



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101987848 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 18

(21) 申请号 201010246097. 6

(22) 申请日 2010. 08. 03

(30) 优先权数据

0903839 2009. 08. 04 FR

(73) 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国苏雷斯内

(72) 发明人 J-C · 奥图诺 A · 科尔迪

J-M · 拉克斯特 I · 费耶斯

M · 博布里奇 J · 希克曼

A · 皮埃尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006. 01)

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61K 31/549 (2006. 01)

A61K 31/422 (2006. 01)

A61K 31/454 (2006. 01)

A61K 31/5395 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 35/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 0160814 A2, 2001. 08. 23, 全文, 尤其权利要求 1.

CN 1529704 A, 2004. 09. 15, 全文, 尤其权利要求 1-9, 15.

CN 1608063 A, 2005. 04. 20, 全文, 尤其权利要求 1.

审查员 郭冰洁

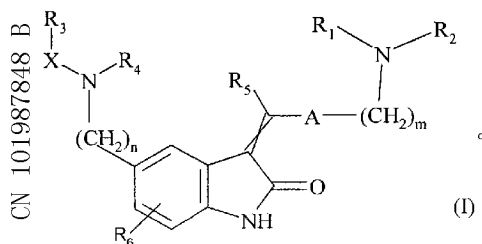
权利要求书5页 说明书43页

(54) 发明名称

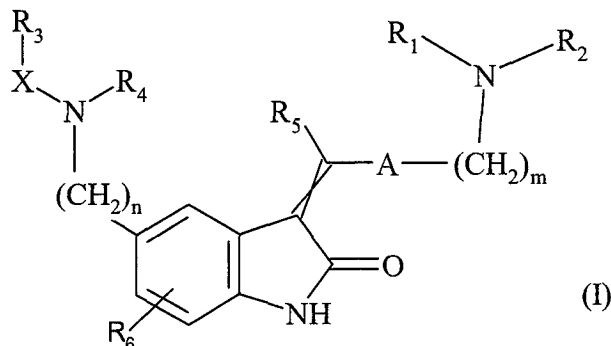
二氢吡啶酮化合物、它们的制备方法以及包含它们的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及新的二氢吡啶酮化合物、它们的制备方法以及包含它们的药物组合物。所述的二氢吡啶酮化合物是式 (I) 化合物, 其中 m 和 n 表示 1 或 2, A 表示吡咯基, X 表示 C(0)、S(0) 或 SO<sub>2</sub> 基团, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 表示烷基, 或者 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与带有它们的氮原子一起形成杂环基, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 与带有它们的原子一起形成杂环基, R<sub>5</sub> 表示氢原子或烷基, R<sub>6</sub> 表示氢原子或卤素原子。



1. 式 (I) 化合物以及它们与可药用酸或碱的加成盐：



其中：

- ◆ m 表示 1,
- ◆ n 表示 1,
- ◆ A 表示吡咯基,
- ◆ X 表示 C(O) 基团,
- ◆ R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与带有它们的氮原子一起形成吗啉基,
- ◆ R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 与带有它们的原子一起形成噻唑烷二酮基,
- ◆ R<sub>5</sub> 表示氢原子,
- ◆ R<sub>6</sub> 表示氢原子,

应当理解的是：

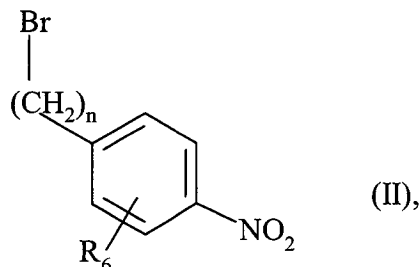
- 符号 指的是两个键是 Z 或 E 构型。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物以及它们与可药用酸或碱的加成盐, 其中 A 表示 1H-吡咯-2,4-基。

3. 权利要求 1 的式 (I) 化合物以及它们与可药用酸或碱的加成盐, 其是 3-[(3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮。

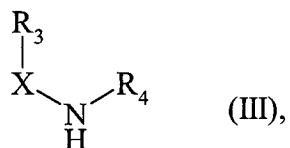
4. 权利要求 1 的式 (I) 化合物以及它们与可药用酸或碱的加成盐, 其是 3-[(3Z)-3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮。

5. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 该方法的特征在于将式 (II) 化合物用作原料：

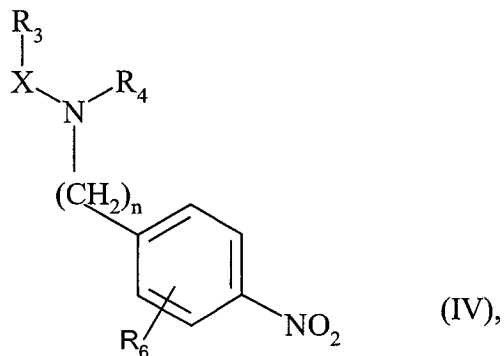


其中 n 和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 的式 (I) 中定义的,

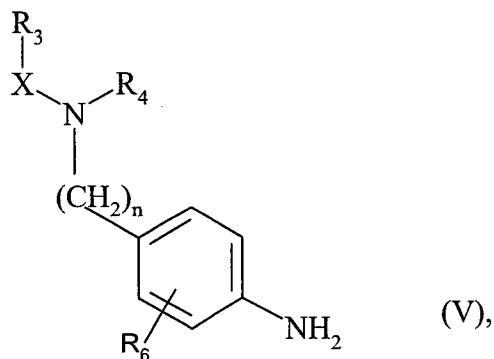
将式 (II) 化合物与式 (III) 化合物在碱的存在下进行缩合：



其中 X、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 如权利要求 1 的式 (I) 中定义的，  
得到式 (IV) 化合物：

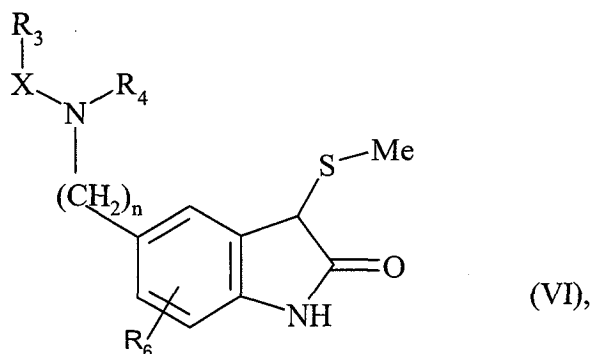


其中 n、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 的式 (I) 中定义的，  
将式 (IV) 化合物进行化学或催化氢化，得到式 (V) 化合物：

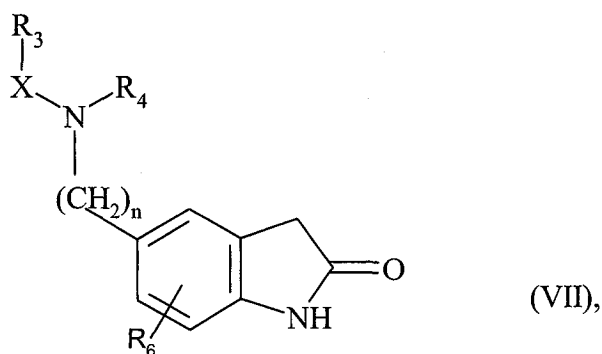


其中 n、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 的式 (I) 中定义的，

将式 (V) 化合物与 tBuOCl 在 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯的存在下作用，然后依次与三乙胺和盐酸作用，得到式 (VI) 化合物：

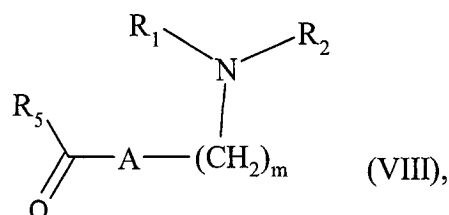


其中 n、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 的式 (I) 中定义的，  
将式 (VI) 化合物与粉末状锌作用，得到式 (VII) 化合物：



其中  $n$ 、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_6$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的,

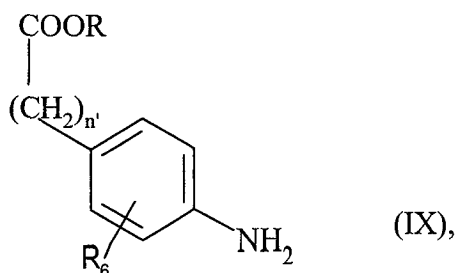
将式 (VII) 化合物与式 (VIII) 化合物在哌啶的存在下进行缩合:



其中  $m$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_5$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的,

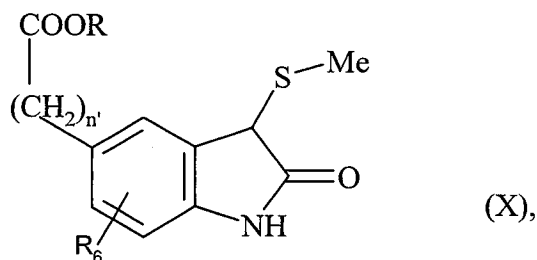
酸处理后,得到式 (I) 化合物,其可以根据常规分离技术纯化,如果需要,将其转化为其与可药用酸或碱的加成盐。

6. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法,该方法的特征在于将式 (IX) 化合物用作原料:



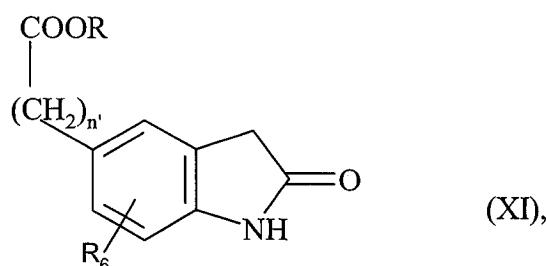
其中  $n'$  表示 0, 并且  $R$  表示直链或支链  $C_1$ - $C_6$  烷基, 并且  $R_6$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的,

将式 (IX) 化合物与  $t\text{BuOCl}$  在 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯的存在下作用, 然后依次与三乙胺和盐酸作用, 得到式 (X) 化合物:

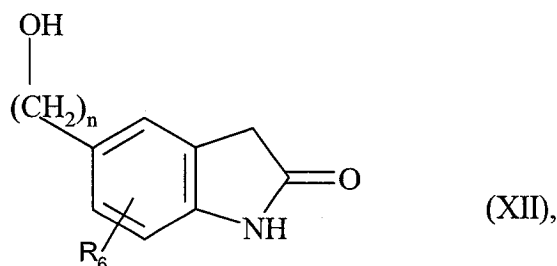


其中  $n'$  表示 0,  $R$  表示直链或支链  $C_1$ - $C_6$  烷基, 并且  $R_6$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的,

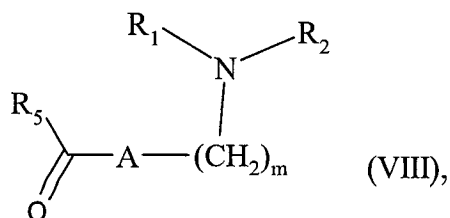
将式 (X) 化合物与粉末状锌作用, 得到式 (XI) 化合物:



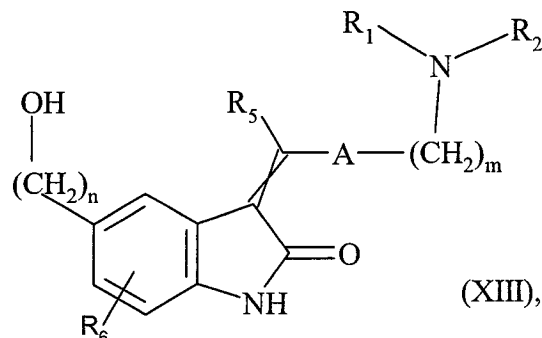
其中  $n'$  表示 0,  $R$  表示直链或支链  $C_1$ - $C_6$  烷基, 并且  $R_6$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的, 将式 (XI) 化合物置于还原介质中, 得到式 (XII) 化合物:



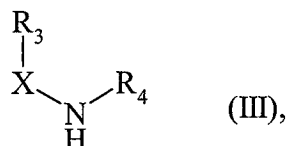
其中  $n$  和  $R_6$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的, 将式 (XII) 化合物与式 (VIII) 化合物在哌啶的存在下进行缩合:



其中  $m$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_5$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的, 酸处理后, 得到式 (XIII) 化合物:



其中  $m$ 、 $n$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$  和  $R_6$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的, 将式 (XIII) 化合物与式 (III) 化合物在三苯膦和偶氮基二甲酸乙酯的存在下直接缩合:



其中  $X$ 、 $R_3$  和  $R_4$  如权利要求 1 的式 (I) 中定义的, 得到式 (I) 化合物, 其可以根据常规分离技术纯化, 如果需要, 将其转化为其与可药用酸或碱的加成盐。

7. 药物组合物,该药物组合物包含至少一种权利要求 1 至 4 中任意一项的式 (I) 化合物或其与可药用酸或碱的加成盐,以及一种或多种可药用赋形剂。

8. 权利要求 1-4 中任意一项的式 (I) 化合物或其与可药用酸或碱的加成盐或者权利要求 7 的药物组合物在制备抑制癌细胞迁移的药物中的用途。

9. 权利要求 1-4 中任意一项的式 (I) 化合物或其与可药用酸或碱的加成盐或者权利要求 7 的药物组合物在制备用于治疗转移癌的药物中的用途。

10. 权利要求 1-4 中任意一项的式 (I) 化合物或其与可药用酸或碱的加成盐或者权利要求 7 的药物组合物在制备用于治疗结肠癌、乳腺癌、肝癌、肾癌、脑癌、食道癌、黑素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、前列腺癌和胰腺癌以及肉瘤的药物中的用途。

11. 权利要求 1 至 4 中任意一项的式 (I) 化合物或其与可药用酸或碱的加成盐与抗癌剂的联合,所述的抗癌剂选自遗传毒剂、有丝分裂毒剂、抗代谢物、蛋白酶体抑制剂和激酶抑制剂。

12. 权利要求 11 的联合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

13. 权利要求 1 至 4 中任意一项的式 (I) 化合物或其与可药用酸或碱的加成盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述药物与放射治疗联合应用。

## 二氢吡啶酮化合物、它们的制备方法以及包含它们的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及新的二氢吡啶酮化合物、它们的制备方法以及包含它们的药物组合物。

[0002] 本发明化合物在肿瘤学领域是新的并且具有非常有价值的药理学特性。

[0003] 背景技术

[0004] 抗癌治疗的要求需要新的抗肿瘤剂的不断发展,其目标是获得同时具有更好的活性和更好的耐受性的药物。

[0005] 肿瘤学中的一个主要问题是癌细胞从原始形成的肿瘤迁移至其它位点的能力。细胞迁移是生理学过程,其对于胚胎发育和维持组织内环境稳定至关重要。迁移引起重要的形态学改变的发生并且涉及细胞内信号传导途径的抑制。

[0006] 细胞迁移的异常与癌症的病理学高度相关,并且更特别的是涉及转移的形成过程(Hanahan D. 等人,2000,Cell,100,57-70)。

[0007] 因此,能够控制该过程是特别重要的,这不可避免地引起癌症的扩散和某些患者的死亡。

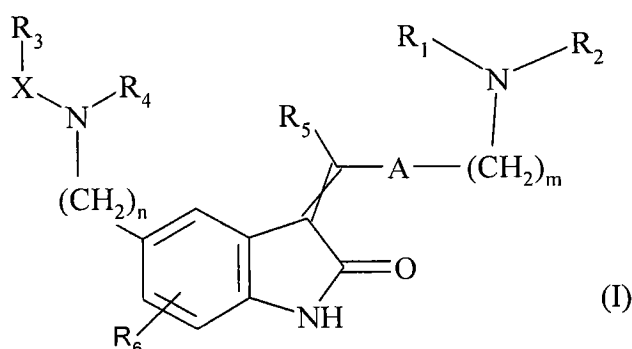
[0008] 发明内容

[0009] 本发明化合物除了是新的,还在体外具有意想不到的抑制癌细胞迁移的活性,并且因此抑制肿瘤的进程。

[0010] 因此,本发明化合物具有使其特别有用于治疗癌症并且特别是转移的实体瘤的特性。

[0011] 更特别的是本发明涉及式(I)化合物、它们的旋光和几何异构体以及它们与可药用酸或碱的加成盐:

[0012]



[0013] 其中:

[0014] ◆ m 表示 1 或 2,

[0015] ◆ n 表示 1 或 2,

[0016] ◆ A 表示吡咯基,其是未取代的或者被 1 至 3 个直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基取代,

[0017] ◆ X 表示 C(O)、S(O) 或  $SO_2$  基团,

[0018] ◆  $R_1$  和  $R_2$ , 它们是相同的或不同的,各自表示直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0019] 或者  $R_1$  和  $R_2$  与带有它们的氮原子一起形成杂环基,

[0020] ◆  $R_3$  和  $R_4$  与带有它们的原子一起形成杂环基,

[0021] ◆  $R_5$  表示氢原子或者直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0022] ◆  $R_6$  表示氢原子或卤素原子,

