74(d,J=15.9Hz,1H),5.46-5.38(m,1H),3.02-2.93(m,1H),2.89-2.79(m,1H),2.51(s,3H),2.48-2.41(m,1H),1.90-1.77(m,1H)。

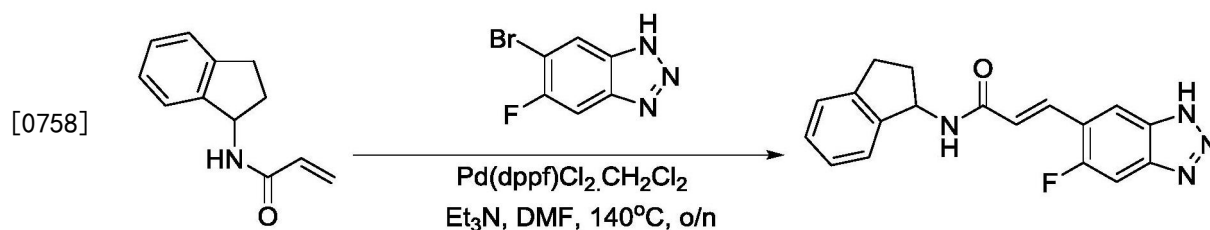
[0753] 实施例26:(E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺



[0755] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24,步骤1,100.0mg,0.53mmol,1.0equiv)、6-溴-1H-吡唑-3-甲腈(142.30mg,0.64mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(43.61mg,0.05mmol,0.10equiv)、DMF(4mL)、Et₃N(0.22mL,1.60mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到24mg(14%)灰白色固体状(E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=329。

[0756] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ14.33(brs,1H),8.55(d,J=8.1Hz,1H),7.93-7.91(m,2H),7.70(d,J=15.9Hz,1H),7.62-7.59(m,1H),7.30-7.17(m,4H),6.84(d,J=15.6Hz,1H),5.47-5.39(m,1H),3.03-2.94(m,1H),2.90-2.80(m,1H),2.47-2.42(m,1H),1.91-1.76(m,1H)。

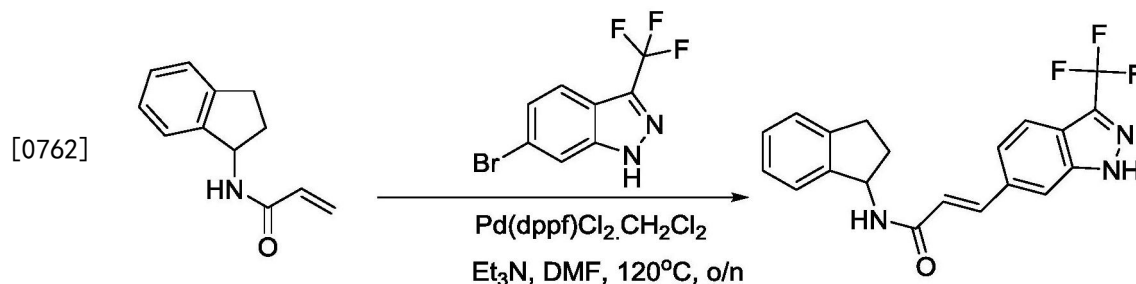
[0757] 实施例27:(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺



[0759] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24,步骤1,100.0mg,0.53mmol,1.0equiv)、5-溴-6-氟-3H-1,2,3-苯并三唑(138.44mg,0.64mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(43.61mg,0.05mmol,0.10equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.22mL,1.60mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于140℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到6.3mg(4%)灰白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=323。

[0760] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ8.63(d,J=8.1Hz,1H),8.27(d,J=6.6Hz,1H),7.82(d,J=10.8Hz,1H),7.68(d,J=16.2Hz,1H),7.29-7.18(m,4H),6.88(d,J=15.9Hz,1H),5.47-5.40(m,1H),3.01-2.94(m,1H),2.90-2.79(m,1H),2.49-2.44(m,1H),1.92-1.79(m,1H)。

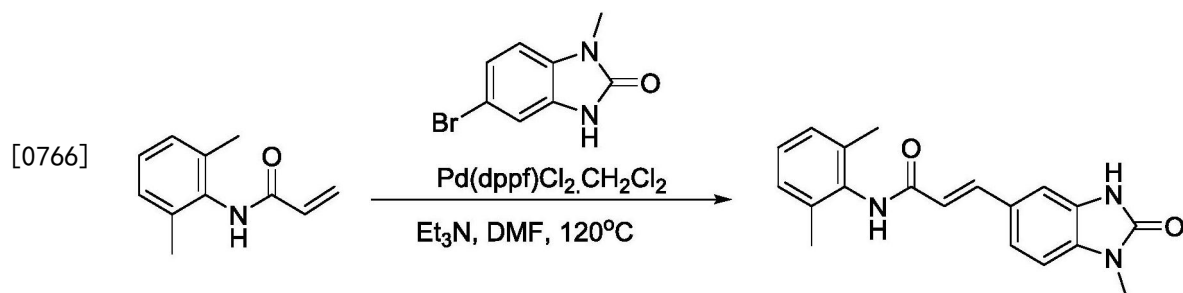
[0761] 实施例28:(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0763] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24,步骤1,100.0mg,0.53mmol,1.0equiv)、6-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(169.9mg,0.64mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(43.61mg,0.05mmol,0.10equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.22mL,1.60mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到80mg(40%)灰白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=372。

[0764] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ14.16(brs,1H),8.55(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.83(m,2H),7.70(d,J=15.9Hz,1H),7.58-7.54(m,1H),7.30-7.17(m,4H),6.83(d,J=15.6Hz,1H),5.47-5.39(m,1H),3.03-2.94(m,1H),2.90-2.80(m,1H),2.47-2.42(m,1H),1.91-1.78(m,1H)。

[0765] 实施例29:(E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺

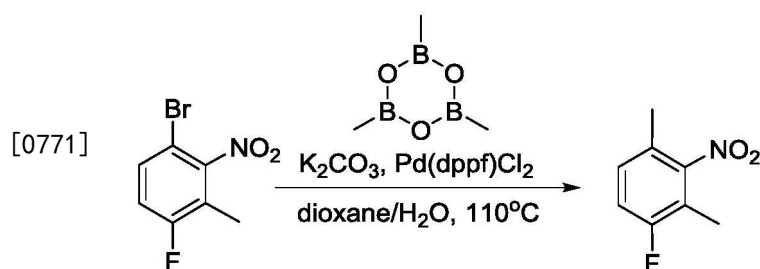


[0767] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL小瓶中加入N-(2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺((按照中间体1所述的方法从丙烯酰氯和2,6-二甲基苯胺制备)50.0mg, 0.29mmol, 1.0equiv)、DMF(4.0mL)、5-溴-1-甲基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(71.3mg, 0.31mmol, 1.10equiv)、Et₃N(0.12mL, 0.86mmol, 3.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(11.65mg, 0.014mmol, 0.05equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温。将粗混合物用EtOAc/PE(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到20mg(22%)灰白色固体状(E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺。

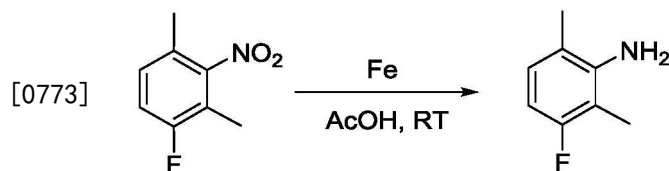
[0768] LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=322。

[0769] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): 11.02(s, 1H), 9.38(s, 1H), 7.56(d, J=15.6Hz, 1H), 7.33-7.31(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.16-7.09(m, 4H), 6.78(d, J=15.6Hz, 1H), 3.32(s, 1H), 2.17(s, 6H)。

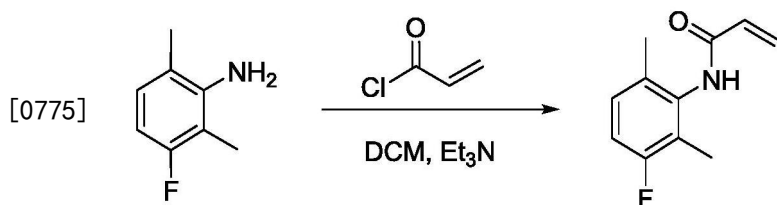
[0770] 实施例30: (E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺



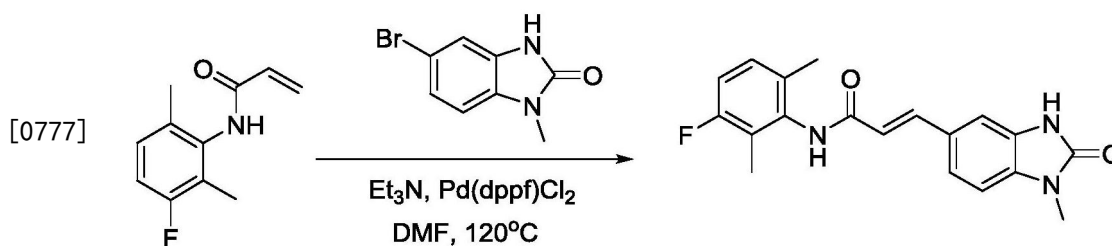
[0772] 步骤1: 向40-mL小瓶中加入1-溴-4-氟-3-甲基-2-硝基苯(500.0mg, 2.14mmol, 1.0equiv)、三甲基环三硼氧烷(268.20mg, 2.13mmol, 1.0equiv)、K₂CO₃(590.6mg, 4.27mmol, 2.0equiv)和Pd(dppf)Cl₂(156.3mg, 0.21mmol, 0.10equiv)的二恶烷(10.0mL)和H₂O(2.0mL)溶液。将形成的溶液在油浴中于110℃搅拌1h。将粗混合物用EtOAc/PE(1/10)上样到硅胶柱上。由此得到250mg(69%)固体状1-氟-2,4-二甲基-3-硝基苯。



[0774] 步骤2: 向40-mL小瓶中加入1-溴-4-氟-3-甲基-2-硝基苯(0.50g, 2.14mmol, 1.0equiv)的AcOH(10.0mL)溶液和Fe(596.6mg, 10.68mmol, 5.0equiv), 将形成的溶液室温搅拌1h。将固体滤出。将形成的溶液用20mL水稀释并用40mL EtOAc萃取。将有机相干燥并浓缩。由此得到250mg(84%)固体状3-氟-2,6-二甲基苯胺。LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=140。



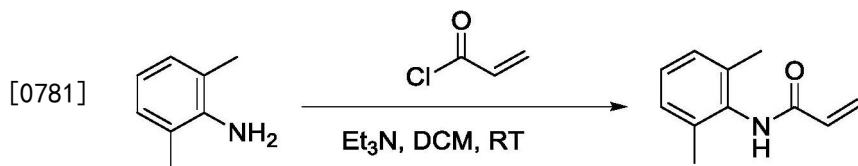
[0776] 步骤3:向8-mL小瓶中加入6-溴-3-氟-2-甲基苯胺(100.0mg,0.49mmol,1.0equiv)和 Et_3N (0.2mL,1.47mmol,3.0equiv)的DCM(4mL)溶液和丙烯酰氯(53.2mg,0.59mmol,1.20equiv),将形成的溶液于0℃搅拌1h。将形成的混合物真空浓缩。将残余物通过快速色谱纯化(PE/EA=10/1)。由此得到120mg(126.72%)白色固体状N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺。LC-MS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=194$ 。



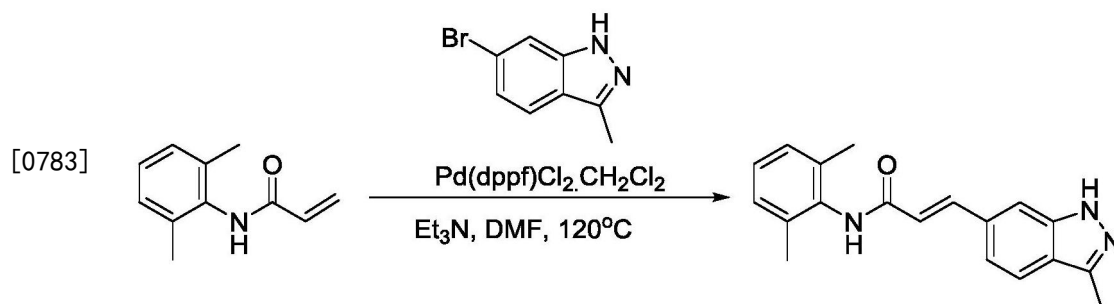
[0778] 步骤4:向8-mL圆底烧瓶中加入5-溴-1-甲基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(100mg,0.44mmol,1.0equiv)、N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺(85.1mg,0.44mmol,1.0equiv)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (32.2mg,0.044mmol,0.10equiv)、 Et_3N (0.18mL,1.32mmol,3.0equiv)、DMF(4.0mL)。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将混合物用PE/THF(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到45mg(30%)固体状(E)-N-(3-氟-2,6-二甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=340$ 。

[0779] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm): δ 11.04(s,1H),9.53(s,1H),7.58(d,J=15.3Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.24(s,1H),7.17-7.01(m,3H),6.79(d,J=15.6Hz,1H),3.31(s,3H),2.15(s,3H),2.07(s,3H)。

[0780] 实施例31:(E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



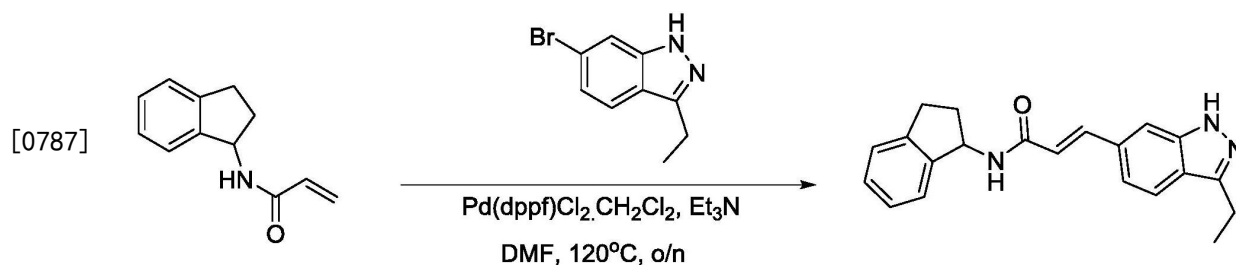
[0782] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的50-mL 3-颈圆底烧瓶中加入2,6-二甲基苯胺(160.0mg,1.32mmol,1.0equiv)、DCM(10.0mL)、 Et_3N (0.55mL,3.96mmol,3.0equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(143.40mg,1.58mmol,1.20equiv)。将形成的溶液于25℃搅拌3h。然后通过加入15mL水终止反应。将形成的溶液用2x10mL二氯甲烷萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE(1/3)上样到硅胶柱上。由此得到150mg(65%)白色固体状N-(2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺。LC-MS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=176$ 。



[0784] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL小瓶中加入N-(2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺(50.0mg, 0.29mmol, 1.0equiv)、DMF(5.0mL)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(66.3mg, 0.31mmol, 1.10equiv)、Et₃N(0.12mL, 0.86mmol, 3.0equiv)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(11.7mg, 0.014mmol, 0.05equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌5h。将反应混合物冷却至25℃。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到30mg(34%)灰白色固体状(E)-N-(2,6-二甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=306。

[0785] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): 12.81(s, 1H), 9.49(s, 1H), 7.77-7.67(m, 3H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 7.11(s, 3H), 6.97(d, J=15.6Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 2.19(s, 6H)。

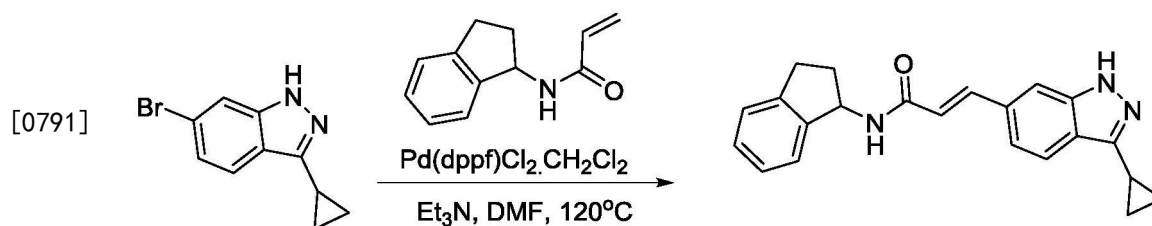
[0786] 实施例32: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0788] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24, 步骤1, 100.0mg, 0.53mmol, 1.0equiv)、6-溴-3-乙基-1H-吡唑(144.3mg, 0.64mmol, 1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(43.6mg, 0.05mmol, 0.10equiv)、DMF(4.0mL)和Et₃N(0.22mL, 1.60mmol, 3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗产物通过制备型HPLC纯化。由此得到86mg(49%)灰白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=332。

[0789] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.77(brs, 1H), 8.47(d, J=8.1Hz, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.31-7.17(m, 5H), 6.75(d, J=15.9Hz, 1H), 5.45-5.39(m, 1H), 3.03-2.79(m, 4H), 2.47-2.41(m, 1H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.34-1.29(m, 3H)。

[0790] 实施例33: (E)-3-(3-环丙基-1H-吡唑-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺

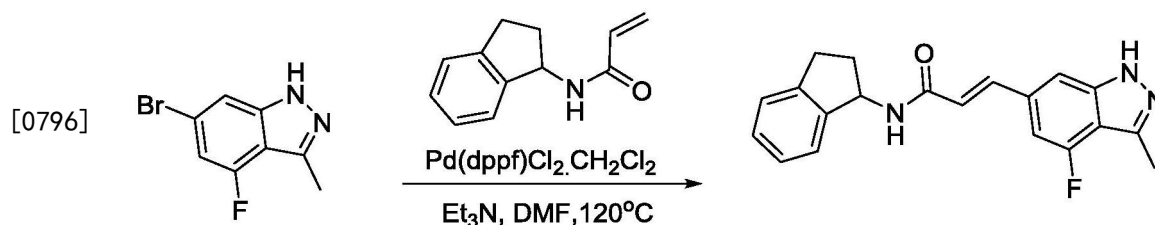


[0792] 向8-mL小瓶中加入N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24,步骤1, 100.0mg, 0.53mmol, 1.0equiv)、6-溴-3-环丙基-1H-吡啶(126.6mg, 0.53mmol, 1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂(39.1mg, 0.05mmol, 0.10equiv)、Et₃N(0.22mL, 1.60mmol, 3.0equiv)、DMF(4mL)。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将反应混合物冷却。将混合物用PE/THF(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到15mg(8%)固体状(E)-3-(3-环丙基-1H-吡啶-6-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺。

[0793] LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=344。

[0794] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.70(s, 1H), 8.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.37-7.16(m, 5H), 6.74(d, J=15.6Hz, 1H), 5.49-5.37(m, 1H), 3.10-2.75(m, 2H), 2.48-2.39(m, 1H), 2.33-2.20(m, 1H), 1.91-1.77(m, 1H), 1.06-0.89(m, 4H)。

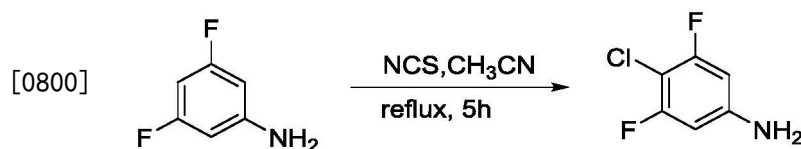
[0795] 实施例34: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(4-氟-3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺



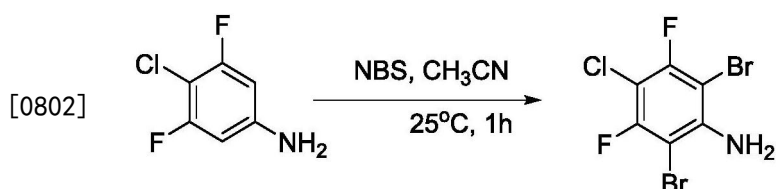
[0797] 向8-mL小瓶中加入6-溴-4-氟-3-甲基-1H-吡啶(100.0mg, 0.44mmol, 1.0equiv)、N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-烯酰胺(实施例24,步骤1, 81.8mg, 0.44mmol, 1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂(31.9mg, 0.04mmol, 0.10equiv)、Et₃N(0.18mL, 1.31mmol, 3.0equiv)、DMF(4.0mL)。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将反应混合物冷却。将残余物用PE/THF(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到17mg(12%)固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(4-氟-3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺。LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=336。

