



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104710423 A

(43) 申请公布日 2015.06.17

(21) 申请号 201510037679.6

A61P 19/02(2006.01)

(22) 申请日 2010.12.13

A61P 13/12(2006.01)

(30) 优先权数据

09179043.6 2009.12.14 EP

A61P 7/06(2006.01)

61/286091 2009.12.14 US

A61P 7/00(2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 1/00(2006.01)

201080056801.X 2010.12.13

A61P 37/06(2006.01)

(71) 申请人 默沙东有限责任公司

A61P 17/00(2006.01)

地址 荷兰哈勒姆

A61P 5/18(2006.01)

(72) 发明人 T.A. 巴夫 A. 欧布里

A61P 3/10(2006.01)

C. 舒尔茨-费登雷希特

A61P 1/16(2006.01)

E.W. 斯瓦特 N. 胡根布姆

A61P 1/18(2006.01)

S.M. 德维尔德 A. 卡普泰因

A61P 21/04(2006.01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

A61P 17/06(2006.01)

代理人 李连涛 林森

A61P 17/16(2006.01)

(51) Int. Cl.

A61P 1/12(2006.01)

C07D 471/20(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 27/16(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 19/08(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

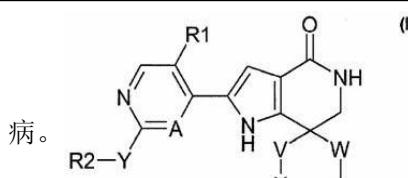
A61P 35/04(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

权利要求书7页 说明书47页

(54) 发明名称

MK2 抑制剂



(57) 摘要

本发明涉及 MK2 抑制剂, 更具体地涉及通式

(I) 的化合物或其药学可接受的盐。该化合物可  
A 用于治疗免疫, 自身免疫, 炎性疾病, 心血管疾病,  
传染病, 骨吸收障碍, 神经退行性疾病或增生性疾

## 1. 化合物, 其选自 :

2'-(2-苯并呋喃-2-基) 嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2'-氨基-2, 5'-联嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(5-甲氧基吡啶-3-基) 嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(2-氟苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(3-氟苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(4-乙酰基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(苯并[d][1, 3]二氧杂环戊烯-5-基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

N-(5-4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基) 嘙啶-2-基) 吡啶-2-基) 乙酰胺;

N-(5-4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基) 嘙啶-2-基) 吡啶-2-基) 丙酰胺;

2'-(2-(3-氯-4-(三氟甲基) 苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]二氧杂环庚二烯(dioxepin)-7-基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(联苯-4-基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(3, 4-二氯苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(3-异丙基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(4-苯氧基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(3-(三氟甲氧基) 苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(4-(三氟甲基) 苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(4-环己基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

2'-(2-(3-叔丁基-5-甲基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

$2'-(2-(4-\text{羟基}-3-\text{甲氧基苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{喹啉}-3-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(4-\text{叔丁基苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(4-\text{异丁基苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{萘}-2-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(3, 5-\text{二氯苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{二苯并}[b, d]\text{呋喃}-2-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(4-\text{异丁氧基苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{苯并}[b]\text{噻吩}-2-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$3-(4-(4'-\text{氧化}-1', 4', 5', 6'-\text{四氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-2'-\text{基})\text{嘧啶}-2-\text{基})\text{苯甲酰胺}$ ;

$2'-(2-(3-\text{乙酰基苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2-\text{氯}-N-\text{环己基}-4-(4-(4'-\text{氧化}-1', 4', 5', 6'-\text{四氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-2'-\text{基})\text{嘧啶}-2-\text{基})\text{苯甲酰胺}$ ;

$2'-(2-(4-\text{氯}-2-\text{氟苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{联苯}-3-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(3, 5-\text{双}(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(3-(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$N-\text{环己基}-4-(4-(4'-\text{氧化}-1', 4', 5', 6'-\text{四氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-2'-\text{基})\text{嘧啶}-2-\text{基})\text{苯甲酰胺}$ ;

$2'-(2-(\text{苯并呋喃}-2-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-1-\text{甲基}-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{苯并呋喃}-2-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-1-\text{甲基}-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

$2'-(2-(\text{苯并呋喃}-2-\text{基})\text{嘧啶}-4-\text{基})-1-\text{乙基}-5'$ ,  $6'-\text{二氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{吡啶}]-4'$  ( $1'\text{H}$ )-酮;

并 [3, 2-c] 吡啶]-4' (1' H)-酮；

1-(2-氨基乙基)-2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

N-(2-(2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-1-基)乙基)乙酰胺；

N-(3-(2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-1-基)丙基)乙酰胺；

2'-(2-(苯并呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并[d][1, 3]二氧化杂环戊烯-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(5-氟-2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

4-(5-氟-4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-N-甲基苯甲酰胺；

2'-(2-(4-氯-2-氟苯基)-5-氟嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并[d][1, 3]二氧化杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并[d][1, 3]二氧化杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-p-甲苯基嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(3-氟苯基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并呋喃-2-基)吡啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吗啉-2, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并呋喃-2-基)吡啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(喹啉-3-基)吡啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并[d][1, 3]二氧化杂环戊烯-5-基)吡啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

2'-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1' H)-酮；

$2'-(2-(\text{苯并}[d]\text{-噻唑}-2-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2-(\text{噻唑}-2-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$1-(2-\text{氨基乙酰基})-2'-(2-(\text{苯并呋喃}-2-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2'-(\text{环戊基氨基})-2, 5'-\text{联嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$N-(4-(4'-\text{氧化}-1', 4', 5', 6')-\text{四氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-2'-\text{基})\text{-吡啶}-2-\text{基})-4-(\text{三氟甲基})\text{-苯甲酰胺}$ ；

$3, 4-\text{二甲基}-N-(4-(4'-\text{氧化}-1', 4', 5', 6')-\text{四氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-2'-\text{基})\text{-吡啶}-2-\text{基})\text{-苯甲酰胺}$ ；

$N-(4-(4'-\text{氧化}-1', 4', 5', 6')-\text{四氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-2'-\text{基})\text{-嘧啶}-2-\text{基})-4-(\text{三氟甲基})\text{-苯甲酰胺}$ ；

$2'-(2-(6-\text{氨基}\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2-(\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2-(\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

(S)- $2'-(2-(\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

(R)- $2'-(2-(\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2-(6-(3-\text{甲氧基丙氧基})\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

(S)- $2'-(2-(6-(3-\text{甲氧基丙氧基})\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

(R)- $2'-(2-(6-(3-\text{甲氧基丙氧基})\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2-(5-\text{甲氧基}\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

(S)- $2'-(2-(5-\text{甲氧基}\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

(R)- $2'-(2-(5-\text{甲氧基}\text{-}\text{吡啶}-3-\text{基})\text{-嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-3, 7'-\text{吡咯并}[3, 2-\text{c}]\text{-吡啶}]-4'$  (1' H)-酮；

$2'-(2'-(\text{环戊基氨基})-2, 5'-\text{联嘧啶}-4-\text{基})-5', 6'-二\text{氢螺}[\text{哌啶}-4, 7'-\text{吡咯并}$

[3, 2-c] 吡啶]-4' (1' H)-酮；

3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺(picolinamide)；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-1-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-1-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)联苯-4-甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3-(二甲基氨基)-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)异烟酰胺(isonicotinamide)；

6-甲氧基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(S)-3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(R)-3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(S)-4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(R)-4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

(S)-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3, 5-二氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)

啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-1-萘甲酰胺;

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)喹啉-2-甲酰胺;

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)异喹啉-1-甲酰胺;

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;和

(S)-2'-(2-(苯并[d][1, 3]二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮;

或其药学可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学可接受的盐在制备治疗增生性疾病的药物中的用途,其中所述增生性疾病选自子宫内膜异位,实体瘤,急性或慢性骨髓性白血病,前列腺癌,皮肤癌,膀胱癌,卡波西肉瘤,多发性骨髓瘤,转移性黑素瘤,眼部血管新生和婴幼儿血管瘤。

3. 根据权利要求1的化合物或其药学可接受的盐在制备治疗免疫和炎性疾病的药物中的用途,其中所述免疫和炎性疾病选自类风湿性关节炎,银屑病性关节炎,传染性关节炎,进行性慢性关节炎,变形性关节炎,骨关节炎,创伤性关节炎,痛风关节炎,Reiter's综合征,多软骨炎,急性滑膜炎,脊椎炎,有或没有肾病综合症的肾小球肾炎,自身免疫性血液疾病,溶血性贫血,再生障碍性贫血,特发性血小板减少,嗜中性白血球减少症,自身免疫胃炎,自身免疫炎性肠病,溃疡性结肠炎,Crohn's病,宿主抗移植物病,同种异体移植排斥,慢性甲状腺炎,Graves'疾病,硬皮病,I型和II型糖尿病,急性和慢性活动性肝炎,胰腺炎,原发性胆汁性肝硬化,重症肌无力,多发性硬化,系统性红斑狼疮,银屑病,特应性皮炎,接触性皮炎,湿疹,皮肤晒伤,血管炎,慢性肾功能不全,Stevens-Johnson综合征,炎性疼痛,特发性脂肪泻,恶病质,肉状瘤病,Guillain-Barré综合症,葡萄膜炎,结膜炎,角质结膜炎,中耳炎,牙周病,肺间质纤维化,哮喘,支气管炎,鼻炎,窦炎,尘肺病,肺功能不全综合征,肺气肿,肺纤维化,矽肺,慢性炎性肺病和慢性阻塞性肺病。

4. 权利要求3的用途,其中所述血管炎是Behcet's疾病。

## MK2 抑制剂

[0001] 本申请是申请号为 201080056801.X, 申请日为 2010 年 12 月 13 日, 发明名称为“MK2 抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及吡咯并 [3, 2-c] 吡啶 -4' (1' H)- 酮衍生物, 包括其的药物组合物以及所述化合物在制备用于治疗免疫疾病及肿瘤的药物中的应用。

### 背景技术

[0003] 促炎细胞因子产生和释放的调节在炎症进程的刺激和传播中起到非常重要的作用。这些炎性细胞因子的过度释放是许多自身免疫疾病的显著特征。在类风湿性关节炎中, 通过抗 TNF  $\alpha$  治疗和抗 IL-6R 治疗的有效性显示了促炎细胞因子如 TNF  $\alpha$  和 IL-6 的作用的调节的重要性。此外, 抗 TNF  $\alpha$  治疗对炎症性肠病 (IBD) 和银屑病也是有效的。

[0004] 由于已报道的抗 TNF  $\alpha$  治疗和抗 IL-6R 治疗的效力, 干扰促炎细胞因子如 TNF  $\alpha$  和 IL-6 的产生的低分子量药物正在被研发。对 p38/MK2 通路的调节被看作是控制这些促炎细胞因子的产生的引人注目的手段。

[0005] 大量观察突出显示了 MK2(促分裂素原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2, MAPKAPK2) 作为药物靶的潜能。MK2 敲除的小鼠对 LPS 诱导的内毒素休克几乎完全抵抗 [Kotlyarov et al, Nat. Cell Biol. (1999) 1, 94-97]。而且, 在 LPS 攻击后, MK2 敲除抗野生型小鼠的脾细胞仅分泌 10-20% 的 TNF  $\alpha$  和 IL-6 [Kotlyarov et al, Nat. Cell Biol. (1999) 1, 94-97]。此外, MK2 敲除的小鼠在 CIA 模型中显示出在疾病发生率和疾病严重度评分中显著的下降 (75%)。在 MK2 杂合型小鼠上也观察到了疾病严重度评分的明确的下降 (50%) [Hegen et al, J. Immunol. (2006) 177, 1913-1917]。后者的发现暗示 MK2 活性的完全衰竭可能对显示对 MK2 的调节作用是不必要的。

[0006] 事实上 MK2 的激酶活性对观察到的效应是必须的, 这点得到了下述发现的支持 : 在 MK2 敲除小鼠骨髓巨噬细胞 (BMDMs) 中 LPS 诱导的 TNF  $\alpha$  产生可以通过全长 MK2 或 MK2 的催化域的表达而不是 MK2 的激酶失效突变体来得以恢复 [Kotlyarov et al, Mol. Cell. Biol. (2002) 22, 4825-4835]。MK2 被建议用来在翻译后水平调节皮损型银屑病皮肤中 TNF  $\alpha$  的表达 [Johansen et al, J. Immunol. (2006) 176, 1431-1438], 并且在 MK2 敲除的小鼠中观察到减轻的恶唑酮诱导的皮肤炎症 [Funding et al, J. Invest. Dermatol. (2009) 129, 891-898]。

[0007] MK2 的系统缺乏减少了高胆固醇血症小鼠的动脉粥样硬化, 并且降低了关键巨噬细胞浸润介质 VCAM-1 和 MCP-1 的主动脉表达 [Jagavelu et al, Circ. Res. (2007) 101, 1104-1112]。MK2 也显示调节与骨关节炎 (OA) 疾病病理学相关的关键生物学路径 [Jones et al, Osteoarthritis & Cartilage (2009), 17, 124-131]。MK2 在 OA 人关节软骨中和分离的初级人软骨细胞中是活跃的, 并且 MK2 介导 PGE2, MMP3 和 MMP13 的释放。