[0023] 应当理解的是:

[0024] - “杂环基”指的是单环或二环基团,其可以包含 5 至 8 个顶点 (apices),其可以包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其可以包含一个或多个不饱和键,也可以定义杂环基是未取代的或者被一个或多个选自下列的基团取代:直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 链烯基、氧代、羟基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、芳基、芳基烷基和芳基链烯基,

[0025] - “芳基”指的是苯基,其是未取代的或者被一个或多个选自下列的基团取代:卤素原子和直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0026] - 符号  指的是两个键是 Z 或 E 构型。

[0027] 在可药用酸中可以非限制性提及的是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、樟脑酸等。

[0028] 在可药用碱中可以非限制性提及的是氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等。

[0029] 优选 n 和 m 的值为 1。

[0030]  $R_1$  和  $R_2$  有利地表示烷基,例如乙基,或者其与带有它们的氮原子一起形成 5 或 6 元单环基团,例如哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基或甲基哌嗪基,或者形成具有 6 至 8 个成员的二环基团,例如八氢环戊二烯并吡咯基或氮杂二环 [3.1.0] 己基。优选  $R_1$  和  $R_2$  与带有它们的氮原子一起形成吗啉基。

[0031] 有利的是,  $R_3$  和  $R_4$  与 X 基团和带有它们的氮原子一起形成 5 或 6 元单环基团,例如吡咯烷酮基、吡咯烷二酮基、噁唑烷酮基、噁唑烷二酮基、二甲基噁唑烷二酮基、噁唑烷酮基、噁唑烷二酮基、二甲基噁唑烷二酮基、咪唑烷酮基、咪唑烷二酮基、噁二唑酮基 (thiadiazinonyl) 或二氢噁二唑酮基,或者形成 6 元二环基团,例如氮杂二环 [3.1.0] 己酮基或氮杂二环 [3.1.0] 己二酮基。优选  $R_3$  和  $R_4$  与 X 基团和带有它们的氮原子一起形成 2,4- 二氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基、2,4- 二氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基、2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基、2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基、4- 羟基 -2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基或 2,4- 二氧代 -3- 氮杂二环 [3.1.0] 己 -3- 基。

[0032]  $R_5$  有利地表示氢原子或者甲基或乙基。

[0033] X 优选表示 C(0) 基团。

[0034] A 优选是未取代的吡咯基,并且更特别是 1H- 吡咯 -2,4- 基。

[0035] 本发明优选涉及式 (I) 化合物,其中  $R_1$  和  $R_2$  与带有它们的氮原子一起形成吗啉基, m 和 n 具有值 1,  $R_5$  和  $R_6$  表示氢原子并且 A 表示 1H- 吡咯 -2,4- 基。

[0036] 式 (I) 化合物的环外双键是 Z 或 E 构型,更特别是 Z 构型。

[0037] 甚至更优选的是,本发明涉及式 (I) 化合物,其是:

[0038] • 3-[(3-{[4-(4- 吗啉基甲基)-1H- 吡咯 -2- 基] 亚甲基}-2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 吡啶 -5- 基) 甲基]-1,3- 噁唑烷 -2,4- 二酮,

[0039] • 3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮,

[0040] • 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮,

[0041] • 5-(4-羟基-2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮,

[0042] • (1R,5S)-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮,

[0043] • 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮,

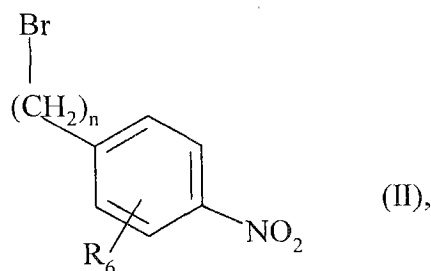
[0044] • 3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噻唑烷-2,4-二酮,

[0045] • 3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噻唑烷-2,4-二酮。

[0046] 优选的本发明化合物的旋光和几何异构体以及其与可药用酸或碱的加成盐形成本发明的整个部分。

[0047] 本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法,该方法的特征在于将式 (II) 化合物用作原料:

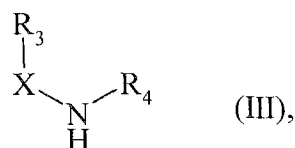
[0048]



[0049] 其中 n 和 R<sub>6</sub> 如式 (I) 中定义的,

[0050] 将式 (II) 化合物与式 (III) 化合物在碱的存在下进行缩合:

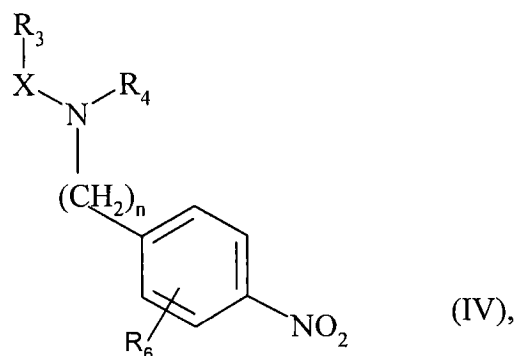
[0051]



[0052] 其中 X、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 如式 (I) 中定义的,

[0053] 得到式 (IV) 化合物:

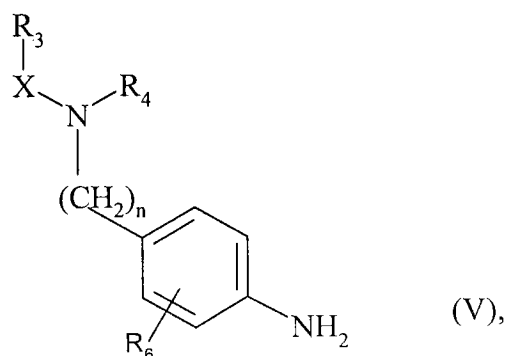
[0054]



[0055] 其中  $n$ 、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0056] 将式 (IV) 化合物进行化学或催化氢化，得到式 (V) 化合物：

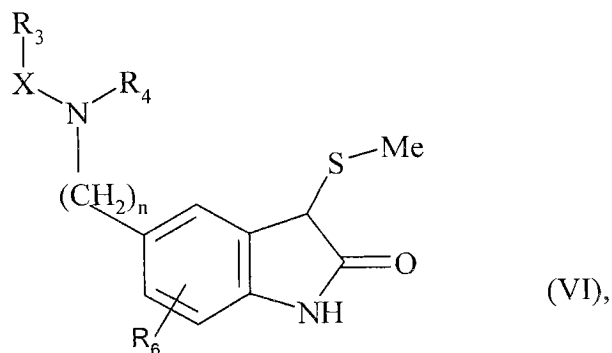
[0057]



[0058] 其中  $n$ 、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0059] 将式 (V) 化合物与  $t\text{BuOCl}$  在 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯的存在下作用，然后依次与三乙胺和盐酸作用，得到式 (VI) 化合物：

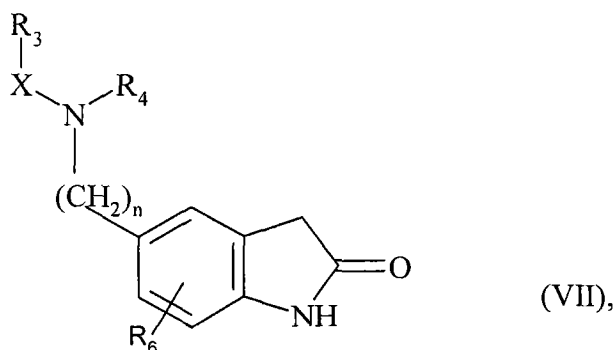
[0060]



[0061] 其中  $n$ 、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0062] 将式 (VI) 化合物与粉末状锌作用，得到式 (VII) 化合物：

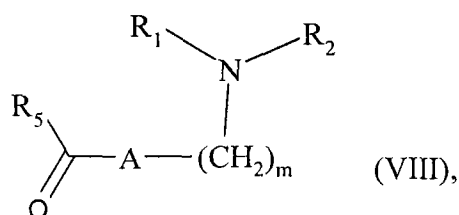
[0063]



[0064] 其中  $n$ 、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0065] 将式 (VII) 化合物与式 (VIII) 化合物在哌啶的存在下进行缩合：

[0066]



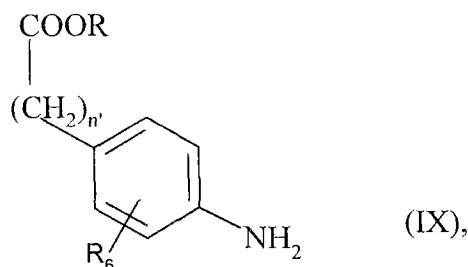
[0067] 其中  $m$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_5$  如式 (I) 中定义的，

[0068] 酸处理后，得到式 (I) 化合物，其可以根据常规分离技术纯化，如果需要，将其转化为其与可药用酸或碱的加成盐并且适合时根据常规分离技术分离为其异构体。

[0069] 式 (II)、(III) 和 (VIII) 化合物是可商购获得的或者是本领域技术人员通过常规的化学反应或文献中描述的化学反应可得到的。

[0070] 有利的变通实施方案涉及制备式 (I) 化合物的方法，该方法的特征在于将式 (IX) 化合物用作原料：

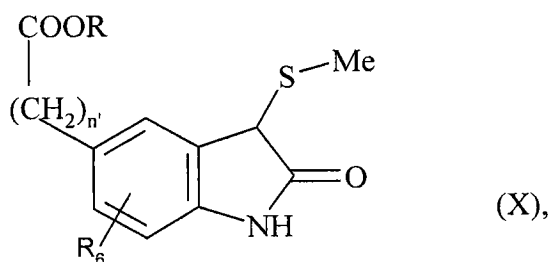
[0071]



[0072] 其中  $n'$  表示 0 或 1，并且  $R$  表示直链或支链 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，并且  $R_6$  如式 (I) 中定义的，

[0073] 将式 (IX) 化合物与  $t\text{BuOCl}$  在 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯的存在下作用，然后依次与三乙胺和盐酸作用，得到式 (X) 化合物：

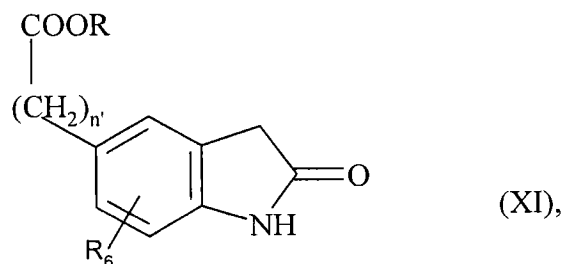
[0074]



[0075] 其中  $n'$ 、 $R$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0076] 将式 (X) 化合物与粉末状锌作用，得到式 (XI) 化合物：

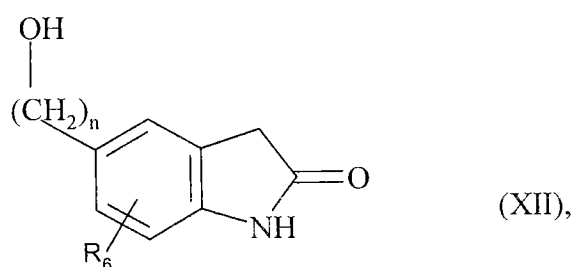
[0077]



[0078] 其中  $n'$ 、 $R$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0079] 将式 (XI) 化合物置于还原介质中，得到式 (XII) 化合物：

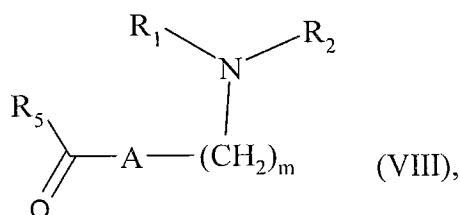
[0080]



[0081] 其中  $n$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0082] 将式 (XII) 化合物与式 (VIII) 化合物在哌啶的存在下进行缩合：

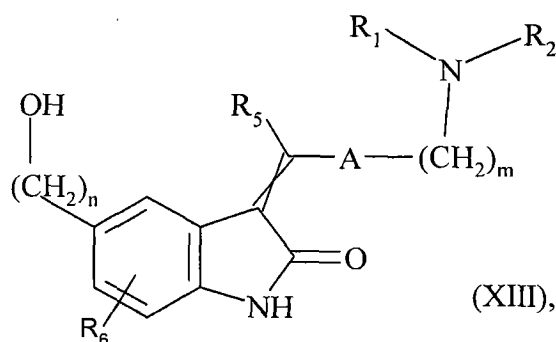
[0083]



[0084] 其中  $m$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_5$  如式 (I) 中定义的，

[0085] 酸处理后，得到式 (XIII) 化合物：

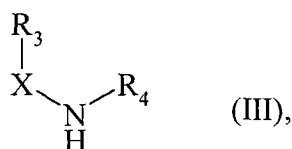
[0086]



[0087] 其中  $m$ 、 $n$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$  和  $R_6$  如上文定义的，

[0088] 将式 (XIII) 化合物与式 (III) 化合物在三苯膦和例如偶氮基二甲酸乙酯的存在下直接缩合：

[0089]



[0090] 其中 X、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 如式 (I) 中定义的，

[0091] 得到式 (I) 化合物，其可以根据常规分离技术纯化，如果需要，将其转化为其与可药用酸或碱的加成盐并且适合时，根据常规分离技术分离为其异构体。

[0092] 式 (III)、(VIII) 和 (IX) 化合物是可商购获得的或者是本领域技术人员通过常规的化学反应或文献中描述的化学反应可得到的。

[0093] 本发明化合物的药理学研究显示它们具有抑制癌细胞迁移的能力。因此，该性质是其在治疗癌症、更特别的是治疗转移的癌症中的主要治疗价值。

[0094] 在面对癌症治疗中，可以非限制性提及的是结肠癌、乳腺癌、肝癌、肾癌、脑癌、食道癌、黑素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、前列腺癌和胰腺癌，以及肉瘤。

[0095] 本发明还涉及药物组合物，该药物组合物包含至少一种式 (I) 化合物，其以本身或与一种或多种可药用赋形剂组合。

[0096] 在本发明的药物组合物中可以更特别地提及的是那些适合口服、非肠道、鼻、经皮或透皮、直肠、经舌、眼或呼吸施用，并且特别是片剂或糖锭剂、舌下片剂、囊剂、paquets、胶囊剂、glossettes、锭剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤凝胶剂以及可饮用或可注射的安瓿。

[0097] 有用的剂型根据患者的性别、年龄和体重、施用途径、治疗适应证的性质以及任何相关的治疗而不同，并且其范围为每 24 小时 0.01mg 至 1g，分一次或多次施用。

[0098] 另外，本发明涉及式 (I) 化合物与选自下列的抗癌剂的联合：遗传毒剂、有丝分裂毒剂、抗代谢物、蛋白酶体抑制剂和激酶抑制剂，本发明还涉及这些类型的联合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0099] 本发明化合物还可以与放射治疗联合用于治疗癌症。

## 具体实施方式

[0100] 以下制备和实施例用于说明本发明而不以任何方式限制本发明。

[0101] 熔点用毛细管装置测定。

[0102] **制备 1**：4- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0103] 在 0 °C 下，在吗啉 (0.38mol) 的乙酸 (120mL) 溶液中加入 1H- 吡咯 -2- 甲醛 (0.32mol) 的乙酸 (100mL) 溶液。然后滴加甲醛 (37% 水溶液, 26mL)。然后将反应混合物在环境温度下搅拌 65 小时。将混合物浓缩 (约 50mL) 并且在冰浴中冷却。应用 20% 氢氧化钠水溶液将溶液的 pH 调节为碱性 (pH = 12)。将产物用二氯甲烷 (DCM) (3 × 250mL) 萃取。将有机层合并。将获得的有机相用饱和的 NaCl 水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物 (油状物) 在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>, 梯度 DCM/MeOH)，得到标题产物。

[0104] **质谱** (ES+, m/z) : 195.1124 (M+H)<sup>+</sup>

[0105] **制备 2**：1-(4- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基) - 乙酮

[0106] 在 0 °C 下，在吗啉 (22mmol) 的乙酸 (60mL) 溶液中加入 1-(1H- 吡咯 -2- 基) - 乙酮 (20mmol) 和 37% 在水中的甲醛 (20mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。在 0 °C

下,应用 20% NaOH 水溶液将溶液调节为碱性 pH(10-12),然后用 DCM 萃取。将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。通过快速硅胶色谱纯化( $\text{SiO}_2$ ;梯度 DCM/MeOH),得到标题产物。

[0107] 质谱 (ES+, m/z) :209. 1289 (M+H)<sup>+</sup>

[0108] 制备 3:4-[(1R,5S)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基甲基]-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲醛

[0109] 在 (1R,5S)-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷 (10mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液中加入 10mmol 的 3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲醛和 37% 在水中的甲醛 (11mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,然后蒸发至干燥。通过快速硅胶色谱纯化( $\text{SiO}_2$ ;庚烷/AcOEt),然后在庚烷中研磨,得到标题产物。