[0798] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ13.09(s, 1H), 8.47(d, J=8.1Hz, 1H), 7.61(d, J=15.6Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.35-7.15(m, 4H), 7.01(d, J=12.0Hz, 1H), 6.73(d, J=15.6Hz, 1H), 5.49-5.36(m, 1H), 3.06-2.76(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.47-2.38(m, 1H), 1.92-1.76(m, 1H)。

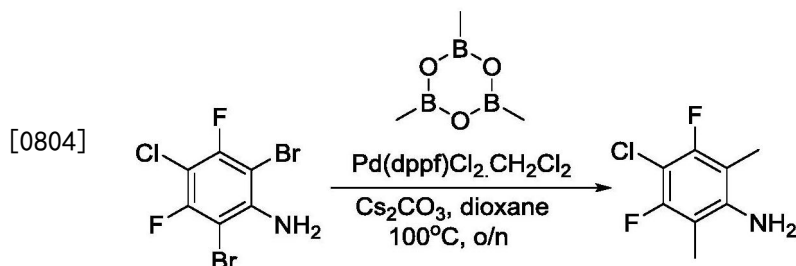
[0799] 实施例35: (E)-N-(3,5-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺



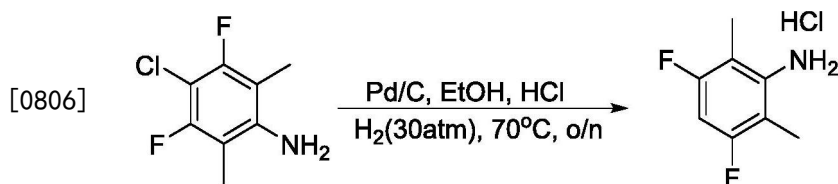
[0801] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3,5-二氟苯胺(1.0g, 7.8mmol, 1.0equiv)、CH₃CN(30mL)、NCS(1.1g, 8.16mmol, 1.05equiv)。将形成的溶液于80℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:4-1:1)上样到硅胶柱上。由此得到500mg(39%)灰色固体状4-氯-3,5-二氟苯胺。



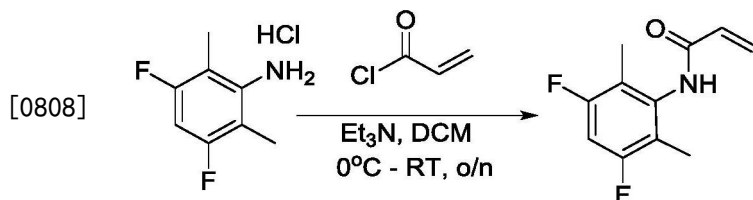
[0803] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的50-mL 3-颈圆底烧瓶中加入4-溴-3,5-二氟苯胺(500.0mg, 2.40mmol, 1.0equiv)、 CH_3CN (20.0mL)、NBS(1.3g, 7.21mmol, 3.0equiv)。将形成的溶液在室温下搅拌1小时。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到700mg(91%)黄色固体状2,6-二溴-4-氯-3,5-二氟苯胺。



[0805] 步骤3:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的250-mL圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氯-3,5-二氟苯胺(3.0g, 9.36mmol, 1.0equiv)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.76g, 0.94mmol, 0.10equiv)、二恶烷(60.0mL)、 Cs_2CO_3 (12.20g, 37.46mmol, 4.0equiv)、三甲基环三硼氧烷(8.23g, 32.77mmol, 3.50equiv, 50%)。将形成的溶液于 100°C 搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将形成的混合物浓缩。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到600mg(33%)灰白色固体状4-氯-3,5-二氟-2,6-二甲基苯胺。

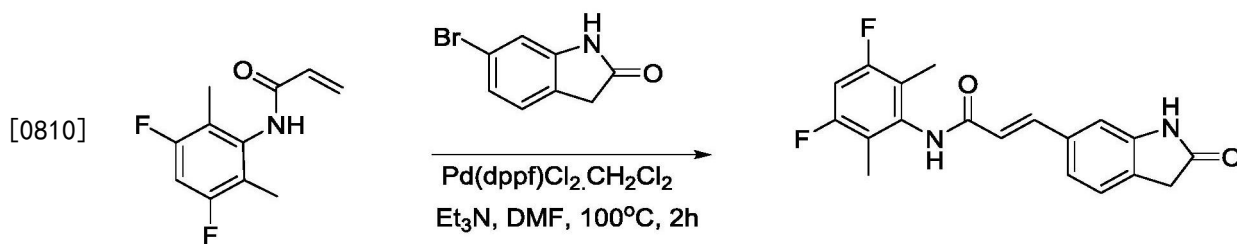


[0807] 步骤4:向100-mL高压罐反应器中加入4-氯-3,5-二氟-2,6-二甲基苯胺(280.0mg, 1.46mmol, 1.0equiv)、 EtOH (20.0mL)、 HCl (1.0mL)、 Pd/C (77.76mg)。将烧瓶抽真空并用氮气冲洗三次,然后用氢气冲洗。将形成的溶液于 70°C 在氢气氛下(30atm)搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将固体滤出并将形成的混合物浓缩。由此得到220mg(粗品)灰白色固体状3,5-二氟-2,6-二甲基苯胺盐酸盐。



[0809] 步骤5:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3,5-二氟-2,6-二甲基苯胺盐酸盐(220.0mg, 1.14mmol, 1.0equiv)、 DCM (20.0mL)、 Et_3N (0.48mL, 3.41mmol, 3.0equiv)。然后在搅拌下于 0°C 滴加丙烯酰氯(123.4mg, 1.36mmol, 1.20equiv)。将形成的溶液于室温搅拌过夜。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:

5-1:3) 上样到硅胶柱上。由此得到160mg (67%) 灰白色固体状N-(3,5-二氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺。

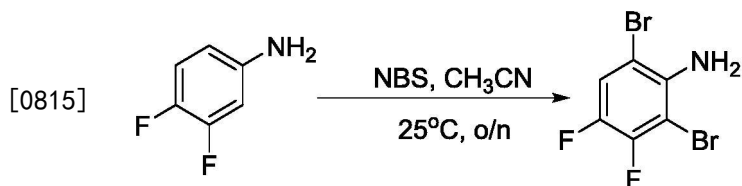


[0811] 步骤6:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3,5-二氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺(160.0mg, 0.76mmol, 1.0equiv)、6-溴-1,3-二氢吡啶-2-酮(192.8mg, 0.91mmol, 1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(61.7mg, 0.076mmol, 0.10equiv)、DMF(5.0mL)、Et₃N(0.32mL, 2.27mmol, 3.0equiv)。将形成的溶液于100℃搅拌2h,将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到14.8mg (6%) 固体状(E)-N-(3,5-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶啉-6-基)丙烯酰胺。

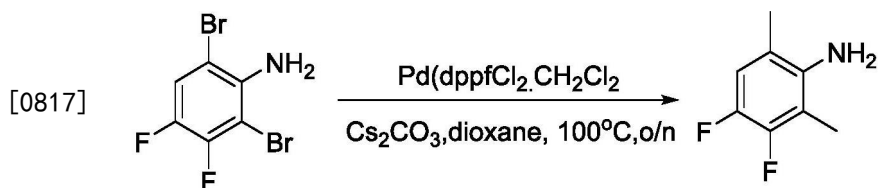
[0812] LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=343。

[0813] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ10.56(s, 1H), 9.77(s, 1H), 7.56(d, J=15.6Hz, 1H), 7.29-7.06(m, 4H), 6.85(d, J=15.9Hz, 1H), 3.53(s, 2H), 2.05(s, 6H)。

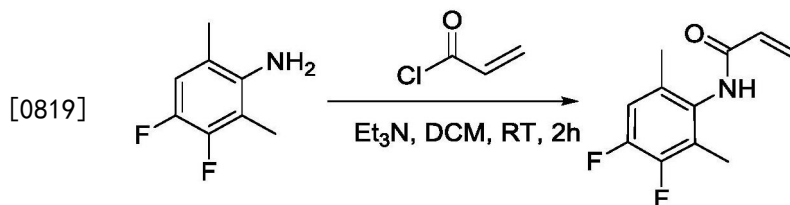
[0814] 实施例36: (E)-N-(3,4-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶啉-6-基)丙烯酰胺



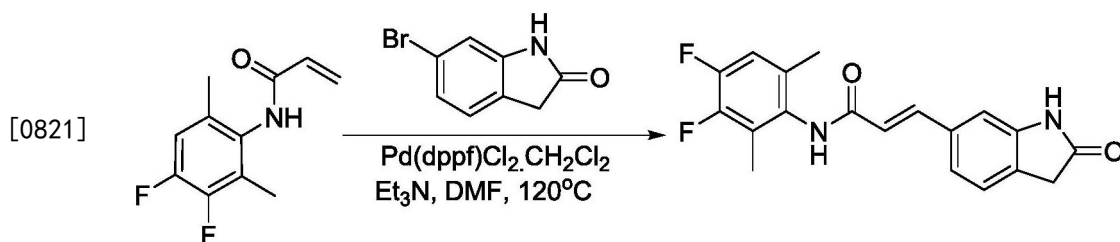
[0816] 步骤1:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3,4-二氟苯胺(1.0g, 7.75mmol, 1.0equiv)、CH₃CN(30.0mL)、NBS(2.9g, 16.27mmol, 2.10equiv)。将形成的溶液于室温搅拌过夜。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到1.4g (63%) 深棕色固体状2,6-二溴-3,4-二氟苯胺。



[0818] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL圆底烧瓶中加入2,6-二溴-3,4-二氟苯胺(1.20g, 4.18mmol, 1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(340.7mg, 0.42mmol, 0.10equiv)、Cs₂CO₃(4.8g, 14.64mmol, 3.50equiv)、二恶烷(50.0mL)、三甲基环三硼氧烷(3.2g, 12.55mmol, 3.0equiv, 50%)。将形成的溶液于100℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将形成的混合物浓缩。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到350mg (53%) 灰白色固体状3,4-二氟-2,6-二甲基苯胺。



[0820] 步骤3:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3,4-二氟-2,6-二甲基苯胺(210.0mg,1.34mmol,1.0equiv)、DCM(20mL)、Et₃N(0.28mL,2.0mmol,1.50equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(145.13mg,1.60mmol,1.20equiv)。将形成的溶液于室温搅拌2h。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到180mg(64%)灰白色固体状N-(3,4-二氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺。

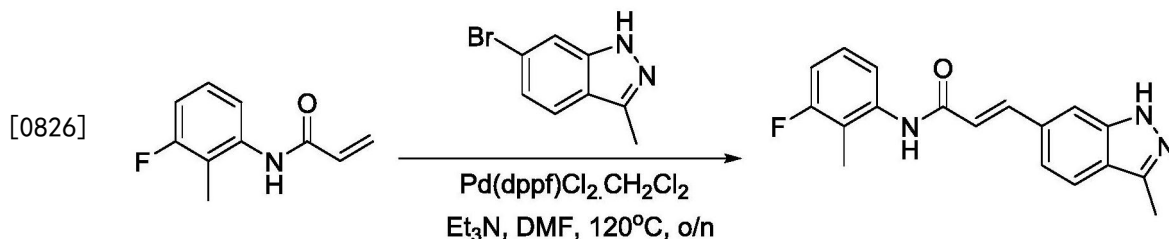


[0822] 步骤4:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3,4-二氟-2,6-二甲基苯基)丙-2-烯酰胺(100.0mg,0.47mmol,1.0equiv)、6-溴-1,3-二氢吲哚-2-酮(120.47mg,0.57mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(38.57mg,0.05mmol,0.10equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.2mL,1.42mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到11.3mg(7%)灰白色固体状(E)-N-(3,4-二氟-2,6-二甲基苯基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺。

[0823] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺=343。

[0824] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ10.55(s,1H),9.63(s,1H),7.53(d,J=15.9Hz,1H),7.29-7.18(m,3H),7.06(s,1H),6.82(d,J=15.9Hz,1H),3.53(s,2H),2.05(s,3H),2.10(s,3H)。

[0825] 实施例37:(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)丙烯酰胺

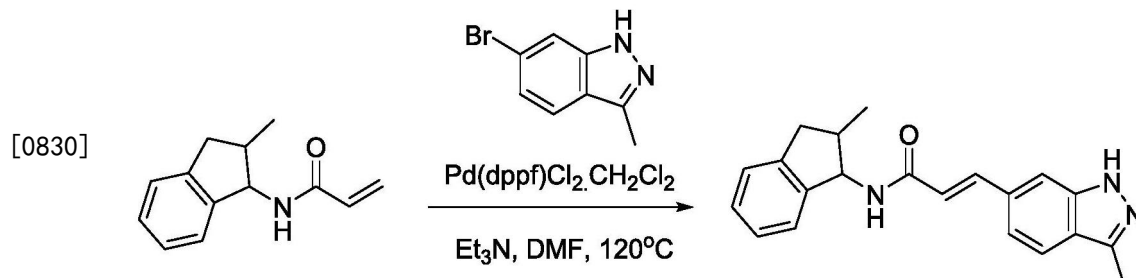


[0827] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体1,110.0mg,0.61mmol,1.0equiv)、6-溴-3-甲基-1H-吲唑(155.47mg,0.74mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(100.01mg,0.12mmol,0.20equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.26mL,1.84mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到26mg(14%)灰白色固体状(E)-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)丙烯酰胺。LC MS(ES,m/z):[M+H]⁺

=310。

[0828] ^1H NMR 300MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 12.83 (brs, 1H), 9.62 (brs, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.49 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0829] 实施例38: (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺

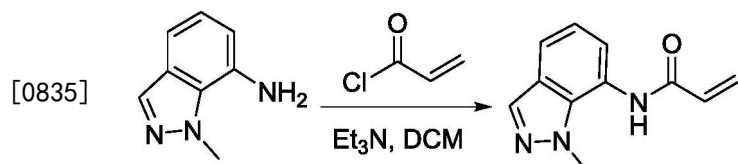


[0831] 向8-mL小瓶中加入6-溴-3-甲基-1H-吡唑 (40.0mg, 0.19mmol, 1.0equiv)、N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-烯酰胺 (按照实施例24, 步骤1所述的方法利用2-甲基氨基茚满制备, 38.14mg, 0.19mmol, 1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂ (13.87mg, 0.02mmol, 0.10equiv) 和 Et₃N (0.8mL, 0.57mmol, 3.0equiv) 的DMF (2.0mL) 溶液。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将反应溶液冷却至室温。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到29mg (44%) 米白色固体状 (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺。

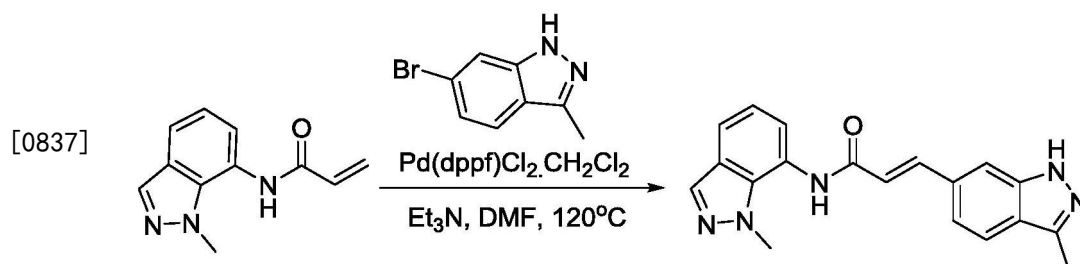
[0832] LC MS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332$ 。

[0833] ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.78 (brs, 1H), 8.45-8.21 (m, 1H), 7.82-7.57 (m, 3H), 7.42-7.11 (m, 5H), 6.88-6.74 (m, 1H), 5.40-5.0 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.24-0.88 (m, 3H)。

[0834] 实施例39: (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)丙烯酰胺



[0836] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的50-mL 3-颈圆底烧瓶中加入1-甲基吡唑-7-胺 (400.0mg, 2.71mmol, 1.0eq)、DCM (10.0mL)、Et₃N (0.6mL, 4.07mmol, 1.50eq)。然后于-30℃加入丙烯酰氯 (246mg, 2.71mmol, 1.0eq)。将形成的溶液于-30℃搅拌10min。然后通过加入8mL水终止反应。分离出有机层并用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE (15:85) 上样到硅胶柱上。由此得到120mg (21%) 灰白色固体状N-(1-甲基吡唑-7-基)丙-2-烯酰胺。LC MS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202$ 。

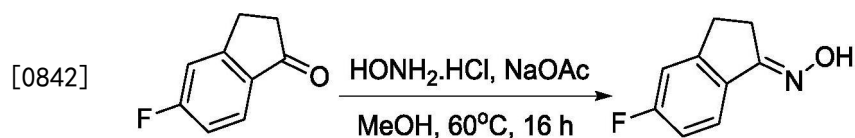


[0838] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(1-甲基吡唑-7-基)丙-2-烯酰胺(100.0mg, 0.49mmol, 1.0eq)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(104.8mg, 0.49mmol, 1.0eq)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.14mL, 0.99mmol, 2.0eq)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(41mg, 0.05mmol, 0.10eq)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到33mg(20%)灰白色固体状(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)丙烯酰胺。

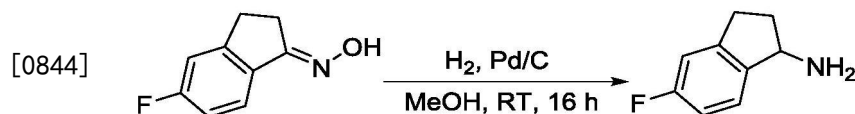
[0839] LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=332。

[0840] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): 12.83(brs, 1H), 10.14(brs, 1H), 8.07(s, 1H), 7.81-7.67(m, 4H), 7.44-7.41(m, 1H), 7.25-7.11(m, 2H), 7.01(d, J=15.9Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 2.50(s, 3H)。

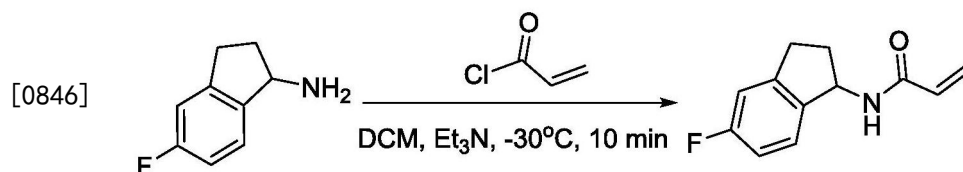
[0841] 实施例40: (E)-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0843] 步骤1:向40-mL密封管中加入5-氟-2,3-二氢茚-1-酮(800.0mg, 5.33mmol, 1.0eq)、NaOAc(874.14mg, 10.66mmol, 2.0eq)、MeOH(15.0mL)、羟基胺盐酸盐(1.10g, 15.98mmol, 3.0eq)。将形成的溶液于60℃搅拌16h。将形成的混合物浓缩。将粗产物用EtOAc(30.0mL)和H₂O(15.0mL)稀释。将有机相用20mL H₂O洗涤。将有机层浓缩。由此得到810mg(92%)灰白色固体状N-[5-氟-2,3-二氢茚-1-基]羟基胺。LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=166。