[0008] 而且, MK2 介导在人肺微血管内皮细胞中 TNF  $\alpha$  诱导的 ICAM-1 和 IL-8 的通过 p38

的转录后调节 [Su et al, Biochim. Biophysica Acta (2008) 1783, 1623–1631]，暗示了在肺的炎性反应及急性肺损伤中的作用。MK2的消除通过减轻神经炎症来阻止神经细胞死亡。在用于帕金森疾病的 1- 甲基 -4- 苯基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 (MPTP) 小鼠模型中，MK2 缺失小鼠显示出在黑质中多巴胺能神经元的减轻的退化 [Thomas et al, J Neurochem. (2008) 105, 2039–2052]。

[0009] 结果也表明，与野生型小鼠相比，胰腺炎在 MK2 基因缺失的小鼠上程度更轻，并且伴随有降低了的 TNF $\alpha$  和 IL-6 的血清水平 [Tietz et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2006) 290, G1298–1306]。最后，MK2 缺乏在小鼠身上保护大脑免受神经性的亏损和缺血性损伤 [Wang et al, J. Biol. Chem. (2002) 277, 43968–43972]。

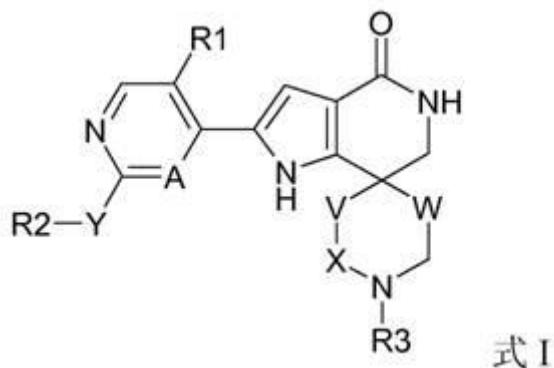
[0010] 抑制 MK2 的吡咯并吡啶化合物已在 WO2005014572 和 WO2004058762 中公开。

[0011] 显然地，需要抑制促分裂素原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2 (MK2, MAPKAPK2) 的化合物。

## 发明内容

[0012] 为了那个目的，本发明提供了吡咯并 [3, 2-c] 吡啶 -4' (1' H)- 酮衍生物。

[0013] 更具体地，本发明提供了依据式 I 的吡咯并 [3, 2-c] 吡啶 -4' (1' H)- 酮化合物或其药学可接受的盐。



[0014] 在该式中，R1 到 R9, A, V, W, X 和 Y 具有下述定义：

A 是 CH 或 N；

X 是键，-CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

Y 是键或 R2 与羰基连接的 -C(0)NH-；

V 是 -CH<sub>2</sub>-, O, C(0), -CHF-, 或 -CF<sub>2</sub>-，条件是如果 V 是 O, X 是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 和如果 V 是 C(0)，X 是 -CH<sub>2</sub>-；

W 是键或 -CH<sub>2</sub>-；

R1 是氢或 F；

R2 是 (1-12C) 杂芳基或 (6-10C) 芳基，二者任选地被独立地选自 R4 的一或多个基团取代；

R3 是氢；(3-6C) 环烷基；(1-6C) 烷基，-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR5；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR5R6；或 -C(0)CH<sub>2</sub>NR5R6；

在 R2 和 R3 中定义的 R4 到 R6 具有下述含义：

R4 选自卤素；OH；SH；腈，硝基，NH<sub>2</sub>；(3-6C) 环烷基，(3-6C) 环烷氧基，(1-6C) 烷

氧基或 (1-6C) 烷基, 所有任选地被一或多个卤素取代; 苯氧基;  $-O(CH_2)_mOR_5$ ,  $-O(CH_2)_mNR_7R_8$ ,  $-OC(0)R_7$  条件是 R7 不是氢,  $-O(1-12C)$  杂芳基),  $-S(1-6C)$  烷基);  $-S(3-6C)$  环烷基)  $-NR_7R_8$ ;  $-NR_9(CH_2)_mOR_7$ ,  $-NR_9(CH_2)_mNR_7R_8$ ; (1-6C) 烷基羰基; (3-6C) 环烷基羰基;  $-C(O)NR_7R_8$ ;  $-C(O)NR_9(CH_2)_mNR_7R_8$ ,  $-C(O)NR_9(CH_2)_mOR_7$ ,  $-C(O)OR_7$ ,  $-SO_2(1-6C)$  烷基),  $-SO_2(3-6C)$  环烷基);  $-O(1-6C)$  烷基)  $O-$ , 其中氧在两个相邻碳上连接到 (1-12C) 杂芳基或 (6-10C) 芳基环; 苯基或 (1-12C) 杂芳基;

R5 是氢 (3-6C) 环烷基; 或 (1-6C) 烷基;

R6 是氢; (3-6C) 环烷基; (1-6C) 烷基; 或 (1-6C) 烷基羰基;

最后 R4 中的 R7 到 R9 具有下述含义:

R7 是氢, (1-6C) 烷基或 (3-6C) 环烷基;

R8 是氢; (3-6C) 环烷基; (1-6C) 烷基; 或 (1-6C) 烷基羰基; 或

R7 和 R8 与它们在 NR7R8 中键合的氮一起能够形成 5-7 元含氮 (4-6C) 杂环基环, 其成员由以下构成: 一个氮和 4-6 个碳原子, 并且除了氮原子, 任选含有一个选自 N, O 或 S 的杂原子;

R9 是氢; (1-6C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 以及

$m$  是 2 或 3。

[0015] 本发明化合物有优良的溶解度和优良的抑制效果 ( $EC_{50}$ )。

[0016] 因此, 在一个实施方案中, 本发明提供了依据式 I 的化合物, 其具有改进的溶解度和更好的抑制效果 ( $pEC_{50}$ )。

## 具体实施方式

[0017] 定义中采用的术语 (1-6C) 烷基指含有 1-6 个碳原子的分枝的或未分枝的烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 叔丁基, 正戊基和正己基。优选 (1-5C) 烷基, 最优选 (1-3C) 烷基。

[0018] 术语 (1-12C) 杂芳基指含有 1-12 个碳原子和 1-4 个选自 N, O 和 S 的杂原子的芳香基团, 如苯并呋喃基, 二苯并呋喃基, 噻吩基, 异噻吩基, 噻唑基, 噻喔啉基, 噻啉基, 酮基, 吡啶基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并咪唑基, 苯并三唑基, 吲唑基, 吲哚基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻啶基, 吡嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 四唑基, 吡唑基, 噻吩基, 噻唑基, 异噁唑基, 噻二唑基, 三唑基, 吡咯基, 吡唑基或呋喃基。优选的杂原子数是一或二。优选的杂芳基基团是苯并呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 噻唑基, 噻啶基, 噻吩基, 噻啶基, 和呋喃基。最优选的是苯并呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 或噻啶基。如果可能, 该 (1-12C) 杂芳基基团可以通过碳原子或氮连接。

[0019] 术语 (1-5C) 杂芳基指含有 1-5 个碳原子和 1-4 个选自 N, O 和 S 的杂原子的芳香基团, 如噻唑基, 噻二唑基, 噻啶基, 吡嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 四唑基, 吡唑基, 噻吩基, 噻唑基, 异噁唑基, 噻二唑基, 三唑基, 吡咯基, 吡唑基或呋喃基。优选的杂原子数是一或二。优选的杂芳基基团是吡啶基, 噻唑基, 噻啶基, 噻吩基, 噻啶基, 和呋喃基。最优选的是吡啶基或噻啶基。如果可能, 该 (1-5C) 杂芳基基团可以通过碳原子或氮连接。

[0020] 术语 (4-6C) 杂环基指含氮环烷基, 其含有 4-6 个碳原子和任选的另外 1 个选自 N, O 或 S 的杂原子, 例如吡咯烷基 (pyrrolidyl) 和吗啉基 (morpholinyl)。优选是含有一个氮

杂原子的环烷基。

[0021] 术语 (6-10C) 芳基指含有 6-10 个碳原子的芳基, 例如苯基和萘基。优选苯基。

[0022] 术语 (3-6C) 环烷基羰基指环烷基羰基基团, 其中的环烷基基团含有 3-6 个具有如前定义的相同含义的碳原子。

[0023] 术语 (3-6C) 环烷基指含有 3-6 个碳原子的环烷基, 例如环丙基, 乙基环丙基, 环丁基, 甲基环丁基, 环戊基和环己基。

[0024] 术语 (1-6C) 烷氧基指含有 1-6 个碳原子的烷氧基, 烷基部分含有如之前定义的相同的含义。优选是 (1-3C) 烷氧基。

[0025] 术语 (1-6C) 烷基羰基指烷基羰基基团, 其烷基基团如上述认定的含义。

[0026] 术语卤素指氟, 氯, 溴或碘。

[0027] 术语 “被取代” 指指定原子上的一或多个氢被来自于所示基团的选择代替, 条件是在现况下没有超过指定的原子的正常的化合价, 并且取代导致了稳定的化合物。只有当这样的组合导致稳定的化合物时, 取代基和 / 或变量的组合是可允许的。“稳定的化合物” 或 “稳定的结构” 是指一个化合物是足够稳固的, 可以经受从反应混合物中的分离而达到有用的纯度和制备成为有效的治疗制剂。

[0028] 术语 “任选地被取代” 指具有指定的取代基, 基团或部分的任选的取代。

[0029] 在具有多官能基团的上述定义中, 连接点在最后一个基团上, 除非通过破折号来暗示连接点。

[0030] 术语药学可接受的盐代表那些盐, 其在医学判断的范围内适宜用于接触人和低级动物的组织而没有不当的毒性, 刺激性, 过敏反应等, 并且与合理的效益 / 风险比相称。药学可接受的盐在技术中是广为人知的。它们可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中得到, 或者分别地通过游离碱官能与适宜的无机酸例如盐酸, 磷酸, 或硫酸, 或与有机酸例如抗坏血酸, 柠檬酸, 酒石酸, 乳酸, 马来酸, 丙二酸, 富马酸, 乙醇酸, 琥珀酸, 丙酸, 乙酸, 甲磺酸等反应来得到。酸官能可以与有机或无机碱反应, 如氢氧化钠, 氢氧化钾或氢氧化锂。

[0031] 在另一个实施方案中, 本发明提供了如上述定义的依据式 I 的化合物, 其中

V 是  $-\text{CH}_2-$  或 0, 条件是如果 V 是 0, X 是  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; 并且

R4 选自卤素; OH; NH<sub>2</sub>; (3-6C) 环烷基或 (1-6C) 烷基, 二者任选地被一或多个卤素取代; (3-6C) 环烷氧基; (1-6C) 烷氧基; 苯氧基; -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; (1-6C) 烷基羰基; (3-6C) 环烷基羰基; -C(0)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; -O(1-6C) 烷基)O-, 其中氧在两个相邻碳上连接到 (1-12C) 杂芳基或 (6-10C) 芳基环; 苯基或 (1-12C) 杂芳基。

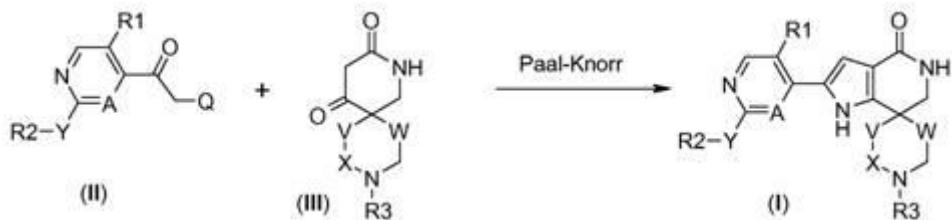
[0032] 另一方面, 本发明涉及依据式 I 的化合物, 其中 R7 和 R8 连同它们在 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> 中键合的氮一起能够形成没有另外的杂原子的 5-7 元 (4-6C) 杂环基环。

[0033] 另一方面, 本发明涉及依据式 I 的化合物, 其中 R4 选自卤素; OH; SH; 脍, 硝基, NH<sub>2</sub>; (3-6C) 环烷基或 (1-6C) 烷基, 二者任选地被一或多个卤素取代; (3-6C) 环烷氧基; (1-6C) 烷氧基; 苯氧基; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OC(0)R<sub>7</sub> 条件是 R7 不是氢, -O(1-12C) 杂芳基), -S(1-6C) 烷基); -S(3-6C) 环烷基)-; NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; -NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; (1-6C) 烷基羰基; (3-6C) 环烷基羰基; -C(0)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; -C(0)NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(0)NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>7</sub>, -C(0)OR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>(1-6C) 烷基), -SO<sub>2</sub>(3-6C) 环烷基); -O(1-6C) 烷基)O-, 其中氧在两个相邻碳上连接到 (1-12C) 杂芳基或 (6-10C) 芳基环; 苯基或 (1-12C)