[0110] 质谱 (ES+, m/z) :219. 1503 (M+H)<sup>+</sup>

[0111] 制备 4:4-((1R,5S)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醛

[0112] 方法如制备 1,将吗啉用 (1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷代替。

[0113] 质谱 (ES+, m/z) :191. 1179 (M+H)<sup>+</sup>

[0114] 制备 5:1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-丙-1-酮

[0115] 在 0 °C 下,在吗啉 (89.3mmol) 的乙酸 (50mL) 溶液中加入 1-(1H-吡咯-2-基)-丙-1-酮 (81.2mmol) 和 37% 在水中的甲醛 (89.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物浓缩后,在 0 °C 下,应用 20% NaOH 水溶液将溶液调节为碱性 pH(10-12),然后用 DCM 萃取。将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥并且通过快速硅胶色谱纯化( $\text{SiO}_2$ ;梯度 100% AcOEt 至 AcOEt/MeOH 9/1),得到标题产物。

[0116] 质谱 (ES+, m/z) :223. 1444 (M+H)<sup>+</sup>

[0117] 制备 6:1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛和 1-甲基-5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛

[0118] 在 0 °C 下,在吗啉 (130mmol) 的乙酸 (60mL) 溶液中加入 1-甲基-1H-吡咯-2-甲醛 (110mmol) 和 37% 在水中的甲醛 (110mmol)。将反应混合物在 50 °C 下搅拌 16 小时。蒸发至干燥后,加入约 100mL 25% 氢氧化钠水溶液。用 DCM 萃取后,将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过快速硅胶色谱纯化( $\text{SiO}_2$ ;梯度 AcOEt/MeOH),得到标题产物 1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛和 1-甲基-5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛,比例为 1/5。

[0119] 1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛

[0120] 质谱 (ES+, m/z) :209. 1282 (M+H)<sup>+</sup>

[0121] 1-甲基-5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛

[0122] 质谱 (ES+, m/z) :209. 1286 (M+H)<sup>+</sup>

[0123] 制备 7:5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛

[0124] 步骤 A:4-(1H-吡咯-2-基甲基)-吗啉

[0125] 在 0 °C 下,在吗啉 (22mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液中滴加入吡咯 (20mmol)。然后滴加入甲醛 (37% 水溶液, 20mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。将溶液冷却至 0 °C 并且应用 20% NaOH 水溶液调节至碱性 pH(10-11)。用 DCM 萃取后,将有机相用水和饱

和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物,为白色固体形式,将其直接应用于下面的步骤。

[0126] 步骤 B:5- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0127] 在 0℃ 下,在 DMF(18.04mmol) 的 DCM(10mL) 溶液中滴加入 POCl<sub>3</sub>。搅拌 5 分钟后,滴加步骤 A 中获得的化合物 (9.02mmol) 的溶液。在 0℃ 下搅拌 3 小时后,将反应混合物在 40℃ 下加热 30 分钟。在环境温度下,加入乙酸钾 (32mmol) 水溶液,然后将反应混合物在 40℃ 下搅拌 30 分钟。在环境温度下,应用 2M NaOH 溶液将溶液调节至碱性 pH,然后用 DCM 萃取。将有机相用水和饱和的 NaCl 溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 DCM/AcOEt),得到标题产物。

[0128] 质谱 (ES+, m/z) :195. 1150 (M+H)<sup>+</sup>

[0129] 制备 8:3- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0130] 步骤 A:4-(1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯 -3- 基甲基)-吗啉

[0131] 在 0℃ 下,在吗啉 (98.5mmol) 的乙酸 (100mL) 溶液中加入 1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯 (89.5mmol) 和 37% 在水中的甲醛 (89.5mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。应用 20% NaOH 水溶液将溶液调节为碱性 pH(10-12),然后用 DCM 萃取。将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物通过快速硅胶色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 DCM/AcOEt),得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0132] 步骤 B:4-(1H- 吡咯 -3- 基甲基)-吗啉

[0133] 在 0℃ 下,在步骤 A 中获得的化合物 (75mmol) 的 THF(100mL) 溶液中滴加入在 THF(75.0mmol) 中的 Bu<sub>4</sub>NF 1.0M。在 0℃ 下搅拌 1 小时后,将溶液倾倒至冰上,然后用 DCM 萃取。将有机相合并,然后用饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0134] 步骤 C:3- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0135] 在 0℃ 下,在 DMF(66mmol) 的 DCM 溶液中滴加入 POCl<sub>3</sub>。搅拌 5 分钟后,滴加步骤 B 中获得的化合物 (33mmol) 的 DCM(60mL) 溶液。在 0℃ 下搅拌 4 小时并且在回流下搅拌 30 分钟后,加入乙酸钠 (110mmol) 的水溶液。在回流下进一步 30 分钟后,在环境温度下加入 2M 氢氧化钠水溶液直至 pH 为碱性 (9-10)。将溶液在环境温度下搅拌 2 小时,然后加入 300mL DCM。用 DCM 萃取后,将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物通过快速硅胶色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 DCM/AcOEt),得到标题产物。

[0136] 质谱 (ES+, m/z) :195. 1134 (M+H)<sup>+</sup>

[0137] 制备 9:5- 二乙基氨基甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0138] 方法如制备 7,将吗啉用二乙胺代替。

[0139] 质谱 (ES+, m/z) :181. 1340 (M+H)<sup>+</sup>

[0140] 制备 10:4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0141] 方法如制备 1,将吗啉用 1- 甲基 - 哌嗪代替。

[0142] 质谱 (ES+, m/z) :208. 1436 (M+H)<sup>+</sup>

[0143] 制备 11:4- 吡咯烷 -1- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲醛

[0144] 方法如制备 1,将吗啉用吡咯烷代替。

- [0145] 质谱 (ES+, m/z) :179. 1183 (M+H)<sup>+</sup>
- [0146] 制备 12 :4-((3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯-2-(1H)-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醛
- [0147] 方法如制备 1,将吗啉用(3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯代替。
- [0148] 质谱 (ES+, m/z) :219. 1481 (M+H)<sup>+</sup>
- [0149] 制备 13 :4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-甲醛
- [0150] 方法如制备 1,将吗啉用(3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯代替。
- [0151] 质谱 (ES+, m/z) :193. 1349 (M+H)<sup>+</sup>
- [0152] 制备 14 :4-二乙基氨基甲基-1H-吡咯-2-甲醛
- [0153] 方法如制备 1,将吗啉用二乙胺代替。
- [0154] 质谱 (ES+, m/z) :181. 1342 (M+H)<sup>+</sup>
- [0155] 制备 15 :4-((3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯-2-(1H)-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲醛
- [0156] 方法如制备 3,将(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷用(3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯代替。
- [0157] 质谱 (ES+, m/z) :247. 1785 (M+H)<sup>+</sup>
- [0158] 制备 16 :5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-3-甲醛
- [0159] 方法如制备 1,将 1H-吡咯-2-甲醛用 1H-吡咯-3-甲醛代替。
- [0160] 质谱 (ES+, m/z) :195. 1133 (M+H)<sup>+</sup>
- [0161] 制备 17 :5-((1R,5S)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基甲基)-1H-吡咯-3-甲醛
- [0162] 方法如制备 1,将 1H-吡咯-2-甲醛用 1H-吡咯-3-甲醛代替并且将吗啉用(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷代替。
- [0163] 质谱 (ES+, m/z) :191. 1175 (M+H)<sup>+</sup>
- [0164] 制备 18 :4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡咯-2-甲醛
- [0165] 步骤 A :2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基)乙酮
- [0166] 历经 3 小时,在三氯乙酰氯(160.7mmol)的乙醚(26mL)溶液中滴加入吡咯(149mmol)的乙醚(83mL)溶液。再搅拌 1 小时后,滴加入碳酸钾(94mmol)的水(39mL)溶液。将各相分离并且将有机相经硫酸钠干燥并且过滤。将活性炭加入至该有机相中。搅拌 5 分钟后,将有机相过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物。
- [0167] 步骤 B :5-(三氯乙酰基)-1H-吡咯-3-甲醛
- [0168] 在-30℃下,在步骤 A 中获得的化合物(87mmol)和 AlCl<sub>3</sub> 的 DCM/ 硝基甲烷混合物(80mL/80mL)溶液中滴加入二氯-甲氧基-甲烷(130.5mmol)。搅拌 2 小时后,将反应混合物倾倒入 800mL 冰冷的水中。将水相用 AcOEt 萃取,然后将有机相合并。将有机相用饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物(棕色晶体),将其直接用于下面的步骤。
- [0169] 步骤 C :4-甲酰基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯
- [0170] 在环境温度下,历经 20 分钟,在步骤 B 中获得的化合物(83.7mmol)的乙醇(200mL)溶液中滴加入乙醇钠(13.4mmol)的乙醇(45mL)溶液。搅拌 3 小时后,将混合物蒸发至干燥,然后溶于乙醚(200mL)中。在有机相中加入 2N HCl 水溶液(150mL)并且将产

生的混合物搅拌;然后将各相分离并且将水相用乙醚萃取。将有机相用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和饱和的  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物(棕色晶体),将其直接用于下面的步骤。

[0171] 步骤 D: 4-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0172] 在步骤 C 中获得的化合物和二胺(1.1 当量)的溶液中分批加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (952mg)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。蒸发至干燥后,将残留物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和水中。将水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机相合并,然后用 1N  $\text{HCl}$  水溶液萃取。将水相调节为碱性,然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0173] 步骤 E: [5-(乙氧基羰基)-1H-吡咯-3-基]-N,N,N-三甲基-甲烷碘化铵

[0174] 在步骤 D 中获得的产物(0.3g)在四氢呋喃(2.2mL)和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.2mL) 混合物中的溶液中加入碘甲烷(0.350mL)。出现沉淀。将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时,然后在  $4^\circ\text{C}$  下放置过夜。将反应混合物蒸发至干燥并且将获得的残留物直接用于下面的步骤。

[0175] 步骤 F: 4-(氰基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0176] 将步骤 E 中获得的产物和氰化钠(0.225g)的乙醇溶液在回流下加热 72 小时。蒸发至干燥后,将残留物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /水的混合物中。将水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取三次。将有机相合并。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0177] 步骤 G: 4-(2-氨基乙基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0178] 在步骤 F 中获得的产物(7.45g)的  $\text{MeOH}$  (1.5L) 溶液中加入 223mL 1.4 N  $\text{NH}_3$  的  $\text{MeOH}$  溶液和  $\text{PtO}_2$  (5.2g)。将反应混合物在氢气气氛下放置,然后在环境温度下搅拌 20 小时。过滤并且蒸发至干燥后,将获得的残留物在硅胶上纯化( $\text{SiO}_2$ :梯度  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 加入在  $\text{MeOH}$  中的 1.4N  $\text{NH}_3$ ), 得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0179] 步骤 H: 4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0180] 在步骤 G 中获得的产物(1.3g)的  $\text{DMF}$  (134mL) 溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(4.15mL)和 1,4-二溴-丁烷(4.68mL)。将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时并且在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用 600mL 乙酸乙酯稀释。将有机相用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水和饱和的  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物在硅胶上纯化( $\text{SiO}_2$ :梯度  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 加入在  $\text{MeOH}$  中的 1.4N  $\text{NH}_3$ ), 得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0181] 步骤 I: {4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡咯-2-基} 甲醇

[0182] 在  $0^\circ\text{C}$  下,在步骤 H 中获得的产物(0.2g)的  $\text{THF}$  (10mL) 溶液中分批加入氢化锂铝。在环境温度下搅拌 3 小时后,将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  下用  $\text{NaOH}$  水溶液和水水解。过滤后,将滤液蒸发至干燥并且将获得的残留物在硅胶上纯化( $\text{SiO}_2$ :梯度  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 加入在  $\text{MeOH}$  中的 1.4N  $\text{NH}_3$ ), 得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0183] 步骤 J: 4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡咯-2-甲醛

[0184] 在步骤 I 中获得的产物(0.09g)的  $\text{THF}$  (3.8mL) 溶液中加入活化的  $\text{MnO}_2$  (0.315g)。在环境温度下搅拌 20 小时后,将混合物过滤并且将滤液蒸发至干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0185] 制备 19: 4-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡咯-2-甲醛

[0186] 如制备 18 中描述的获得标题产物, 将步骤 H 中的 1,4-二溴-丁烷用 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷代替。

[0187] 制备 20: 5-[(3aR,6aS)-六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基甲基]-1H-吡咯-2-甲醛

[0188] 方法如制备 1, 将吗啉用 (3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯代替。

[0189] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 219.1494 (M+H)

[0190] 制备 21: 4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-1H-吡咯-2-甲醛

[0191] 方法如制备 1, 将吗啉用 4-甲氧基-哌啶代替。

[0192] 制备 22: 4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0193] 步骤 A: 4-(吗啉-4-基羰基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯

[0194] 在 4-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-3-甲酸 (2.35g) 的 DMF (49mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (2.11mL) 和 HATU (4.9mL)。在 40℃ 下搅拌 15 分钟后, 加入吗啉 (1.35mL)。在 60℃ 下搅拌 9 小时并且在环境温度下搅拌过周末后, 将混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 1N 氢氧化钠溶液稀释。将水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 3 次并且将有机相合并。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发至干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0195] 步骤 B: [4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-3-基] 甲醇

[0196] 标题产物应用制备 18 的步骤 I 中描述的方法获得并且从步骤 A 中获得的产物开始。

[0197] 步骤 C: 4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-3-甲醛

[0198] 标题产物应用制备 18 的步骤 J 中描述的方法获得并且从步骤 B 中获得的产物开始。

[0199] 如制备 1 中相同的方法处理, 从适合的试剂开始, 获得以下制备:

[0200] 制备 23: 4-[(2-甲基-4-吗啉基)甲基]-1H-吡咯-2-甲醛

[0201] 实施例 1: 3-[(3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0202] 步骤 A: 3-甲基硫烷基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-甲酸乙酯

[0203] 在 -60℃、氮气气氛下, 在 4-氨基-苯甲酸乙酯 (40.0g) 的 DCM (900mL) 溶液中滴加入 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯 (34.5mL)。然后历经 25 分钟在反应混合物中滴加入 29.0g tBuOCl, 保持温度在 -60℃ 至 -55℃ 之间。在 -50℃ 下搅拌 1 小时后, 滴加入三乙胺 (15.4mL)。将反应混合物调节至 0℃, 然后滴加入 3M HCl 水溶液 (485mL)。在环境温度下搅拌 12 小时后, 将各相分离并且将有机相依次用 2M HCl 水溶液、水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤。将有机相经硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物溶于醚中。将获得的晶体过滤, 用醚洗涤并且真空干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0204] 步骤 B: 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-甲酸乙酯

[0205] 在步骤 A 中获得的化合物 (0.1448mol) 的冰醋酸 (700mL) 溶液中加入粉末状锌 (0.8690mol)。将两相混合物在 40℃ 下搅拌 8 小时。将反应混合物过滤, 然后将滤液蒸发至干燥。将残留物在水中搅拌过夜并且过滤并且将获得的沉淀用水洗涤。将产物溶于甲苯中, 然后蒸发至干燥, 并且溶于醚中, 过滤, 用醚洗涤, 然后在 40℃、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 下真空干燥, 得到标

题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0206] 步骤C:5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0207] 在-65℃、惰性气氛下,历经1小时,在步骤B中获得的化合物(66.8mmol)的THF(850mL)溶液/悬浮液中滴加入1M DIBAL-H溶液(546mmol)。历经1小时30分钟,将混合物调节至-30℃。滴加入22mL水,然后在0℃下滴加入22mL 15%氢氧化钠水溶液,然后滴加入55mL水。在反应混合物中加入MgSO<sub>4</sub>(300g)并且搅拌30分钟。将悬浮液经硅藻土过滤并且用THF洗涤。将滤液蒸发至干燥,得到糊状固体,其为棕色。将残留物在甲醇中研磨,并且将获得的粉末过滤并且真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0208] 步骤D:5-羟基甲基-3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0209] 将步骤C中获得的化合物(18mmol)以及制备1中获得的化合物(19mmol)和哌啶(18mmol)的乙醇溶液在回流下加热。40分钟后,将反应混合物在冰浴中冷却。将形成的沉淀过滤并且用冷乙醇洗涤。将获得的产物溶于甲苯中,在回流下加热5分钟,然后蒸发至干燥并且真空干燥,得到标题产物。Z/E异构体混合物(98/2)

[0210] 质谱(ES<sup>+</sup>, m/z):340.1657(M+H)<sup>+</sup>和340.1668(M+H)<sup>+</sup>