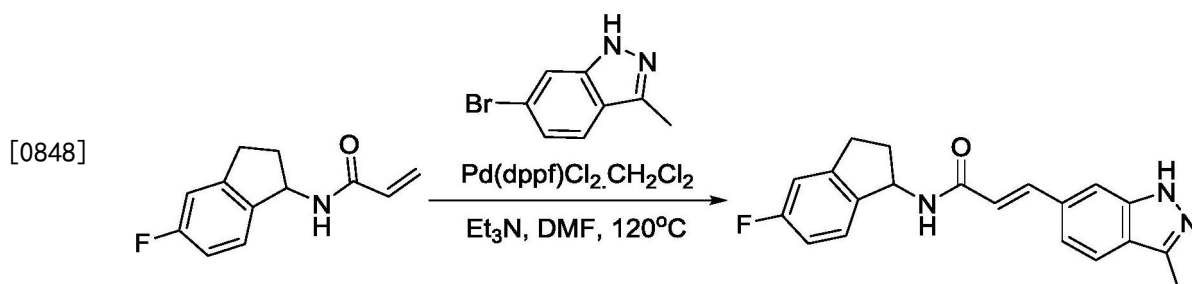


[0845] 步骤2:向50-mL圆底烧瓶中加入N-[5-氟-2,3-二氢茚-1-基]羟基胺(810.0mg, 4.90mmol, 1.0eq)、MeOH(20.0mL)。然后在H₂下加入Pd/C(104.38mg)。将形成的溶液于室温搅拌16h。将固体滤出并用10mL MeOH洗涤。将合并的溶液浓缩。由此得到530mg(71%)灰白色固体状5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺。LC MS(ES, m/z): [M+H]⁺=152。



[0847] 步骤3:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的25-mL 3-颈圆底烧瓶中加入5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(210.0mg, 1.38mmol, 1.0eq)、DCM(5.0mL)、Et₃N(0.4mL,

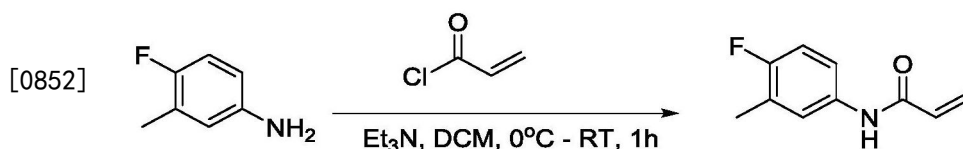
2.77mmol, 2.0eq)。然后于-30℃加入丙烯酰氯(188.58mg, 2.08mmol, 1.50eq)。将形成的溶液于-30℃搅拌10min。然后通过加入5mL水终止反应。将有机层分离并浓缩。将残余物用EtOAc/PE(80:20)上样到硅胶柱上。由此得到200mg(70%)灰白色固体状N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺。LC MS(ES, m/z): $[M+H]^+ = 206$ 。



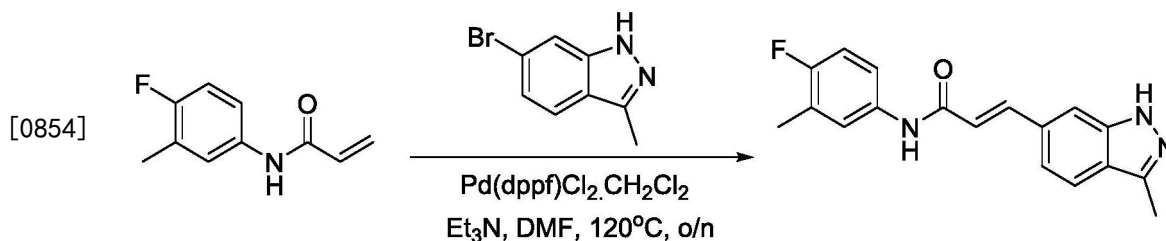
[0849] 步骤4: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺(100.0mg, 0.48mmol, 1.0eq)、6-溴-3-甲基-1H-吡啶(102.8mg, 0.48mmol, 1.0eq)、Et₃N(0.14mL, 0.97mmol, 2.0eq)、DMF(5.0mL)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(39.69mg, 0.05mmol, 0.10eq)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将反应溶液冷却至室温。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到34mg(20%)白色固体状(E)-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺。LC MS(ES, m/z): $[M+H]^+ = 336$ 。

[0850] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): 12.78(s, 1H), 8.48(d, J=8.1Hz, 1H), 7.74-7.61(m, 3H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.13-7.09(m, 2H), 6.73(d, J=15.9Hz, 1H), 5.40-5.37(m, 1H), 3.16-2.73(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.50-1.83(m, 2H)。

[0851] 实施例41: (E)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺



[0853] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入4-氟-3-甲基苯胺(600.0mg, 4.79mmol, 1.0equiv)、DCM(20.0mL)、Et₃N(2.0mL, 14.38mmol, 3.0equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(520.73mg, 5.75mmol, 1.20equiv)。将形成的溶液在室温下搅拌1小时。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到400mg(56%)淡黄色固体状N-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-烯酰胺。



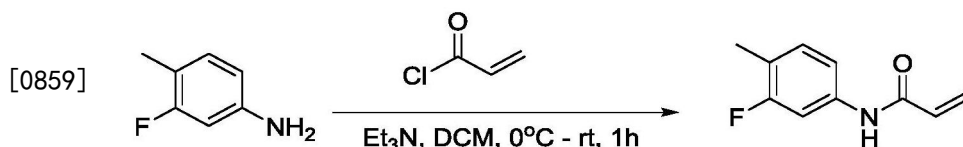
[0855] 步骤2: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-烯酰胺(110.0mg, 0.61mmol, 1.0equiv)、6-溴-3-甲基-1H-吡啶(155.47mg, 0.74mmol, 1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(100.01mg, 0.12mmol, 0.20equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.26mL, 1.84mmol, 3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合

物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到20.4mg (11%) 灰白色固体状(E)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。

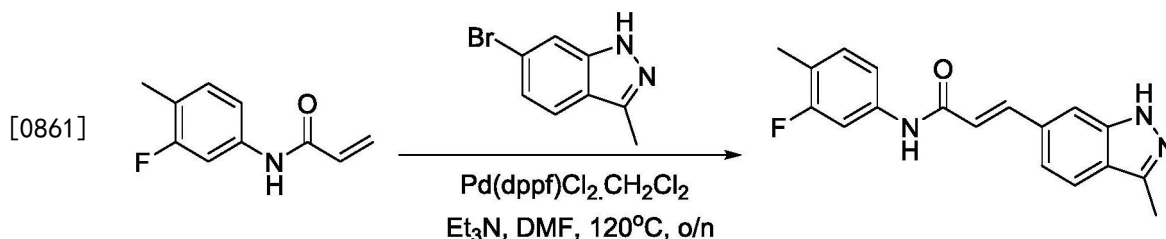
[0856] LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 310$ 。

[0857] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.82 (brs, 1H), 10.16 (brs, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.88 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0858] 实施例42: (E)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



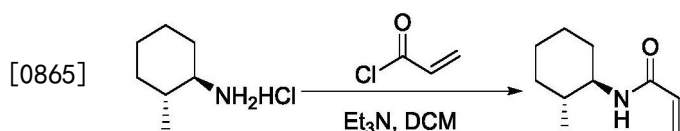
[0860] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3-氟-4-甲基苯胺(550.0mg, 4.40mmol, 1.0equiv)、DCM(20.0mL)、 Et_3N (1.2mL, 8.79mmol, 2.0equiv)。然后在搅拌下于0°C滴加丙烯酰氯(477.34mg, 5.27mmol, 1.20equiv)。将形成的溶液在室温下搅拌1小时。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到450mg (57%) 灰白色固体状N-(3-氟-4-甲基苯基)丙-2-烯酰胺。



[0862] 步骤2: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-4-甲基苯基)丙-2-烯酰胺(110.0mg, 0.61mmol, 1.0equiv)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(155.5mg, 0.74mmol, 1.20equiv)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100.0mg, 0.12mmol, 0.20equiv)、DMF(4.0mL)、 Et_3N (0.26mL, 1.84mmol, 3.0equiv)。将形成的溶液于120°C搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到35.8mg (19%) 灰白色固体状(E)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 310$ 。

[0863] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.83 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.87 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

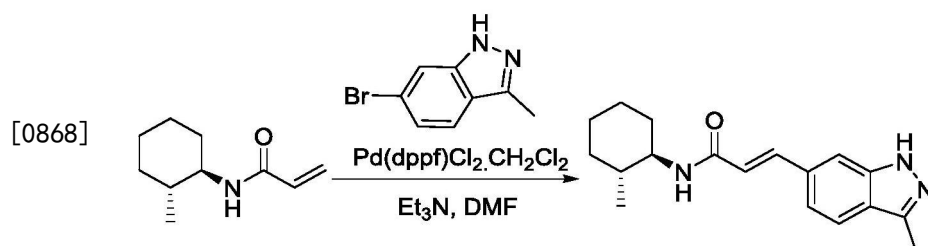
[0864] 实施例43: 外消旋-(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-((1R,2R)-2-甲基环己基)丙烯酰胺



[0866] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的25-mL 3-颈圆底烧瓶中加入外消旋-反式-(1R,2R)-2-甲基环己烷-1-胺盐酸盐(300.0mg, 2.0mmol, 1.0eq)、DCM(6.0mL)、 Et_3N (0.84mL, 6.01mmol, 3.0eq)。然后于0°C加入丙烯酰氯(181.43mg, 2.0mmol, 1.0eq)。将形成的溶液于室温搅拌40min。然后通过加入5mL水终止反应。将形成的溶液用10mL DCM稀

释。将得到的混合物用10ml盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(22:78)上样到硅胶柱上。由此得到200mg (60%) 灰白色固体状N-[(1R,2R)-2-甲基环己基]丙-2-烯酰胺。

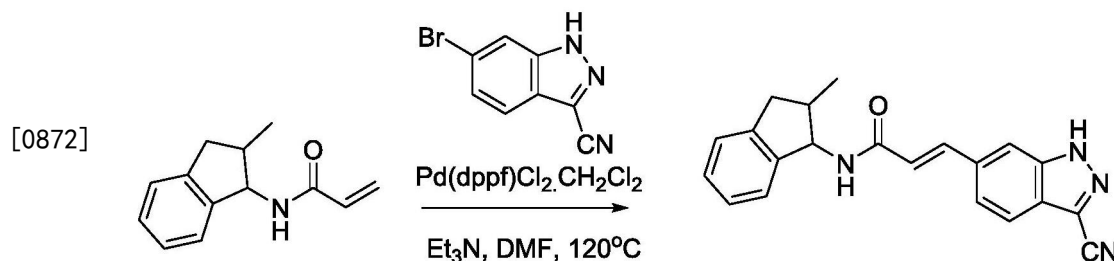
[0867] LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 168$ 。



[0869] 步骤2: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入DMF (4.0mL)、N-[(1R,2R)-2-甲基环己基]丙-2-烯酰胺 (100.0mg, 0.60mmol, 1.0eq)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑 (126. mg, 0.60mmol, 1.0eq)、Et₃N (0.25mL, 1.79mmol, 3.0eq)、Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (48.71mg, 0.06mmol, 0.10eq)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到41mg (23%) 灰白色固体状外消旋(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-[(1R,2R)-2-甲基环己基]丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 298$ 。

[0870] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD-d₄, ppm) : 7.75-7.60 (m, 3H) , 7.43-7.40 (m, 1H) , 6.70 (d, J=15.6Hz, 1H) , 3.54-3.50 (m, 1H) , 2.57 (s, 3H) , 1.96-1.71 (m, 4H) , 1.48-1.37 (m, 5H) , 1.30 (d, J=9.3Hz, 3H) 。

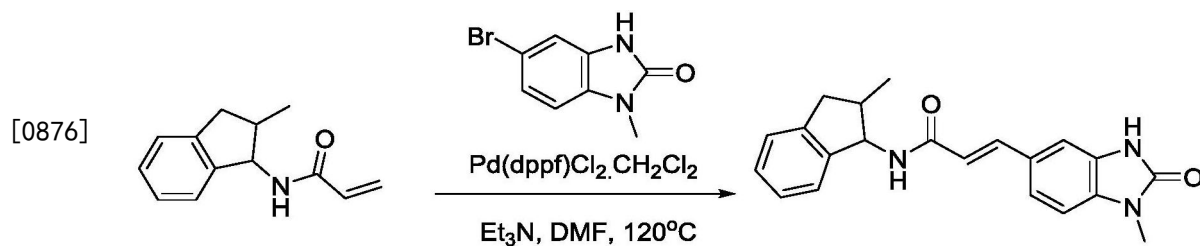
[0871] 实施例44: (E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺



[0873] 向8-mL小瓶中加入6-溴-1H-吡唑-3-甲腈 (40.0mg, 0.18mmol, 1.0equiv)、N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-烯酰胺 (按照实施例24, 步骤1利用2-甲基氨基茚满制备, 36.26mg, 0.18mmol, 1.0equiv)、Pd (dppf) Cl₂ (13.18mg, 0.018mmol, 0.10equiv) 和Et₃N (0.075mL, 0.54mmol, 3.0equiv) 的DMF (2.0mL) 溶液。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将混合物冷却至室温。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到16mg (26%) 灰白色固体状(E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 343$ 。

[0874] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.59-8.30 (m, 1H) , 8.05-7.87 (m, 2H) , 7.77-7.55 (m, 2H) , 7.34-7.08 (m, 4H) , 6.97-6.79 (m, 1H) , 5.50-4.98 (m, 1H) , 3.06-2.95 (m, 1H) , 2.84-2.62 (m, 1H) , 2.39-2.19 (m, 1H) , 1.25-0.88 (m, 3H) 。

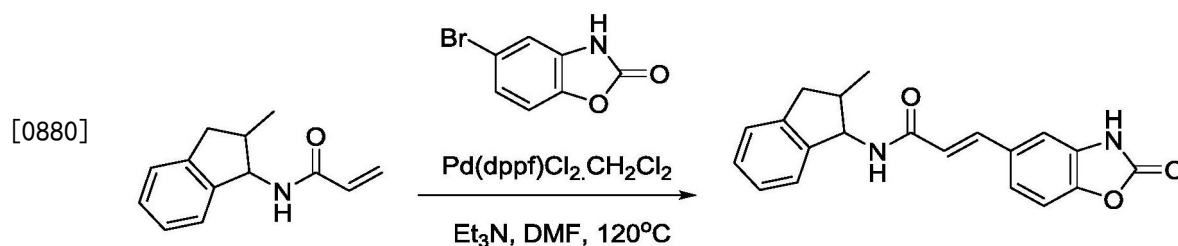
[0875] 实施例45: (E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺



[0877] 向8-mL小瓶中加入5-溴-1-甲基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(50.0mg, 0.22mmol, 1.0equiv)、N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(按照实施例24,步骤1利用2-甲基氨基茛满制备,44.3mg,0.22mmol,1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂(16.1mg,0.022mmol,0.10equiv)和Et₃N(0.092mL,0.66mmol,3.0equiv)的DMF(2.0mL)溶液。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将反应溶液冷却至室温。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到29mg(38%)灰白色固体状(E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙烯酰胺。LC MS(ES,m/z):[M+H]⁺=348。

[0878] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ10.99(s,1H),8.32-8.12(m,1H),7.54-7.46(m,1H),7.28-7.10(m,7H),6.69-6.57(m,1H),5.40-5.02(m,1H),3.30(s,3H),3.07-3.0(m,1H),2.69-2.50(m,1H),2.27-2.20(m,1H),1.21-0.90(m,3H)。

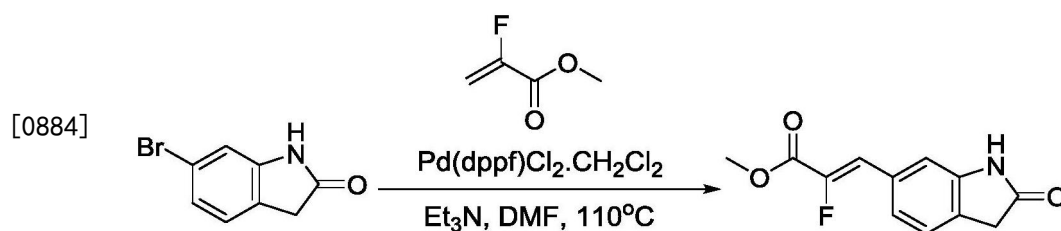
[0879] 实施例46:(E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



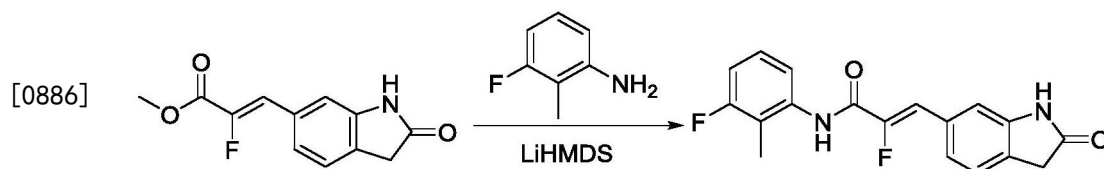
[0881] 向8-mL小瓶中加入2-苯并噁唑啉酮、5-溴-(50.0mg,0.23mmol,1.0equiv)、N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(按照实施例24,步骤1利用2-甲基氨基茛满制备,47.0mg,0.23mmol,1.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂(17.1mg,0.023mmol,0.10equiv)和Et₃N(0.098mL,0.70mmol,3.0equiv)的DMF(2.0mL)溶液。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将反应溶液冷却至室温。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到29mg(37%)灰白色固体状(E)-N-(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺=335。

[0882] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ11.76(brs,1H),8.40-8.19(m,1H),7.56-7.48(m,1H),7.33-7.12(m,6H),6.74-6.63(m,1H),5.39-4.99(m,1H),3.10-2.94(m,1H),2.69-2.20(m,2H),1.21-0.91(m,3H)。

[0883] 实施例47:(Z)-2-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶啉-6-基)丙烯酰胺



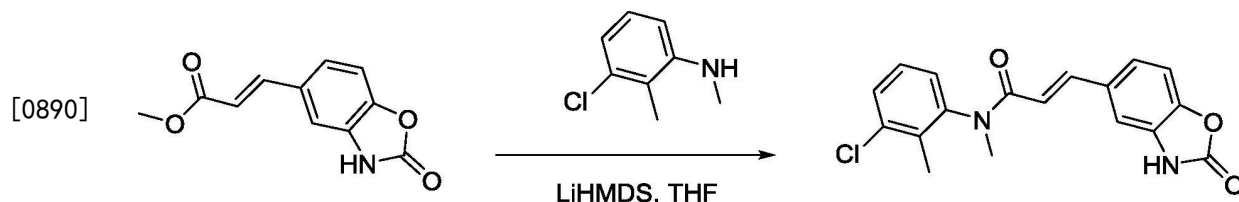
[0885] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的40-mL密封管中加入DMF (20.0mL)、6-溴-1,3-二氢吡啶-2-酮(1.0g, 4.72mmol, 1.0eq)、2-氟丙烯酸甲酯(0.59g, 5.66mmol, 1.20eq)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(77.0mg, 0.094mmol, 0.02eq)、Et₃N(1.3mL, 9.43mmol, 2.0eq)。将形成的溶液于110℃搅拌2h。将形成的混合物浓缩。将残余物用(25/75)上样到硅胶柱上。由此得到420mg (37%) 黄色固体状2-氟-3-(2-氧代-1,3-二氢吡啶-6-基)丙-2-烯酸甲酯。LC-MS-PH-NRG0255-1 (ES, m/z): [M-H]⁺=234。



[0887] 步骤2: 向8-mL密封管中加入2-氟-3-(2-氧代-1,3-二氢吡啶-6-基)丙-2-烯酸甲酯(150.0mg, 0.64mmol, 1.0eq)、3-氟-2-甲基-苯胺(239.42mg, 1.91mmol, 3.0eq)、THF (3.0mL)。然后于0℃加入LiHMDS(1.92mL, 1.92mmol, 3.0eq)。将形成的溶液于室温搅拌30min。然后通过加入15mL H₂O终止反应。将形成的溶液用2x10mL EtOAc萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到28mg (13%) 白色固体状(Z)-2-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡啶啉-6-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=329。

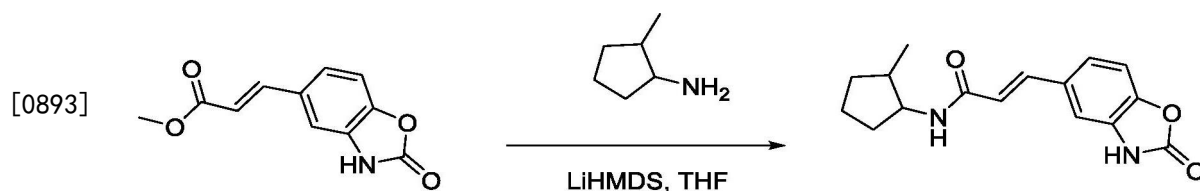
[0888] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ10.50 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.31-6.93 (m, 7H), 3.53 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[0889] 实施例48: (E)-N-(3-氯-2-甲基苯基)-N-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺