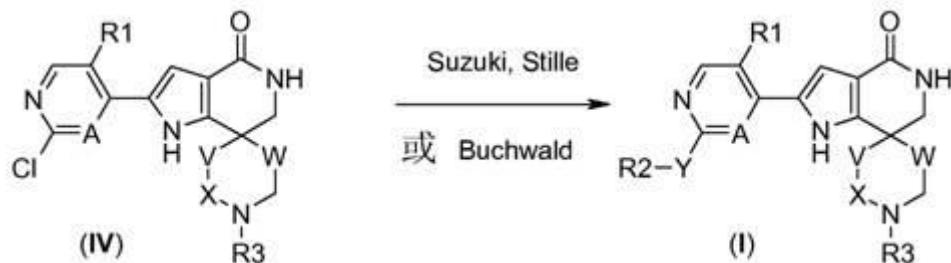
杂芳基。

- [0034] 另一方面,本发明涉及依据式 I 的化合物,其中 R7是氢或 (3-6C) 环烷基。
- [0035] 在另一个实施方案中,本发明提供了依据式 I 的化合物,其中 V 是  $-\text{CH}_2-$ 。
- [0036] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 W 是  $-\text{CH}_2-$ 。
- [0037] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 X 是  $-\text{CH}_2-$ 。
- [0038] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 R2是 (1-5C) 杂芳基,任选地被独立地选自 R4的一或多个基团取代,其中 R4选自  $-\text{NR}_7\text{R}_8;\text{NH}_2$  或 (1-6C) 烷氧基。
- [0039] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 R2是苯基,任选地被独立地选自 R4 的一或多个基团取代,其中 R4 选自于卤素 ;OH ;(3-6C) 环烷基或 (1-6C) 烷基,二者任选地被一或多个卤素取代 ;(1-6C) 烷氧基 ;苯氧基 ;(1-6C) 烷基羰基 ;(3-6C) 环烷基羰基 ; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8;-\text{O}(1-6\text{C})\text{烷基}\text{O}-$ ,其中氧在两个相邻碳上连接到 (杂) 芳基环或苯基。
- [0040] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 R3是氢 ; $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_5\text{R}_6$ , 或  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 。
- [0041] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 R3是氢。
- [0042] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 R3是甲基,并且 Y 是  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。
- [0043] 另一方面,本发明涉及式 I 的化合物,其中 Y 是键。
- [0044] 本发明还涉及那些化合物,其中在本发明的多个方面如上定义的 R1到 R9,及 V,W, X 和 Y 的所有具体定义在式 I 的吡咯并 [3, 2-c] 吡啶 -4' (1' H)- 酮化合物的定义内以任意组合出现。
- [0045] 另一方面,本发明涉及依据式 I 的化合物,其中与吡咯并 [3, 2-c] 吡啶 -4' (1' H)- 酮骨架相连的螺环基团形成 5,6 或 7 元环。这个环优选是 5 或 6 元环。
- [0046] 另一方面,本发明涉及依据式 I 的化合物,其具有至少 20mg/L 的溶解度。
- [0047] 另一方面,本发明涉及依据式 I 的化合物,其具有至少 6.5 的 pEC50。
- [0048] 另一方面,本发明涉及依据式 I 的化合物,其溶解度与 pEC50 之间有如下关系,其中溶解度 (mg/L) +20\*pEC50 至少是 180。
- [0049] 另一方面,本发明涉及依据式 I 的化合物,其具有至少 20mg/L 的溶解度,至少 6.5 的 pEC50,以及溶解度与 pEC50 之间如下的关系,其中溶解度 (mg/L) +20\*pEC50 至少是 180。
- [0050] 对于术语溶解度我们指下述:固体的溶解度定义为在特定的温度和一个大气压下与固相平衡的溶液中化合物的浓度。(Handbook of Chemistry and Physics. 95<sup>th</sup> Edition, 2004-2005)。溶解度通常以浓度表示,或者通过质量 (每 kg 溶剂的溶质的 g, 每 dL (100mL) 溶剂的 g), 摩尔浓度 (molarity), 重量摩尔浓度 (molality), 摩尔分数或浓度的其它类似描述。每一数量的溶剂能够溶解的溶质的最大平衡量是那种溶质在特定条件下在那种溶剂中的溶解度。
- [0051] 术语 pEC<sub>50</sub>指 log(EC<sub>50</sub>) 的绝对值,其中 EC<sub>50</sub>是与化合物的最大可达到的效应相比引起半峰 (50%) 效应的测试化合物的浓度。该值可以通过例如实施例 14 中描述的测定。该值可以采用软件程序如 Graphpad Prism 4.03 (GraphPad, San Diego, CA) 测定。
- [0052] 本发明的化合物,由式 I 代表,通常可以通过 (II) 和哌啶 -2, 4- 二酮衍生物 (III) 的已知的 Hantzsch 缩合反应采用醋酸铵来制备,其中 Q 是 Br, Cl, 或另一个合适的离去基团。这一步骤可以作为一锅反应 (Hantzsch) 进行,或通过两个步骤进行,其中使用合适的

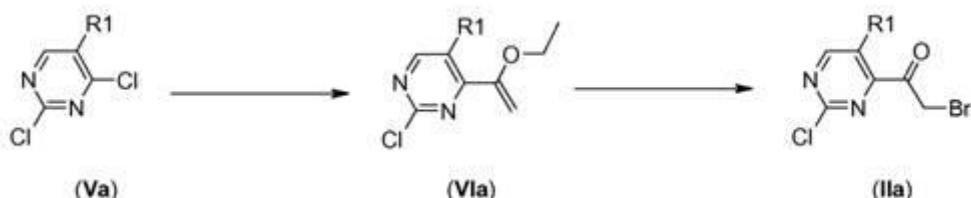
碱和溶剂例如碳酸钾和乙腈在 (III) 上 C- 烷基化, 随后与醋酸铵缩合 (Paal-Knorr)。



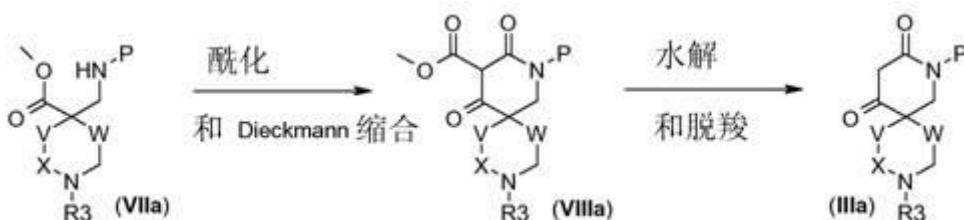
[0053] 使用一定的修饰, 在 Hantzsch 或 Paal-Knorr 缩合反应后不得不引入 R2, 通过已知的 Suzuki, Stille(当 Y 是键时) 或 Buchwald (当 Y 是  $-C(O)NH-$  时) 耦合, 利用钯催化化学和 (IV) 中的氯作为离去集团。



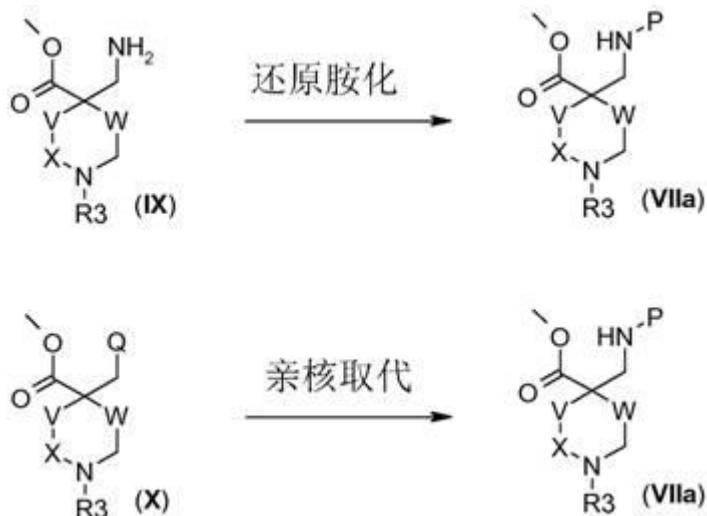
[0054] 中间体 (II) 的制备取决于 R1 和 A 基团。当 A 是 CH 时, (II) 可以如 Anderson et al [J. Med. Chem. (2007), 50, 2647–2654] 所述来制备。当 A 是 N 并且 R1 是氢或 F 时, 可以利用下面的常规合成。在第一步, 采用 (1- 乙氧基乙烯基) 三丁基锡进行二氯嘧啶衍生物 (Va) 的 Stille 耦合 [Langli et al, Tetrahedron (1996), 52, 5625–38]。生成的烯醇醚衍生物 (VIa) 可以如 Vanotti et al [J. Med. Chem. (2008), 51, 487–501] 描述的溴化为  $\alpha$  - 溴酮衍生物 (IIa)。类型 (II) 的中间体可以容易地用于 Hantzsch 或 Paal-Knorr 缩合反应。



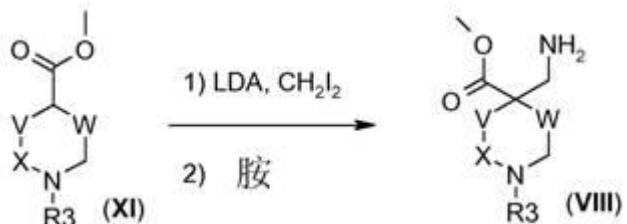
[0055] 类型 (III) 中间体通常可以通过采用 (VIIa) 和 (氯甲酰基) 乙酸酯的乙酰化以及通过 Dieckmann 缩合的环化反应至 (VIII) 来制备。随后的酯水解为羧酸和脱羧作用可以在高温在乙腈 / 水混合物中进行 [WO 2005013986]。适当的 N- 保护基 (P) 的引入可能是有益的 [Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition]。当 R3 是 Boc 并且 P 为 PMB, DMB 或 TMB 被利用时, 保护基可以在合成的任何阶段在酸性条件如 DCM 中的 TFA 或纯 TFA 下在高温被去除 [Vasse et al, Tetrahedron (2003), 59, 4911–4921]。



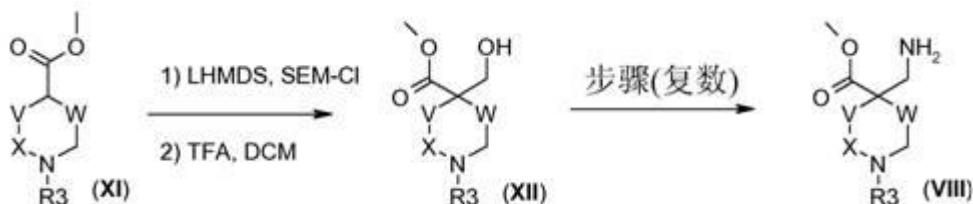
[0056] 保护基,例如 PMB, DMB 或 TMB 可以通过 MeOH 中 (IX) 和先决取代的苯甲醛和氰基硼氢化钠的还原胺化来引入。备选地, (X) 和先决苯胺在乙腈中回流下的亲核取代可以进行来产生类型 (VII) 的中间体。在这种情况下, Q 可以是碘,溴,0 甲苯磺酰基或其它适当的离去基团。



[0057] 类型 (VIII) 的中间体是商购的,或者通过二碘甲烷和适当的碱如 LDA 将甲胺基基团引入 (XI) [Lombart et al, Bioorg. Med. Chem. Letters (2007), 17, 4333–4337]。随后的亲核取代利用氨产生 (VIII)。备选地,叠氮化钠可以在第二步中用作亲核试剂,随后通过还原生成伯胺。

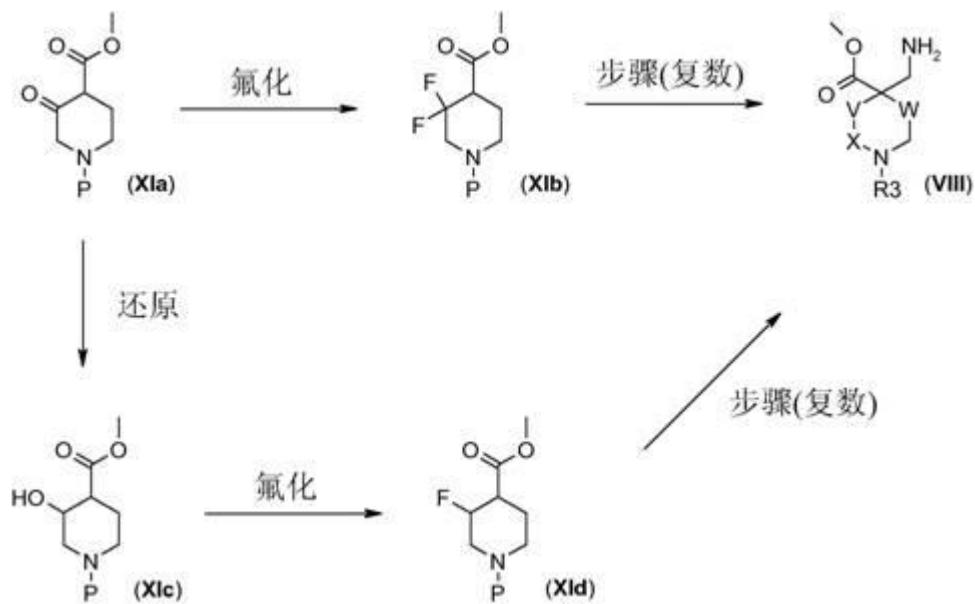


[0058] 类型 (VIII) 的中间体也可以通过甲醇衍生物 (XII) 来制备。这可以在 THF 和 SEM 氯化物中利用 LHMDS 实现 [Eichelberger et al, Tetrahedron (2002) 58, 545 – 559]。SEM 基团可以在酸性条件下如在 DCM 中的 TFA 下被去除。适当的离去集团的引入和如上所述的亲核取代将得到 (VIII)。