[0211] 步骤E:3-[(3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0212] 将15.4mmol噻唑烷-2,4-二酮和在树脂上的三苯膦(3mmol/g,30.8mmol)在惰性气氛、环境温度下在无水THF中搅拌10分钟。将混合物在冰浴中冷却,并且加入偶氮基二甲酸叔丁酯(15.4mmol)。在0℃下搅拌10分钟后,加入步骤D中获得的化合物(10.2mmol)。在0℃下搅拌1小时30分钟后,将混合物过滤并且将树脂用THF洗涤。将滤液蒸发至干燥,然后进行硅胶色谱。将获得的产物溶于DCM/甲醇混合物(4/1)(150mL)中,然后加入1.25M HCl的乙醇溶液(10mL)。将溶液浓缩至约15mL,然后在冰浴中冷却。

[0213] 将形成的晶体在氮气下过滤,用冷乙醇洗涤并且在40℃下真空干燥,得到标题产物。Z/E异构体混合物(99/1)

[0214] 质谱(ES<sup>+</sup>, m/z):439.1439(M+H)<sup>+</sup>和439.1431(M+H)<sup>+</sup>

[0215] 熔点:211℃

[0216] 元素微量分析:

| [0217]      | C     | H    | N     | S    | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|------|-----------------|
| [0218] 理论值% | 55.63 | 4.88 | 11.80 | 6.75 | 7.46            |
| [0219] 试验值% | 55.36 | 4.73 | 11.78 | 6.72 | 7.84            |

[0220] 实施例1a:3-[(3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0221] 标题化合物通过在转化为盐之前在硅胶上纯化(SiO<sub>2</sub>;梯度CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)实施例1的步骤E中获得的化合物,然后如实施例1的步骤E中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物而获得。Z/E异构体混合物(1.5/98.5)

[0222] 质谱(ES<sup>+</sup>, m/z):439.1422(M+H)<sup>+</sup>和439.1448(M+H)<sup>+</sup>

[0223] 元素微量分析:

| [0224] | C | H | N | S | Cl <sup>-</sup> |
|--------|---|---|---|---|-----------------|
|--------|---|---|---|---|-----------------|

[0225] 理论值% 55.63 4.88 11.80 6.75 7.46

[0226] 试验值% 56.06 4.81 11.84 6.99 7.48

[0227] 实施例 1b: 3-[3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]甲基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮

[0228] 将 15.4mmol 噁唑烷-2,4-二酮和在树脂上的三苯膦 (3mmol/g, 30.8mmol) 在惰性气氛、环境温度下在无水 THF 中搅拌 10 分钟。将混合物在冰浴中冷却, 并且加入偶氮基二甲酸叔丁酯 (15.4mmol)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后, 加入在实施例 1 的步骤 D 中获得的化合物 (10.2mmol)。在 0℃ 下搅拌 1 小时 30 分钟后, 将混合物过滤并且将树脂用 THF 洗涤。将滤液蒸发至干燥, 然后进行硅胶色谱。

[0229] 质谱 (ES+, m/z): 439.1435 (M+H)<sup>+</sup>

[0230] 实施例 2: 3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0231] 步骤 A: 5-羟基甲基-3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0232] 将实施例 1 的步骤 C 中获得的化合物 (2.5mmol)、制备 2 中获得的化合物 (2.9mmol) 和乙酸铵 (5.2mmol) 的乙醇 (4mL) 溶液在 120℃、微波下加热 20 分钟。将获得的沉淀过滤, 用乙醇和乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)。

[0233] 质谱 (ES+, m/z): 354.1799 (M+H)<sup>+</sup> 和 354.1793 (M+H)<sup>+</sup>

[0234] 步骤 B: 3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0235] 标题化合物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.3mmol) 与噁唑烷-2,4-二酮 (1.7mmol) 缩合而获得的。处理后, 将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 AcOEt/MeOH), 然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)

[0236] 质谱 (ES+, m/z): 453.1586 (M+H)<sup>+</sup> 和 453.1600 (M+H)<sup>+</sup>

[0237] 熔点: 225℃

[0238] 元素微量分析:

[0239] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0240] 理论值% 56.49 5.15 11.46 6.56 7.25

[0241] 试验值% 55.90 5.00 11.06 6.25 8.29

[0242] 实施例 3: 3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0243] 步骤 A: 噁唑烷-2,4-二酮

[0244] 在 NaOMe (1.05mmol) 的 MeOH (21mL) 溶液中加入 2-羟基-乙酰胺 (1mmol) 和碳酸二乙酯 (1.15mmol), 然后将反应混合物在回流下加热 1.5 小时。将反应混合物蒸发至干燥, 然后溶于水中。将水相用乙醚萃取。将水相酸化 (pH 2), 然后蒸发至干燥。将残留物在 AcOEt 中研磨并且过滤。将获得的产物在硅胶上纯化 (c-己烷/AcOEt; 1/1), 得到标题产物, 为白色粉末形式。

[0245] 步骤 B: 3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二

氢-1H-吡啶-5-基甲基]-**噁唑烷**-2,4-二酮盐酸盐

[0246] 标题化合物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法通过将实施例 1 的步骤 D 中获得的化合物 (4.8mmol) 与步骤 A 中获得的化合物 (7.31mmol) 缩合而获得的。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97/3)

[0247] 质谱 ( $\text{ES}^+$ ,  $m/z$ ): 423.1670 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 和 423.1697 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0248] 熔点: 216°C

[0249] 元素微量分析:

| [0250]      | C     | H    | N     | $\text{Cl}^-$ |
|-------------|-------|------|-------|---------------|
| [0251] 理论值% | 57.58 | 5.05 | 12.21 | 7.73          |
| [0252] 试验值% | 57.55 | 4.80 | 12.21 | 7.96          |

[0253] 实施例 4: 3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-**噁唑烷**-2,4-二酮盐酸盐

[0254] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法通过将实施例 2 的步骤 A 中获得的产物 (1.54mmol) 与实施例 3 的步骤 A 中获得的化合物 (2.31mmol) 缩合而获得的。将反应混合物处理后,将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ;梯度 AcOEt 至 AcOEt/MeOH, 9/1),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)

[0255] 质谱 ( $\text{ES}^+$ ,  $m/z$ ): 437.1816 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 和 437.1837 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0256] 熔点: 220°C

[0257] 元素微量分析:

| [0258]      | C     | H    | N     | $\text{Cl}^-$ |
|-------------|-------|------|-------|---------------|
| [0259] 理论值% | 58.41 | 5.33 | 11.85 | 7.50          |
| [0260] 试验值% | 57.51 | 4.84 | 12.07 | 8.51          |

[0261] 实施例 5: 3-{3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-**噁唑烷**-2,4-二酮盐酸盐

[0262] 步骤 A: 3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0263] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法通过将实施例 1 的步骤 C 中获得的化合物 (0.92mmol) 与制备 3 中获得的化合物 (1mmol) 在哌啶的存在下、在 105°C、微波活化下在乙醇中缩合而获得的。过滤后,将获得的固体在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ;梯度 AcOEt/MeOH),得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98/2)

[0264] 质谱 ( $\text{ES}^+$ ,  $m/z$ ): 362.1875 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 和 362.1883 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0265] 步骤 B: 3-{3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-**噁唑烷**-2,4-二酮盐酸盐

[0266] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法通过将步骤 A 中获得的化合物 (0.63mmol) 与 **噁唑烷**-2,4-二酮 (0.95mmol) 缩合而获得的。将反应混合物处理后,将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化

为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)

[0267] 质谱 (ES+, m/z) :445. 1865 (M-H)<sup>+</sup> 和 445. 1846 (M-H)<sup>+</sup>

[0268] 元素微量分析:

|        |      |       |      |       |                 |
|--------|------|-------|------|-------|-----------------|
| [0269] |      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
| [0270] | 理论值% | 62.17 | 5.63 | 11.60 | 7.34            |
| [0271] | 试验值% | 61.98 | 6.28 | 11.55 | 7.44            |

[0272] 实施例 6:1-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基甲基]-吡咯烷-2,5-二酮盐酸盐

[0273] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的,将噻唑烷-2,4-二酮用吡咯烷-2,5-二酮代替。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化(SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97/3)

[0274] 质谱 (ES+, m/z) :421. 1863 (M+H)<sup>+</sup> 和 421. 1881 (M+H)<sup>+</sup>

[0275] 熔点:212°C

[0276] 元素微量分析:

|        |      |       |      |       |                 |
|--------|------|-------|------|-------|-----------------|
| [0277] |      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
| [0278] | 理论值% | 60.46 | 5.51 | 12.26 | 7.76            |
| [0279] | 试验值% | 60.75 | 5.37 | 12.67 | 8.20            |

[0280] 实施例 7:5,5-二甲基-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基甲基]-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0281] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的,将噻唑烷-2,4-二酮用 5,5-二甲基-噁唑烷-2,4-二酮代替。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化(SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (96/4)

[0282] 质谱 (ES+, m/z) :451. 1981 (M+H)<sup>+</sup> 和 451. 1981 (M+H)<sup>+</sup>

[0283] 熔点:191°C

[0284] 元素微量分析:

|        |      |       |      |       |                 |
|--------|------|-------|------|-------|-----------------|
| [0285] |      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
| [0286] | 理论值% | 59.20 | 5.59 | 11.51 | 7.28            |
| [0287] | 试验值% | 59.37 | 5.41 | 11.42 | 7.44            |

[0288] 实施例 8:1-甲基-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0289] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的,将噻唑烷-2,4-二酮用 1-甲基-咪唑烷-2,4-二酮代替。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化(SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97.5/2.5)

[0290] 质谱 (ES+, m/z) :436. 1981 (M+H)<sup>+</sup> 和 436. 2001 (M+H)<sup>+</sup>

[0291] 元素微量分析:

|        |  |   |   |   |                 |
|--------|--|---|---|---|-----------------|
| [0292] |  | C | H | N | Cl <sup>-</sup> |
|--------|--|---|---|---|-----------------|

[0293] 理论值% 58.54 5.55 14.84 7.51

[0294] 试验值% 57.74 5.28 14.60 7.24

[0295] 实施例 9:5-(4-氯-亚苄基)-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0296] 步骤 A:5-(4-氯-亚苄基)-噻唑烷-2,4-二酮

[0297] 将 4-氯-苯甲醛 (3mmol)、噻唑烷-2,4-二酮 (3mmol) 和哌啶 (3mmol) 的乙醇溶液在回流下加热过夜。

[0298] 将反应混合物在冰浴中冷却。将形成的晶体过滤,用冷乙醇洗涤并且真空干燥 (40℃),得到标题产物。

[0299] 质谱 (ES+, m/z):237. 9732 (M-H)<sup>+</sup>

[0300] 步骤 B:5-(4-氯-亚苄基)-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0301] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的,将噻唑烷-2,4-二酮用步骤 A 中获得的化合物代替。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98.5/1.5)

[0302] 质谱 (ES+, m/z):561. 1377 (M+H)<sup>+</sup> 和 561. 1383 (M+H)<sup>+</sup>

[0303] 元素微量分析:

[0304] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0305] 理论值% 58.29 4.39 9.38 5.37 7.51

[0306] 试验值% 57.79 4.30 9.25 5.19 7.24

[0307] 实施例 10:3-{3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0308] 步骤 A:3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0309] 将 5-羟基甲基-1,3-二氢吡啶-2-酮 (2.75mmol)、制备 4 中获得的化合物 (3.30mmol) 和哌啶 (2.75mmol) 的乙醇溶液在回流下加热。2 小时,将反应混合物蒸发并且将残留物在 AcOEt 中研磨。将形成的沉淀过滤,得到标题产物,为 Z/E 异构体混合物 (96/4) 形式。

[0310] 质谱 (ES+, m/z):336. 1706 (M+H)<sup>+</sup> 和 336. 1733 (M+H)<sup>+</sup>

[0311] 步骤 B:3-{3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0312] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 B 中获得的化合物 (2.02mmol) 与 5-(4-氯-亚苄基)-噻唑烷-2,4-二酮 (3.04mmol) 缩合而获得的。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97/3)

[0313] 质谱 (ES+, m/z):435. 1486 (M+H)<sup>+</sup> 和 435. 1493 (M+H)<sup>+</sup>

[0314] 元素微量分析:

[0315] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0316] 理论值% 58.66 4.92 11.90 6.81 7.53

[0317] 试验值% 57.82 4.84 11.58 6.60 7.59

[0318] 实施例 11: 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-[1,3,4]噻二唑-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0319] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的, 将噻唑烷-2,4-二酮用 3H-[1,3,4]噻二唑-2-酮代替。将反应混合物过滤后, 将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度 AcOEt/MeOH), 然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97/3)

[0320] 质谱 (ES+, m/z): 424.1437 (M+H)<sup>+</sup> 和 424.1459 (M+H)<sup>+</sup>

[0321] 元素微量分析:

[0322] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0323] 理论值% 54.84 4.82 15.23 6.97 7.71

[0324] 试验值% 54.60 4.65 15.07 6.89 7.72

[0325] 实施例 12: 5,5-二甲基-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0326] 步骤 A: 5,5-二甲基-噻唑烷-2,4-二酮

[0327] 将 41.4mmol 2-溴-2-甲基-丙酸甲酯和 4.56mmol 硫脲溶于正丁醇 (90mL) 中并且在 110°C 下搅拌 5 小时。将溶剂蒸发至干燥并且将残留物溶于乙醇 (120mL) 和 HCl (2N, 120mL) 中, 然后在回流下加热 16 小时。将乙醇蒸发并且将混合物用水 (120mL) 稀释, 然后用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和的 NaCl 溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将获得的晶体用戊烷洗涤, 过滤并且真空干燥, 得到标题产物。

[0328] 熔点: 76.6°C

[0329] 步骤 B: 5,5-二甲基-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0330] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的, 将噻唑烷-2,4-二酮用步骤 A 中获得的化合物代替。将反应混合物过滤后, 将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度 AcOEt/MeOH), 然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (95/5)

[0331] 质谱 (ES+, m/z): 467.1754 (M+H)<sup>+</sup> 和 467.1750 (M+H)<sup>+</sup>

[0332] 元素微量分析:

[0333] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0334] 理论值% 57.31 5.41 11.14 6.37 7.05

[0335] 试验值% 56.99 5.27 11.58 6.30 7.48

[0336] 实施例 13: 5-异亚丙基-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0337] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法获得的, 将噻唑烷-2,4-二酮用 5-异亚丙基-噻唑烷-2,4-二酮代替。将反应混合物过滤后, 将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度 AcOEt/MeOH), 然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)

[0338] 质谱 (ES+, m/z) :479. 1739 (M+H)<sup>+</sup> 和 479. 1744 (M+H)<sup>+</sup>

[0339] 元素微量分析:

[0340] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0341] 理论值% 58.30 5.28 10.88 6.23 6.88

[0342] 试验值% 58.09 5.19 10.81 6.35 6.58

[0343] 实施例 14 :3-[3-(1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0344] 步骤 A :5-羟基甲基-3-(1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0345] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法,通过将 5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.31mmol) 与制备 6 中获得的化合物 (1.44mmol) 在哌啶的存在下、在 105℃、微波活化下在乙醇中缩合而获得的。蒸发至干燥后,将残留物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 AcOEt/MeOH), 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (65/35)

[0346] 质谱 (ES+, m/z) :354. 1791 (M+H)<sup>+</sup> 和 354. 1802 (M+H)<sup>+</sup>

[0347] 步骤 B :3-[3-(1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0348] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (0.88mmol) 与噻唑烷-2,4-二酮 (1.32mmol) 缩合而获得。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 AcOEt/MeOH), 然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (30/70)

[0349] 质谱 (ES+, m/z) :453. 1607 (M+H)<sup>+</sup> 和 453. 1585 (M+H)<sup>+</sup>

[0350] 元素微量分析:

[0351] C H N S Cl<sup>-</sup>

[0352] 理论值% 56.49 5.15 11.46 6.56 7.25

[0353] 试验值% 56.29 4.96 11.01 6.68 7.23

[0354] 实施例 15 :3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0355] 步骤 A :5-羟基甲基-3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚丙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0356] 将 5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (0.22mmol)、制备 5 中获得的化合物 (0.44mmol) 和乙酸铵 (0.44mmol) 的正丁醇 (4mL) 溶液在 150℃、微波活化下加热 1 小时。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 AcOEt/MeOH), 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (92/8)

[0357] 质谱 (ES+, m/z) :368. 1941 (M+H)<sup>+</sup> 和 368. 1970 (M+H)<sup>+</sup>

[0358] 步骤 B :3-{3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基}-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0359] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (0.96mmol) 与噻唑烷-2,4-二酮 (1.44mmol) 缩合而获得。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 AcOEt/MeOH), 然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐

酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98.5/1.5)

[0360] 质谱 (ES+, m/z) :467. 1762 (M+H)<sup>+</sup> 和 467. 1782 (M+H)<sup>+</sup>

[0361] 实施例 16 :5-(4-羟基-2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0362] 在 0℃ 下,在实施例 1 中获得的化合物 (1.37mmol) 在 MeOH/二噁烷 (42mL/55mL) 混合物中的溶液中加入 NaBH<sub>4</sub> (2.75mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 5 小时。将反应混合物蒸发至干燥并且溶于水 (20mL) 中,然后用 AcOEt (4×40mL) 萃取。将有机相合并。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 DCM/MeOH),得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (94.5/5.5)