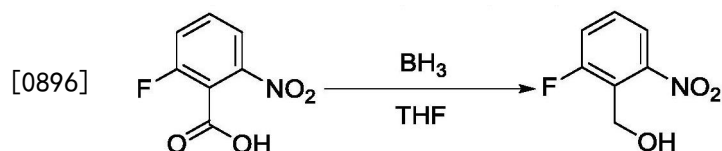
[0891] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸甲酯(按照实施例11, 步骤2制备, 30.0mg, 0.14mmol, 1.0equiv)的THF (2.0mL) 溶液。然后加入3-氯-N,2-二甲基苯胺(27.60mg, 0.18mmol, 1.30equiv)。将反应混合物冷却至0℃。然后加入1M LiHMDS(0.68mL, 0.68mmol, 5.0equiv)。将反应混合物于室温搅拌1h。将反应混合物通过1mL水终止反应并用2x5mL EtOAc萃取, 将有机层真空浓缩得到粗产物。然后将粗产物通过制备型HPLC纯化。由此得到9.6mg (21%) 白色固体状(E)-N-(3-氯-2-甲基苯基)-N-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=343。

[0892] 实施例49: (E)-N-(2-甲基环戊基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺

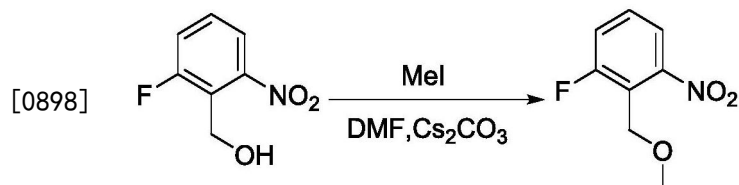


[0894] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酸甲酯(按照实施例11,步骤2制备,30.0mg,0.14mmol,1.0equiv)的THF(2.0mL)溶液。然后加入2-甲基环戊烷胺(17.6mg,0.18mmol,1.30equiv)。将反应混合物冷却至0℃。然后加入1M LiHMDS(0.68mL,0.68mmol,5.0equiv)。将反应混合物于室温搅拌1h。将反应混合物通过1mL水终止反应并用2x5mL EtOAc萃取,将有机层真空浓缩得到粗产物。然后将粗产物通过制备型HPLC纯化。由此得到19mg(48%)白色固体状(E)-N-(2-甲基环戊基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES, m/z): $[M+H]^+ = 287$ 。

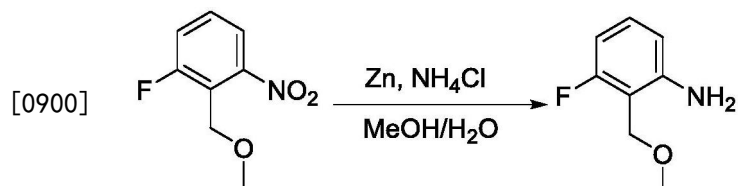
[0895] 实施例50: (E)-N-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0897] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的250-mL圆底烧瓶中加入THF(50.0mL)、2-氟-6-硝基苯甲酸(2.0g,10.80mmol,1.0eq)。然后于0℃加入硼烷(32.41mL,32.41mmol,3.0eq,1M/THF)。将形成的溶液于50℃搅拌10h。然后通过加入20mL 3M HCl终止反应。将形成的溶液用50mL EtOAc稀释。将有机层用2x30mL盐水洗涤。将溶液用硫酸钠干燥并减压蒸发。由此得到1.3g(70%)浅棕色固体状(2-氟-6-硝基苯基)甲醇。

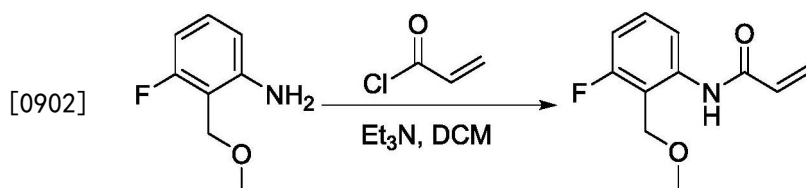


[0899] 步骤2: 向40-mL密封管中加入(2-氟-6-硝基苯基)甲醇(1.30g,7.59mmol,1.0eq)、DMF(20.0mL)、甲基碘(5.39g,37.98mmol,5.0eq)。然后于0℃加入Cs₂CO₃(3.71g,11.39mmol,1.50eq)。将形成的溶液于50℃搅拌5h。将固体滤出。将滤液用100mL EtOAc稀释。将得到的混合物用3x50mL H₂O和50mL盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并蒸发。将粗产物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到0.91g(64%)黄色油状1-氟-2-(甲氧基甲基)-3-硝基苯。

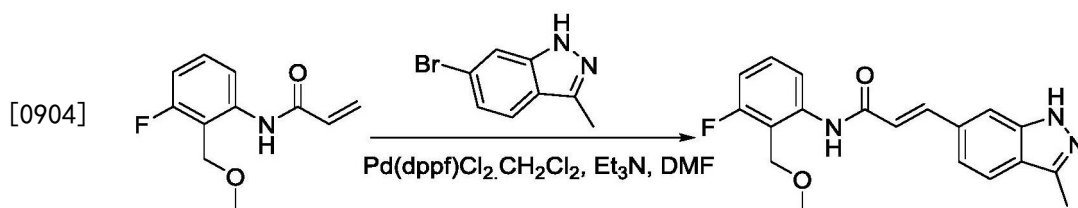


[0901] 步骤3: 向40-mL密封管中加入1-氟-2-(甲氧基甲基)-3-硝基苯(0.70g,3.78mmol,1.0eq)、MeOH(20.0mL)、H₂O(3.0mL)、NH₄Cl(1.21g,22.68mmol,6.0eq)。然后于10℃加入Zn

(1.24g, 18.90mmol, 5.0eq)。将形成的溶液于25℃搅拌1h。将固体滤出。将形成的溶液用20mL DCM稀释。将混合物用无水硫酸钠干燥并浓缩(低温)。由此得到0.21g (35%) 浅棕色油状3-氟-2-(甲氧基甲基)苯胺(该胺是不稳定的并且将其直接、快速地用于下一步骤)。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 156$ 。



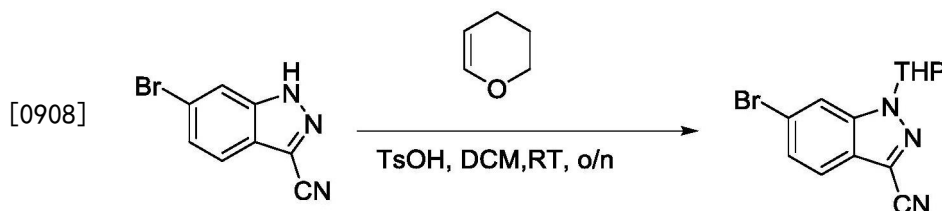
[0903] 步骤4: 向8-mL密封管中加入3-氟-2-(甲氧基甲基)苯胺(200.0mg, 1.28mmol, 1.0eq)、DCM(4.0mL)、Et₃N(0.36mL, 2.57mmol, 2.0eq)。然后于0℃加入丙烯酰氯(116.6mg, 1.28mmol, 1.0eq)。将形成的溶液于0℃搅拌0.5h。然后通过加入2mL水终止反应。将得到的混合物用2mL盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。由此得到160mg (59%) 灰白色固体状N-[3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]丙-2-烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 210$ 。



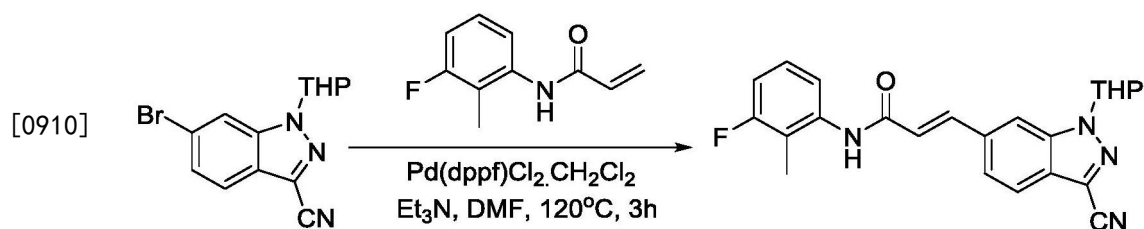
[0905] 步骤5: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-[3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(100.0mg, 0.47mmol, 1.0eq)、DMF(4.0mL)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(100.88mg, 0.47mmol, 1.0eq)、Et₃N(0.2mL, 1.43mmol, 3.0eq)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(38.94mg, 0.048mmol, 0.10eq)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到71mg (43%) 白色固体状(E)-N-(3-氟-2-(甲氧基甲基)苯基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 340$ 。

[0906] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.84 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

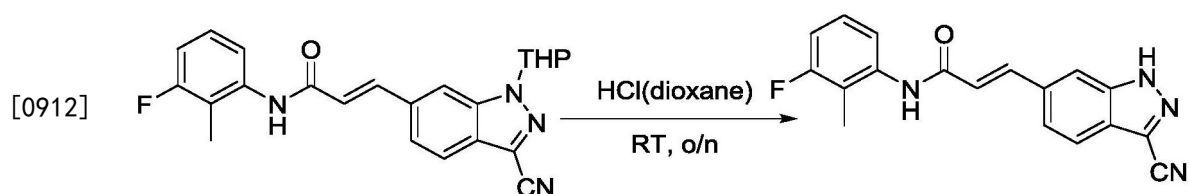
[0907] 实施例51: (E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺



[0909] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的40-mL密封管中加入6-溴-1H-吡唑-3-甲腈(220.0mg, 0.99mmol, 1.0equiv)、二氢吡喃(416.7mg, 4.95mmol, 5.0equiv)、DCM(10.0mL)、TsOH(34.1mg, 0.20mmol, 0.20equiv)。将形成的溶液于室温搅拌过夜。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:20-1:8)上样到硅胶柱上。由此得到300mg (99%) 灰白色固体状6-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-甲腈。



[0911] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(150.0mg,0.84mmol,1.0equiv)、6-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)吡啶-3-甲腈(307.5mg,1.0mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(68.2mg,0.08mmol,0.10equiv)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.35mL,2.51mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温。将混合物用THF:PE(1:4-1:1)上样到硅胶柱上。由此得到150mg(44%)浅棕色固体状(2E)-3-[3-氰基-1-(氧杂环己烷-2-基)吡啶-6-基]-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺。

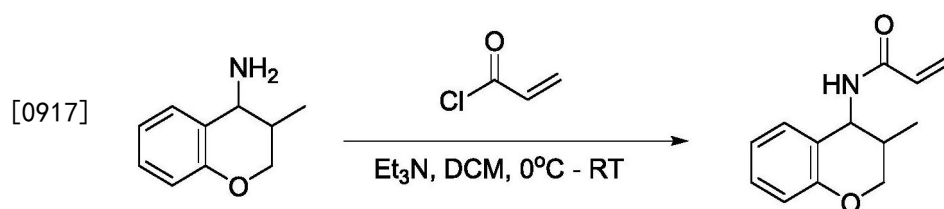


[0913] 步骤3:向40-mL密封管中加入(2E)-3-[3-氰基-1-(氧杂环己烷-2-基)吡啶-6-基]-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺(150.0mg,0.37mmol,1.0equiv)、4M HCl/二恶烷(10mL)。将形成的溶液于室温搅拌过夜。将形成的混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化。由此得到12.5mg(11%)灰白色固体状(E)-3-(3-氰基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-氟-2-甲基苯基)丙烯酰胺。

[0914] LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=321。

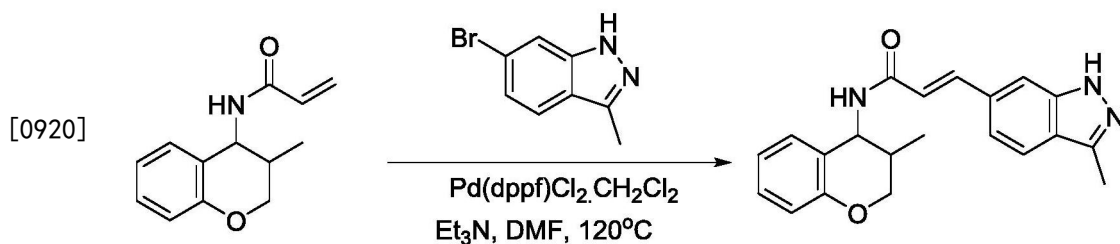
[0915] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ14.55(brs, 1H), 9.68(s, 1H), 8.0-7.95(m, 2H), 7.80(d, J=15.9Hz, 1H), 7.68(d, J=9.0Hz, 1H), 7.49(d, J=9.6Hz, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.15(d, J=15.9Hz, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 2.17(s, 3H)。

[0916] 实施例52: (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺



[0918] 步骤1:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的25-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡啶-4-胺(110.0mg,0.67mmol,1.0equiv)、DCM(10.0mL)、Et₃N(0.19mL,1.35mmol,2.0equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(67.10mg,0.74mmol,1.10equiv)。将形成的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过加入10mL水终止反应。将形成的溶液用2x15mL二氯甲烷萃取,用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE(1/5)上样到硅胶柱上。由此得到110mg(75%)淡黄色固体状N-(3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡啶-4-基)丙-2-烯酰胺。

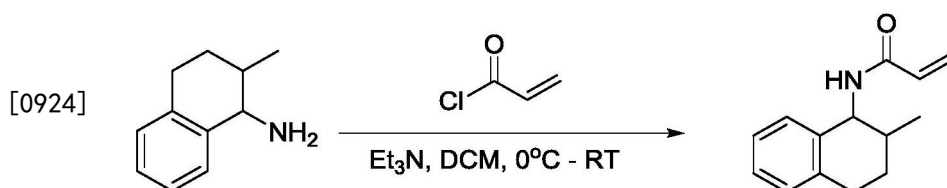
[0919] LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=218。



[0921] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL小瓶中加入N-(3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)丙-2-烯酰胺(120.0mg,0.55mmol,1.0equiv)、DMF(5.0mL)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(116.6mg,0.55mmol,1.0equiv)、 Et_3N (0.23mL,1.66mmol,3.0equiv)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (22.50mg,0.028mmol,0.05equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温。将残余物用EtOAc(1/3)上样到硅胶柱上。由此得到55mg(29%)灰白色固体状(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=348$ 。

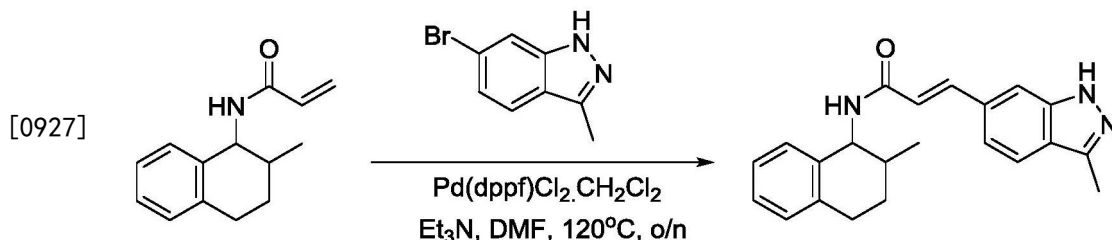
[0922] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm):12.80(brs,1H),8.52-8.33(m,1H),7.74-7.62(m,3H),7.33-7.28(m,1H),7.18-7.13(m,2H),6.92-6.73(m,3H),5.24-4.81(m,1H),4.24-4.10(m,1H),3.98-3.88(m,1H),2.50-2.49(m,3H),2.28-2.04(m,1H),0.98-0.90(m,3H)。

[0923] 实施例53:(E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0925] 步骤1:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的25-mL 3-颈圆底烧瓶中加入2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(160.0mg,0.99mmol,1.0equiv)、DCM(10.0mL)、 Et_3N (0.28mL,1.98mmol,2.0equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(98.79mg,1.09mmol,1.10equiv)。将形成的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过加入5mL水终止反应。将形成的溶液用2x10mL DCM萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/PE(1/5)上样到硅胶柱上。由此得到140mg(66%)淡黄色固体状N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙-2-烯酰胺。

[0926] LC-MS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=216$ 。

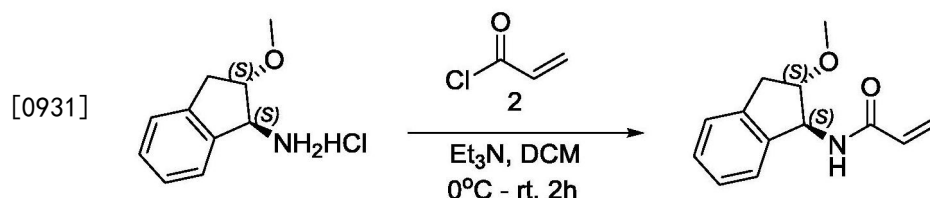


[0928] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL小瓶中加入N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙-2-烯酰胺(140.0mg,0.65mmol,1.0equiv)、DMF(5.0mL)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(137.3mg,0.65mmol,1.0equiv)、 Et_3N (0.27mL,1.95mmol,3.0equiv)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (26.5mg,0.033mmol,0.05equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到30mg(13%)灰白色固体状(E)-

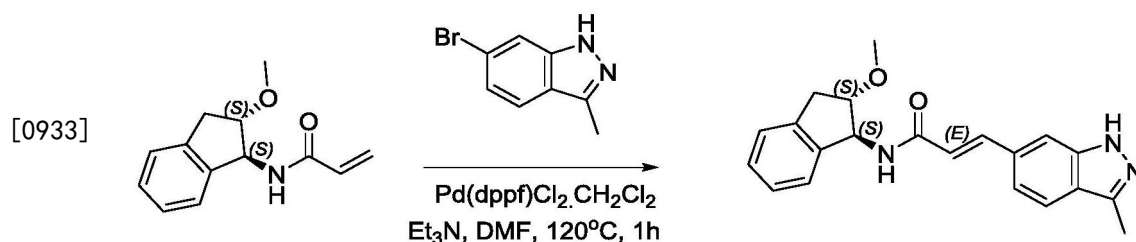
N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=346。

[0929] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): 12.77 (brs, 1H), 8.39-8.15 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.34-7.11 (m, 5H), 6.84-6.76 (m, 1H), 5.23-4.76 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.97-1.52 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 3H)。

[0930] 实施例54: (E)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺

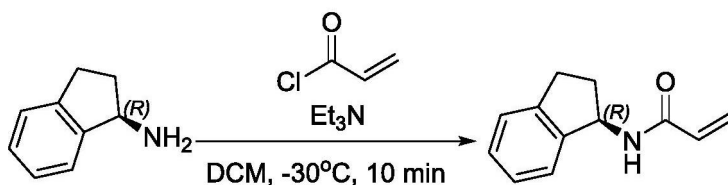


[0932] 步骤1:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(300.0mg,1.50mmol,1.0equiv)、DCM(20.0mL)、Et₃N(0.31mL,2.25mmol,1.50equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(163.2mg,1.80mmol,1.20equiv)。将形成的溶液在室温下搅拌2小时。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到200mg(61%)灰白色固体状N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺。



[0934] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺(140.0mg,0.64mmol,1.0equiv)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(163.2mg,0.77mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(52.5mg,0.064mmol,0.10equiv)、DMF(4mL)、Et₃N(0.27mL,1.93mmol,3.0equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到28.6mg(13%)灰白色固体状(E)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=348。