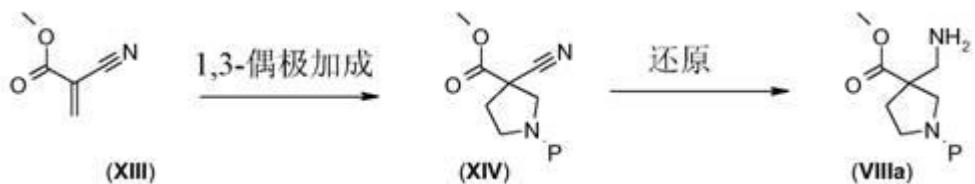


[0059] 当 V 是 CF<sub>2</sub>时,从商购的 (XIa) 开始,通过采用已知试剂例如二烷基氨基硫三氟化物 (DAST, Deoxofluor®) 直接在酮上氟化可以制备 (XIb) [Zhang et al, Bioorg. Med. Chem. Letters (2009) 19, 1101 – 1104]。V 是 CHF 的衍生物可以通过酮还原为醇 (XIc), 随后通过用上述提到的氟化试剂氟化来制备 [Bio et al, Synthesis (2008) 6,

891–896]。



[0060] 制备类型 (VIII) 的中间体的另一备选方法是对缺电子烯烃采用 1, 3- 偶极加成。吡咯烷环的构建可以通过在 TFA 和 DCM 中用 N- 保护的 1- 甲氧基 -N-(( 三甲基硅烷基 ) 甲基 ) 甲胺处理氨基丙烯酸酯 (XIII) 来得以实现 [Hosomi et al, Chem. Letters (1984) 7, 1117 – 1120]。生成的 (XIV) 的还原可以利用氢 ( 气体 ) 在 MeOH 中采用 Ra-Ni 作为催化剂来进行。



[0061] 本发明的化合物可以形成水合物或溶剂化物。本领域技术人员知道，带电的化合物当用水冻干时形成水化物，或者当在溶液里用适当的有机溶剂浓缩时形成溶剂化物。本发明的化合物包括所列化合物的前药，水合物或溶剂化物。

[0062] 在 T. Higuchi 和 V. Stella Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 中提供了前药的讨论。术语 “前药” 指一种化合物 ( 如药物前体 )，其在体内被转化生成式 (I) 的化合物或该化合物的药学可接受的盐，水合物或溶剂化物。转化可以通过多种机理发生 ( 例如通过代谢或化学的过程 )，例如，通过血液中的水解。在 T. Higuchi 和 W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了前药的用途的讨论。

[0063] 本发明的一或多种化合物可以与药学可接受的溶剂如水，乙醇等以未溶剂化和溶剂化的形式存在，本发明意图包括溶剂化和未溶剂化的形式。”溶剂化物” 指本发明化合物与一或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合包括不同程度的离子和共价键合，包括氢键

结合。在某些例子中，溶剂化物将能够分离，例如当一或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中。”溶剂化物”包含溶液相和可分离的溶剂化物。适宜的溶剂化物的非限制性的例子包括乙醇化物，甲醇化物，等。”水化物”是其中溶剂分子为水的溶剂化物。

[0064] 式 I 的化合物可以形成盐，其也在本发明的范围内。可以理解，除非另外指出，这里提及式 I 的化合物包括提及其盐。术语“盐”，如这里所用，表示与无机和 / 或有机酸形成的酸性盐，以及与无机和 / 或有机碱形成的碱性盐。另外，当式 I 的化合物同时含有碱性部分，例如，但不限于吡啶或咪唑，和酸性部分，例如，但不限于羧酸时，可以形成两性离子（“内盐”）并包括在这里所用的术语“盐”内。优选药学可接受（即，无毒的，生理上可接受的）的盐，尽管其它盐也是有用的。可以形成式 I 的化合物的盐，例如，通过使式 I 的化合物与一定量的酸或碱，例如等量，在一种介质例如盐在其中沉淀或在水性介质中反应，随后冻干。

[0065] 式 I 的化合物可以含有不对称的或手性中心，并且，因此，以不同的立体异构的形式存在。可以预期，式 I 的化合物的所有立体异构的形式和其混合物，包括外消旋混合物，构成本发明的一部分。此外，本发明包括所有几何和位置 (positional) 异构体。例如，如果式 I 的化合物包含双键或稠环，不但顺式和反式，而且混合的，都包含在本发明的范围内。

[0066] 非对映异构混合物可以通过本领域技术人员熟知的方法，例如，通过色谱和 / 或分步结晶，基于它们的物理化学差异分离为它们独自的非对映异构体。对映异构体可以被分离，通过采用适当的光学活性化合物（例如手性助剂如手性醇或 Mosher 酰氯）的反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物，分离非对映异构体并且将独立的非对映异构体转化（例如水解）为相应的纯的对映异构体。同样，一些式 I 的化合物可以是阻转异构体（例如取代的联芳基化物）并且被认为是本发明的一部分。对映异构体也可以利用手性 HPLC 柱分离。

[0067] 这也是可能的，即式 I 的化合物可以以不同互变异构的形式存在，所有这样的形式包括在本发明的范围内。同样，例如，化合物的所有酮 - 烯醇和亚胺 - 烯胺形式包括在本发明内。

[0068] 本发明化合物（包括那些化合物的盐，溶剂化物，酯和前药以及前药的盐，溶剂化物和酯）的所有立体异构体（例如，几何异构体，光学异构体等等），例如由于不同取代基上的非对称碳可以存在的那些，包括对映体的形式（即使不存在不对称碳其也可存在），旋转异构体的形式，阻转异构体，和非对映异构体的形式，是在本发明范围内预期的，位置异构体也是。本发明化合物的单独的立体异构体可以，例如，基本上没有其它异构体，或可以例如作为外消旋体或与所有其它，或其它选择的，立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有如 IUPAC 1974 Recommendations 定义的 S 或 R 构型。术语“盐”，“溶剂化物”，“酯”，“前药”等的使用意图同等地适用于本发明化合物的对映异构体，立体异构体，旋转异构体，互变异构体，位置异构体，外消旋体或前药的盐，溶剂化物，酯，前药等。

[0069] 已经发现本发明的吡咯并 [3, 2-c] 吡啶 ]-4' (1' H)- 酮化合物抑制 MK2。测定 MK2 激酶抑制的方法以及体外和体内测定生物活性的分析是众所周知的。在一个可能的分析中，将 MK2 激酶与待测试的化合物一起培养，测定在激酶途径中一个蛋白的磷酸化的抑制。

[0070] 在另一个分析中，通过利用 IMAP 分析 (Immobilized Metal Assay for Phosphochemicals-based coupled assay (基于磷化合物的耦合分析用的固定金属分析))

可以测定 MK2 激酶活性。IMAP 是基于磷酸化的肽底物的亲合捕获的均相荧光偏振 (FP) 分析。IMAP 利用荧光素标记的肽底物，该肽底物通过蛋白激酶的磷酸化与所谓的 IMAP 纳米颗粒结合，IMAP 纳米颗粒再通过三价金属络合物衍生化。这种结合引起肽的分子运动的速率的改变，并且导致对于连接到底物肽的荧光素标记，观察到 FP 值的增加。在这样的分析中，MK2 使荧光素标记的肽底物磷酸化（见例 14）。

[0071] MK2 活性也可以在单核细胞细胞系例如 THP1 细胞或在初级细胞分析中测定，例如来自于人，大鼠或小鼠的 PBMC 或全血。可以通过测定 LPS 诱导的 TNF  $\alpha$  和 IL-6 的产生或 Hsp27 和 TTP (Tristetraprolin) 的磷酸化来研究 MK2 活性的抑制。例如，用 LPS 刺激 THP1 细胞，培养 4-24 小时后收集培养介质，通过 ELISA 定量细胞因子的产生。

[0072] 体内 MK2 抑制剂的活性可以通过测量 LPS 诱导的 TNF  $\alpha$  和 IL-6 的产生来在小鼠和大鼠中研究。在一个典型的实验中，在 LPS 注射后 1.5h 和 4h 分别测定了动物血内的 TNF  $\alpha$  和 IL-6。通过 ELISA 定量 TNF  $\alpha$  和 IL-6 的水平。

[0073] 可以利用 Automated Kinetic Aqueous Solubility (AKASol, 自动运动水溶性) 法测定溶解度，其是一种基于 HPLC-UV 的方法。该方法起源于传统的饱和摇瓶溶解度法，其已适应于 96 孔微滴定板模式，允许使用 DMSO 原液。通过测定在饱和水溶液中的化合物的量来测定溶解度，通过溶解于 DMSO 的化合物的外部校准曲线来定量。溶解度 (mg/L) 在 pH7.4 在室温测定，在样品溶液中 DMSO 的最终浓度是 1%。

[0074] 另一方面，本发明涉及药物组合物，其包括如前所述的式 I 的化合物或其药学可接受的盐以及一或多种药学可接受的赋形剂和任选的其它治疗试剂。辅料必须“可接受”，在这个意义上说，是指与组合物的其它成分相兼容并且对其接受者是无害的。

[0075] 组合物包括例如适于口服，舌下，皮下，静脉内，肌内，鼻部，局部，或直肠给药的那些，等，所有以单位剂量 (unit dosage) 的形式给药。

[0076] 对于口服给药，活性成分可以以不连续单元存在，例如片剂，胶囊，散剂，颗粒，溶液，悬浮液，等。

[0077] 对于肠胃外给药，本发明药物组合物可以存在于单剂量 (unit-dose) 或多剂量 (multi-dose) 容器内，例如，预定量的注射液，例如在密封的小瓶和安瓿中，也可以在冻干条件下储藏，仅需要在使用之前添加无菌液体载体，例如水。

[0078] 与这样的药学可接受的辅料混合，如在标准文献 (Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy [20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 具体参见 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing]) 中描述的，活性剂可以被压缩为固体剂量单元，例如丸剂，片剂，或加工成为胶囊或栓剂。借助于药学可接受的液体，活性剂可以作为流体组合物应用，例如作为注射制剂，以溶液，悬浮液，乳液的形式，或作为喷雾剂，例如鼻用喷雾剂。

[0079] 为了制备固体剂量单元，考虑使用常规添加剂如填料，颜料，聚合物粘合剂等。总的来说，可以使用不干涉活性化合物的功能的任何药用可接受的添加剂。本发明的活性剂可以与其以固体组合物给药的适宜的载体包括乳糖，淀粉，纤维素衍生物等，或其混合物，以适宜的数量使用。对于肠胃外给药，可以使用水悬浮液，等渗盐溶液和无菌的可注射的溶液，其包含药学可接受的分散剂和 / 或润湿剂，如丙二醇或丁二醇。

[0080] 本发明还包括如上所述的药物组合物与适用于所述组合物的包装材料的组合，所

述包装材料包括组合物的用途的说明书，其中组合物为了如上所述的用途。

[0081] 活性成分或其药物组合物的给药的精确的剂量和方案可以随着特定的化合物，给药途径，和药物将给予的个体的年龄和状况而变化。

[0082] 总的来说，肠胃外给药比其它更依赖于吸收的给药方法需要更低的剂量。然而，人用的合适的剂量可以是每 kg 体重 0.1–1000mg，优选每 kg 体重 10–300mg。期望的剂量可以以单剂量或一天内以合适的间隔给予的多子剂量呈现。实际使用的剂量可以不同，取决于患者的要求和通过有经验的临床医师判断的所治疗的状况的严重度。

[0083] 本发明的另一方面涉及在需要其的对象，尤其人身上治疗或预防选自免疫的，自身免疫和炎性疾病，心血管疾病，传染病，骨吸收障碍，神经退行性疾病和增生性疾病的疾病的方法，其包括给予所述对象治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药用可接受的盐，溶剂化物或前药。

[0084] 如前所述，本发明化合物用作 MK2抑制剂，诱导促炎细胞因子的降低。因此，这些化合物预期对治疗或预防 MK2在其中起作用的疾病是有用的。这包括这样的疾病，其中细胞因子如 TNF  $\alpha$ ，MCP-1，IL-1，IL-6 或 IL-8 的过度产生在疾病引发和 / 或进展中起到关键的调节作用。这些疾病包括但不限于，免疫的，自身免疫和炎性疾病，心血管疾病，传染病，骨吸收障碍，神经退行性疾病和增生性疾病。特别地，本发明化合物在这些疾病的治疗中是有用的。更特别地，本发明化合物在免疫的，自身免疫和炎性疾病的治疗中是有用的。