[0363] 质谱 (ES+, m/z) :441. 1608 (M+H)<sup>+</sup> 和 441. 1621 (M+H)<sup>+</sup>

[0364] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | S    |
|-------------|-------|------|-------|------|
| [0366] 理论值% | 59.98 | 5.49 | 12.72 | 7.28 |
| [0367] 试验值% | 59.86 | 5.58 | 12.56 | 6.93 |

[0368] 实施例 17 :3-[3-(1-甲基-5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0369] 步骤 A :5-羟基甲基-3-(1-甲基-5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0370] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法,通过将 5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.84mmol) 与制备 6 中获得的化合物 (2.02mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合 4 小时而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (22/78)

[0371] 质谱 (ES+, m/z) :354. 1860 (M+H)<sup>+</sup> 和 376. 1577 (M+H)<sup>+</sup>

[0372] 步骤 B :3-[3-(1-甲基-5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0373] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.63mmol) 与噻唑烷-2,4-二酮 (2.69mmol) 缩合而获得。处理后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 DCM/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (30/70)

[0374] 质谱 (ES+, m/z) :453. 1600 (M+H)<sup>+</sup> 和 453. 1559 (M+H)<sup>+</sup>

[0375] 实施例 18 :3-[3-(5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0376] 步骤 A :5-羟基甲基-3-(5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0377] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法,通过将 5-羟基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.53mmol) 与制备 7 中获得的化合物 (1.53mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合 3 小时而获得。将形成的沉淀过滤并且用乙醇洗涤。将获得的产物真空干燥,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.8/0.2)

[0378] 步骤 B :3-[3-(5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二

氢-1H- 吡啶-5- 基甲基]- 噻唑烷-2,4- 二酮盐酸盐

[0379] 标题产物是按照实施例 1 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.21mmol) 与噻唑烷-2,4- 二酮 (1.82mmol) 缩合而获得。处理后,将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度 DCM/MeOH),然后如实施例 1 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.5/0.5)

[0380] 元素微量分析:

| [0381] |      | C     | H    | N     | S    | $\text{Cl}^-$ |
|--------|------|-------|------|-------|------|---------------|
| [0382] | 理论值% | 55.63 | 4.88 | 11.80 | 6.75 | 7.46          |
| [0383] | 试验值% | 55.05 | 4.81 | 11.93 | 6.65 | 7.65          |

[0384] 实施例 19:3-(4- 吗啉-4- 基甲基-1H- 吡咯-2- 基亚甲基)-5-(2- 氧代- 噻唑烷-3- 基甲基)-1,3- 二氢- 吡啶-2- 酮盐酸盐

[0385] 步骤 A:3-(4- 硝基- 苄基)- 噻唑烷-2- 酮

[0386] 在 0℃、惰性气氛下,在 NaH(60%, 为油中的分散液,0.34mol) 的无水 THF(60mL) 悬浮液中滴加入 噻唑烷-2- 酮 (0.31mol) 的溶液。将反应混合物调节至环境温度并且搅拌 1 小时。在 0℃下,滴加入 1- 溴甲基-4- 硝基- 苯 (0.35mol) 在 THF/DMF 混合物 (10/1) (250mL) 中的溶液。然后将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。然后将溶液冷却至 0℃。然后依次加入 20mL MeOH 和 20mL 水。然后将获得的悬浮液浓缩,然后倾倒入 500mL 水中。然后将溶液用 DCM 萃取并且将有机相合并。将获得的有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,然后过滤。将获得的滤液浓缩并且将形成的固体过滤,用乙醚洗涤,然后真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0387] 步骤 B:3-(4- 氨基- 苄基)- 噻唑烷-2- 酮

[0388] 将步骤 A 中获得的化合物 (0.244mol) 和  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.0mol) 的乙醇 (300mL) 溶液在回流下搅拌 20 分钟。将溶液调节至 0℃并且用氢氧化钠水溶液调节至碱性 pH = 10-12;加入 500mL DCM 并且将获得的乳状液经硅藻土过滤。然后将滤液用 DCM (2×300mL) 萃取;将有机相合并。将获得的有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,然后过滤。将获得的滤液蒸发至干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0389] 步骤 C:3- 甲基硫烷基-5-(2- 氧代- 噻唑烷-3- 基甲基)-1,3- 二氢- 吡啶-2- 酮

[0390] 在 -60℃、氮气气氛下,在步骤 B 中获得的化合物 (0.113mol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200mL) 和 THF (200mL) 的混合物中的溶液中滴加入 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯 (0.136mol)。历经 20 分钟,在反应混合物中滴加入 tBuOCl (0.136mol),保持温度在 -60℃至 -55℃之间。在 -50℃下搅拌 1 小时后,滴加入三乙胺 (0.152mol)。将反应混合物调节至 0℃,然后滴加入 3M HCl 溶液 (580mL)。在环境温度下搅拌 12 小时后,将有机相真空蒸发,然后将水相用 DCM 萃取并且将有机相合并。将获得的有机相用水洗涤,然后用饱和的 NaCl 水溶液洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的产物在乙醚/乙醇的混合物中重结晶。将获得的晶体过滤,用醚洗涤并且在 40℃下真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0391] 步骤 D:5-(2- 氧代- 噻唑烷-3- 基甲基)-1,3- 二氢- 吡啶-2- 酮

[0392] 在步骤 C 中获得的化合物的冰醋酸溶液 (320mL) 中加入粉末状锌 (1mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,然后过滤。将滤液浓缩,然后加入 100mL 水。将形成的固体

过滤,然后在乙醇中重结晶,得到标题产物。

[0393] 质谱 (ES+, m/z) :233. 0905 (M+H)<sup>+</sup>

[0394] 步骤 E :3-(4- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基亚甲基 )-5-(2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基甲基 )-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮盐酸盐

[0395] 将步骤 D 中获得的化合物 (18.8mmol)、制备 1 中获得的化合物 (20.7mmol) 和哌啶 (13.2mmol) 的 EtOH(100mL) 溶液在回流下搅拌 3 小时,然后在环境温度下搅拌 12 小时。将获得的黄色固体用水和乙醇过滤。将获得的产物溶于热的 300mL DCM/MeOH 混合物 (1/1) 中。将溶液调节至环境温度并且加入 40mL HCl 的乙醇溶液 (1.25M)。将形成的黄色固体在氮气下过滤,用乙醚洗涤并且在 40℃ 下历经 12 小时真空干燥,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)。

[0396] 质谱 (ES+, m/z) :409. 1863 (M+H)<sup>+</sup> 和 409. 1886 (M+H)<sup>+</sup>

[0397] 元素微量分析:

[0398]

|  | C | H | N | Cl <sup>-</sup> |
|--|---|---|---|-----------------|
|--|---|---|---|-----------------|

[0399] 理论值% 59.39 5.66 12.59 7.97

[0400] 试验值% 60.02 5.56 12.79 8.10

[0401] 实施例 20 :3-(5- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基亚甲基 )-5-(2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基甲基 )-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮盐酸盐

[0402] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基甲基 )-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮 (1.5mmol) 与制备 7 中获得的化合物 (1.65mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的残留物通过快速硅胶色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 c- 己烷 /AcOEt)。如实施例 19 的步骤 E 中描述的将获得的产物转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98.3/1.7)

[0403] 质谱 (ES+, m/z) :409. 1881 (M+H)<sup>+</sup> 和 409. 1892 (M+H)<sup>+</sup>

[0404] 熔点 :195℃

[0405] 元素微量分析:

[0406]

|  | C | H | N | Cl <sup>-</sup> |
|--|---|---|---|-----------------|
|--|---|---|---|-----------------|

[0407] 理论值% 59.39 5.66 12.59 7.97

[0408] 试验值% 60.03 5.39 12.65 8.14

[0409] 实施例 21 :3-(3- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基亚甲基 )-5-(2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基甲基 )-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮

[0410] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基甲基 )-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮 (1.4mmol) 与制备 8 中获得的化合物 (1.7mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。蒸发至干燥后,将获得的产物通过快速硅胶色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 DCM 至 DCM/MeOH 9/1), 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (90/10)

[0411] 质谱 (ES+, m/z) :409. 1856 (M+H)<sup>+</sup> 和 409. 1867 (M+H)<sup>+</sup>

[0412] 熔点 :192℃

[0413] 元素微量分析:

[0414]

|  | C | H | N |
|--|---|---|---|
|--|---|---|---|

[0415] 理论值% 64.69 5.92 13.72

[0416] 试验值% 64.37 5.73 13.73

[0417] 实施例 22: 3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0418] 在 110℃、微波下,将制备 2 中获得的化合物 (3.22mmol)、5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (2.15mmol) 和  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (9.73mmol) 在乙醇中的混合物加热 45 分钟。将形成的沉淀过滤,然后悬浮于水中并且再次在 110℃、微波下加热 10 分钟。将获得的固体过滤,悬浮于乙醇中并且再次在 110℃、微波下加热 10 分钟。如实施例 19 的步骤 E 中描述的将获得的产转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.5/0.5)

[0419] 质谱 (ES+, m/z): 423.2012 (M+H)<sup>+</sup> 和 423.2056 (M+H)<sup>+</sup>

[0420] 熔点: 212℃

[0421] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0422]      |       |      |       |                 |
| [0423] 理论值% | 60.19 | 5.93 | 12.21 | 7.72            |
| [0424] 试验值% | 59.88 | 5.73 | 11.82 | 8.00            |

[0425] 实施例 23: 3-(5-二乙基氨基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0426] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.72mmol) 与制备 9 中获得的化合物 (1.9mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物过滤后,将获得的产物通过快速硅胶色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度 100% DCM 至 DCM/MeOH 9/1)。如实施例 19 的步骤 E 中描述的将获得的产物转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.5/0.5)

[0427] 质谱 (ES+, m/z): 393.1933 (M+H)<sup>+</sup> 和 393.1933 (M+H)<sup>+</sup>

[0428] 熔点: 238℃

[0429] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0430]      |       |      |       |                 |
| [0431] 理论值% | 61.32 | 6.31 | 13.00 | 8.23            |
| [0432] 试验值% | 61.44 | 6.31 | 13.37 | 8.33            |

[0433] 实施例 24: (1R,5S)-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己烷-2,4-二酮盐酸盐

[0434] 步骤 A: 3-甲基硫烷基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-腈

[0435] 在 -78℃、氮气气氛下,在 4-氨基-苄腈 (84.64mmol) 的 DCM (200mL) 溶液中滴加入溶于 20mL DCM 中的  $\text{tBuOCl}$  (84.64mmol), 10 分钟后,在反应混合物中滴加入溶于 20mL DCM 中的 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯 (84.64mmol)。在 -78℃ 下搅拌 1 小时后,滴加入三乙胺 (0.152mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时。加入水,然后将各相分离。将有机相用水洗涤,然后用饱和的 NaCl 水溶液洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物溶于乙醚中并且加入 2M HCl 水溶液。搅拌过夜后,将黄色沉淀过滤并且真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的反应。

[0436] 步骤 B: 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-腈

[0437] 在 Raney 镍的 THF (100mL) 悬浮液中加入溶于 THF (400mL) 中的步骤 A 中获得的化

合物 (20mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌直至原料完全消失。然后将反应混合物经硅藻土垫过滤,然后蒸发至干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的反应。

[0438] 步骤C: 5-氨基甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0439] 将步骤B中获得的化合物 (35mmol) 的 MeOH (500mL) 溶液加入至 6mL 浓 HCl 中。将反应混合物在 10bar 氢气下搅拌 3 天。经硅藻土过滤后,将滤液蒸发至干燥,得到标题产物,为白色粉末形式,将其直接用于下面的反应。

[0440] 步骤D: (1R,5S)-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己烷-2,4-二酮

[0441] 将步骤C中获得的化合物 (15mmol) 和 3-氧杂-二环 [3.1.0] 己烷-2,4-二酮 (22.5mmol) 的乙酸 (60mL) 溶液在回流下加热 48 小时。将混合物调节至环境温度并且将形成的固体过滤,得到标题产物,将其直接用于下面的反应。

[0442] 质谱 (ES+, m/z): 257.0913 (M+H)<sup>+</sup>

[0443] 步骤E: (1R,5S)-3-[3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己烷-2,4-二酮盐酸盐

[0444] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤D中获得的化合物 (1.54mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.7mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物过滤后,将获得的产物如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98.5/1.5)

[0445] 质谱 (ES+, m/z): 433.1857 (M+H)<sup>+</sup> 和 433.1861 (M+H)<sup>+</sup>

[0446] 元素微量分析:

| [0447]      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0448] 理论值% | 61.47 | 5.37 | 11.95 | 7.56            |
| [0449] 试验值% | 61.01 | 5.50 | 12.03 | 7.21            |

[0450] 实施例 25: 3-(3,5-二甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0451] 步骤A: 3-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0452] 将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (4.3mmol)、3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲醛 (5.17mmol) 和哌啶 (3mmol) 的乙醇 (30mL) 溶液在回流下加热 24 小时。将形成的固体过滤,用乙醇、水洗涤,然后用乙醇洗涤并且真空干燥,得到标题产物。

[0453] 质谱 (ES+, m/z): 338.1485 (M+H)<sup>+</sup>

[0454] 步骤B: 3-(3,5-二甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0455] 在 0°C 下,在步骤 A 中获得的化合物 (1.3mmol) 的乙酸 (20mL) 溶液中加入吗啉 (1.43mmol) 和甲醛 (37% 水溶液, 1.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物蒸发至干燥并且将残留物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 100% DCM 至 DCM/MeOH 9/1)。如实施例 19 的步骤 E 中描述的将获得的产物转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.5/0.5)

[0456] 质谱 (ES+, m/z): 435.2036 (M+H)<sup>+</sup> 和 435.2035 (M+H)<sup>+</sup>

[0457] 元素微量分析：

|        |      |       |      |       |                 |
|--------|------|-------|------|-------|-----------------|
| [0458] |      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
| [0459] | 理论值% | 60.95 | 6.18 | 11.85 | 7.50            |
| [0460] | 试验值% | 60.13 | 5.88 | 11.81 | 7.70            |

[0461] 实施例 26 : 3-[3,5-二甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮二盐酸盐

[0462] 在 0℃ 下,在实施例 25 的步骤 A 中获得的化合物 (1.18mmol) 的乙酸 (20mL) 溶液中加入 1-甲基-哌嗪 (1.18mmol) 和甲醛 (37% 水溶液, 1.18mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。在酸-碱萃取后,如实施例 19 的步骤 E 中描述的将获得的产物转化为盐酸盐,得到标题产物。Z 异构体。

[0463] 质谱 (ES+, m/z) : 448. 2377 (M+H)<sup>+</sup>

[0464] 熔点 : 230℃ (分解)

[0465] 实施例 27 : 3-(3,5-二甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0466] 在 0℃ 下,在实施例 25 的步骤 A 中获得的化合物 (1.48mmol) 的乙酸 (20mL) 溶液中加入哌啶 (1.48mmol) 和甲醛 (37% 水溶液, 1.48mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。在酸-碱萃取后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 100% DCM 至 DCM/MeOH 9/1), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98.5/1.5)

[0467] 质谱 (ES+, m/z) : 435. 2367 (M+H)<sup>+</sup> 和 435. 2382 (M+H)<sup>+</sup>

[0468] 元素微量分析：

|        |      |       |      |       |                 |
|--------|------|-------|------|-------|-----------------|
| [0469] |      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
| [0470] | 理论值% | 63.75 | 6.63 | 11.90 | 7.53            |
| [0471] | 试验值% | 63.79 | 6.36 | 11.87 | 7.82            |

[0472] 实施例 28 : 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0473] 步骤 A : 5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮标题产物如实施例 19 的步骤 A 至 D 获得的,在步骤 A 中将 噻唑烷-2-酮 用 噻唑烷-2-酮 代替。

[0474] 步骤 B : 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噻唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0475] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.54mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.7mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 100% DCM 至 DCM/MeOH 9/1), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99/1)

[0476] 质谱 (ES+, m/z) : 425. 1633 (M+H)<sup>+</sup> 和 425. 1679 (M+H)<sup>+</sup>

[0477] 熔点 : 244℃

[0478] 元素微量分析：

|        |  |   |   |   |   |                 |
|--------|--|---|---|---|---|-----------------|
| [0479] |  | C | H | N | S | Cl <sup>-</sup> |
|--------|--|---|---|---|---|-----------------|

[0480] 理论值% 57.32 5.47 12.15 6.96 7.69

[0481] 试验值% 56.55 5.30 11.80 6.74 8.13

[0482] 实施例 29: 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮二盐酸盐

[0483] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (1.66mmol) 与制备 10 中获得的化合物 (2.07mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度 100% DCM 至 DCM/MeOH 9/1), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98/2)