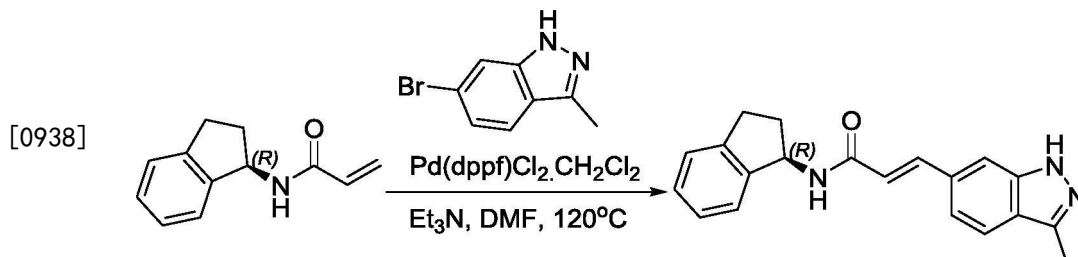
[0935] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.78 (brs, 1H), 8.58 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.75 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)。实施例55: (R,E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



[0936] 步骤1:向8-mL密封管中加入(1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(100.0mg,0.75mmol,

1.0equiv)、DCM(5.0mL)、Et₃N(0.21mL,1.50mmol,2.0equiv)。然后于-30℃加入丙烯酰氯(81.54mg,0.90mmol,1.20equiv)。将形成的溶液于-30℃搅拌10min。然后通过加入5mL水终止反应。将有机相用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(15:75)上样到硅胶柱上。由此得到93mg(66%)白色固体状N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺。

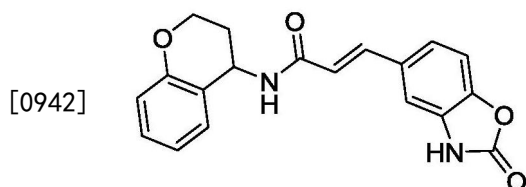
[0937] LC-MS-PH-NRG0457-1(ES,m/z):[M+H]⁺=188。



[0939] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺(60.0mg,0.32mmol,1.0equiv)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(67.63mg,0.32mmol,1.0equiv)、DMF(2.0mL)、Et₃N(0.09mL,0.64mmol,2.0equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(5.2mg,0.06mmol,0.02equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌2h。将粗品混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到41mg(40%)白色固体状(R,E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=318。

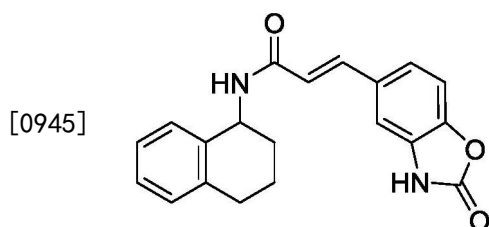
[0940] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):12.78(s,1H),8.47(d,J=8.4Hz,1H),7.73-7.62(m,3H),7.32-7.17(m,5H),6.74(d,J=15.9Hz,1H),5.47-5.39(m,1H),3.03-2.79(m,2H),2.51-2.41(m,4H),1.90-1.81(m,1H)。

[0941] 实施例56:(E)-N-(色满-4-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



[0943] 按照实施例11,步骤4利用(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸和色满-4-胺制备得到白色固体状(E)-N-(色满-4-基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=337。

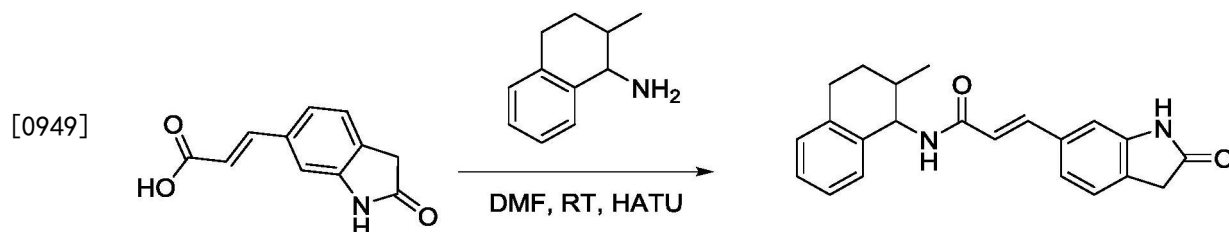
[0944] 实施例57:(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-N-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙烯酰胺



[0946] 按照实施例11,步骤4利用(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸和1,2,3,4-四氢萘-1-胺制备得到白色固体状(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-N-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)丙烯酰胺。

[0947] LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 335$ 。

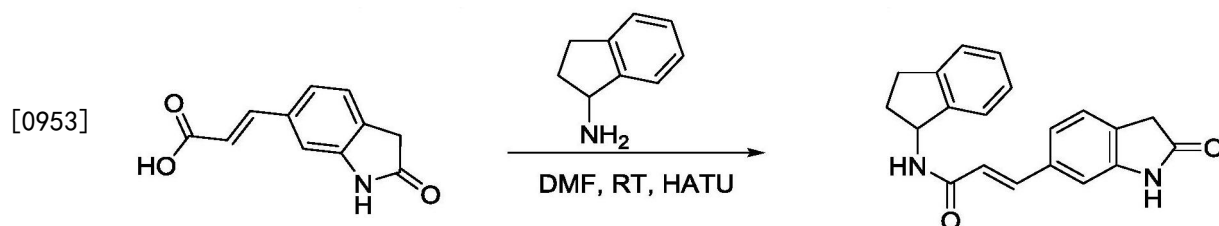
[0948] 实施例58: (E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酰胺



[0950] 向8-mL小瓶中加入(E)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酸(50.0mg, 0.25mmol, 1.00equiv)、2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(40.3mg, 0.25mmol, 1.00equiv)、HATU(141.4mg, 0.37mmol, 1.50equiv)和DIPEA(95.4mg, 0.74mmol, 3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到19mg(22%)灰白色固体状(E)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 347$ 。

[0951] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.51 (brs, 1H), 8.40-8.20 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 6H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.45-5.00 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 4H), 1.20-0.91 (m, 3H)。

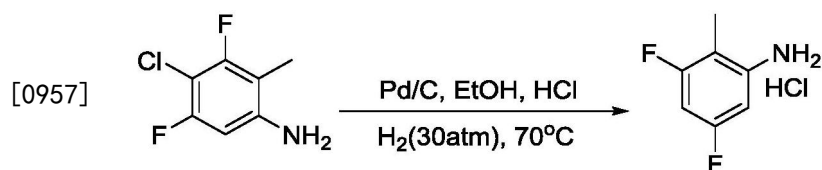
[0952] 实施例59: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酰胺



[0954] 向8-mL小瓶中加入(E)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酸(50.0mg, 0.25mmol, 1.00equiv)、2,3-二氢-1H-茚-1-胺(33.3mg, 0.25mmol, 1.00equiv)、HATU(141.4mg, 0.37mmol, 1.50equiv)和DIPEA(95.4mg, 0.74mmol, 3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到15mg(19%)灰白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 319$ 。

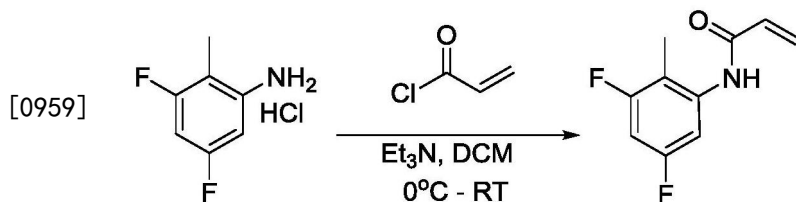
[0955] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.50 (brs, 1H), 8.46 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.12 (m, 6H), 6.98 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.02-2.79 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H)。

[0956] 实施例60: (E)-N-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-3-(2-氧代吡咯啉-6-基)丙烯酰胺

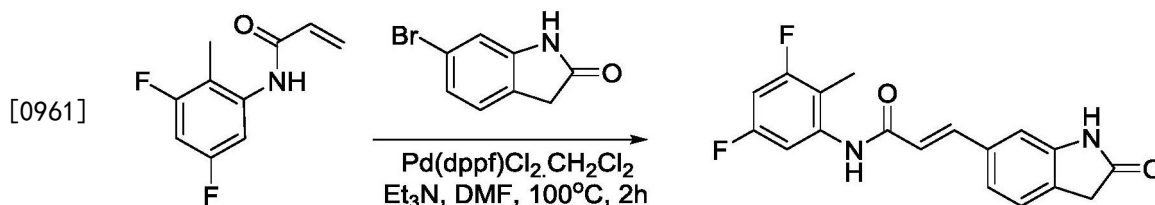


[0958] 步骤1: 向100-mL压力罐反应器中加入4-氯-3,5-二氟-2-甲基苯胺(160.00mg, 0.90mmol, 1.00equiv)、EtOH(30.00mL)、4M HCl/EtOH(1.00mL)、Pd/C(47.94mg)。将烧瓶抽

真空并用氮气冲洗三次,然后用氢气冲洗。将形成的溶液于70℃在氢气氛下(30atm)搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将固体滤出。将形成的混合物浓缩。由此得到120mg(粗品)3,5-二氟-2-甲基苯胺盐酸盐。



[0960] 步骤2:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入3,5-二氟-2-甲基苯胺盐酸盐(120.00mg,0.67mmol,1.00equiv)、DCM(20mL),Et₃N(0.28mL,2.01mmol,3.00equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(90.7mg,1.00mmol,1.50equiv)。将形成的溶液于室温搅拌过夜。将形成的混合物浓缩。将残余物用THF:PE(1:5-1:3)上样到硅胶柱上。由此得到120mg(91%)灰白色固体状N-(3,5-二氟-2-甲基苯基)丙-2-烯酰胺。

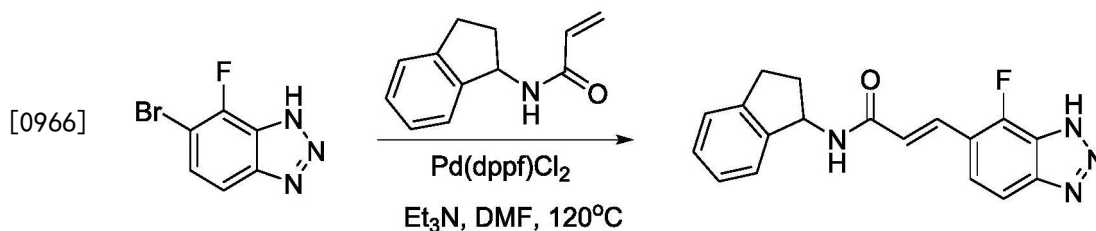


[0962] 步骤3:向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入N-(3,5-二氟-2-甲基苯基)丙-2-烯酰胺(120.00mg,0.61mmol,1.00equiv)、6-溴-1,3-二氢吲哚-2-酮(154.9mg,0.73mmol,1.20equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(49.6mg,0.06mmol,0.10equiv)、DMF(4.00mL)、Et₃N(0.25mL,1.83mmol,3.00equiv)。将形成的溶液于100℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到11.3mg(6%)灰白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺。

[0963] LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=329。

[0964] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ10.57(s,1H),9.88(s,1H),7.95-7.90(m,1H),7.54(d,J=15.6Hz,1H),7.31-7.17(m,3H),7.04(s,1H),6.96(d,J=15.3Hz,1H),3.52(s,2H),2.22(s,3H)。

[0965] 实施例61:(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(7-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺

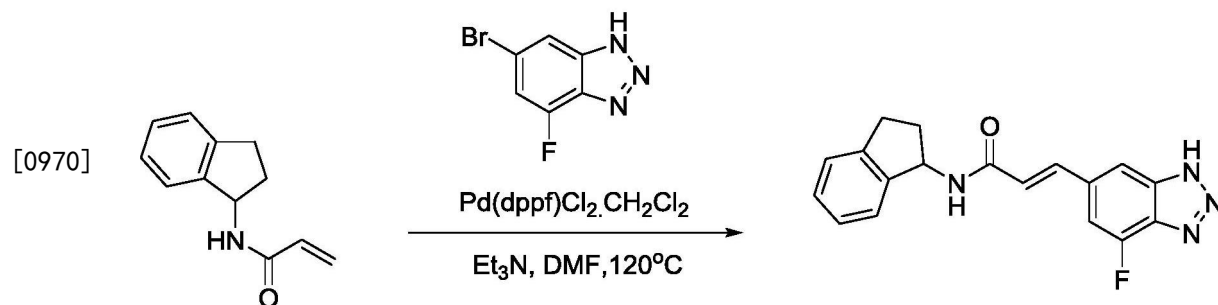


[0967] 向8-mL圆底烧瓶中加入5-溴-4-氟-3H-1,2,3-苯并三唑(50.0mg,0.23mmol,1.00equiv)、N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺(43.3mg,0.23mmol,1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂(16.9mg,0.023mmol,0.10equiv)、Et₃N(0.096mL,0.70mmol,3.00equiv)、DMF(3.00mL)。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌2h。将反应混合物冷却。将残余物用PE/THF

(1/1) 上样到硅胶柱上。由此得到19mg (25%) 固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(7-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 323$ 。

[0968] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.93-7.63 (m, 3H), 7.32-7.15 (m, 4H), 6.85 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 3.06-2.81 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H)。

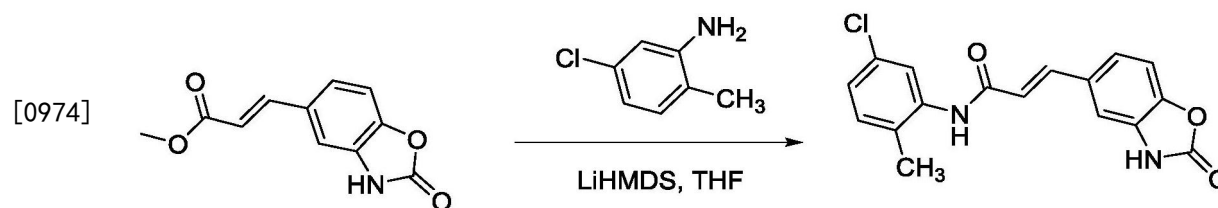
[0969] 实施例62: (E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺



[0971] 向8-mL圆底烧瓶中加入6-溴-4-氟-1H-1,2,3-苯并三唑 (40.00mg, 0.18mmol, 1.00equiv)、N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙-2-烯酰胺 (34.7mg, 0.18mmol, 1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂ (13.6mg, 0.019mmol, 0.10equiv) 和Et₃N (0.077mL, 0.55mmol, 3.00equiv) 的DMF (2.00mL) 溶液。将形成的溶液在油浴中于120℃搅拌1h。将反应混合物冷却。将混合物用PE/THF (1/1) 上样到硅胶柱上。由此得到17.8mg (30%) 白色固体状(E)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)丙烯酰胺。LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 323$ 。

[0972] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.51 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 4H), 6.77 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 3.03-2.81 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 1H)。

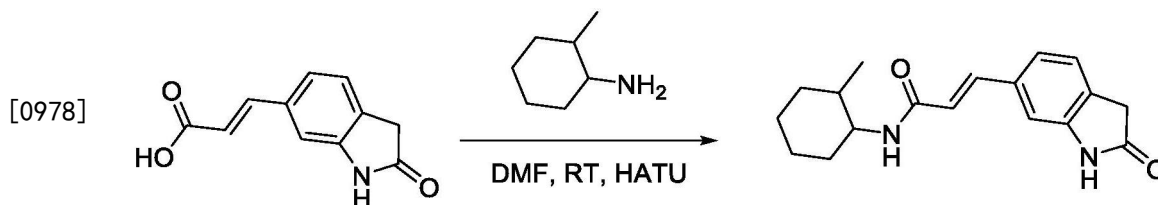
[0973] 实施例63: (E)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺



[0975] 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的8-mL密封管中加入(E)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酸甲酯 (30.0mg, 0.14mmol, 1.00equiv) 的THF (2.00mL) 溶液。然后加入5-氯-2-甲基苯胺 (25.4mg, 0.18mmol, 1.30equiv)。将反应混合物冷却至0℃。然后加入1M LiHMDS (0.68mL, 0.68mmol, 5.00equiv)。将反应混合物于室温搅拌1h。将反应混合物通过加入1mL水终止反应并用2x5mL EtOAc萃取, 将有机层真空浓缩得到粗产物。然后将粗产物通过制备型HPLC纯化。由此得到5mg (11%) 白色固体状(E)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)丙烯酰胺。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$ 。

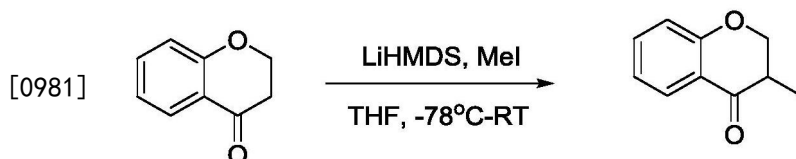
[0976] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.36-7.11 (m, 5H), 6.97 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

[0977] 实施例64: (E)-N-(2-甲基环己基)-3-(2-氧代吡啶-6-基)丙烯酰胺

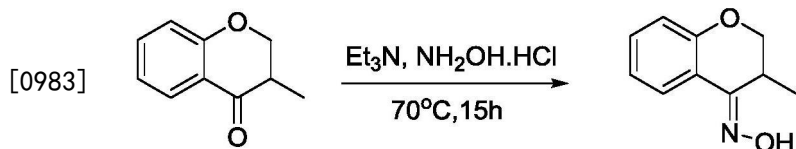


[0979] 向8-mL小瓶中加入(E)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酸(50.00mg, 0.25mmol, 1.00equiv)、2-甲基环己烷胺(28.25mg, 0.25mmol, 1.00equiv)、HATU(141.38mg, 0.37mmol, 1.50equiv)和DIPEA(95.41mg, 0.74mmol, 3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到8.3mg(11%)灰白色固体状(E)-N-(2-甲基环己基)-3-(2-氧代吲哚啉-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES, m/z): $[M+H]^+ = 299$ 。

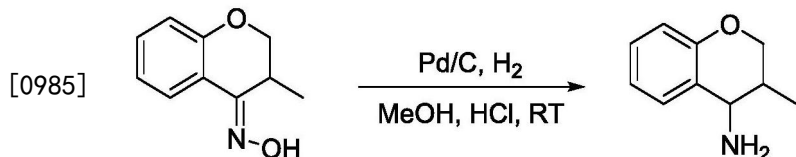
[0980] 实施例65: (E)-3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-N-(3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺



[0982] 步骤1: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入2,3-二氢-1-苯并吡喃-4-酮(15.00g, 101.24mmol, 1.00equiv)和THF(200mL)。然后在搅拌下于-78℃滴加LiHMDS(1M的THF溶液, 1.20equiv)。将形成的溶液于-78℃搅拌40min。在搅拌下于-78℃向其中滴加MeI(17.24g, 121.49mmol, 1.20equiv)的THF(10mL)溶液。在搅拌下将形成的溶液于-78℃继续反应40min。然后于25℃继续搅拌1h。然后通过加入150mL NH_4Cl 终止反应。将形成的溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/10)上样到硅胶柱上。由此得到5g(30%收率)淡黄色油状3-甲基-2,3-二氢-1-苯并吡喃-4-酮。

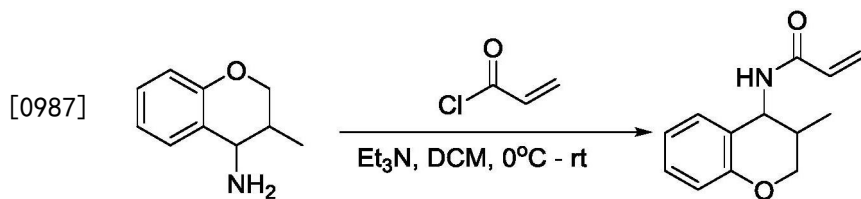


[0984] 步骤2: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的40-mL小瓶中加入3-甲基-2,3-二氢-1-苯并吡喃-4-酮(1.10g, 6.78mmol, 1.00equiv)、MeOH(20.00mL)、 $NH_2OH.HCl$ (1.41g, 20.35mmol, 3.00equiv)、 Et_3N (2.06g, 20.35mmol, 3.00equiv)。将形成的溶液于70℃搅拌15h。将形成的混合物浓缩。将形成的溶液用10mL水稀释。将形成的溶液用2x10mL乙酸乙酯萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥。将形成的混合物浓缩。由此得到1g(83%收率)白色固体状N-[(4E)-3-甲基-2,3-二氢-1-苯并吡喃-4-叉]羟基胺。