[0085] 本发明化合物可以治疗或预防的免疫的，自身免疫和炎性疾病包括风湿性疾病（如类风湿性关节炎，银屑病性关节炎，传染性关节炎，进行性慢性关节炎，变形性关节炎，骨关节炎，创伤性关节炎，痛风关节炎，Reiter's 综合征，多软骨炎，急性滑膜炎和脊椎炎），肾小球肾炎（有或没有肾病综合症），自身免疫性血液疾病（如溶血性贫血，再生障碍性贫血，特发性血小板减少，和嗜中性白血球减少症），自身免疫胃炎，和自身免疫炎性肠病（如溃疡性结肠炎和 Crohn's 病），宿主抗移植物病，同种异体移植排斥，慢性甲状腺炎，Graves' 疾病，硬皮病，糖尿病 (I 型和 II 型)，活动性肝炎（急性和慢性），胰腺炎，原发性胆汁性肝硬化，重症肌无力，多发性硬化，系统性红斑狼疮，银屑病，特应性皮炎，接触性皮炎，湿疹，皮肤晒伤，血管炎（如 Behcet's 疾病），慢性肾功能不全，Stevens-Johnson 综合征，炎性疼痛，特发性脂肪泻，恶病质，肉状瘤病，Guillain - Barre 综合症，葡萄膜炎，结膜炎，角质结膜炎，中耳炎，牙周病，肺间质纤维化，哮喘，支气管炎，鼻炎，窦炎，尘肺病，肺功能不全综合征，肺气肿，肺纤维化，矽肺，慢性炎性肺病（例如慢性阻塞性肺病）和其它炎性的或气道阻塞性疾病。

[0086] 可以治疗或预防的心血管疾病尤其包括心肌梗塞，心肌肥大，心功能不全，局部贫血 - 再灌注障碍，血栓症，凝血酶诱导的血小板聚集，急性冠脉综合征，动脉粥样硬化和脑血管意外。

[0087] 可以治疗或预防的传染病尤其包括败血病，败血性休克，内毒素性休克，通过革兰氏阴性细菌的败血病，志贺氏菌病，脑膜炎，脑型疟，肺炎，肺结核，病毒性心肌炎，病毒性肝炎（甲型肝炎，乙型肝炎和丙型肝炎），HIV 感染，由巨细胞病毒引起的视网膜炎，流感，疱疹，与严重烧伤相关的感染的治疗，由感染引起的肌肉疼痛，继发至感染的恶病质，及家畜病毒感染如慢病毒，山羊关节炎病毒，维斯纳梅迪 (visna-maedi) 病毒，猫科的免疫缺陷病毒，牛的免疫缺陷病毒或犬免疫缺陷病毒。

[0088] 可以治疗或预防的骨吸收障碍尤其包括骨质疏松, 骨关节炎, 创伤性关节炎, 痛风性关节炎和与多发性骨髓瘤相关的骨异常。

[0089] 可以治疗或预防的神经退行性疾病尤其包括阿尔茨海默氏病, 帕金森氏病, 脑局部缺血, 和创伤性神经变性疾病。

[0090] 可以治疗或预防的增生性疾病尤其包括子宫内膜异位, 实体瘤, 急性和慢性骨髓性白血病, 卡波西肉瘤, 多发性骨髓瘤, 转移性黑素瘤及血管形成异常如眼部血管新生和婴幼儿血管瘤。

[0091] 根据本发明的化合物可被用于治疗。它们可用于治疗上述描述的异常。特别地, 它们可用于治疗类风湿性关节炎, 银屑病或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0092] 上述限定的 MK2抑制治疗可以用作单一治疗, 或可以包括, 除了本发明化合物外, 与其它试剂共同给药, 其它试剂包括但不限于炎性的和免疫调节和止痛的试剂; 或者小分子或者生物学的。

[0093] 通过以下实施例说明本发明。

## 实施例

[0094] 缩略语

Boc = 叔丁基氨基甲酸酯

DCM = 二氯甲烷

DMB = 2, 4- 二甲氧基苄基

DMF = 二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲亚砜

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

HPLC = 高效液相色谱

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 碳酸钾

LDA = 二异丙基氨基化锂

LHMDS = 六甲基二硅氮烷锂盐

MgSO<sub>4</sub> = 硫酸镁

MeOH = 甲醇

NaCl = 氯化钠

NaHCO<sub>3</sub> = 碳酸氢钠

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 硫酸钠

NH<sub>4</sub>Cl = 氯化铵

NH<sub>4</sub>OAc = 乙酸铵

NMP = N- 甲基吡咯烷酮

PMB = 4- 甲氧基苄基

SCX (-2) = 强阳离子交换

SEM 氯化物 = 三甲基硅烷基乙氧甲基氯化物

TBTU = O-( 苯并三唑 -1- 基 )-N, N, N' , N' -1, 1, 3, 3- 四甲基脲四氟硼酸盐

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氢呋喃

TMB = 2, 4, 6- 三甲氧基苄基

UPLC = 超高效液相色谱。

### [0095] 纯化

如果未另作说明,采用方法 A( 酸性程序 ) 或 B( 碱性程序 ) 表示的标准半制备 HPLC 程序得到下述描述的实施例的纯净的样品 :

方法 A:

装备有 Luna C-18 (150 x 21.2 mm, 5 μm) 柱的 Gilson 系统。使用的方法是 25 分钟的操作,其由以下构成 : 在水中的 0.3%TFA 溶液的连续流与 10-80% 或 10-100% 梯度的乙腈和水结合作为相对洗脱液(counter eluent)。

### [0096] 方法 B:

装备有 XTerra MS C-18 (10 x 50mm, 5 μm) 柱的 Waters 系统。使用的方法是 7 分钟的操作,采用 10-100% 梯度的乙腈与 5mM 的碳酸氢铵水溶液作为相对洗脱液。

### [0097] 分析 :

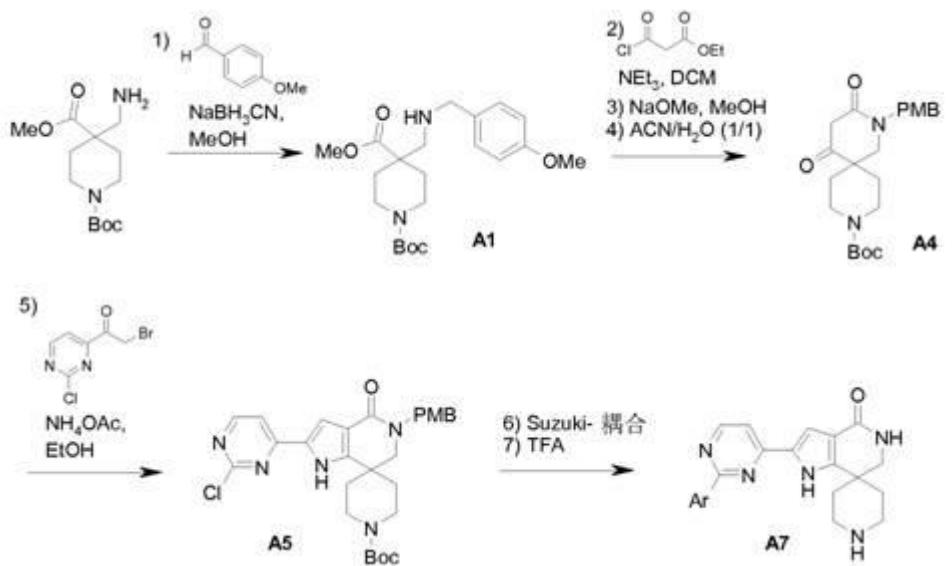
如果未另作说明,下面所有合成的中间体和实施例通过 LC-MS 采用下述标准方法分析 :

装备用 XBridge (C18, 3.5 μm, 4.6 x 20 mm) 柱的 Waters-LCMS 系统。使用的方法是 5 分钟的操作,使用水中 0-100% 梯度的乙腈和 0.05%TFA 的连续流。

### [0098] 实施例中描述的最终产品的名字使用 ChemDraw Ultra 9.0.0.7 程序 ( 版本 : 9.0.7.1009, Cambridge Soft Corp. 生成。

### [0099] 实施例 1\_1:

2'-(2-苯并呋喃-2-基) 噻啶-4-基)-5',6'-二氢螺 [ 噻啶-4,7'-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 ]-4' (1'H)-酮衍生物 (A7) 的合成



### [0100] 步骤 1:4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基) 噻啶-1,4-二羧酸 1-叔丁基 4-甲基酯 (A1)

在无水 MeOH(40mL) 中将在室温的商购的 4-(氨基甲基) 噻啶-1,4-二羧酸 1-叔丁

基 4- 甲基 酯 (10.10mmol, 2.75g) 和 4- 甲氧基苯甲醛 (15.15mmol, 2.062g) 搅拌 2 小时。添加氰基硼氢化钠 (20.19mmol, 1.269g) 后, 将反应在 45℃ 搅拌过夜。将混合物真空蒸干, 溶于 EtOAc 和饱和的碳酸氢盐水溶液 (sat. aq. bicarb.)。分离有机相后, 水相用 EtOAc 萃取。合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空蒸干。粗品通过快速色谱 (庚烷 /EtOAc :10 至 100%) 纯化, 得到 2.3g 油 (58%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 1.40 (2H, s), 1.45 (9H, s), 2.07 (2H, dt, J = 13.3 Hz, J = 3.4 Hz), 2.66 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 28.8, 31.9, 47.3, 52.3, 53.9, 55.7, 57.3, 79.8, 114.0, 129.4, 132.8, 155.2, 159.0, 176.1. MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 理论: 392, 实测: 393.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0101] 步骤 2:4-((3-乙 氧 基 -N-(4-甲 氧 基 苄 基 )-3-氧 代 丙 酰 胺 基 )甲 基 )哌 呓 -1, 4-二 羧 酸 1-叔 丁 基 4-甲 基 酯 (A2)

将 A1 (5.61mmol, 2.2g), 4- 二 甲 基 氨 基 吡 呓 (0.561mmol, 0.068g) 和 吡 呓 (16.82mmol, 1.357mL, 1.330g) 溶于无水 DCM (25mL) 中, 然后缓慢加入在 DCM (5mL) 中的 (氯 甲 酰 基 )乙 酸 乙 酯 (6.17mmol, 0.862mL, 1.031g), 将溶液在室温搅拌 2 小时。混合物倒入 1MHC1 中, 用 EtOAc 萃取 2 次。有机层用饱和 NaCl 洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过快速色谱 (庚烷 /EtOAc :10 至 80%) 纯化得到 2.6g 油, 其为目标产物 A2 和未知相关产物的混合物。

MS (ES)

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 理论: 506, 实测: 507.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0102] 步骤 3:2-(4-甲 氧 基 苄 基 )-3, 5-二 氧 代 -2, 9-二 氮 杂 螺 [5.5]十一 烷 -4, 9-二 羧 酸 9-叔 丁 基 4-甲 基 酯 (A3)

将来自步骤 2 的混合物溶于无水 MeOH (50mL), 加入甲醇钠 (25.6mmol, 1.384g), 然后将悬浮液在 60℃ 搅拌 15 小时。将反应混合物真空浓缩, 在 2NHC1 中吸收并用 DCM 萃取。有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩得到油状的目标产物 A3 (2.02g)。

MS (ES)

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 理论: 460, 实测: 461.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0103] 步骤 4:2-(4-甲 氧 基 苄 基 )-3, 5-二 氧 代 -2, 9-二 氮 杂 螺 [5.5]十一 烷 -9-羧 酸 叔 丁 酯 (A4)

将粗产物 A3 溶于乙腈 (50mL) 和水 (50mL), 在 80℃ 搅拌 4 小时。蒸发除掉乙腈, 固体过滤, 用水洗涤并吸收于 DCM。有机相用 Na<sub>2</sub>S0<sub>4</sub> 干燥并真空浓缩。得到白色固体的产物 A4 (1.57g)。总产率 (A2 至 A4) 为 70%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 1.23 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.76 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.26 (2H, s), 3.37 (2H, m), 3.39 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (d, J = 8.6 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 28.8, 30.0, 46.3, 47.1, 49.8, 51.7, 55.7, 80.2, 114.6, 128.4, 130.5, 154.9, 159.8, 166.4, 206.8. MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 理论: 402, 实测: 425.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0104] 步骤 5:2'-(2-氯嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (A5)

将 A4 (3.98mmol, 1.6g) 和 NH<sub>4</sub>OAc (11.93mmol, 0.919g) 溶于 EtOH (100mL) 中 15 分钟。然后加入 2-溴-1-(2-氯嘧啶-4-基)乙酮 (3.98mmol, 0.936g), 将混合物在室温搅拌过夜。混合物在真空蒸发。粗品溶于 EtOAc (400mL), 用 1NHC1 洗涤两次, 盐水洗涤一次。有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并真空蒸发。通过快速色谱 (庚烷 : 10-100%EtOAc) 纯化得到黄色固体 A5 (1.32g, 61%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 1.45 (9H, s), 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.64 (1H, br s). MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 理论: 537, 实测: 538.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0105] 步骤 6:2'-(2-苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (A6)

将 2'-(2-氯嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (A5) (4.5g, 8.36mmol), 2-苯并呋喃硼酸 (4.06g, 25.09mmol) 和七水合磷酸三钾 (8.49g, 25.09mmol) 溶于无水二氯杂环己烷 (105mL)。所得溶液用氮气吹扫, 随后加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) (676mg, 0.836mmol)。所得混合物再次用氮气吹扫并且在 140°C 在微波中搅拌 45 分钟。冷却至室温后, 反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤三次, 盐水洗涤一次, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物用甲苯磨碎, 得到白色固体的 2'-(2-苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (A6)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.42 (9H, s), 1.55 (2H, br d, J = 13.0 Hz), 2.08 (2H, br dt, J = 13.4 Hz), 2.65 (2H, br s), 3.56 (2H, br s), 3.74 (3H, s), 3.80 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.03 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.75 (1H, s). MS (ES) C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 理论: 619, 实测: 620.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0106] 步骤 7: 实施例 1\_1:2'-(2-苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

将 A6 (3.60g, 5.81mmol) 溶于 TFA (29.0mL)。将混合物在 140°C 在微波中搅拌 40 分钟。冷却至室温后, 真空浓缩反应混合物。粗产品通过强阳离子 (SCX) 交换用 MeOH 作为洗脱剂纯化, 随后用在 MeOH 中的 0.7NNH<sub>3</sub> 冲洗得到黄色固体的纯的游离碱 (2.22g)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.64 (2H, d, J = 12.8 Hz), 2.15 (2H, br dt, J = 13.0 Hz), 2.71 (2H, t, J = 11.9 Hz), 2.89 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.46 (2H, s), 4.12 (1H, br s), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.78 (1H, br s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 399, 实测: 400.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0107] 根据该方法制备了以下实施例:

实施例 1\_2:2'-(2'-氨基-2,5'-联嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 2-氨基嘧啶-5-基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 B) 纯化。

MS (ES) C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O 理论: 376, 实测: 377.2  
[M+H]<sup>+</sup>.