[0484] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 422. 2183 (M+H)<sup>+</sup> 和 422. 2198 (M+H)<sup>+</sup>

[0485] 元素微量分析:

[0486] C H N Cl<sup>-</sup>

[0487] 理论值% 55.87 5.91 14.17 14.34

[0488] 试验值% 56.15 5.65 14.30 14.22

[0489] 实施例 30: 5-[5-(4-氯-苄基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噻二嗪-3-基甲基]-3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮盐酸盐

[0490] 步骤 A: 5-(4-氯-苄基)-3,6-二氢-[1,3,4] 噻二嗪-2-酮

[0491] 将 2-溴-1-(4-氯-苄基)-乙酮 (90.71mmol) 和肼硫代甲酸 (carbothioic acid) O-乙酯 (90.71mmol) 在乙腈 (84mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 3 小时。将形成的固体过滤,用乙腈和乙醚洗涤,然后真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0492] 步骤 B: 5-(4-氯-苄基)-3-(4-硝基-苄基)-3,6-二氢-[1,3,4] 噻二嗪-2-酮

[0493] 在步骤 A 中获得的化合物 (57.83mmol) 的乙腈 (260mL) 溶液中加入 1-溴甲基-4-硝基-苯 (63.61mmol) 和碳酸钾 (231.32mmol)。将反应混合物在 80°C、氮气下搅拌 1 小时。将反应混合物调节至环境温度并且加入 100mL 水。用乙醚 (3×350mL) 萃取并且将有机相合并。将获得的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将固体在乙醚中研磨,过滤并且真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0494] 步骤 C: 3-(4-氨基-苄基)-5-(4-氯-苄基)-3,6-二氢-[1,3,4] 噻二嗪-2-酮

[0495] 将步骤 B 中获得的化合物在前文实施例 19 的步骤 B 中描述的条件下还原,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0496] 步骤 D: 5-[5-(4-氯-苄基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噻二嗪-3-基甲基]-3-甲基硫烷基-1,3-二氢-吲哚-2-酮

[0497] 在 -60°C、氮气气氛下,在步骤 C 中获得的化合物 (38.27mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (115mL) 和 THF (115mL) 的混合物中的溶液中滴加入 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯 (45.92mmol)。历经 20 分钟,在反应混合物中滴加入 <sup>t</sup>BuOC<sub>3</sub> (45.92mmol), 保持温度在 -60°C 至 -55°C 之间。在 -60°C 下搅拌 1 小时后,滴加入三乙胺 (51.66mmol)。将反应混合物调节至环境温度。加入 240mL DCM, 然后加入 3M HCl 水溶液 (340mL)。在环境温度下搅拌 12 小时后,应用 20% 氢氧化钠水溶液将反应混合物调节至碱性 (pH 10-11)。用 DCM 萃取后,将有机相用饱和的 NaCl 水溶液洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的产物在乙醚中研磨,过滤并且真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0498] 步骤 E: 5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4]噻二嗪-3-基甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0499] 将粉末状锌 (18.09mmol) 加入至步骤 D 中获得的化合物 (27.68mmol) 的冰醋酸 (350mL) 溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后过滤。将滤液浓缩, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液调节至 pH 8-9 并且皂化 5 分钟。将形成的固体过滤, 然后在乙醇中重结晶, 得到标题产物。

[0500] 质谱 (ES+, m/z): 372.0561 (M+H)<sup>+</sup>

[0501] 元素微量分析:

[0502]

|             | C     | H    | N     | S    |
|-------------|-------|------|-------|------|
| [0503] 理论值% | 58.14 | 3.79 | 11.30 | 8.62 |
| [0504] 试验值% | 57.38 | 3.54 | 11.12 | 8.18 |

[0505] 步骤 F: 5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4]噻二嗪-3-基甲基]-3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0506] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将步骤 E 中获得的化合物 (1.34mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.5mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物过滤后, 将获得的产物如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98/2)

[0507] 质谱 (ES+, m/z): 548.1517 (M+H)<sup>+</sup> 和 548.1540 (M+H)<sup>+</sup>

[0508] 元素微量分析:

[0509]

|             | C     | H    | N     | S    | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|------|-----------------|
| [0510] 理论值% | 57.54 | 4.66 | 11.98 | 5.49 | 6.07            |
| [0511] 试验值% | 56.56 | 4.76 | 11.61 | 5.25 | 5.73            |

[0512] 实施例 31: 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-3-(4-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0513] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.08mmol) 与制备 11 中获得的化合物 (1.08mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后, 将获得的固体在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/MeOH 7/3), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97/3)

[0514] 质谱 (ES+, m/z): 393.1899 (M+H)<sup>+</sup> 和 393.1896 (M+H)<sup>+</sup>

[0515] 熔点: 204°C

[0516] 元素微量分析:

[0517]

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0518] 理论值% | 61.61 | 5.87 | 13.06 | 8.27            |
| [0519] 试验值% | 61.33 | 5.83 | 13.01 | 8.61            |

[0520] 实施例 32: 3-[4-((3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯-2-(1H)-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0521] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将 5-(2-氧代-噁唑

烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.08mmol) 与制备 12 中获得的化合物 (1.13mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的固体如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (96/4)

[0522] 质谱 (ES+, m/z) :433. 2212 (M+H)<sup>+</sup> 和 433. 2217 (M+H)<sup>+</sup>

[0523] 熔点 :237°C

[0524] 元素微量分析:

[0525] C H N Cl<sup>-</sup>

[0526] 理论值% 64.03 6.23 11.95 7.56

[0527] 试验值% 63.57 6.11 11.92 7.42

[0528] 实施例 33 :5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0529] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.08mmol) 与制备 13 中获得的化合物 (1.13mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的固体如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (97/3)

[0530] 质谱 (ES+, m/z) :407. 2047 (M+H)<sup>+</sup> 和 407. 2053 (M+H)<sup>+</sup>

[0531] 熔点 :256°C

[0532] 元素微量分析:

[0533] C H N Cl<sup>-</sup>

[0534] 理论值% 62.37 6.14 12.65 8.00

[0535] 试验值% 62.36 6.04 12.78 7.99

[0536] 实施例 34 :3-(4-二乙基氨基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0537] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.08mmol) 与制备 14 中获得的化合物 (1.08mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的固体在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 AcOEt 至 AcOEt/MeOH 7/3), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (93/7)

[0538] 质谱 (ES+, m/z) :395. 2066 (M+H)<sup>+</sup> 和 395. 2082 (M+H)<sup>+</sup>

[0539] 熔点 :192°C

[0540] 元素微量分析:

[0541] C H N Cl<sup>-</sup>

[0542] 理论值% 61.61 5.87 13.06 8.27

[0543] 试验值% 61.33 5.83 13.01 8.61

[0544] 实施例 35 :5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4]噻二嗪-3-基甲基]-3-[1-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-亚乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0545] 将实施例 30 的步骤 E 中获得的化合物 (1mmol)、制备 2 中获得的化合物 (1.5mmol) 和 NH<sub>4</sub>OAc (4.5mmol) 在乙醇中的混合物在 110°C、微波下加热 20 分钟。过滤后,将获得的固

体在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度  $\text{AcOEt}$  至  $\text{AcOEt/MeOH}$  9/1), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98/2)

[0546] 质谱 ( $\text{ES}^+$ ,  $m/z$ ): 562. 1647 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  和 562. 1666 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0547] 元素微量分析:

[0548]

|             | C      | H     | N      | S     |
|-------------|--------|-------|--------|-------|
| [0549] 理论值% | 57. 76 | 5. 47 | 10. 86 | 4. 97 |
| [0550] 试验值% | 57. 65 | 5. 56 | 10. 86 | 4. 88 |

[0551] 实施例 36: 3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3. 1. 0] 己-3-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0552] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (0. 63mmol) 与制备 3 中获得的化合物 (0. 69mmol) 在哌啶的存在下, 在 110°C、微波活化下、在乙醇中缩合而获得。过滤后, 将获得的固体在硅胶上纯化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度  $\text{AcOEt/MeOH}$ ), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (93/7)

[0553] 质谱 ( $\text{ES}^+$ ,  $m/z$ ): 431. 2070 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  和 431. 2074 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0554] 元素微量分析:

[0555]

|             | C      | H     | N      | $\text{Cl}^-$ |
|-------------|--------|-------|--------|---------------|
| [0556] 理论值% | 64. 03 | 6. 23 | 11. 95 | 7. 56         |
| [0557] 试验值% | 64. 21 | 6. 27 | 12. 18 | 7. 82         |

[0558] 实施例 37: (1R,5S)-3-[2-氧代-3-(4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基]-3-氮杂-二环 [3. 1. 0] 己烷-2,4-二酮盐酸盐

[0559] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 5 中描述的方法, 通过将 (1R,5S)-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基)-3-氮杂-二环 [3. 1. 0] 己烷-2,4-二酮 (0. 62mmol) 与制备 13 中获得的化合物 (0. 65mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物过滤后, 将获得的产物如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98. 5/1. 5)

[0560] 质谱 ( $\text{ES}^+$ ,  $m/z$ ): 431. 2056 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  和 431. 2077 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0561] 熔点: 198°C

[0562] 元素微量分析:

[0563]

|             | C      | H     | N      | $\text{Cl}^-$ |
|-------------|--------|-------|--------|---------------|
| [0564] 理论值% | 64. 30 | 5. 83 | 12. 00 | 7. 59         |
| [0565] 试验值% | 63. 52 | 5. 80 | 12. 16 | 8. 18         |

[0566] 实施例 38: 3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3. 1. 0] 己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0567] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将 3-(5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1. 5mmol) 与制备 4 中获得的化合物 (1. 9mmol) 在哌啶的存在下、在乙醇回流下过夜进行缩合而获得。将反应混合物过滤后, 将获得的产物如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐, 得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (94. 5/5. 5)

[0568] 质谱 (ES+, m/z) :405. 1923 (M+H)<sup>+</sup> 和 405. 1926 (M+H)<sup>+</sup>

[0569] 熔点 :179℃

[0570] 元素微量分析:

|             | C      | H      | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|--------|--------|-------|-----------------|
| [0571]      |        |        |       |                 |
| [0572] 理论值% | 62. 65 | 5. 711 | 2. 71 | 8. 04           |
| [0573] 试验值% | 62. 45 | 5. 731 | 2. 88 | 8. 75           |

[0574] 实施例 39 :3-[4-((3aR,6aS)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0575] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.72mmol) 与制备 15 中获得的化合物 (2.06mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的固体如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (96.5/3.5)

[0576] 质谱 (ES+, m/z) :461. 2549 (M+H)<sup>+</sup> 和 461. 2566 (M+H)<sup>+</sup>

[0577] 熔点 :204℃

[0578] 元素微量分析:

|             | C      | H     | N      | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|--------|-------|--------|-----------------|
| [0579]      |        |       |        |                 |
| [0580] 理论值% | 65. 25 | 6. 69 | 11. 27 | 7. 13           |
| [0581] 试验值% | 64. 82 | 6. 32 | 11. 21 | 7. 24           |

[0582] 实施例 40 :3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0583] 步骤 A :5-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0584] 标题产物是根据实施例 19 的步骤 A 至 D 获得,在步骤 A 中应用哌啶-2-酮。

[0585] 质谱 (ES+, m/z) :245. 1275 (M+H)<sup>+</sup>

[0586] 步骤 B :3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0587] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.3mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.3mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的固体如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98.5/1.5)

[0588] 质谱 (ES+, m/z) :421. 2222 (M+H)<sup>+</sup> 和 421. 2245 (M+H)<sup>+</sup>

[0589] 元素微量分析:

|             | C      | H     | N      | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|--------|-------|--------|-----------------|
| [0590]      |        |       |        |                 |
| [0591] 理论值% | 63. 08 | 6. 40 | 12. 26 | 7. 76           |
| [0592] 试验值% | 63. 15 | 6. 25 | 12. 12 | 7. 87           |

[0593] 实施例 41 :3-[(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-5-[(1,1-二氧桥(dioxido)-2-异噻唑烷基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0594] 步骤 A :5-[(1,1-二氧桥-2-异噻唑烷基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0595] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 A 至 D 中描述的方法获得的,在步骤 A 中应用异

噻唑烷 1,1- 二氧化物。

[0596] 质谱 (ES+, m/z) :267. 0796 (M+H)<sup>+</sup>

[0597] 步骤 B :3-[(4- 吗啉基甲基)-1H- 吡咯 -2- 基] 亚甲基)-5-[(1,1- 二氧桥 -2- 异噻唑烷基) 甲基]-1,3- 二氢 -2H- 吡啶 -2- 酮盐酸盐

[0598] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.32mmol) 和制备 1 中获得的化合物 (1.65mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.5/0.5)

[0599] 质谱 (ES+, m/z) :443. 1746 (M+H)<sup>+</sup> 和 443. 1758 (M+H)<sup>+</sup>

[0600] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | S    | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|------|-----------------|
| [0602] 理论值% | 55.17 | 5.68 | 11.70 | 6.69 | 7.40            |
| [0603] 试验值% | 54.42 | 5.64 | 11.58 | 6.55 | 7.50            |

[0604] 实施例 42 :3-(4- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基亚甲基)-5-(2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基甲基)-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮盐酸盐

[0605] 步骤 A :5-(2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基甲基)-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮

[0606] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 A 至 D 中描述的方法获得的,在步骤 A 中应用吡咯烷 -2- 酮。

[0607] 质谱 (ES+, m/z) :231. 1120 (M+H)<sup>+</sup>

[0608] 步骤 B :3-(4- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基亚甲基)-5-(2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基甲基)-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮盐酸盐

[0609] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 A 中获得的化合物 (1.63mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.95mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 DCM/MeOH),然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (99.5/0.5)

[0610] 质谱 (ES+, m/z) :407. 2056 (M+H)<sup>+</sup> 和 407. 2065 (M+H)<sup>+</sup>

[0611] 实施例 43 :3-(1- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基甲基 -1H- 吡咯 -2- 基亚甲基)-5-(2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基甲基)-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮盐酸盐标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2- 氧代 噁唑烷 -3- 基甲基)-1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮 (1.31mmol) 与制备 6 中获得的化合物 (1.44mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>;梯度 AcOEt/MeOH),然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (33/66)

[0612] 质谱 (ES+, m/z) :423. 2034 (M+H)<sup>+</sup>

[0613] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0615] 理论值% | 60.19 | 5.93 | 12.21 | 7.72            |
| [0616] 试验值% | 59.54 | 5.73 | 12.09 | 8.10            |

[0617] 实施例 44 :3-[4-((1R,5S)-3- 氮杂 - 二环 [3.1.0] 己 -3- 基甲基)-1H- 吡咯 -2- 基

亚甲基]-5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噁二嗪-3-基甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0618] 步骤A: 1-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙酮

[0619] 将 2-溴-1-(4-氯-苯基)-乙酮 (100mmol) 和甲酸钾 (130mmol) 在 MeOH (100mL) 中的混合物在回流下搅拌 3 小时。将反应混合物倾倒在碎冰上。将形成的固体过滤, 用冷 MeOH 洗涤, 然后真空干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0620] 步骤B: N'-[1-(4-氯-苯基)-2-羟基-亚乙基]-胍甲酸乙酯

[0621] 将步骤 A 中获得的化合物 (195mmol) 和胍甲酸乙酯 (224mmol) 在乙醇中的混合物在回流下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至 0℃ 并且将形成的沉淀过滤, 用乙醚洗涤并且真空干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0622] 步骤C: 5-(4-氯-苯基)-3,6-二氢-[1,3,4] 噁二嗪-2-酮

[0623] 在环境温度下, 将氢化钠 (60%, 在油中, 16mmol) 分小批加入至步骤 B 中获得的化合物 (100.5mmol) 的乙醇 (800mL) 溶液中。反应 2 小时后, 将反应混合物冷却至 0℃ 并且继续搅拌 30 分钟。将形成的沉淀过滤, 用冷乙醇洗涤, 然后真空干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0624] 质谱 (ES+, m/z): 211.0277 (M+H)<sup>+</sup>

[0625] 步骤D: 5-(4-氯-苯基)-3-(4-硝基-苄基)-3,6-二氢-[1,3,4] 噁二嗪-2-酮

[0626] 在步骤 C 中获得的化合物 (47.48mmol) 的乙腈 (260mL) 溶液中加入 1-溴甲基-4-硝基-苯 (52.23mmol) 和碳酸钾 (189.92mmol)。将反应混合物在回流、氮气下搅拌 4 小时。将反应混合物调节至环境温度, 然后用 500mL DCM 和 100mL 水稀释。用 DCM (2×200mL) 萃取, 然后将有机相合并。将获得的有机相用饱和的 NaCl 溶液洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩至约 75mL。在悬浮液中形成沉淀后, 加入乙醚 (150mL), 并且在环境温度下搅拌过夜。将沉淀过滤, 用乙醚洗涤并且真空干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0627] 步骤E: 3-(4-氨基-苄基)-5-(4-氯-苯基)-3,6-二氢-[1,3,4] 噁二嗪-2-酮