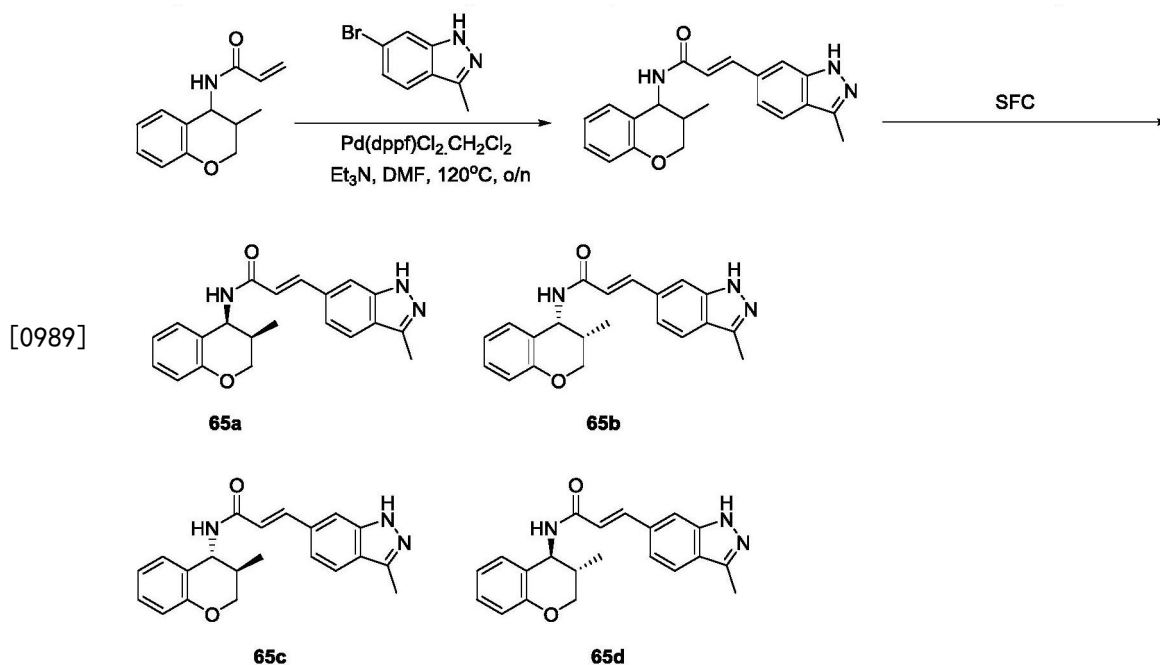


[0986] 步骤3: 向用氢气净化并保持在氢气惰性氛围下的100-mL 1-颈圆底烧瓶中加入N-[(4E)-3-甲基-2,3-二氢-1-苯并吡喃-4-叉]羟基胺(0.70g, 3.95mmol, 1.00equiv)、MeOH(20.00mL)、 Pd/C (0.06g)。将形成的溶液于40℃搅拌12h。将固体滤出。将形成的混合物浓

缩。由此得到530mg (82%收率) 淡黄色油状3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-胺。



[0988] 步骤4: 向40-mL小瓶中加入3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-胺(300.00mg, 1.838mmol, 1.00equiv)、DCM(10.00mL)、Et₃N(371.98mg, 3.676mmol, 2.00equiv)。然后在搅拌下于0℃滴加丙烯酰氯(182.99mg, 2.022mmol, 1.10equiv)的DCM(2mL)溶液。将形成的溶液于0℃搅拌5h。然后通过加入8mL水终止反应。将形成的溶液用2x15mL二氯甲烷萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/2)上样到硅胶柱上。由此得到280mg (70%收率) 灰白色固体状N-(3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)丙-2-烯酰胺。



[0990] 步骤5: 向用氮气净化并保持在氮气惰性氛围下的20-mL小瓶中加入N-(3-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)丙-2-烯酰胺(150.00mg, 0.690mmol, 1.00equiv)、DMF(6.00mL)、6-溴-3-甲基-1H-吡唑(145.72mg, 0.690mmol, 1.00equiv)、Et₃N(174.65mg, 1.725mmol, 2.50equiv)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(33.74mg, 0.041mmol, 0.06equiv)。将形成的溶液于120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到110mg淡黄色固体状顺/反式异构体的外消旋混合物。将混合物通过手性制备型HPLC纯化得到4种分离的立体异构体, 包括(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-((3R,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺(实施例65c)。将顺-反式异构体用NOESY NMR指定。将每个对映体对的立体化学已任意指定。

[0991] 实施例65a: (E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-N-((3R,4S)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=348。

[0992] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.77(s, 1H), 8.33(d, J=6.6Hz, 1H), 7.73-7.61

(m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.91-6.77 (m, 3H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.13 (d, J=8.1Hz, 1H)。

[0993] 实施例65b: (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3S,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺

[0994] LC-MS1 (ES, m/z): [M+H]⁺=348。

[0995] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.77 (s, 1H), 8.33 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.91-6.77 (m, 3H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.13 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.29-2.33 (m, 1H), 0.91 (d, J=4.5Hz, 3H)。

[0996] 实施例65c: (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3R,4R)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺

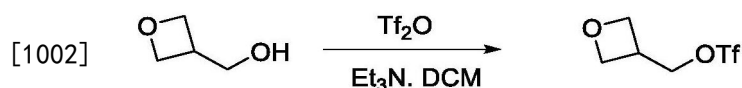
[0997] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=348。

[0998] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.77 (s, 1H), 8.49 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 0.97 (d, J=5.1Hz, 3H)。

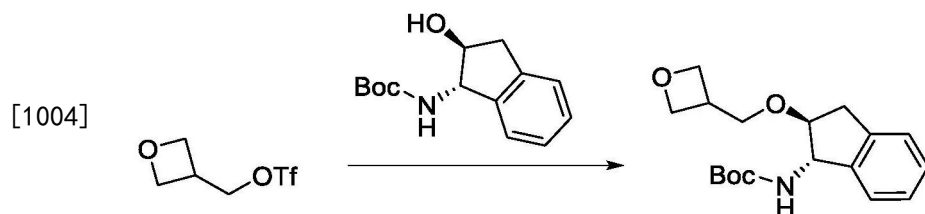
[0999] 实施例65d: (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((3S,4S)-3-甲基色满-4-基)丙烯酰胺 LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=348。

[1000] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.77 (s, 1H), 8.49 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 0.97 (d, J=5.1Hz, 3H)。

[1001] 实施例66: (E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-N-((1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺

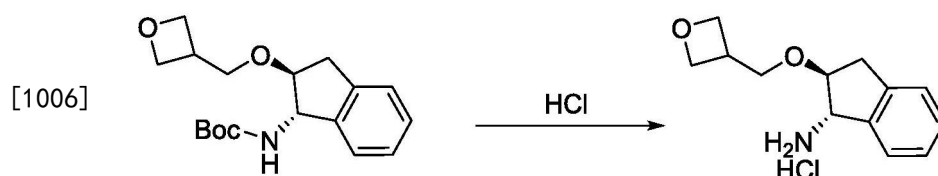


[1003] 步骤1: 向100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入氧杂环丁烷-3-基甲醇(2.00g, 22.70mmol, 1.00equiv)、三氟甲磺酸酐(9.61g, 34.050mmol, 1.50equiv)、Et₃N(4.59g, 45.40mmol, 2.00equiv)、DCM(50.00mL)。将形成的溶液于20℃搅拌10h。将得到的混合物用2x50mL NaCO₃水溶液和1x50mL NaCl水溶液洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 并且不经纯化直接用于下一步骤。

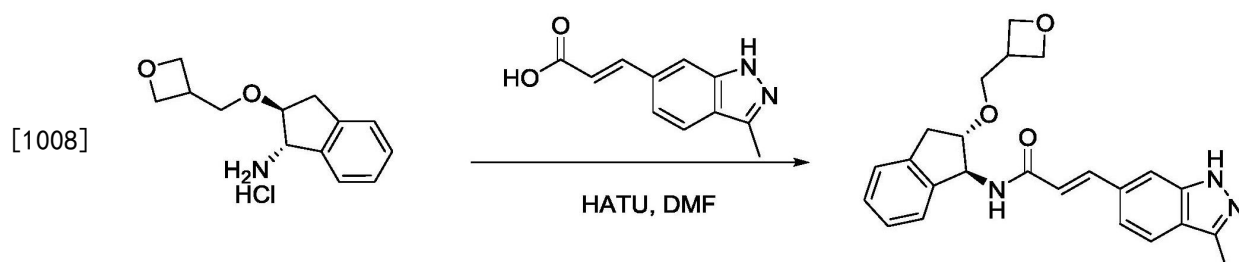


[1005] 步骤2: 向100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 4.01mmol, 1.00equiv)、氧杂环丁烷-3-基甲基三氟甲磺酸酯(0.88g, 4.01mmol, 1.00equiv)、NaH(0.14g, 6.01mmol, 1.50equiv)的THF(20.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌10h。然后通过加入5mL水终止反应。将形成的溶液用2x20mL 乙酸乙酯萃取并将有机层合并。将有机层浓缩并将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)上样到硅胶柱

上。由此得到150mg固体状N-[(1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁酯。

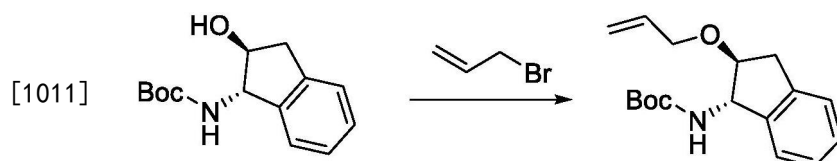


[1007] 步骤3:向8-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁酯(140.00mg,0.438mmol,1.00equiv)在2M HCl(g)/MeOH溶液(2.00mL)中的溶液和MeOH(2.00mL)。将形成的溶液于10℃搅拌2h。将形成的混合物浓缩。由此得到35mg固体状(1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺。

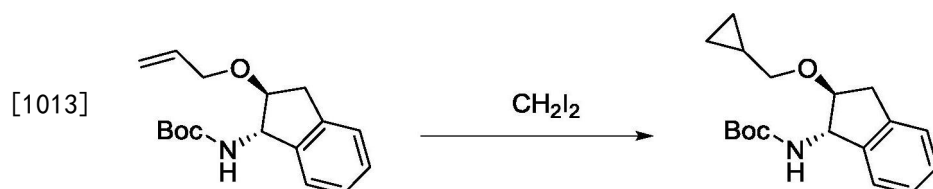


[1009] 步骤4:向8-mL小瓶中加入(1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(25.00mg,0.114mmol,1.00equiv)、(E)-3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)丙烯酸(中间体3,22.83mg,0.114mmol,1.00equiv)、HATU(65.02mg,0.171mmol,1.50equiv)和Et₃N(34.61mg,0.342mmol,3.00equiv)的DMF(3.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将粗品混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到15mg灰白色固体状(E)-3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙酰胺。LC-MS (ES,m/z):[M+H]⁺=404。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ12.78(s,1H),8.58(d,J=8.4Hz,1H),7.74-7.63(m,3H),7.33-7.22(m,5H),6.75(d,J=15.9Hz,1H),5.34-5.29(m,1H),4.65-4.60(m,2H),4.32-4.28(m,2H),4.17-4.14(m,1H),3.89-3.86(m,1H),3.84-3.74(m,1H),3.36-3.34(m,1H),3.32-3.31(m,1H),2.86-2.78(m,1H),2.50(s,3H)。

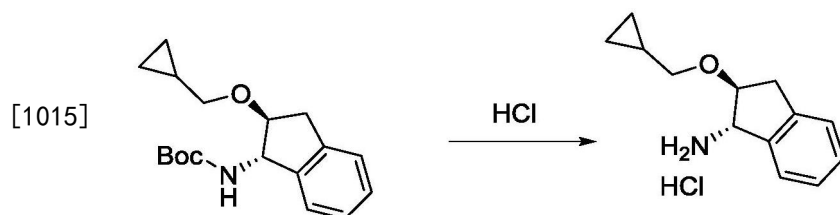
[1010] 实施例67:(E)-N-((1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)丙酰胺



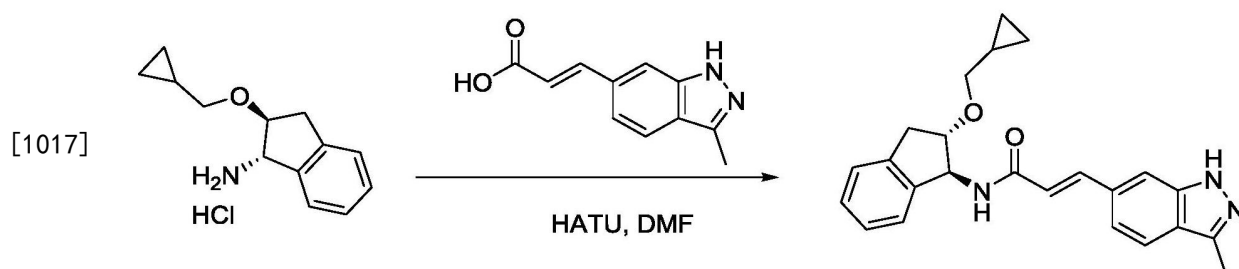
[1012] 步骤1:向8-mL小瓶中加入N-(2-羟基-八氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(200.00mg,0.783mmol,1.00equiv)、烯丙基溴(94.75mg,0.783mmol,1.00equiv)和NaH(5.00mg,0.783mmol,60%)的THF(3.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌10h。然后通过加入0.5mL水终止反应。将混合物浓缩并将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到150mg(66%收率)淡黄色固体状N-[(1S,2S)-2-(丙-2-烯-1-基氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁酯。



[1014] 步骤2:向40-mL小瓶中加入N-[2-(丙-2-烯-1-基氧基)-八氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁酯(140.00mg,0.474mmol,1.00equiv)、1M ZnEt_2 (4.74mL,4.739mmol,10.00equiv)、 CH_2I_2 (1015.41mg,3.791mmol,8.00equiv)和TFA(432.28mg,3.791mmol,8.00equiv)的DCM(5.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌10h。将混合物浓缩并将残余物用乙酸乙酯/石油醚(10/1)上样到硅胶柱上。由此得到70mg(48%收率)固体状N-[(1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁酯。



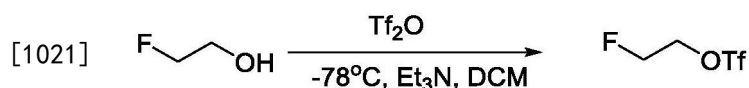
[1016] 步骤3:向8-mL小瓶中加入N-[2-(环丙基甲氧基)-八氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁酯(50.00mg,1.00equiv)在2M HCl (g)/MeOH溶液(3.00mL)中的溶液和MeOH(3.00mL)。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将形成的混合物浓缩。由此得到30mg灰白色固体状(1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺。



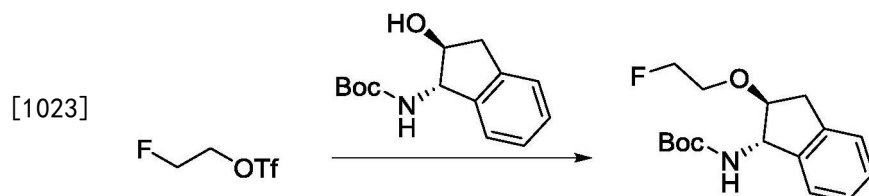
[1018] 步骤4:向8-mL小瓶中加入(1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(20.00mg,0.098mmol,1.00equiv)、(E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酸(19.70mg,0.098mmol,1.00equiv)、HATU(56.11mg,0.148mmol,1.50equiv)和 Et_3N (29.87mg,0.295mmol,3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到20mg(52%收率)灰白色固体状(E)-N-((1S,2S)-2-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=388$ 。

[1019] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.57(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H),7.74-7.62(m,3H),7.31(d, $J=7.8\text{Hz}$,1H),7.25-7.19(m,4H),6.74(d, $J=15.6\text{Hz}$,1H),5.31-5.27(m,1H),4.19-4.12(m,1H),3.48-3.44(m,1H),3.38-3.32(m,2H),2.84-2.73(m,1H),1.04-1.00(m,1H),0.53-0.42(m,2H),0.24-0.12(m,2H)

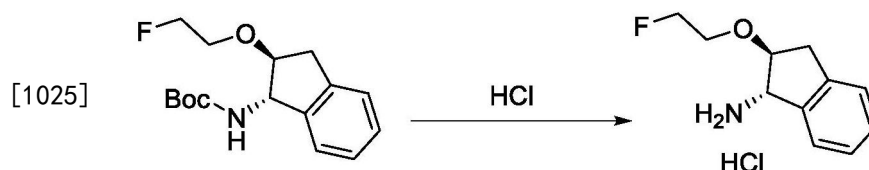
[1020] 实施例68:(E)-N-((1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺



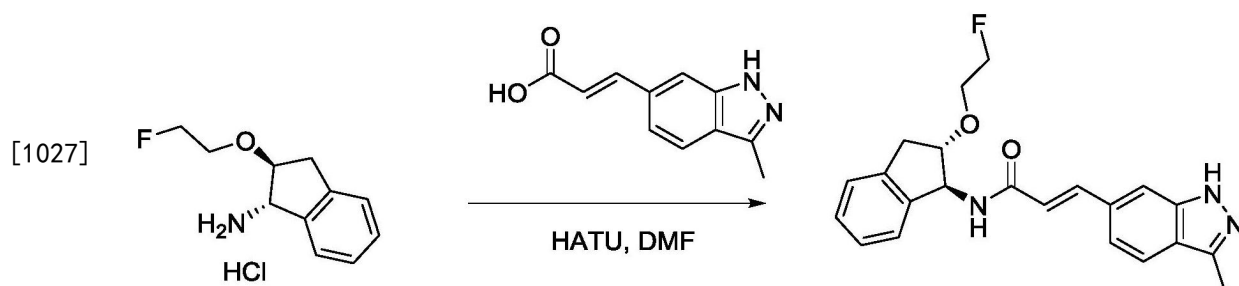
[1022] 步骤1: 向100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入2-氟乙醇(3.20g, 49.95mmol, 1.00equiv)、三氟甲磺酸酐(14.09g, 49.95mmol, 1.00equiv)和Et₃N(10.11g, 99.91mmol, 2.00equiv)的DCM(60.00mL)溶液。将形成的溶液在液氮浴中于-78℃搅拌10h。将得到的混合物用2x50mL NaCO₃水溶液和1x50mL NaCl水溶液洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到9.7g, 不经纯化直接用于下一步骤。



[1024] 步骤2: 向20-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(400.00mg, 1.60mmol, 1.00equiv)、2-氟乙基三氟甲磺酸酯(629.32mg, 3.21mmol, 2.00equiv)、NaH(77.01mg, 3.21mmol, 2.00equiv)的THF(10.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌10h。然后通过加入5mL水终止反应。将形成的溶液用2x20mL乙酸乙酯萃取并将有机层合并。将有机层浓缩并将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到300mg(63%收率)淡黄色固体状N-[(1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯。



[1026] 步骤3: 向20-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(300.00mg)在2M HCl(g)/MeOH溶液(5.00mL)中的溶液和MeOH(5.00mL)并于20℃搅拌10h。将形成的混合物浓缩。由此得到120mg淡黄色固体状(1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺。

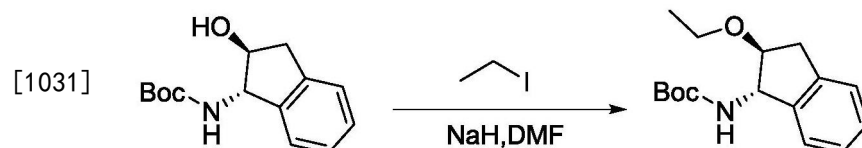


[1028] 步骤4: 向8-mL小瓶中加入(1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(40.00mg, 0.205mmol, 1.00equiv)、((E)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酸(中间体3, 41.03mg, 0.205mmol, 1.00equiv)、HATU(116.85mg, 0.307mmol, 1.50equiv)、DIPEA(79.44mg, 0.615mmol, 3.00equiv)、DMF(2.00mL)。将形成的溶液于20℃搅拌10h。将混合物通过快速制备型HPLC纯化。由此得到21mg灰白色固体状(E)-N-((1S,2S)-2-(2-氟乙氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=