[0108] 实施例 1\_3:2'-(2-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 5-甲氧基吡啶-3-基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 B) 纯化。

MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 理论: 390, 实测: 391.2  
[M+H]<sup>+</sup>.

[0109] 实施例 1\_4:2'-(2-(2-氟苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 2-氟苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 B) 纯化。

MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O 理论: 377, 实测: 378.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0110] 实施例 1\_5:2'-(2-(3-氟苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-氟苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 B) 纯化。

MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O 理论: 377, 实测: 378.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0111] 实施例 1\_6:2'-(2-(4-乙酰基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-乙酰基苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 以 TFA 盐分离。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.91 (2H, br d, J = 14.1 Hz), 2.33 (2H, dt, J<sub>1</sub> = 14.1 Hz, J<sub>2</sub> = 3.9 Hz), 2.66 (3H, s), 3.12 (2H, q, J = 12.2 Hz), 3.53 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.37 (1H, m), 8.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.73 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.83 (1H, s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 401, 实测: 402.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0112] 实施例 1\_7:2'-(2-(苯并[d][1,3]二氧化杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3,4-亚甲基二氧化基苯硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 以 TFA 盐分离。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.91 (2H, d, J = 14.1 Hz), 2.31 (2H, br t, J = 14.1 Hz), 3.12 (2H, q, J = 12.2 Hz), 3.31 (2H, m), 6.17 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.20 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 8.3 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.71 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.74 (1H, s); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 理论: 403, 实测: 404.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0113] 实施例 1\_8:N-(5-4-(4'-氧代-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)乙酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 步骤 6 的通用流程利用 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)吡啶。在 0°C 向在 DCM (800 μL) 和吡啶 (200 μL) 中的该中间体 Suzuki 产物 (0.053mmol, 25mg) 的溶液加入乙酰氯 (0.053mmol, 3.75 μL)。在环境温度下将反应混合物搅拌过夜。在 24 小时和 36 小时之间加入额外等份的乙酰氯 (总计 4 当量), 直到反应完成。反应混合物在 EtOAc 中稀释并用水洗涤一次。有机层用盐水洗涤并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。过滤和蒸发后, 粗混合物通过硅胶上的快速柱色谱纯化, 用 DCM/MeOH 洗脱。蒸发纯的级分得到白色固体的 N-乙酰化的中间体。该中间体 (0.028mmol, 14.5mg) 在 MeOH 中用在二氧化杂环己烷 (1mL) 中的 4NHC1 进行 N-Boc 去保护。将反应混合物在环境温度搅拌 2 小时。真空蒸发得到双盐酸盐的标题化合物。

MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 理论: 417,

实测: 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0114] 实施例 1\_9:N-(5-4-(4'-氧代-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)丙酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_13 的通用流程利用丙酰氯制备, 分离为双盐酸盐。

MS (ES)

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 理论: 431, 实测: 432.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0115] 实施例 1\_10:2'-(2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-氯-4-(三氟甲基)苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, br d, J = 13.4 Hz), 2.32 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.53 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.44 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 2.0), 7.93 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.72 (1H, br s), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.89 (1H, s), 11.91 (1H, s); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 461, 实测: 461.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0116] 实施例 1\_11:2'-(2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯(dioxepin)-7-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯(dioxepin)-7-基硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.90 (2H, br d, J = 14.1 Hz), 2.17 (2H, quint, J = 5.5 Hz), 2.31 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (4H, q, J = 5.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, dd, J1 = 8.3 Hz, J2 = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.74 (br s), 11.80 (1H, s); MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 理论: 431, 实测: 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0117] 实施例 1\_12:2'-(2-(联苯-4-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 (1,1'-联苯-4-基)硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 435,  
实测: 436.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0118] 实施例 1\_13:2'-(2-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3,4-二氯苯基硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 427,  
实测: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0119] 实施例 1\_14:2'-(2-(3-异丙基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-异丙基苯硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 401,  
实测: 402.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0120] 实施例 1\_15:2'-(2-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4- 苯氧基苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 451, 实测:

452.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0121] 实施例 1\_16: 2'- (2-(3-(三氟甲氧基)苯基) 嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-(三氟甲氧基) 苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

理论: 443, 实测: 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0122] 实施例 1\_17: 2'- (2-(4-(三氟甲基)苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-三氟甲基苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 427,

实测: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0123] 实施例 1\_18: 2'- (2-(4-环己基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-环己基苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):

$\delta$  = 1.21-1.53 (6H, m), 1.69-1.95 (7H, m), 2.30 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.38 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.28 (1H, m), 8.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.71 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.76 (1H, s); MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 441, 实测: 442.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0124] 实施例 1\_19: 2'- (2-(3-叔丁基-5-甲基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-叔丁基-5-甲基苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

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

D6, 300K):  $\delta$  = 1.36 (9H, s), 1.92 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.28 (2H, dt, J1 = 13.8 Hz, J2 = 3.5 Hz), 2.44 (3H, s), 3.12 ((2H, q, J = 11.8 Hz), 3.34 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, br d, J = 5.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.75 (1H, br d, J = 11.0 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 11.83 (1H, s); MS (ES) C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 429, 实测: 430.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0125] 实施例 1\_20: 2'- (2-(4-羟基-3-甲氧基苯基) 嘙啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基

硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.90 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.29 (2H, dt, J1 = 13.8 Hz, J2 = 3.5 Hz), 3.11 (2H, q, J = 11.8 Hz), 3.32 (2H, m), 3.51 (2H, br s), 3.89 (3H, s), 7.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.72 (1H, br s), 9.56 (1H, br s), 11.75 (1H, s); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 理论: 405, 实测: 406.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0126] 实施例 1\_21:2'-(2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用喹啉-3-基硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 B) 纯化。

MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O 理论: 410, 实测: 411.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0127] 实施例 1\_22:2'-(2-(4-叔丁基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-叔丁基苯基硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 415, 实测: 416.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0128] 实施例 1\_23:2'-(2-(4-异丁基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-异丁基苯基硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 415, 实测: 416.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0129] 实施例 1\_24:2'-(2-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 萘-2-基硼酸制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 409, 实测: 410.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0130] 实施例 1\_25:2'-(2-(3,5-二氯苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3,5-二氯苯基硼酸(50%于 THF/水(9:1)中)制备,通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES)

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 427, 实测: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0131] 实施例 1\_26:2'-(2-(二苯并[b,d]呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺

[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例1\_1的通用流程利用2-(二苯并[b,d]呋喃-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备,通过半制备HPLC(方法A)纯化,分离为TFA盐。

MS (ES)  $C_{27}H_{23}N_5O_2$  理论: 449, 实测: 450.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0132] 实施例1\_27:2'-(2-(4-异丁氧基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例1\_1的通用流程利用4-异丁氧基苯基硼酸制备,通过半制备HPLC(方法A)纯化,分离为TFA盐。

MS (ES)  $C_{25}H_{29}N_5O_2$  理论: 431,  
实测: 432.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0133] 实施例1\_28:2'-(2-(苯并[b]噻吩-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例1\_1的通用流程利用(苯并[b]噻吩-2-基)硼酸制备,通过半制备HPLC(方法A)纯化,分离为TFA盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):

$\delta$  = 1.93 (2H, br d,  $J$  = 13.8 Hz), 2.33 (2H, dt,  $J_1$  = 14.2 Hz,  $J_2$  = 3.5 Hz), 3.13 (2H, m), 3.54 (2H, d,  $J$  = 2.3 Hz), 7.40-7.49 (4H, m), 7.81 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 7.96 (1H, m), 8.05 (1H, m) 8.41 (1H, m) 8.57 (1H, s), 8.74 (1H, br s), 8.77 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 11.81 (1H, s); MS (ES)  $C_{23}H_{21}N_5OS$  理论: 415, 实测: 416.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0134] 实施例1\_29:3-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例1\_1的通用流程利用3-乙酰基苯基硼酸制备,通过半制备HPLC(方法A)纯化,分离为TFA盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):  $\delta$  = 1.92 (2H, d,  $J$  = 14.2 Hz), 2.31 (2H, dt,  $J_1$  = 14.2 Hz,  $J_2$  = 3.8 Hz), 3.12 (2H, q,  $J$  = 11.9 Hz), 3.32 (2H, m), 7.42 (1H, d, 1.9 Hz), 7.48 (1H, s), 7.63 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz), 7.85 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 8.03 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.15 (1H, s), 8.36 (1H, m), 8.74 (1H, br s) 8.77 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.84 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 8.98 (1H, s), 11.81 (1H, s); MS (ES)  $C_{22}H_{22}N_6O_2$  理论: 402, 实测: 403.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0135] 实施例1\_30:2'-(2-(3-乙酰基苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例1\_1的通用流程利用3-乙酰基苯基硼酸制备,通过半制备HPLC(方法A)纯化,分离为TFA盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.30 (2H, dt, J1 = 13.8 Hz, J2 = 3.5 Hz), 3.12 (2H, q, J = 12.1 Hz), 3.53 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.32 (1H, m), 8.73 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.05 (1H, s), 11.86 (1H, s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 401, 实测: 402.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0136] 实施例 1\_31:2-氯-N-环己基-4-(4-(4'-氧代-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-氯-4-(环己基氨基甲酰)苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.15 (1H br t, J = 12.0 Hz), 1.30 (4H, m, J = 10.1 Hz), 1.59 (1H, d, J = 12.6 Hz), 1.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 1.88 (3H, m, J = 9.3 Hz), 1.94 (1H, s), 2.33 (2H, dt, J1 = 4.0 Hz, J2 = 14.2 Hz), 3.12 (2H, q, J = 11.7 Hz), 3.33 (2H, d, J = 11.9 Hz), 3.53 (2H, s), 3.75 (1H, br s), 7.43 (1H, m, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.38 (1H, br d, J = 10.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.78 (1H, br d, J = 10.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.89 (1H, s); MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 理论: 519, 实测: 519.2 [M].

[0137] 实施例 1\_32:2'-(2-(4-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 4-氯-2-氟苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.89 (2H, d, J = 14.3 Hz), 2.27 (2H, dt, J1 = 3.6 Hz, J2 = 15.0 Hz), 3.10 (2H, q, J = 10.7 Hz), 3.30 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.51 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.42 (1H, br s), 7.46 (1H, dd, J1 = 1.5 Hz, J2 = 8.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J1 = 1.5 Hz, J2 = 10.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.26 (2H, t, J = 8.7 Hz), 8.74 (1H, d, J = 10.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 5.6 Hz), 11.76 (1H, s); MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>5</sub>O 理论: 411, 实测: 412.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0138] 实施例 1\_33:2'-(2-(联苯-3-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用联苯-3-基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d, J = 13.7 Hz), 2.31 (2H, dt, J1 = 4.7 Hz, J2 = 14.1 Hz), 3.12 (2H, q, J = 12.5 Hz), 3.32 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.53 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.85 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.36 (1H, br d, J = 9.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.77 (2H, s), 8.84 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.84 (1H, s); MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 435, 实测: 436.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0139] 实施例 1\_34:2'-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.94 (2H, d, J = 14.0 Hz), 2.31 (2H, dt, J1 = 14.0 Hz, J2 = 4.0 Hz), 3.13 (2H, q, J = 11.9 Hz), 3.34 (2H, br d, J = 11.9 Hz), 3.54 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, m), 8.82 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.15 (1H, s), 12.00 (1H, s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 495, 实测: 496.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0140] 实施例 1\_35:2'-(2-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 3-(三氟甲基)苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d, J = 14.5 Hz), 2.32 (2H, dt, J1 = 3.9 Hz, J2 = 14.5 Hz), 2.98 (1H, br s), 3.13 (2H, q, J = 12.1 Hz), 3.33 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (2H, s), 7.81 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.40 (1H, br d, J = 10.6 Hz), 8.76 (1H, br d, J = 10.2 Hz), 8.85 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 11.88 (1H, s); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 427, 实测: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0141] 实施例 1\_36:N-环己基-4-(4-(4'-氧代-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 N-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 理论: 484, 实测: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0142] 实施例 2\_1:

2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-1-甲基-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物的合成



[0143] 实施例 2\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-1-甲基-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

将实施例 1\_1(76.9mg, 0.193mmol) 悬浮于乙腈 (6mL) 中。在悬浮液中加入甲醛 (37%, 0.101mL, 1.348mmol), 氰基硼氢化钠 (36.3mg, 0.578mmol) 和几滴乙酸, 将混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物引入 SCX 柱, 用 MeOH 冲洗。用在 MeOH 中的 0.7M NH<sub>3</sub> 将产物从柱子洗脱。产物真空浓缩后, 残余物通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.99 (2H, d, J = 14.0 Hz), 2.45 (2H, dt, J1 = 3.3 Hz, J2 = 14.2 Hz), 2.87 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.20 (2H, q, J = 13.0 Hz), 3.46 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.57 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.66 (1H, br s), 11.76 (1H, s); MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 413, 实测: 414.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0144] 按照该方法制备下列实施例:

实施例 2\_2:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-1-乙基-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 2\_1 的通用流程利用乙醛制备, 通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.00 (2H, d, J = 14.5 Hz), 3.13 (2H, q, J = 12.9 Hz), 3.20 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 3.5 Hz), 3.57 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.46 (1H, dt, J1 = 1.1 Hz, J2 = 7.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.75 (2H, t, J = 9.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.61 (1H, br s), 11.68 (1H, s); MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 427, 实测: 428.0 [M+H]<sup>+</sup>.