[0628] 将步骤 D 中获得的化合物 (42.02mmol) 在 EtOH (350mL) 和乙酸 (26mL) 中的悬浮液在回流下加热 5 分钟。将粉末状铁 (309mmol) 和 FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (2.1mmol) 加入至产生的溶液中。将反应混合物在回流下搅拌过夜。蒸发后, 将水 (250mL) 加入至残留物中, 然后皂化 2 分钟。应用 2M 氢氧化钠水溶液将混合物调节至碱性 (pH 12), 然后用 AcOEt (500mL) 稀释, 然后经硅藻土过滤。将各相分离并且将水相用 AcOEt 萃取。将有机相合并。将获得的有机相用水洗涤, 然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物在乙醚中研磨, 过滤并且真空干燥, 得到标题产物, 为白色粉末形式, 将其直接用于下面的步骤。

[0629] 步骤F: 5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噁二嗪-3-基甲基]-3-甲基硫烷基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0630] 在 -60℃、氮气气氛下, 将 (甲基硫烷基) 乙酸乙酯 (27.31mmol) 滴加至步骤 E 中获得的化合物 (23.75mmol) 的 THF (200mL) 溶液中。历经 20 分钟, 在反应混合物中滴加入 <sup>t</sup>BuOCl (27.31mmol), 保持温度在 -60℃ 至 -55℃ 之间。在 -60℃ 下搅拌 3 小时后, 滴加入三乙胺 (29.68mmol)。将反应混合物调节至环境温度; 然后加入 3M HCl 水溶液 (340mL) 并且进一步搅拌 2 小时。将有机相蒸发并且将水悬浮液用 DCM 萃取。将有机相合并, 然后用 2M

HCl 溶液洗涤,然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物在乙醚中研磨,过滤并且真空干燥,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0631] 步骤 G: 5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噁二嗪-3-基甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0632] 将粉末状锌 (157.3mmol) 加入至在冰醋酸 (150mL) 中的步骤 F 中获得的化合物 (15.73mmol) 中。将反应混合物搅拌 6 小时,然后过滤。将滤液蒸发至干燥,然后溶于水 (200mL) 和 DCM (400mL) 中。将各相分离并且将水相用 DCM 萃取;将有机相合并。将获得的有机相用水洗涤,然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将获得的残留物在乙醇中重结晶,得到标题产物。

[0633] 质谱 (ES+, m/z): 356.0796 (M+H)<sup>+</sup>

[0634] 步骤 H: 3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环 [3.1.0] 己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噁二嗪-3-基甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0635] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 G 中获得的化合物 (1.2mmol) 与制备 4 中获得的化合物 (1.38mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 DCM/MeOH), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (94.5/5.5)

[0636] 质谱 (ES+, m/z): 528.1808 (M+H)<sup>+</sup> 和 528.1803 (M+H)<sup>+</sup>

[0637] 元素微量分析:

| [0638]      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0639] 理论值% | 61.71 | 4.82 | 12.41 | 6.28            |
| [0640] 试验值% | 61.91 | 4.43 | 12.51 | 7.52            |

[0641] 实施例 45: 5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噁二嗪-3-基甲基]-3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0642] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-[5-(4-氯-苯基)-2-氧代-6H-[1,3,4] 噁二嗪-3-基甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1.2mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.38mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>; 梯度 DCM/MeOH), 然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐 酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (98/2)

[0643] 质谱 (ES+, m/z): 532.1721 (M+H)<sup>+</sup> 和 532.1749 (M+H)<sup>+</sup>

[0644] 元素微量分析:

| [0645]      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0646] 理论值% | 59.16 | 4.79 | 12.32 | 6.24            |
| [0647] 试验值% | 58.71 | 4.73 | 12.33 | 6.37            |

[0648] 实施例 46: 3-(5-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-3-基亚甲基)-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0649] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (0.86mmol) 与制备 16 中获得的化合物 (0.91mmol)

在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化( $\text{SiO}_2$ ;梯度 DCM/MeOH),然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (78/22)

[0650] 质谱 (ES+, m/z): 409. 1883 (M+H)<sup>+</sup> 和 409. 1865 (M+H)<sup>+</sup>

[0651] 实施例 47: 3-[5-((1R,5S)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基亚甲基]-5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (0.95mmol) 与制备 17 中获得的化合物 (0.95mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。将反应混合物蒸发至干燥后,将获得的产物在硅胶上纯化( $\text{SiO}_2$ ;梯度 DCM/MeOH),然后如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z/E 异构体混合物 (82/18)

[0652] 质谱 (ES+, m/z): 405. 1931 (M+H)<sup>+</sup> 和 405. 1931 (M+H)<sup>+</sup>

[0653] 实施例 48: 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0654] 步骤 A: 2-[2-(4-硝基-苯基)-乙基氨基]-乙醇

[0655] 将 1-(2-溴-乙基)-4-硝基-苯 (86.9mmol) 和 2-氨基-乙醇 (869mmol) 的混合物在 150℃、微波活化下加热 10 分钟。将反应混合物蒸发至干燥并且将获得的残留物在硅胶上纯化( $\text{SiO}_2$ ;梯度 DCM/MeOH),得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0656] 步骤 B: 3-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-噁唑烷-2-酮

[0657] 将 CDI (89mmol) 加入至步骤 A 中获得的化合物 (44.5mmol) 和 DMAP (44.5mmol) 的 DCM (250mL) 溶液中。在环境温度下搅拌 4 小时后,将反应混合物用 300mL DCM 稀释,然后用 2M HCl 溶液 (5×200mL) 洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发至干燥,得到标题产物,为橙色固体形式,将其直接用于下面的步骤。

[0658] 步骤 C: 3-[2-(4-氨基-苯基)-乙基]-噁唑烷-2-酮

[0659] 将 Pd/C 10% (500mg) 加入至步骤 B 中获得的化合物 (16.6mmol) 的 MeOH (100mL) 溶液中。将反应混合物在 50℃、4.5bar 氢气下搅拌 4 小时。将催化剂过滤,然后用 MeOH 洗涤。将滤液蒸发至干燥并且将获得的产物在 10mL MeOH 中研磨。将获得的固体过滤并且在 40℃ 下真空干燥过夜,得到标题产物,为白色固体形式,将其直接用于下面的步骤。

[0660] 步骤 D: 2-羟基亚氨基-N-{4-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)乙基]苯基}乙酰胺将硫酸钠 (78.3g) 加入至三氯乙醛水合物 (32.5mmol) 的水 (100mL) 溶液中。在产生的悬浮液中加入 3-[2-(4-氨基-苯基)乙基]噁唑烷-2-酮的水 (20mL) 溶液和浓 HCl 溶液 (2.83mL)。然后加入盐酸羟胺 (95mmol) 的水 (50mL) 溶液。将反应混合物在回流下加热 2 小时。然后将混合物冷却至环境温度。然后将形成的固体过滤,用水洗涤并且在  $\text{P}_2\text{O}_5$  的存在下、在 40℃ 下真空干燥过夜,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0661] 步骤 E: 5-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-乙基]-1H-吡啶-2,3-二酮

[0662] 将浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20mL) 加热至 50℃。将步骤 D 中获得的化合物 (25.24mmol) 以固体形式缓慢加入,保持温度在 60 至 70℃ 之间。然后将反应混合物在 80℃ 下搅拌 1 小时。将混合物调节至环境温度,然后倾倒在 200g 碎冰上。30 分钟后,将形成的红色固体过滤并且用

冰冷的水剧烈洗涤;然后在  $P_2O_5$  的存在下、在  $40^\circ C$  下真空干燥过夜,得到标题产物,将其直接用于下面的步骤。

[0663] 步骤 F: 5-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮

[0664] 在步骤 E 中获得的化合物 (7.68mmol) 的乙酸 (15mL) 溶液中加入 TFA (7mL) 和 Pd/C 10% (400mg)。将反应混合物在  $50^\circ C$ 、4bar 氢气下搅拌过夜。将催化剂在硅藻土垫上过滤,然后用乙酸 (20mL) 洗涤。将滤液蒸发至干燥并且将残留的乙酸通过与甲苯共沸蒸馏除去。将获得的固体在 EtOH/乙醚混合物中重结晶,真空蒸发后得到标题产物。

[0665] 质谱 (ES+, m/z): 247.1078 (M+H)<sup>+</sup>

[0666] 步骤 G: 3-(4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐

[0667] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将步骤 F 中获得的化合物 (1.62mmol) 与制备 1 中获得的化合物 (1.86mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的产物如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z 异构体。

[0668] 质谱 (ES+, m/z): 423.2031 (M+H)<sup>+</sup>

[0669] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0671] 理论值% | 60.19 | 5.93 | 12.21 | 7.72            |
| [0672] 试验值% | 60.21 | 5.77 | 12.09 | 8.17            |

[0673] 实施例 49: 3-[4-((1R,5S)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基亚甲基]-5-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮盐酸盐标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-[2-(2-氧代-噁唑烷-3-基)乙基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (1mmol) 与制备 4 中获得的化合物 (1.15mmol) 在哌啶的存在下、在回流下、在乙醇中缩合而获得。过滤后,将获得的产物如实施例 19 的步骤 E 中描述的转化为盐酸盐,得到标题产物。Z 异构体。

[0674] 质谱 (ES+, m/z): 419.2088 (M+H)<sup>+</sup>

[0675] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0677] 理论值% | 63.36 | 5.98 | 12.32 | 7.79            |
| [0678] 试验值% | 63.40 | 5.78 | 12.22 | 8.16            |

[0679] 实施例 50: 3-[(6-氟-3-[[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮

[0680] 步骤 A: 5-(2-氯乙酰基)-6-氟二氢吡啶-2-酮

[0681] 在  $0-5^\circ C$ 、氮气下,将 20mL DCM 滴加至氯化铝 (31.1mmol) 中。将 6-氟二氢吡啶-2-酮 (5.18mmol) 和乙酰氯 (6.73mmol) 加入至混合物中。将反应混合物在  $50^\circ C$  下加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度,然后倾倒至冰浴中,并且将获得的悬浮液过滤,然后用冷水洗涤,得到标题产物。

[0682] 步骤 B: 6-氟-2-氧代二氢吡啶-5-甲酸甲酯

[0683] 将步骤 A 中获得的化合物 (3.24mmol) 的吡啶 (99mmol) 溶液在  $90^\circ C$  下搅拌 2 小

时。将反应混合物冷却至环境温度,然后过滤。将获得的固体用乙醇洗涤并且在 50℃下真空干燥。将化合物溶于 MeOH(80mL) 中,并且加入 0.434mmol 碳酸钾。将混合物在 80℃下搅拌 5 小时。冷却至环境温度后,加入 4M HCl/二噁烷溶液(pH 3)并且将混合物蒸发至干燥。将获得的残留物在水中研磨,过滤,用水洗涤,然后在 50℃下真空干燥,得到标题产物。

[0684] **步骤 C**:6-氟-5-(羟基甲基)二氢吡啶-2-酮

[0685] 将步骤 B 中获得的化合物(2.68mmol)的无水 THF(20mL)溶液在 0.3mL EtOH 的存在下保持在氮气中。将溶液冷却至 0℃,然后加入 5.28mmol LiBH<sub>4</sub>。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时;然后加入第二批 LiBH<sub>4</sub>(6.20mmol)并且再维持搅拌 3 小时。加入 EtOH(0.3mL)和第三批 LiBH<sub>4</sub>(9.14mmol)并且将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用 10mL 水猝灭,然后加入饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(30mL)。用 EtOAc 萃取,并且将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并且真空蒸发。将获得的残留物通过快速色谱纯化(DCM/MeOH 10 : 1),得到标题产物。

[0686] **步骤 D**:6-氟-5-(羟基甲基)-3-[[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0687] 将吗啉(0.662mmol)和制备 1 中获得的化合物(0.696mmol)加入至溶于 EtOH(3mL)中的步骤 C 中获得的化合物(10.662mmol),并且将混合物在回流下加热 2 小时。应用冰浴将混合物冷却,并且将形成的固体沉淀过滤,用冷 EtOH 洗涤,然后重新悬浮于甲苯中并且真空蒸发(3 次)。将获得的残留物在 40℃下真空干燥 4 小时,得到标题产物。

[0688] **步骤 E**:3-[(6-氟-3-[[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮

[0689] 将噻唑烷-2,4-二酮(0.350mmol)和在树脂上的三苯膦(1.66mmol/g,0.415mmol)在环境温度、氮气下、在无水 THF(9mL)中搅拌 10 分钟。将混合物在冰浴中冷却并且一次性加入偶氮基二甲酸二叔丁酯(0.369mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 10 分钟,然后一次性加入步骤 D 中获得的化合物(0.238mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 1.5 小时,然后历经 48 小时加入噻唑烷-2,4-二酮(0.350mmol),三份在树脂上的三苯膦(1.66mmol/g;0.166mmol,0.415mmol 和 0.166mmol)和三份偶氮基二甲酸二叔丁酯(每份 0.369mmol)。加入硅胶并且将混合物真空蒸发。将获得的残留物通过快速色谱纯化(DCM/MeOH 100 : 0 至 95 : 5),得到深黄色固体,将其在 CH<sub>3</sub>CN 中研磨后,得到标题产物,为黄色固体形式。

[0690] **熔点**:224-226℃

[0691] **实施例 51**:3-[(7-氟-3-[[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮

[0692] 方法如实施例 50 的步骤 A 至 E,将步骤 A 中的 6-氟二氢吡啶-2-酮用 7-氟二氢吡啶-2-酮代替。获得标题产物,为黄色固体形式。

[0693] **熔点**:246-248℃

[0694] **实施例 52**:3-[(4-氟-3-[[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮

[0695] 方法如实施例 50 的步骤 A 至 E,将步骤 A 中的 6-氟二氢吡啶-2-酮用 4-氟二氢吡啶-2-酮代替。获得标题产物,为黄色固体形式。

[0696] **熔点**:248-250℃

[0697] 实施例 53: 3-({4-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0698] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法,通过将 5-(2-氧代-噁唑烷-3-基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮与制备 19 中获得的化合物缩合获得的。

[0699] 熔点: 174°C

[0700] 元素微量分析:

[0701] C H N Cl<sup>-</sup>

[0702] 理论值% 60.19 5.93 12.21 7.72

[0703] 试验值% 59.47 5.98 11.62 7.16

[0704] 实施例 54: 3-[(3-{[5-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-3-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0705] 步骤 A: 5-(羟基甲基)-3-{[5-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-3-基]亚甲基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0706] 标题化合物通过将实施例 1 的步骤 C 中获得的化合物与制备 16 的产物在实施例 1 的步骤 D 中描述的条件下缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (46/54)。

[0707] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 340.1645 (M+H) 和 340.1665 (M+H)

[0708] 步骤 B: 3-[(3-{[5-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-3-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0709] 标题化合物通过将步骤 A 中获得的产物与噁唑烷-2,4-二酮在实施例 1 的步骤 E 中描述的条件下缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (47/53)

[0710] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 439.1447 (M+H)<sup>+</sup> 和 439.1425 (M+H)<sup>+</sup>

[0711] 元素微量分析:

[0712] C H N S Cl

[0713] 理论值% 55.63 4.88 11.80 6.75 7.46

[0714] 试验值% 56.17 4.89 12.62 5.92 7.84

[0715] 实施例 55: 3-[(3-{[5-[(1R,5S)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-3-基甲基]-1H-吡咯-3-基}亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]甲基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0716] 步骤 A: 3-({5-[(1R,5S)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-3-基甲基]-1H-吡咯-3-基}亚甲基)-5-(羟基-甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0717] 标题化合物通过将实施例 1 的步骤 C 中获得的化合物与制备 17 中获得的化合物在实施例 1 的步骤 D 中描述的条件下缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (46/54)

[0718] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 340.1645 (M+H) 和 340.1665 (M+H)

[0719] 步骤 B: 3-[(3-{[5-[(1R,5S)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-3-基甲基]-1H-吡咯-3-基}亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]甲基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0720] 标题化合物通过将步骤 A 中获得的产物与噁唑烷-2,4-二酮在实施例 1 的步骤 E 中描述的条件下缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (60/40)

[0721] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 435.1487 (M+H)<sup>+</sup> 和 435.1504 (M+H)<sup>+</sup>

[0722] **实施例 56**: 3-({4-[(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-6-氟-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0723] **步骤 A**: 1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯

[0724] 在回流下, 历经 5 小时, 在 2-氟-1-甲基-4-硝基苯 (0.152mol) 的甲苯溶液中滴加入 5.1mL 二-溴。将反应混合物进行级分蒸馏。将获得的残留物在环己烷中研磨, 获得标题产物, 为晶体形式。将标题产物直接应用于下面的步骤。