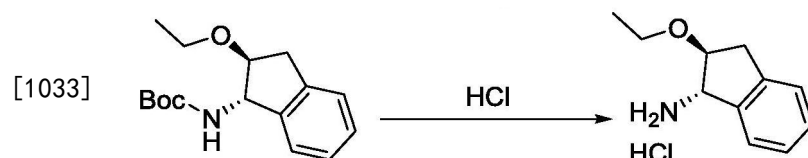
380。

[1029] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 12.78 (s, 1H), 8.58 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 5H), 6.75 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.97-3.71 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

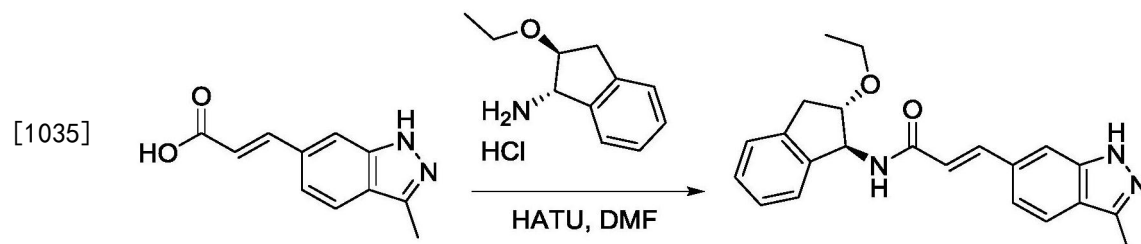
[1030] 实施例69: (E)-N-((1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺



[1032] 步骤1: 向20-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(400.00mg, 1.604mmol, 1.00equiv)、乙基碘(500.47mg, 3.209mmol, 2.00equiv)和 NaH (128.36mg, 3.209mmol, 2.00equiv, 60%)的THF(10.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌10h。将混合物用5mL H_2O 终止反应并用30mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到200mg (45%收率)淡黄色固体状N-[(1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯。



[1034] 步骤2: 向20-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(170.00mg)在2M HCl (g)/MeOH溶液(5.00mL)中的溶液和MeOH(5.00mL)并于20℃搅拌10h。将形成的混合物浓缩。由此得到80mg淡黄色固体状(1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-胺。



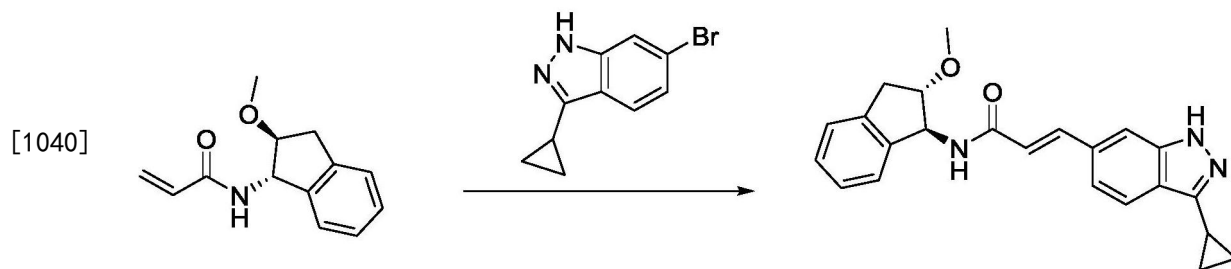
[1036] 步骤3: 向8-mL小瓶中加入(1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(40.00mg, 0.226mmol, 1.00equiv)、(E)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酸(中间体3, 45.19mg, 0.226mmol, 1.00equiv)、 HATU (128.71mg, 0.339mmol, 1.50equiv)和 DIPEA (87.50mg, 0.677mmol, 3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于20℃搅拌2h。将混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到25mg灰白色固体状(E)-N-((1S,2S)-2-乙氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)丙烯酰胺。

[1037] LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=362$ 。

[1038] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 8.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.33-7.17 (m, 5H), 6.75 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.69-3.55 (m,

2H), 3.34-3.26(m, 1H), 2.83-2.73(m, 1H), 2.78-2.76(m, 3H), 1.16-1.12(m, 3H)。

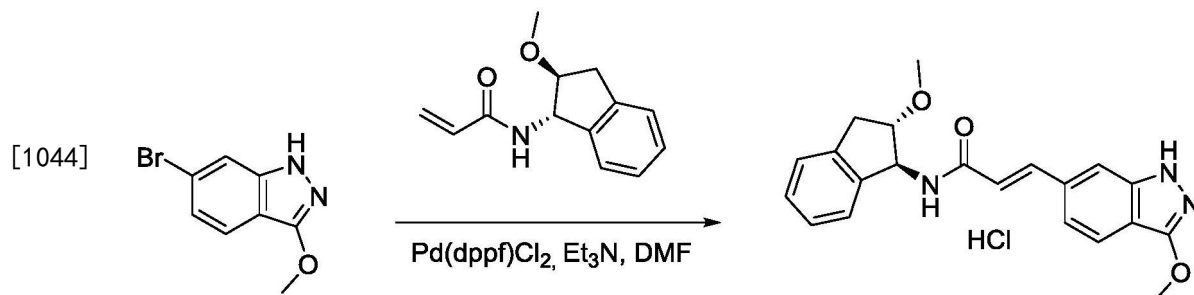
[1039] 实施例70: (E)-3-(3-环丙基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺



[1041] 向8-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺(参见实施例54,步骤1,60.00mg,0.276mmol,1.00equiv)、6-溴-3-环丙基-1H-吡唑(65.48mg,0.276mmol,1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂(20.21mg,0.028mmol,0.10equiv)、Et₃N(83.83mg,0.828mmol,3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于120℃搅拌3h。将混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到31mg灰白色固体状(E)-3-(3-环丙基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=374。

[1042] ¹H-NMR-(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ8.61-8.58(d,J=8.7Hz,,1H),7.87-7.78(d,J=8.7Hz,,1H),7.68-7.62(m,2H),7.32-7.20(m,,5H),6.77-6.72(d,J=15.9Hz,,1H),5.34-5.32(m,1H),4.08-4.07(m,1H),3.38(s,3H),3.35-3.27(m,,1H),2.84-2.77(m,1H),2.29-2.24(m,1H),1.01-0.94(m,4H)。

[1043] 实施例71: (E)-3-(3-甲氧基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺

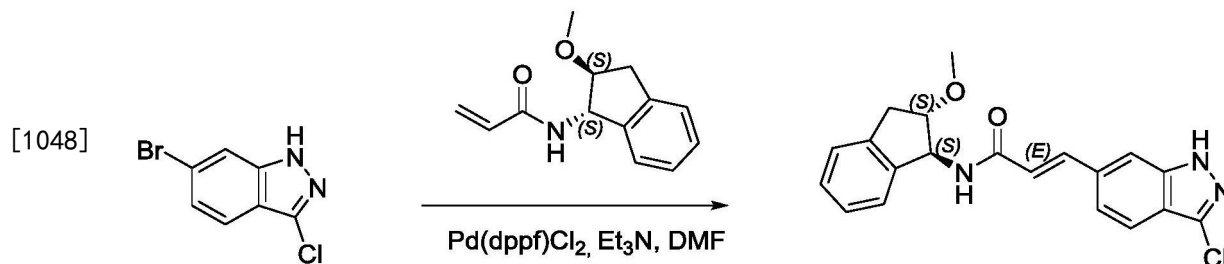


[1045] 向8-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺(参见实施例54,步骤1,60.00mg,0.276mmol,1.00equiv)、6-溴-3-甲氧基-1H-吡唑(62.70mg,0.276mmol,1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂(20.21mg,0.028mmol,0.10equiv)、Et₃N(83.83mg,0.828mmol,3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于120℃搅拌3h。将混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到33mg灰白色固体状(E)-3-(3-甲氧基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺。将化合物转化成HCl盐。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=364。

[1046] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ12.09(s,1H),8.59(d,J=8.4Hz,1H),7.67-7.54(m,3H),7.26-7.17(m,5H),6.74(d,J=15.9Hz,1H),5.34-5.30(m,1H),4.07-4.01(m,4H),3.38(s,3H),3.37-3.29(m,1H),2.84-2.78(m,1H)。

[1047] 实施例72: (E)-3-(3-氯-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-

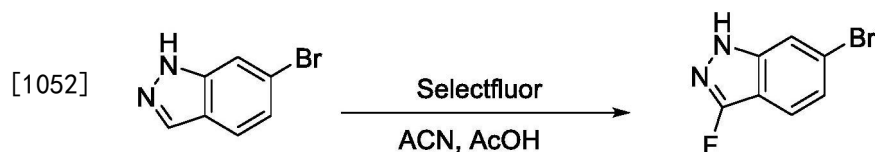
茛-1-基)丙烯酰胺



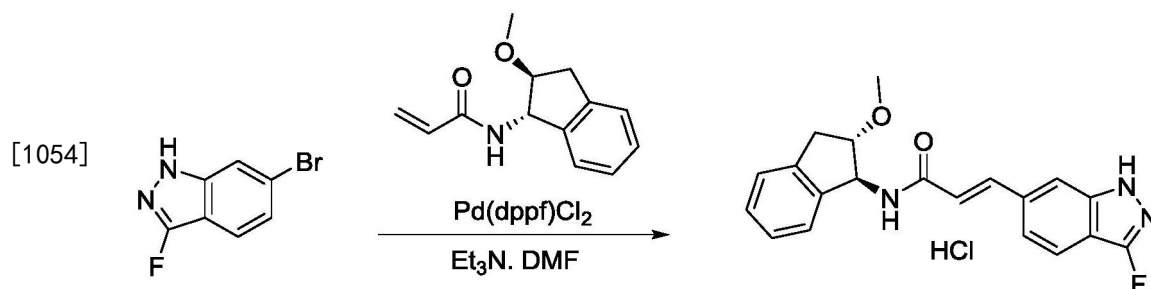
[1049] 向8-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺(60.00mg,0.276mmol,1.00equiv)、6-溴-3-氯-1H-吡唑(63.92mg,0.276mmol,1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂(20.21mg,0.028mmol,0.10equiv)、Et₃N(83.83mg,0.828mmol,3.00equiv)的DMF(4.00mL)溶液。将形成的溶液于120℃搅拌3h。将混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到32mg灰白色固体状(E)-3-(3-氯-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES,m/z):[M+H]⁺=368。

[1050] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ13.45(s,1H),8.62(d,J=8.7Hz,1H),7.75-7.67(m,3H),7.46(d,J=9.6Hz,1H),7.28-7.17(m,4H),6.80(d,J=15.9Hz,1H),5.35-5.30(m,1H),4.08-4.01(m,1H),3.38(s,3H),3.35-3.27(m,1H),2.84-2.77(m,1H)。

[1051] 实施例73:(E)-3-(3-氟-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺



[1053] 步骤1:向40-mL小瓶中加入6-溴-1H-吡唑(500.00mg,2.54mmol,1.00equiv)、Selectfluor(1797.95mg,5.075mmol,2.00equiv)的CH₃CN(10.00mL)和AcOH(1.00mL)溶液。将形成的溶液于95℃搅拌15h。将混合物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)上样到硅胶柱上。由此得到110mg(20%收率)淡黄色固体状6-溴-3-氟-1H-吡唑。

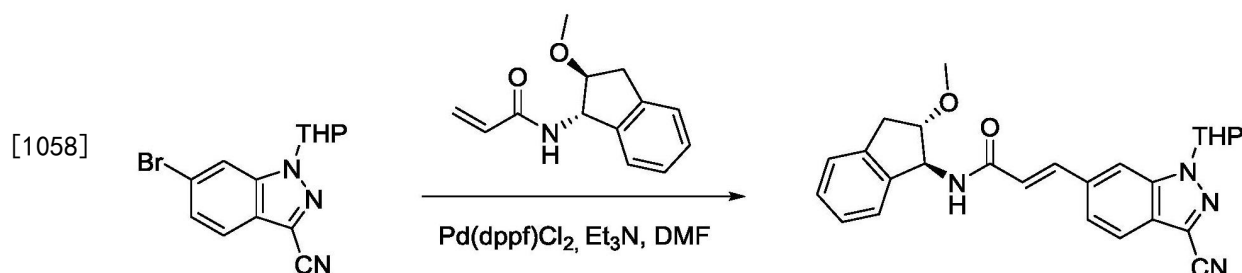


[1055] 步骤2:向8-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙-2-烯酰胺(参见实施例54,步骤1,60.00mg,0.276mmol,1.00equiv)、6-溴-3-氟-1H-吡唑(59.38mg,0.276mmol,1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂(20.21mg,0.028mmol,0.10equiv)、Et₃N(83.83mg,0.828mmol,3.00equiv)的DMF(2.00mL)溶液。将形成的溶液于120℃搅拌14h。将混合物通过制备型HPLC纯化。由此得到34mg灰白色固体状(E)-3-(3-氟-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙烯酰胺。LC-MS1(ES,m/z):[M+H]⁺=352。

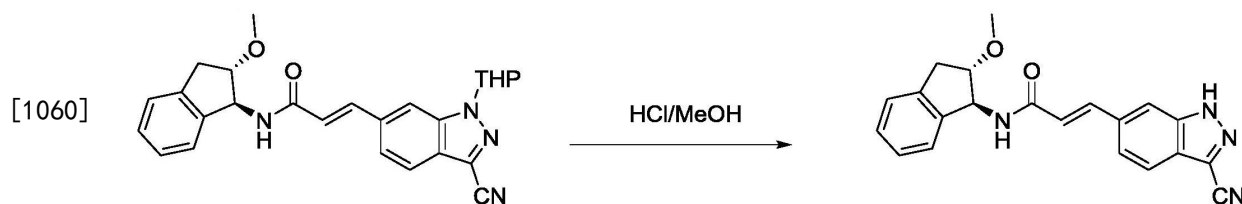
[1056] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ12.72(s,1H),8.62(d,J=8.7Hz,1H),7.75-7.66

(m, 3H), 7.41 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 6.79 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H)。

[1057] 实施例74: (E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺



[1059] 步骤1: 向8-mL小瓶中加入N-[(1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]丙-2-烯酰胺(参见实施例54, 步骤1, 70.0mg, 0.322mmol, 1.00equiv)、6-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-甲腈(98.64mg, 0.322mmol, 1.00equiv)、Pd(dppf)Cl₂(23.57mg, 0.032mmol, 0.10equiv)、Et₃N(97.81mg, 0.967mmol, 3.00equiv)的DMF(4.00mL)溶液。将形成的溶液于120℃搅拌3h。将混合物上样到硅胶柱上并用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。由此得到60mg(42%收率)淡黄色固体状(E)-3-(3-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺。



[1061] 步骤2: 向8-mL小瓶中加入(E)-3-(3-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺(60.00mg, 0.136mmol, 1.00equiv)在2M HCl(g)/MeOH溶液(2.00mL)中的溶液和MeOH(2.00mL)。将形成的溶液于10℃搅拌2h。将形成的混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化。由此得到31mg灰白色固体状(E)-3-(3-氰基-1H-吡唑-6-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙烯酰胺。LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=359。

[1062] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.52(s, 1H), 8.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.94-7.91(m, 2H), 7.73(d, J=15.9Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.26-7.18(m, 4H), 6.83(d, J=15.6Hz, 1H), 5.34-5.30(m, 1H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.35-3.27(m, 1H), 2.84-2.73(m, 1H)。

[1063] 生物学实施例生物学实施例1-在分离的大鼠肝线粒体、人血小板线粒体和分离的大鼠脑线粒体中测定mPTP活性

[1064] 大鼠肝线粒体测定

[1065] mPTP的药理学抑制或调节可在分离的线粒体中进行的充分表征的“Ca²⁺保留”测定中测量。在体外, 分离的线粒体迅速隔离外源性Ca²⁺, 直到线粒体内Ca²⁺浓度达到mPTP激活的阈值。一旦孔被激活, 线粒体完整性就会被破坏并释放储存的Ca²⁺。可以使用膜不透性Ca²⁺敏感荧光染料实时测量Ca²⁺在线粒体外和线粒体内之间的分布。根据测定的配制, mPTP的

抑制或调节会延迟孔的打开或增加诱导mPTP打开所需的Ca²⁺浓度。

[1066] 使用以下方法在新鲜分离自雌性Sprague Dawley (250-300克) 大鼠肝脏的线粒体中测量mPTP活性。对大鼠进行颈椎脱位。然后在解剖前用约40ml冷Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水 (DPBS) 原位灌注肝并转移到30ml分离缓冲液 (250mM蔗糖、10mM KCl、1mM EGTA、1mM EDTA、25mM HEPES, 用1M NaOH调节至pH 7.5) 中。然后将每个肝叶从缓冲液中取出, 用镊子和解剖刀切成约5mm的碎块, 然后转移到置于冰上的50ml Potterton Dounce匀浆管内, 匀浆管中含有30ml冰冷的离心缓冲液 (300mM海藻糖、25mM HEPES、1mM EGTA、1mM EDTA、10mM KCl, 用1M NaOH调节至pH 7.5, 并补充0.1%牛血清白蛋白 (BSA) 和完全蛋白酶抑制剂合剂 (每50ml缓冲液一片抑制剂)。使用聚四氟乙烯研杵以1800rpm进行匀浆。将浆液在4℃下以800g离心10分钟, 然后将上清液以10,000g离心10分钟。沉淀用FLIPR测定缓冲液 (75mM甘露醇、25mM蔗糖、5mM磷酸二氢钾、20mM Tris碱、100mM KCl、0.1%BSA, 用5M HCl调节至pH 7.4) 洗涤一次, 再次离心, 然后重悬于FLIPR测定缓冲液中至8.8mg/ml蛋白质浓度。

[1067] 将测试化合物 (10mM DMSO储备液) 在DMSO中以半对数步骤连续稀释以产生10个测试浓度 (测定中的最终浓度30μM至1nM)。先将5μl DMSO样品稀释到247μl FLIPR测定缓冲液中, 然后将5μl转移到384孔聚丙烯测定板的双份孔中。对照孔是0.5% (v/v) DMSO和5μM环孢菌素A。

[1068] 在补充有琥珀酸二钠盐 (10mM)、鱼藤酮 (1μM)、Fluo5N五钾盐 (2μM) 和1ml线粒体悬浮液的5.6ml FLIPR测定缓冲液 (室温) 中制备线粒体/Fluo5N测定储备液, 然后将其转移 (15μl) 到含有测试化合物的测定板中并在室温下温育10分钟。然后将测定平板转移到FLIPR Tetra读板器 (Molecular Devices) 上。然后每3秒测量一次染料荧光, 共测量10分钟。12秒后, 从含有在FLIPR测定缓冲液中的675μM CaCl₂的源板加入2.5μl大剂量的CaCl₂ (75μM)。使用在10分钟时间点收集的荧光值计算测试化合物的IC₅₀值, 使用DMSO对照和环孢菌素A值计算的%抑制分别为100和0%。

[1069] 人血小板线粒体测定

[1070] 基于mPTP细胞的测定是在受刺激的人血小板中使用线粒体膜电位流式细胞术测定进行的。血小板的刺激导致Ca²⁺穿过血小板膜快速流入。Ca²⁺然后被线粒体隔离, 直到达到mPTP开放的阈值, 此时孔打开, 线粒体膜电位消失。使用标准线粒体膜电位染料, 例如碘代3,3'-二己氧基羰花青DiOC6 (3) 可以在活血小板中定量由于mPTP开放引起的线粒体膜电位的变化, 从而能够进行mPTP抑制剂的药理学表征。

[1071] 从知情同意的供体收集新鲜人血 (20ml) 至3.2%柠檬酸钠中。通过在室温下以200g离心20分钟分离血小板, 然后将富血小板血浆层转移到新的试管中。以20ng/ml的终浓度将前列腺素12加入血小板中。在640g离心10分钟后, 将富含血小板的沉淀重悬于4ml HEPES测定缓冲液 (137mM NaCl、2.7mM KCl、11.9mM NaHCO₃、0.42mM NaH₂PO₄、1mM MgCl₂、5.5mM葡萄糖、0.1%牛血清白蛋白、10mM HEPES, 调节至pH7.4) 中, 并储存在冰上。