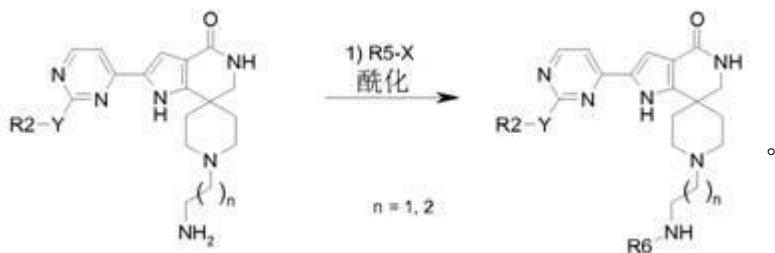
[0145] 实施例 2\_3:1-(2-氨基乙基)-2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 2\_1 的通用流程利用 (2- 氧代 - 乙基 ) 氨基甲酸叔丁基酯制备。粗产物用 DCM 和 TFA 的 1:1 的混合物溶解并在室温搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物, 通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 2.02 (2H, br d, J = 12.5 Hz), 2.59 (2H, br s), 2.73 (1H, s), 2.89 (1H, s), 3.37 (2H, br s), 3.59 (4H, br s), 7.36 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, br s), 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.08 (3H, br s), 8.19 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.57 (1H, s); MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 理论: 442, 实测: 443.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0146] 实施例 3\_1:

N-(2-(2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-1-基)乙基)乙酰胺衍生物的合成



[0147] 实 施 例 3\_1:N-(2-(2'-(2-(苯 并 呋 喹 -2-基 ) 嘧 啶 -4-基 ) -4' -氧 代 -1' , 4' , 5' , 6' -四 氢 螺 [ 哌 啶 -4, 7' -吡 咯 并 [3, 2-c] 吡 啶 ] -1-基 ) 乙 基 ) 乙 酰 胺

将实施例 2\_3(19.5mg, 0.025mmol) 悬浮于 DCM(2mL) 中。向混合物中加入乙酰氯(2.6 μL, 0.037mmol) 和三乙基胺(8.6 μL, 0.062mmol) 并在室温搅拌过夜。用几滴水将反应猝灭并真空浓缩得到粗产物。粗产物用 MeOH 溶解, 引入 SCX 柱, 随后用 MeOH 冲洗。用在 MeOH 中的 0.7M NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱。真空浓缩产物后, 残余物通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

理论: 484, 实测: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0148] 按照该方法制备下列实施例 :

实施例 3\_2:N-(3-(2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-1-基)丙基)乙酰胺

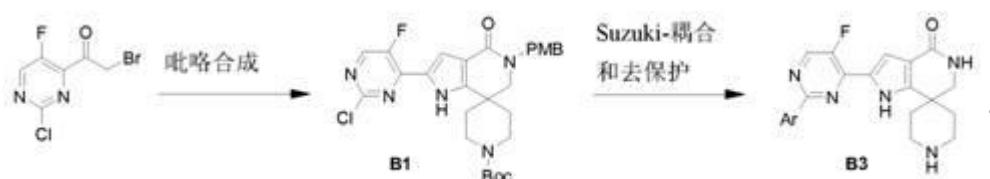
将实施例 1\_1(85.5mg, 0.136mmol) 溶于乙腈(5mL) 和水(2mL) 的混合物。向溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(37.7mg, 0.273mmol) 和 3-(Boc-氨基)丙基溴化物(64.9mg, 0.273mmol) 并在 90°C 搅拌过夜。反应混合物冷却至室温, 引入 SCX 柱, 随后用 MeOH 冲洗。用在 MeOH 中的 0.7M NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱。产物真空浓缩后, 残余物通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化得到 1-(3-氨基丙基)-2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮的 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 2.03 (4H, d, J = 13.0), 2.62 (2H, dt, J1 = 3.1 Hz, J2 = 14.9 Hz), 2.94 (2H, m), 3.13-3.17 (4H, m), 3.53 (2H, d), 3.58 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.91 (3H, br s), 8.20 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 10.10 (1H, br s), 11.62 (1H, s); MS (ES) C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 理论: 456, 实测: 457.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0149] 按照报道的用于实施例 3\_1 的通用流程利用乙酰氯使中间体胺乙酰化。粗产物通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.86 (5H, m), 1.99 (2H, d, J = 14.1 Hz), 3.05-3.22 (6H, m), 3.26-3.47 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.57 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 (1H, dt, J1 = 1.1 Hz, J2 = 8.1 Hz), 7.52 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.08 (1H, s), 8.12 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.61 (1H, br s), 11.77 (1H; MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 理论: 498, 实测: 499.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0150] 实施例 4\_1: 2'--(2-(苯并呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮衍生物 (B3) 的合成



[0151] 步骤 1: 2'--(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (B1)

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 2-溴-1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)乙酮制备。通过半制备 HPLC (20-95%; 乙腈, 水, TFA; 60分钟) 进行纯化。收集级分, 浓缩至小体积并用 NaHCO<sub>3</sub>水溶液猝灭。混合物用 EtOAc 萃取两次。合并有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干得到标题化合物 (200mg, 23%)。

MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 理论: 555, 实测: 556.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0152] 实施例 4\_1: 2'--(2-(苯并呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照实施例 1\_1 步骤 6 和 7 报道的通用流程利用 B1 制备。粗品通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐: 在水和 TFA 中的 0-60% 乙腈得到 (5mg, 35%)。

MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 417, 实测: 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0153] 按照之前的方法制备下列实施例:

实施例 4\_2: 2'--(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮

标题化合物按照实施例 4\_1 报道的通用流程利用 (苯并[d][1,3]二氧杂环戊

烯-5-基)硼酸制备。粗品通过半制备 HPLC(方法 A)纯化,分离为 TFA 盐。

MS (ES)  $C_{22}H_{20}FN_5O_3$

理论: 421, 实测: 422.1  $[M+H]^+$ .

[0154] 实施例 4\_3:2'-(5-氟-2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 4\_1 的通用流程利用喹啉-3-基硼酸制备。通过半制备 HPLC(方法 A)纯化,分离为 TFA 盐。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):  $\delta$  = 1.95 (2H, br d,  $J$  = 14.2 Hz), 2.39 (4H, m), 2.50 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.34 (2H, br d,  $J$  = 13.9 Hz), 3.57 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J$ 1 = 7.6 Hz,  $J$ 2 = 15.0 Hz), 7.88 (1H, dd,  $J$ 1 = 7.6 Hz,  $J$ 2 = 15.4 Hz) 8.12 (2H, br d,  $J$  = 8.5 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 9.01 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.10 (1H, s,  $J$  = 2.1 Hz), 12.01 (1H, s); MS (ES)  $C_{24}H_{21}FN_6O$  理论: 428, 实测: 429.2  $[M+H]^+$ .

[0155] 实施例 4\_4:4-(5-氟-4-(4'-氧代-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例 4\_1 的通用流程利用 4-(甲基氨基甲酰)苯基硼酸制备。粗品通过硅胶上的快速色谱纯化,用 DCM:MeOH 100:0 至 80:20 洗脱,随后通过 SCX-2 柱用 MeOH: 氨 100:0 至 99:1 洗脱。

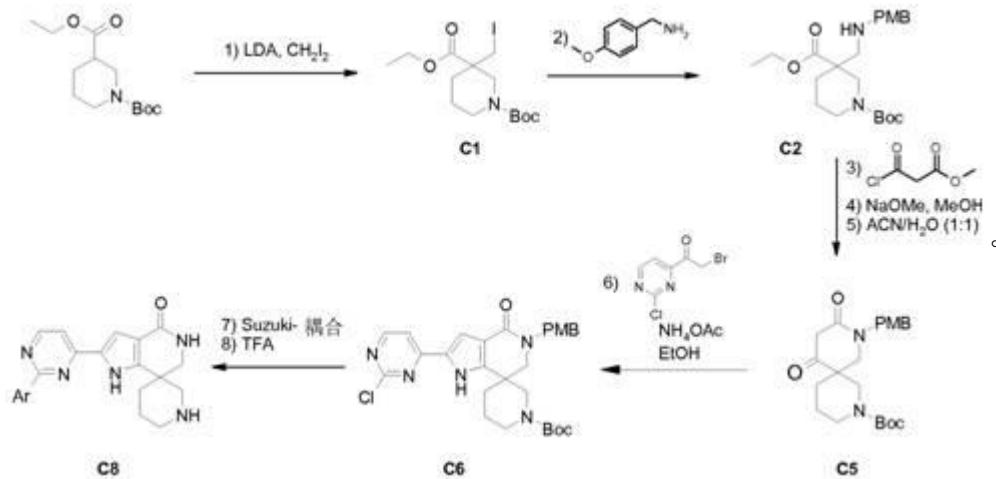
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):  $\delta$  1.63 (2H, br d,  $J$  = 13.3 Hz), 2.25 (2H, dt,  $J$ 1 = 13.3 Hz,  $J$ 2 = 4.1 Hz), 2.73 (2H, t,  $J$  = 12.0 Hz), 2.83 (3H, d,  $J$  = 4.1 Hz), 2.91 (2H, br d, 12.0 Hz), 3.17 (1H, d,  $J$  = 4.1 Hz), 3.47 (2H, d,  $J$  = 2.1), 7.16 (1H, d,  $J$  = 4.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.99 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 8.58 (1H, q,  $J$  = 5.0 Hz), 8.70 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 8.88 (1H, d, 3.3 Hz), 11.90 (1H, s); MS (ES)  $C_{23}H_{23}FN_6O_2$  理论: 434, 实测: 435.1  $[M+H]^+$ .

[0156] 实施例 4\_5:2'-(2-(4-氯-2-氟苯基)-5-氟嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照实施例 4\_1 报道的通用流程利用 4-氯-2-氟苯基硼酸制备。粗品通过半制备 HPLC(方法 A)纯化,分离为 TFA 盐。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):  $\delta$  = 1.89 (2H, br d,  $J$  = 14.2 Hz), 2.32 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.53 (2H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.48 (2H, br m), 7.65 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 8.21 (1H, br s), 8.27 (1H, dd,  $J$ 1 = 8.5 Hz,  $J$ 2 = 16.9 Hz), 8.74 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 11.86 (1H, s); MS (ES)  $C_{21}H_{18}ClF_2N_5O$  理论: 429, 实测: 430.2  $[M+H]^+$ .

[0157] 实施例 5\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物(C8)的合成



**[0158] 步骤 1:3-(碘甲基)哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-乙基酯 (C1)**

将在 THF (15mL) 中的异丙基胺 (14.6mmol, 2.05mL) 溶液冷却至 -78°C。逐滴加入 N-丁基锂 (1.6M 于己烷中) (16mmol, 10mL) 并在 0°C 将溶液搅拌 30 分钟。冷却至 -78°C 后，加入在 20mLTHF 中的哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-乙基 酯 (14.6mmol, 3.75g) 溶液并在 -78°C 将溶液搅拌 3 小时。加入在 THF (10mL) 中的二碘甲烷 (16mmol, 1.3mL) 溶液并在室温将溶液搅拌两天。通过加水将反应猝灭，用 EtOAc 萃取两次。有机层用盐水洗涤， $MgS_4$  干燥，过滤并真空浓缩。粗品通过快速色谱 (庚烷 /EtOAc :10-50%) 纯化得到标题化合物 (C1) (4.5g, 74%)。

MS (ES)

$C_{14}H_{24}INO_4$  理论: 397, 实测: 420.1  $[M+Na]^+$ .

**[0159] 步骤 2:3-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-乙基酯 (C2)**

将 3-(碘甲基)哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-乙基 酯 (C1) (4.13mmol, 1.64g) 溶于 THF (5mL)，加入 (4-甲氧基苯基) 甲胺 (6.19mmol, 0.81mL) 和碳酸铯 (6.19mmol, 2.02g)，在 145°C 在微波中将混合物加热 8 小时。混合物用 PE 过滤器过滤并真空浓缩。粗品通过快速色谱 (庚烷 /EtOAc :0-45%) 纯化得到标题化合物 (C2) (340mg, 20%)。

$^1H$

NMR (400MHz, DMSO, 300K):  $\delta$  = 1.23 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.64 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 2.77 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 3.21 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz).