[0725] **步骤 B**: 3-(2-氟-4-硝基苄基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0726] 在 0℃、惰性气氛下, 历经 30 分钟, 在 60% 在油中的氢化钠 (4.48mmol) 在 THF/DMF 混合物 (2.7mL/0.45mL) 中的悬浮液中滴加入 1,3-噁唑烷-2-酮 (24.1mmol) 在 THF/DMF 混合物 (71mL/5.6mL) 中的溶液中。搅拌 1 小时后, 历经 1.5 小时滴加入步骤 A 中获得的化合物 (26.5mmol) 在 THF/DMF 混合物 (56mL/11.2mL) 中的溶液, 保持温度低于 10℃。保持搅拌 1.5 小时。缓慢将水 (12mL) 加入至反应混合物中, 然后减压除去 THF。将反应混合物用饱和的 NaCl 水溶液稀释, 然后用 100mL AcOEt 萃取 3 次。将有机相合并, 用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。过滤后, 将有机相蒸发至干燥。将残留物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>, 洗脱剂 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 获得标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0727] **步骤 C**: 3-(4-氨基-2-氟苄基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0728] 在步骤 B 中获得的化合物 (10.37mmol) 的乙醇 (25mL) 溶液中加入 122 微升乙酸。将溶液在回流下加热并且搅拌 10 分钟。加入粉末状铁 (2.08g) 和 75mg FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O。在回流下搅拌 2 小时后, 将混合物调节至环境温度, 然后浓缩至干燥。将 50mL 水加入至获得的残留物中, 并且应用氢氧化钠将 pH 调节至碱性。将溶液用 AcOEt 萃取 4 次。将有机相合并并且用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。过滤后, 将有机相蒸发至干燥, 得到标题产物, 将其直接用于下面的步骤。

[0729] **步骤 D**: 6-氟-3-(甲基硫烷基)-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮和 4-氟-3-(甲基硫烷基)-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0730] 标题化合物按照实施例 19 的步骤 C 中描述的方法获得, 应用 3-(4-氨基-2-氟苄基)-1,3-噁唑烷-2-酮作为原料, 并且在硅胶上分离 (SiO<sub>2</sub>, 梯度庚烷 /AcOEt)。将标题产物直接用于下面的步骤。

[0731] **步骤 E**: 6-氟-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0732] 将步骤 D 中获得的 6-氟-3-(甲基硫烷基)-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮如实施例 19 的步骤 D 中描述的处理, 得到标题产物。

[0733] **质谱** (ES<sup>+</sup>, m/z): 251.0834 (M+H)<sup>+</sup>

[0734] **步骤 F**: 3-({4-[(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-6-氟-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0735] 标题产物如实施例 19 的步骤 E 获得, 应用步骤 E 中获得的化合物和制备 4 中获得

的化合物。Z/E 异构体混合物 (93/7)

[0736] 质谱 (ES+, m/z) :423. 1817 (M+H)<sup>+</sup> 和 423. 1838 (M+H)<sup>+</sup>

[0737] 元素微量分析:

|        |      |        |       |        |                 |
|--------|------|--------|-------|--------|-----------------|
| [0738] |      | C      | H     | N      | Cl <sup>-</sup> |
| [0739] | 理论值% | 60. 20 | 5. 27 | 12. 21 | 7. 73           |
| [0740] | 试验值% | 59. 84 | 4. 86 | 11. 76 | 7. 20           |

[0741] 实施例 57:6-氟-3-[[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0742] 标题产物如实施例 19 的步骤 E 获得,应用实施例 56 的步骤 D 中获得的化合物和制备 1 中获得的化合物。Z/E 异构体混合物 (95/5)

[0743] 质谱 (ES+, m/z) :427. 1784 (M+H)<sup>+</sup> 和 427. 1795 (M+H)<sup>+</sup>

[0744] 元素微量分析:

|        |      |        |       |        |                 |
|--------|------|--------|-------|--------|-----------------|
| [0745] |      | C      | H     | N      | Cl <sup>-</sup> |
| [0746] | 理论值% | 57. 08 | 5. 23 | 12. 10 | 7. 66           |
| [0747] | 试验值% | 57. 08 | 4. 72 | 11. 77 | 8. 13           |

[0748] 实施例 58:4-氟-3-[[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0749] 步骤 A:4-氟-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0750] 将实施例 56 的步骤 D 中获得的 4-氟-3-(甲基硫烷基)-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮如实施例 19 的步骤 D 中描述的处理,得到标题产物。

[0751] 质谱 (ES+, m/z) :251. 0831 (M+H)<sup>+</sup>

[0752] 步骤 B:4-氟-3-[[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0753] 标题产物如实施例 19 的步骤 E 获得,应用步骤 A 中获得的化合物和制备 1 中获得的化合物。Z/E 异构体混合物 (97. 4/2. 6)

[0754] 质谱 (ES+, m/z) :427. 1781 (M+H)<sup>+</sup> 和 427. 1785 (M+H)<sup>+</sup>

[0755] 元素微量分析:

|        |      |        |       |        |                 |
|--------|------|--------|-------|--------|-----------------|
| [0756] |      | C      | H     | N      | Cl <sup>-</sup> |
| [0757] | 理论值% | 57. 08 | 5. 23 | 12. 10 | 7. 66           |
| [0758] | 试验值% | 57. 36 | 4. 48 | 11. 88 | 8. 03           |

[0759] 实施例 59:3-({4-[(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-4-氟-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0760] 标题产物如实施例 19 的步骤 E 获得,应用步骤 A 中获得的化合物和制备 4 中获得的化合物。Z/E 异构体混合物 (98. 5/1. 5)

[0761] 质谱 (ES+, m/z) :423. 1827 (M+H)<sup>+</sup> 和 423. 1840 (M+H)<sup>+</sup>

[0762] 元素微量分析:

- | [0763]      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0764] 理论值% | 60.20 | 5.27 | 12.21 | 7.73            |
| [0765] 试验值% | 59.61 | 5.05 | 11.73 | 7.32            |
- [0766] 实施例 60: 3-[-{3-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基}亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐
- [0767] 步骤 A: 5-(羟基甲基)-3-{[3-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基}亚甲基]-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮
- [0768] 标题产物通过将实施例 1 的步骤 C 中获得的产物与制备 8 中获得的产物应用实施例 1 的步骤 D 中描述的条件缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (96/4)
- [0769] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 340-1652 (M+H)<sup>+</sup> 和 340.1638 (M+H)<sup>+</sup>
- [0770] 步骤 B: 3-[(3-{[3-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基}亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐
- [0771] 标题产物如实施例 1 的步骤 E 中描述的获得, 从步骤 A 中获得的产物开始。Z/E 异构体混合物 (96/4)
- [0772] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 423.1827 (M+H)<sup>+</sup> 和 423.1840 (M+H)<sup>+</sup>
- [0773] 元素微量分析:
- | [0774]      | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0775] 理论值% | 55.63 | 4.88 | 11.80 | 7.46            |
| [0776] 试验值% | 56.06 | 4.59 | 12.03 | 7.05            |
- [0777] 实施例 61: 3-({5-[(3aR,6aS)-六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-5-[(2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮盐酸盐
- [0778] 方法如实施例 19 的步骤 E, 将制备 1 的产物用制备 20 的产物代替。Z/E 异构体混合物 (98/2)
- [0779] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 433.2227 (M+H)<sup>+</sup> 和 433.2234 (M+H)<sup>+</sup>
- [0780] 实施例 62: 3-{[3-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基]甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮
- [0781] 步骤 A: 5-(羟基甲基)-3-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮
- [0782] 方法如实施例 1 的步骤 D, 将制备 1 的产物用制备 21 的产物代替。将标题产物直接用于下面的步骤。
- [0783] 步骤 B: 3-{[3-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基]甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮
- [0784] 方法如实施例 1 的步骤 E, 将实施例 1 的步骤 D 的产物用步骤 A 的产物代替。在该情况中, 将获得的产物转化为盐酸盐。Z/E 异构体混合物 (9.5/7.5)
- [0785] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 467.1741 (M+H)<sup>+</sup> 和 467.1742 (M+H)<sup>+</sup>
- [0786] 元素微量分析:
- | [0787]      | C     | H    | N     | S <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|----------------|
| [0788] 理论值% | 61.79 | 5.62 | 12.01 | 6.87           |

[0789] 试验值% 61.05 5.60 11.64 6.69

[0790] 实施例 63: 5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-3-({4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0791] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将实施例 19 的步骤 D 中获得的化合物与制备 18 中获得的化合物缩合而获得。

[0792] 质谱 (ES+, m/z): 407. 2088 (M+H)<sup>+</sup>

[0793] 实施例 64: 3-{[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-3-基]亚甲基}-5-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐

[0794] 标题产物是按照实施例 19 的步骤 E 中描述的方法, 通过将实施例 19 的步骤 D 中获得的化合物与制备 22 中获得的化合物缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (96.7/5.3)

[0795] 质谱 (ES+, m/z): 409. 1871 (M+H)<sup>+</sup>

[0796] 熔点: 210°C

[0797] 元素微量分析:

|             | C     | H    | N     | Cl <sup>-</sup> |
|-------------|-------|------|-------|-----------------|
| [0798]      |       |      |       |                 |
| [0799] 理论值% | 59.39 | 5.66 | 12.59 | 7.97            |
| [0800] 试验值% | 58.89 | 5.45 | 12.48 | 7.79            |

[0801] 实施例 65: 3-[2-(3-{[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氢代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)乙基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0802] 步骤 A: [3-(甲基硫烷基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]乙酸乙酯

[0803] 标题产物如实施例 1 的步骤 A 中描述的获得, 从 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯开始, 并且将获得的产物直接用于下面的步骤。

[0804] 步骤 B: (2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基) 乙酸乙酯

[0805] 标题产物如实施例 1 的步骤 B 中描述的获得。将获得的产物直接用于下面的步骤。

[0806] 步骤 C: 5-(2-羟基乙基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0807] 将 LiBr (1.03g) 加入至 NaBH<sub>4</sub> (0.45g) 的 THF (15mL) 溶液中。将反应混合物在回流下加热 7 小时, 并且加入步骤 B 中获得的化合物 (1.3g), 然后加入 B(OMe)<sub>3</sub> (0.067mL)。回流 18 小时后, 将混合物减压浓缩并且将获得的残留物溶于 20mL 3N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中。将水相用 NaCl 饱和并且用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物在硅胶上纯化 (SiO<sub>2</sub>, 洗脱剂: AcOEt), 得到标题产物, 为米色固体形式。

[0808] 将获得的化合物直接用于下面的反应。

[0809] 步骤 D: 5-(2-羟基乙基)-3-{[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0810] 标题产物如实施例 1 的步骤 D 获得, 应用步骤 C 中获得的产物和制备 1 的化合物。将获得的产物直接用于下面的反应。

[0811] 步骤 E: 3-[2-(3-{[4-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)乙基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0812] 标题产物如实施例 1 的步骤 E 中描述的获得, 从步骤 D 中获得的化合物开始。

[0813] 质谱 (ES+, m/z): 453. 1612 (M+H)<sup>+</sup>

[0814] 熔点: 289°C 分解

[0815] 元素微量分析:

|        |  |   |   |   |   |                 |
|--------|--|---|---|---|---|-----------------|
| [0816] |  | C | H | N | S | Cl <sup>-</sup> |
|--------|--|---|---|---|---|-----------------|

|        |      |       |      |       |      |      |
|--------|------|-------|------|-------|------|------|
| [0817] | 理论值% | 56.49 | 5.15 | 11.46 | 6.56 | 7.25 |
|--------|------|-------|------|-------|------|------|

|        |      |       |      |       |      |      |
|--------|------|-------|------|-------|------|------|
| [0818] | 试验值% | 55.74 | 5.02 | 11.04 | 6.13 | 6.96 |
|--------|------|-------|------|-------|------|------|

[0819] 实施例 66: 3-{{3-({4-[(2-甲基-4-吗啉基)甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}甲基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0820] 步骤 A: 5-(羟基甲基)-3-({4-[(2-甲基-4-吗啉基)甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0821] 标题产物通过将实施例 1 的步骤 C 中获得的化合物与制备 23 中获得的产物在实施例 1 的步骤 D 中描述的条件下缩合而获得。

[0822] 步骤 B: 3-{{3-({4-[(2-甲基-4-吗啉基)甲基]-1H-吡咯-2-基}亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}甲基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐

[0823] 标题产物通过将步骤 A 中获得的产物与噻唑烷-2,4-二酮在实施例 1 的步骤 E 中描述的条件下缩合而获得。Z/E 异构体混合物 (95/5)

[0824] 质谱 (ES<sup>+</sup>, m/z): 354.1807 (M+H)<sup>+</sup> 和 354.1803 (M+H)<sup>+</sup>

[0825] 元素微量分析:

|        |  |   |   |   |   |
|--------|--|---|---|---|---|
| [0826] |  | C | H | N | S |
|--------|--|---|---|---|---|

|        |      |       |      |       |      |
|--------|------|-------|------|-------|------|
| [0827] | %理论值 | 61.05 | 5.35 | 12.38 | 7.09 |
|--------|------|-------|------|-------|------|

|        |      |       |      |       |      |
|--------|------|-------|------|-------|------|
| [0828] | %试验值 | 60.54 | 5.37 | 12.13 | 7.20 |
|--------|------|-------|------|-------|------|

[0829] 药理学研究

[0830] 本发明化合物是癌细胞迁移的有效抑制剂, 而无非特异性毒性。以实例的方式, 下文报道了研究 A549 非小细胞肺癌细胞的结果。

[0831] 实施例 A: 抑制 A549 细胞的迁移: “捕获分析”

[0832] 将来自 A549 (人非小细胞肺癌) 细胞系的细胞在培养箱中, 在 37°C 下、在 5% CO<sub>2</sub> 的存在下、在包含 10% 胎牛血清、40ng/mL HGF (肝细胞生长因子)、2mM 谷氨酰胺、50 单位/mL 青霉素、50 μg/mL 链霉素和 10mM Hepes 缓冲液, pH = 7.4 的 RPMI 1640 培养基中培养。

[0833] 对于迁移试验, 将 A549 细胞转移至 96-孔板 (每孔 50,000 个细胞) 并且培养 24 小时以获得汇合的细胞。在细胞层中制备 1 毫米厚的捕获层, 并且将细胞暴露于试验化合物 38 小时。然后将细胞培养基成像, 并且填充作为细胞迁移的结果的捕获层进行评价。

[0834] 结果显示本发明化合物是细胞迁移的有效抑制剂。通过实施例的方式, 实施例 1 的化合物显示总迁移抑制为 30nM。

[0835] 实施例 B: 不存在非特异性毒性

[0836] 为了显示不存在非特异性毒性, 将 A549 细胞转移至 96-孔板中并且暴露于试验化合物 96 小时。然后通过比色试验 (微量培养四唑试验) (Cancer Res., 1987, 47, 939-942) 定量细胞生存。

[0837] 结果显示本发明化合物在浓度范围高达 100 μM 时对 A549 细胞无毒。

[0838] 因此, 本发明化合物具有很好的抗迁移活性, 而无非特异性毒性。

[0839] 实施例 C: 抑制肿瘤 U87-MG 的生长

[0840] 将人胶质母细胞瘤 U87-MG 以  $10^6$  个细胞的量皮下移植至雌性裸 BalbC 小鼠中。然后,当肿瘤体积达到  $200\text{mm}^3$  时,将肿瘤随机分配到各组中,每组 8 只小鼠。历经 17 天,通过口服途径(载体=水)施用每日处理(6.25、12.5、25 和  $50\text{mg/kg}$ ),除了周末。应用滑动圆规将肿瘤体积每周测量两次。施用本发明化合物后,在第 21 天和第 35 天之间以所有剂量进行试验,发现生长的抑制是具有统计学显著性的(双因子 ANOVA,测量随时间重复,然后是 DUNETT' s 检验)(对照组中小鼠的伦理处死的数据与伦理道德一致)。因此,以实例的方式,实施例 1 的化合物在第 35 天分别对于剂量  $6.25\text{mg/kg}$ 、 $12.5\text{mg/kg}$  和  $25\text{mg/kg}$  使其可能获得 102%、84%和 98%的生长抑制。在剂量为  $50\text{mg/kg}$  时观察到 70%逆转。

[0841] 实施例 D:药物组合物:片剂

|        |                                                                                       |     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| [0842] | 每片包含 5mg 的 3-[3-{[4-(4-吗啉基甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 | 5g  |
| [0843] | 基}                                                                                    |     |
| [0844] | 盐酸盐(实施例 1)的 1000 片                                                                    |     |
| [0845] | 小麦淀粉                                                                                  | 20g |
| [0846] | 玉米淀粉                                                                                  | 20g |
| [0847] | 乳糖                                                                                    | 30g |
| [0848] | 硬脂酸镁                                                                                  | 2g  |
| [0849] | 二氧化硅                                                                                  | 1g  |
| [0850] | 羟丙基纤维素                                                                                | 2g  |