[1072] 由10mM DMSO储备液制备测试化合物, 并在含有0.4%DMSO的测定缓冲液中连续稀释, 将25μl转移到96孔板中。将血小板用200nM的线粒体膜电位染料DiOC6 (3) (碘代3,3'-二己氧基羰花青; Invitrogen) 加载30分钟, 然后将50μl铺板到含有稀释的测试化合物的96孔板的每个孔中, 并温育15分钟。对照孔仅包含DMSO (0.1%终浓度) 或5μM环孢菌素A。然后通过添加含有CaCl₂、α凝血酶和Convulxin的测定缓冲液 (25μl) 以分别达到2mM、0.017U/ml和

0.167 μ g/ml的终浓度来刺激血小板并孵育14分钟。通过加入25 μ l 15mM EDTA在测定缓冲液中的溶液来终止反应。然后使用Guava easyCyte5 Benchtop流式细胞仪通过流式细胞术定量每个孔中血小板群的线粒体膜电位,每孔3000次。计算每个孔中具有去极化线粒体膜电位的血小板的百分比。然后使用标准四参数曲线拟合模型(GraphPad Prism)计算各化合物的pIC₅₀。

[1073] 大鼠脑线粒体测定

[1074] 在新鲜分离自雌性Sprague Dawley (250-300克)大鼠的脑线粒体中测量mPTP活性。用约40ml冷Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水(DPBS)原位灌注麻醉的大鼠,然后解剖脑并转移到30ml分离缓冲液(225mM甘露醇、75mM蔗糖、1mM EGTA,用1M NaOH调节至pH7.4)中。用镊子和解剖刀将脑切成约5mm的碎片,然后转移到置于冰上的50ml Potterton Dounce匀浆管内,匀浆管中含有10ml冰冷的分离缓冲液(如上所述,加入完全蛋白酶抑制剂;每50ml缓冲液1片)。使用聚四氟乙烯研杵以1800rpm进行匀浆。将浆液在4℃下以2000g离心10分钟,然后将上清液以12,000g离心9分钟。用Dounce匀浆器将沉淀重悬于上述分离缓冲液中,但加入0.02%毛地黄皂苷,以12,000g离心11分钟,最后重悬于5ml改良的分离缓冲液(如上所述,但EGTA降低至0.1mM)中。

[1075] 如上文关于肝线粒体测定所述,在384孔聚丙烯测定板中制备测试化合物。在补充有Fluo5N五钾盐(2 μ M)和1ml线粒体悬液的5.6ml测定缓冲液(120mM甘露醇、40mM MOPS、5mM KH₂PO₄、60mM KCl、10mM丙酮酸盐、2mM苹果酸盐、2mM MgCl₂、20 μ M ADP、1.26 μ M寡霉素A,调节至pH 7.4)中制备线粒体/Fluo5N测定储备液,然后转移(15 μ l)到含有测试化合物的测定板中并在室温下温育10分钟。然后将测定平板转移到FLIPR Tetra读板器(Molecular Devices)上。然后每3秒测量一次染料荧光,共测量10分钟。12秒后,从含有在FLIPR测定缓冲液中的675 μ M CaCl₂的源板加入2.5 μ l大剂量的Ca²⁺(75 μ M)。使用在10分钟时间点收集的荧光值计算测试化合物的IC₅₀值,使用DMSO对照和环孢菌素A值计算的%抑制分别为100和0%。

[1076] 一般细胞毒性使用标准细胞存活方法(Cell Titre Glo;Promega)在HEK293和SHSY5Y细胞中进行评价,随后将测试化合物温育24至96小时。

[1077] 结果:在下表3中提供了在一系列mPTP测定中本发明某些实施例化合物的mPTP pIC₅₀值。表3还提供了对比例1的pIC₅₀值。结果表明所测试的本发明化合物显示mPTP的抑制作用,许多实施例化合物显示6.0或更大的pIC₅₀值。实施例37和51在大鼠肝线粒体测定中显示最高活性,实施例51还在大鼠脑线粒体测定中显示最高活性。表3还显示了某些实施例化合物和对比例1的mPTP人血小板pIC₅₀值。表3还显示了某些实施例化合物和对比例1的mPTP大鼠脑线粒体pIC₅₀值。这些结果表明,所测试的实施例化合物对分离的大鼠肝线粒体、分离的大鼠脑线粒体和人血小板线粒体有活性。

[1078] 生物学实施例2-细胞色素P450测定

[1079] 评价测试化合物介导的细胞色素P450酶同种型CYP2D6的抑制的研究使用人肝微粒体(BD Gentest)进行,使用单一浓度(1 μ M)的测试化合物或浓度响应(0.1、0.3、1、3、10和30 μ M)以得到IC₅₀。测试化合物溶液由DMSO中的10mM储备液制备,并在DMSO中稀释至200 μ M。通过将1 μ l测试化合物与179 μ l反应混合物(100mM磷酸盐缓冲盐水(PBS)、0.2mg/mL微粒体和2 μ M右美沙芬,由下文详述的储备液制备)混合,在96孔深孔板中制备反应物。

[1080] 表2:培养混合物的总结

[1081]	缓冲液	储备液浓度	体积	最终浓度
	微粒体	20mg/mL	2 μ L	0.2mg/mL
	磷酸盐缓冲液	100mM	176 μ L	100mM
	底物	-	1 μ L	-

[1082] 当以单一浓度使用时,阳性对照抑制剂奎尼丁以0.5 μ M的终浓度使用。用于获得IC₅₀的奎尼丁的终浓度为0、0.1、0.3、1、3、10和30 μ M。先将板在37℃温热15分钟,然后用20 μ l 10mM NADPH的PBS溶液启动反应并在37℃温育20分钟。一式两份进行测定。用200 μ l含有内标(200nM拉贝洛尔、200nM阿普唑仑和100nM甲苯磺丁脲)的冷乙腈猝灭反应。将板在4000rpm离心30分钟,置于冰上20分钟,然后再次在4000rpm离心30分钟以沉淀蛋白质。将100 μ L上清液转移至新板,并用100 μ L纯水稀释,然后使用UPLC/MS/MS进行分析。右美沙芬转化为去甲右美沙芬的产物通过UPLC-MS/MS监测。CYP2D6在人肝微粒体中的抑制作用测量为与未抑制对照(=100%活性)相比形成去甲右美沙芬的活性降低的百分比。使用Excel XLfit计算IC₅₀值(产生50%抑制的测试化合物浓度)。

[1083] 结果:本发明的某些化合物的CYP2D6%抑制值示于表3中。表3还显示了对比例1的CYP2D6%抑制值。结果表明测试化合物显示出比对比例1显著降低的CYP2D6抑制。负值表明在1 μ M测试化合物浓度下没有有效的CYP2D6的抑制。表3还显示了某些实施例化合物和对比例1的CYP2D6 IC₅₀值。结果显示对比例1是CYP2D6的高效抑制剂,并且比测试的实施例化合物显著更有效。这与对比例1显示的有效的CYP2D6%抑制值一致。因此,预期测试的本发明化合物显示改善的体内性质,例如有害的药物-药物相互作用的减少以及中枢神经系统中神经递质、特别是多巴胺产生的抑制减少。

[1084] 表3:生物学实施例1和2的结果的总结

[1085]

实施例号	mPTP 大鼠肝 脏 pIC50*	mPTP 人 血 小 板 pIC50	mPTP 大 鼠 脑 pIC50	CYP2D6 % inh @ 1uM**	CYP2D 6 IC50 uM**
对比例 1	8.0	6.9	7.6	86.5	0.074
1	7.3			-2.11	
2	6.0				
3	6.4			-1.87	
4	6.5			2.89	
5	6.7			-2.57	
6	6.8	7.0		5.08	19.02
7	6.8	7.2	6.9	2.27	>30
8	5.9			3.13	
9	7.4			-2.59	
10	6.7	7.0	6.5	3.66	>30
11	6.1			-0.63	
12	6.5			3.05	
13	6.0			3.84	
14	6.5			-0.52	
15	6.9			-0.28	
16	6.8			1.72	
17	6.4			1.91	
18	6.0			1.20	
19	6.2			-3.04	
20	6.8			-1.76	
21	6.1			0.91	
22	6.6			2.05	
23	6.6			0.7	
24	6.1			0.77	
25	6.9			2.05	13.80
26	7.2			3.49	8.80
27	6.6			14.28	
28	6.7			8.27	
29	6.9			-3.03	

[1086]

实施例号	mPTP 大鼠肝 脏 pIC50*	mPTP 人 血 小 板 pIC50	mPTP 大 鼠 脑 pIC50	CYP2D6 % inh @ 1uM**	CYP2D 6 IC50 uM**
30	7.4		7.6	-3.33	
31	7.7			19.89	
32	6.6			4.01	
33	6.3			-0.55	
34	6.7			4.37	
35	7.2			2.83	
36	7.2			-2.57	
37	8.1			5.04	
38	7.2			7.30	
39	7.5			3.83	
40	6.6			6.65	
41	7.1			1.20	
42	6.1			-1.97	
43	6.3				
44	7.1			8.94	
45	6.3				
46	6.3				
47	5.9			1.91	
48	5.9			6.34	
49	5.8			4.52	
50	7.3			1.30	
51	7.9		8.3		
52	6.9				
53	6.7				
54	7.6		7.7		
55	7.1				
56	5.8				
57	5.8				
58	5.5				
59	5.5				
60	5.7				

实施例号	mPTP 大鼠肝 脏 pIC50*	mPTP 人 血 小 板 pIC50	mPTP 大 鼠 大 脑 pIC50	CYP2D6 % inh @ 1uM**	CYP2D 6 IC50 uM**
61	5.6				
62	5.6				
63	4.9				
64	4.9				
65c	7.7				
[1087] 66	7.2		7.3		
67	7.2		7.3		
68	7.8		7.7		
69	7.7		7.6		
70	7.5				
71	7.0				
72	8.2			9.98	
73	8.1		7.7	34.57	
74	8.0		8.0		

[1088] *多次实验 (n≥2) 的平均值

[1089] **两次实验的平均值。

[1090] 生物学实施例3-PBS和FaSSIF溶解度

[1091] 将测试化合物制备成10mM的DMSO储备液,并将15μl样品一式两份转移到1.5mL玻璃平底小瓶(BioTech Solutions)中。向每个小瓶中加入禁食状态的模拟肠液(FaSSIF)或PBS(pH 7.4)至500μl的最终体积。在用PTFE/SIL塞(BioTech Solutions)密封之前,将一个PTFE包封的搅拌棒(V&P Scientific)置于每个小瓶中。将小瓶在25℃下以1100rpm摇动2小时。然后通过真空过滤经由MultiScreen Solvinert过滤板(Millipore)过滤样品。将滤液的等分试样(5μl)加5μl DMSO稀释在490μl含内标物的50%乙腈水溶液中。使用LC-MS/MS,相对于已知浓度的标准物分析和定量滤液。如下计算测试化合物和对照化合物的溶解度值:

[1092]
$$[\text{样品}] = (\text{面积比}_{\text{样品}} * \text{INJ VOL STD} * \text{DF}_{\text{样品}} * [\text{STD}]) / (\text{面积比STD} * \text{INJ VOL}_{\text{样品}})$$

[1093] 结果:在下表4中提供了本发明的某些化合物的溶解度值。表4还提供了对比例1的结果。结果表明本发明的某些化合物在PBS和/或FaSSIF中的溶解度高于对比例1。某些本发明的化合物在PBS或FaSSIF之一中溶解,而某些化合物在PBS和FaSSIF中均显示高的溶解度值。因此,可以预期本发明的某些化合物显示出比对比例1改善的生物利用度和/或改善的全身暴露,特别是当所述化合物口服给药时。

[1094] 生物学实施例4-肝微粒体和肝细胞固有清除测定

[1095] 肝细胞清除测定

[1096] 在原代大鼠肝细胞和人肝细胞(BioIVT)中进行体外清除研究。将冻存的大鼠或人肝细胞的小瓶在37℃水浴中解冻2分钟。将细胞转移到解冻培养基(含有30%Percoll、1×GlutaMAX-1、15mM HEPES、5%胎牛血清(FBS)、4μg/mL胰岛素、1μM地塞米松的Williams' 培

培养基E)中,以100g离心10分钟,然后以 0.5×10^6 活细胞/mL(使用AO/PI染色评估活细胞的数量)的浓度重悬于培养基(Leibovitz's L-15培养基)中。将肝细胞(198 μ L)转移到96孔非包被平板的孔中,并在37°C培养箱中放置10分钟。由10mM DMSO储备液制备测试化合物溶液,在50% (v/v水溶液) 乙腈中稀释至100 μ M。将测试化合物样品(2 μ L)加入肝细胞的每个孔中,并在37°C温育。在 $t=0, 15, 30, 60$ 和120分钟时收集样品(25 μ L),与6体积(150 μ L)含有内标(100nM阿普唑仑、200nM咖啡因和100nM甲苯磺丁脲)的乙腈混合,涡旋5分钟,并在3220g下离心45分钟。用100 μ L超纯水稀释上清液的等分试样(100 μ L),并将混合物用于LC/MS/MS分析。所有温育一式两份地进行。从提取的离子色谱图确定峰面积。斜率值 k 通过母体药物相对于孵育时间曲线的剩余百分比的自然对数的线性回归确定。体外半衰期(体外 $t_{1/2}$)由斜率值确定:体外 $t_{1/2}=0.693/k$ 。使用以下等式(重复测定的平均值)将体外 $t_{1/2}$ (以分钟计)转化为体外固有清除率(体外 CL_{int} ,以 μ L/分钟/ 1×10^6 细胞计):

[1097] 体外 $CL_{int}=kV/N$

[1098] V =孵育体积(0.2mL)

[1099] N =每孔肝细胞数(0.1×10^6 细胞)。

[1100] 微粒体清除测定

[1101] 使用大鼠肝微粒体(BioIVT),在有和没有辅因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)和尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸(UDPGA)的情况下,评价测试化合物的微粒体稳定性。在终体积为250 μ L的预热的(37°C)100mM磷酸盐缓冲液中进行反应,所述缓冲液含有5mM $MgCl_2$ 、0.025mg/ml丙甲甘肽和0.5mg/ml大鼠肝微粒体。如果合适,包含浓度分别为1mM和2mM的NADPH和UDPGA。加入1 μ M(最终浓度)测试化合物开始反应。维拉帕米用作阳性对照。在37°C水浴中孵育溶液,并在0.5、5、15、30和60分钟时收集等分试样。通过加入5体积含有内标(200nM咖啡因和100nM甲苯磺丁脲)的冷乙腈和来终止反应。样品在3220g下离心40分钟。将上清液的等分试样在超纯 H_2O 中以1:1稀释,然后用于LC-MS/MS分析。从提取的离子色谱图确定峰面积。斜率值 k 通过母体药物相对于孵育时间曲线的剩余百分比的自然对数的线性回归确定。体外半衰期(体外 $t_{1/2}$)由斜率值确定:体外 $t_{1/2}=0.693/k$ 。使用以下等式(重复测定的平均值)将体外 $t_{1/2}$ (分钟)转化为体外固有清除率(体外 CL_{int} ,以 μ L/min/mg蛋白质计):

[1102] 体外 $CL_{int}=(0.693/t_{1/2}) \times (\text{孵育体积}(\mu\text{L})/\text{蛋白质的量}(\text{mg}))$ 。

[1103] 结果:本发明某些化合物的固有清除率值列于表4中。表4还提供了对比例1的固有清除率值。这些结果表明,与对比例1相比,本发明的某些化合物可预期具有改善的口服生物利用度和/或改善的全身暴露,即它们在至少人或大鼠物种中显示较低的固有清除率(CL_{int})值。某些化合物在人和大鼠物种中均表现出比对比例1低的固有清除率(CL_{int})值。

[1104] 表4:生物学实施例3和4的结果的总结

[1105]

实施例	溶解度 PBS uM (pH 7.4)	溶解度 FaSSIF uM	大鼠肝细胞 Cl_{int} uL/min/ 10^6 细胞*	大鼠肝微粒体 Cl_{int} uL/min/mg*	人肝细胞 Cl_{int} uL/min/ 10^6 细胞*
对比例 1	0.9	4	89	43	13
1	22.2			106	
3	1.75				

[1106]

实施例	溶解度 PBS uM (pH 7.4)	溶解度 FaSSIF uM	大鼠肝细 胞 Cl_{int} uL/min/ 10^6 细胞*	大鼠肝微粒 体 Cl_{int} uL/min/mg*	人肝细胞 Cl_{int} uL/min/ 10^6 细胞*
4	0.31				
5	6.78	66	27	17	
6	3.71	18	53.3	17	<3
7	1.4	22.5	27	6.5	7.63
8	33.64	219.97	46	13	
9	0.6				
10	4.7	74	21.1	13	3.3
13	5.3				
14	16				
15	0.03				
17	0.15				
18	1.11			23	
19	134.23		9.1	20.04	4.02
20			11.9		6.08
21	25.99			38.04	
22	0.4		26.12	9.85	16.2
23	6.13		35.74	9.8	17.4
25	3.69		36.3	52.88	21.8
26			87.55		
28			73.64		
29	33.48	69.83	16.1		
30	5.73	135.43	12.08		18.1
36	65.93		9.41		7.26
37		2.95			
47	0.5			36.8	
50		23.7	47.81		15.59
51			48.08		11.02
65c		9.2	37.9		9.4
66			36.1		25.4
67			73.3		42.1

[1107]	实施例	溶解度 PBS uM (pH 7.4)	溶解度 FaSSIF uM	大鼠肝细胞 Cl _{int} uL/min/ 10 ⁶ 细胞*	大鼠肝微粒 体 Cl _{int} uL/min/mg*	人肝细胞 Cl _{int} uL/min/10 ⁶ 细胞*
	68		61.7	34.9		12
	69		180.7	73		17.9
	70		18.4	70.1		24.6
	71		19.94	72		8.9
	72		24.4	77		11.3
	73		37.5	73.5		7.7
	74	1.2				

[1108] *两次实验的平均值。

[1109] 结论：生物学实施例1和2的结果证明，在一系列mPTP测定中，所测试的本发明化合物是mPTP的抑制剂。与对比例1相比，所测试的本发明化合物还显示CYP2D6的抑制降低。生物学实施例3和4的结果证明与对比例1相比，本发明的某些化合物显示改善的溶解度和/或较低的固有清除率，并且因此与对比例1相比，预期显示改善的口服生物利用度和/或改善的全身暴露。

[1110] 因此，相信本发明的化合物是有用的药物，特别是用于治疗或预防其中mPTP的抑制提供治疗或预防效果的疾病和病症。

[1111] 在整个说明书和随后的权利要求书中，除非上下文另有要求，词语“包括”和其变体如“包含”和“含有”应理解为暗示包括所述的整数、步骤、整数组或步骤组，但不排除任何其它整数、步骤、整数组或步骤组。

[1112] 本说明书和权利要求书构成其一部分的申请可以用作任何后续申请的优先权的基础。所述后续申请的权利要求可以涉及本文所述的任何特征或特征的组合。它们可以采取产品、组合物、方法或用途权利要求的形式，并且可以包括，例如但不限于，以下权利要求。

[1113] 本说明书中引用的所有出版物，包括但不限于专利和专利申请，均通过引用并入本文，如同每个单独的出版物被具体地和单独地指出通过引用并入本文一样。

[1114] 参考文献

[1115] Yu等人, TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/STING in ALS, Cell, 183卷, Issue 3, 2020, p 636-649.e18。

[1116] Jang等人, Proximal tubule cyclophilin D mediates kidney fibrogenesis in obstructive nephropathy, 2021, American Journal of Physiology: Renal physiology, doi:10.1152/ajprenal.00171.2021. 在纸质印刷之前提前在网上发表 PMID: 34396791。

[1117] Plyte等人, Cinnamic Anilides as New Mitochondrial Permeability Transition Pore Inhibitors Endowed with Ischemia-Reperfusion Injury Protective Effect in Vivo, J. Med Chem. 2014, 57, 5333-47

[1118] Chen等人, Probing Mitochondrial Permeability Transition Pore Activity in Nucleated Cells and Platelets by High-Throughput Screening Assays Suggests Involvement of Protein Phosphatase 2B in Mitochondrial Dynamics, Assay and Drug Development Technologies, 2018, 16, 445-45。