**[0160] 步骤 3:3-((3-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-3-氧代丙酰胺基)甲基)哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-乙基酯 (C3)**

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1，步骤 2 的通用流程制备，采用 8-(4-甲氧基苄基)-9-氧代-2,8-二氮杂螺 [5.5] 十一烷-2-羧酸叔丁酯 (C2)。粗品通过快速柱色谱 (庚烷 /EtOAc (1:1)) 纯化得到标题化合物 (C3) (1.7g, 100%)。

MS (ES)  $C_{26}H_{38}N_2O_8$  理论: 506, 实测: 507.3  $[M+H]^+$ .

[0161] 步骤 4:8-(4-甲氧基苄基)-9,11-二氧代-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2,10-二羧酸 2-叔丁基 10-甲基酯 (C4)

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1, 步骤 3 的通用流程制备, 采用 3-((3-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-3-氧代丙酰胺基)甲基) 味啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-乙基酯 (C3)。粗产物 (C4) 依原样用于下一步反应。

MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 理论: 460, 实测: 483.3

[M+Na]<sup>+</sup>

[0162] 步骤 5:8-(4-甲氧基苄基)-9,11-二氧代-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯 (C5)

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1, 步骤 4 的通用流程制备, 采用 8-(4-甲氧基苄基)-9,11-二氧代-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2,10-二羧酸 2-叔丁基 10-甲基 酯 (C4)。粗品通过快速色谱(庚烷/EtOAc:20-60%)纯化得到 C5。

MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

理论: 402, 实测: 425.2 [M+Na]<sup>+</sup>

[0163] 步骤 6:2'-(2-氯嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧代-1',4',5',6'-四氢螺[味啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (C6)

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1, 步骤 5 的通用流程制备, 采用 8-(4-甲氧基苄基)-9,11-二氧代-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯 (C5)。粗品通过快速柱色谱(庚烷:EtOAc 为 100:0 至 0:100)纯化得到标题化合物 (C6) (403mg, 60%)。

MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 理论: 537, 实测: 538.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0164] 实施例 5\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[味啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 步骤 6 和 7 制备的通用流程利用 C6 制备。粗品通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ 1.74 (1H, m), 1.89 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 2.28 (1H, m), 2.84 (br q, J = 11.6 Hz), 3.37 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.63 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 12.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (2H, m), 7.74 (1H, d, 8.3 Hz), 7.84 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.52 (1H, m), 8.81 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.14 (1H, br d, 10.9 Hz), 11.9 (1H, s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 399, 实测: 400.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0165] 按照之前的方法制备下列实施例:

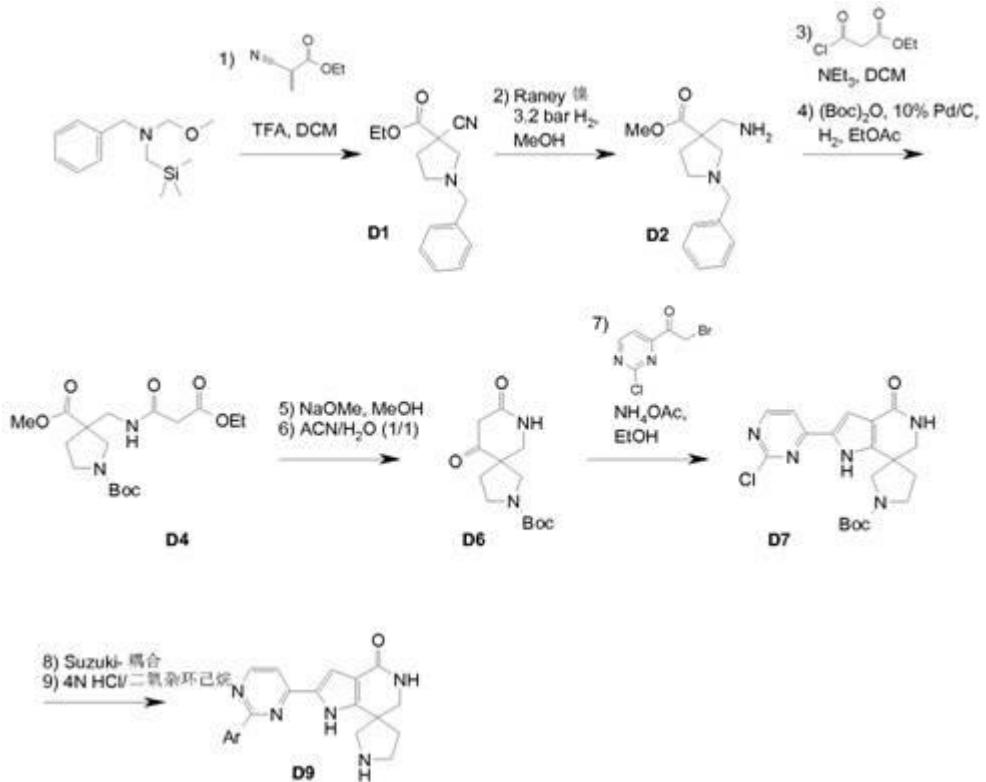
实施例 5\_2:2'-(2-(苯并[d][1,3]二氧化杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[味啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 5\_1 制备的通用流程利用苯并[d][1,3]二氧化杂环戊烯-5-基硼酸制备。粗品通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS

(ES) C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 理论: 403, 实测: 404.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0166] 实施例 6\_1:2'--(2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[吡咯烷-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4' (1'H)-酮衍生物 (D9) 的合成



[0167] 步骤 1:1-苄基-3-氰基吡咯烷-3-羧酸乙酯 (D1)

在氮气气氛下向 DCM(100mL) 中的 2-氰基丙烯酸乙酯 (17.58mmol, 2.20g) 溶液中加入 TFA (4.31mmol, 0.49g)。随后, 逐滴加入在 DCM(50mL) 中的 N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基硅烷基)甲基) 甲胺 (21.49mmol, 5.10g) 溶液, 同时用冰浴冷却以保持反应温度为室温 (放热反应)。在室温将反应混合物搅拌过夜。然后用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100mL) 洗涤混合物。水相用 DCM(100mL) 萃取。合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并真空蒸发。粗产物通过快速硅胶色谱 (100% 庚烷至 50%EtOAc) 纯化得到 4.27g 无色油 (94%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.44 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.17 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.69 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.29 (5H, m).

[0168] 步骤 2:3-(氨基甲基)-1-苄基吡咯烷-3-羧酸甲酯 (D2)

将在水 (5.84mmol, 1.00g) 中的 50%Raney 镍悬浮于 MeOH 中并滗析。重复该步骤一次。最后, 向在 MeOH(10mL) 中的 D1 (2.05mmol, 0.53g) 溶液添加以甲醇中悬浮液的形式存在的 Raney 镍。在室温在 Parr 装置 (3.2bar 氢气) 中将反应混合物震摇两小时。滤掉 Raney 镍。浓缩滤液并与二氯杂环己烷共蒸发得到 0.48g 的无色油, 根据 <sup>1</sup>H-NMR, 其为目标产物与它的相应的乙酯类似物的混合物。

[0169] 步骤 3:1-苄基-3-((3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)甲基)吡咯烷-3-羧酸甲酯 (D3)

将在 DCM(60mL) 中的 D2 (22.15mmol, 5.50g) 和三乙胺 (71.80mmol, 7.26g) 溶液冷却至

0°C。然后,逐滴加入在 DCM(40mL) 中的 3-氯-3-氧代丙酸乙酯 (32.60mmol, 4.91g) 溶液。允许混合物达到室温 21 小时。在 0°C 加入另外的三乙胺 (22.15mmol, 2.24g) 和 3-氯-3-氧代丙酸乙酯 (11.08mmol, 1.67g), 允许混合物达到室温另外 60 分钟以促使反应完成。用水 (80mL) 洗涤反应混合物。水相用 DCM(65mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (80mL) 洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥并真空蒸发。粗产物通过快速硅胶色谱 (100%DCM 至 10%MeOH) 纯化得到 9.58g 黄色油, 根据 <sup>1</sup>H-NMR, 其为目标产物与它的相应的二乙基酯类似物的混合物。

[0170] 步骤 4:3-((3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-甲基酯

将 D3 (14.43mmol, 5.23g) 和重碳酸二叔丁酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (17.32mmol, 3.78g) 溶于 EtOAc (180mL)。然后加入活性碳 (0.909mmol, 1.077g) 上的 10% 钡, 通过向混合物鼓入氢气在室温进行氢化 21 小时。过滤混合物并真空蒸发。粗产物通过快速硅胶色谱 (庚烷 /EtOAc 9/1 至 100%EtOAc) 纯化得到 3.02g 黄色油, 根据 <sup>1</sup>H-NMR, 其为目标产物与它的相应的二乙基酯类似物的混合物。

MS (ES) C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 理论: 372, 实测: 373.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0171] 步骤 5:8, 10-二氧化-2,7-二氮杂螺 [4.5]癸烷-2,9-二羧酸 2-叔丁基 9-甲基酯 (D5)

用钠 (31.60mmol, 0.73g) 和 MeOH (8.45mL) 制备甲醇钠的新鲜溶液。逐滴加入在 MeOH (4.48mL) 中的 D4 (4.10mmol, 1.53g) 溶液。在 65°C 将反应混合物搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温。加入 THF, 用 3% 柠檬酸溶液将混合物调至 pH7。随后, 用 NaCl 饱和水相。两层分离后, 水相再次用 THF 萃取。合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并真空蒸发。粗产物通过快速硅胶色谱 (100%DCM 至 10%MeOH) 纯化得到 0.62g 黄色油 (46%)。

MS (ES) C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 理论:  
326, 实测: 327.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0172] 步骤 6:8, 10-二氧化-2,7-二氮杂螺 [4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯

将在 40mL 乙腈 / 水 (1/1) 中的 D5 (1.90mmol, 0.62g) 溶液回流 5 小时。真空蒸发反应混合物。粗产物通过快速硅胶色谱 (DCM/MeOH=95/5) 纯化得到 0.34g 黄色油 (66%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 1.46 (9H, s), 1.88 (1H, m),  
2.26 (1H, m), 3.50 (8H, m), 6.70 (1H, br d, 34.8 Hz); MS (ES) C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 理论:  
268, 实测: 269.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0173] 步骤 7:2'-(2-氯嘧啶-4-基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺 [吡咯烷-3,7'-吡咯并 [3,2-c] 吡啶]-1-羧酸叔丁酯

将在 EtOH (20mL) 中的 2-溴-1-(2-氯嘧啶-4-基)乙酮 (1.04mmol, 0.24g), D6 (1.04mmol, 0.28g) 和醋酸铵 (4.15mmol, 0.32g) 溶液在室温搅拌 1 小时。浓缩反应混合物。残余物吸收于水 (20mL) 并用 5% 碳酸氢钠水溶液调至 pH7。滤除沉淀并通过快速硅胶色谱 (100%DCM 至 10%MeOH) 纯化得到 0.11g 黄色固体 (26%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ = 1.49 (9H, s), 2.28 (2H, m), 3.55 (6H, m), 5.70 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.84 (1H, br s); MS (ES) C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 理论: 403, 实测: 404.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0174] 步骤 8 和 9: 实施例 6\_1: 2'-(2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

将喹啉-3-基硼酸 (53.2 μmol, 9.2mg), D7 (53.2 μmol, 21.5mg), 2N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (106 μL), 甲苯 (837 μL) 和 EtOH (209 μL) 的混合物用氮气吹扫。然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (2.7 μmol; 3.1mg)。在 140°C 在微波中将反应混合物搅拌 15 分钟。用水 (1mL) 洗涤混合物。向水相中加入盐水 (1mL), 然后用 EtOAc (2 × 2mL) 萃取。浓缩合并的有机相。在室温用在二氧杂环己烷 (2mL) 中的 4N HCl 处理残余物 30 分钟。离心混合物并滗析。随后, 将残余物悬浮于二乙基醚中, 离心并滗析另外两次。残余物在真空干燥并通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 其得到 10.1mg 的 TFA 盐形式的目标产物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 2.21 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.50 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.73 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 5.4 Hz); 8.14 (1H, br d, J = 8.6 Hz), 8.23 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 8.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.10 (1H, br s), 9.25 (1H, br s), 9.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.08 (1H, d, 2.1 Hz), 12.02 (1H, br s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O 理论: 396, 实测: 397.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0175] 按照之前的方法制备下列实施例:

实施例 6\_2: 2'-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 6\_1 的通用流程利用苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基硼酸制备, 通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化。以 TFA 盐的形式得到产物。

MS (ES)  
C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 理论: 389, 实测: 390.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0176] 实施例 6\_3: 2'-(2-p-甲苯基嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 6\_1 的通用流程利用 p- 甲苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化。以 TFA 盐的形式得到产物。

MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O 理论:  
359, 实测: 360.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0177] 实施例 6\_4: 2'-(2-(3-氟苯基)嘧啶-4-基)-5', 6'-二氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 6\_1 的通用流程利用 3- 氟苯基硼酸制备, 通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化。以 TFA 盐的形式得到产物。

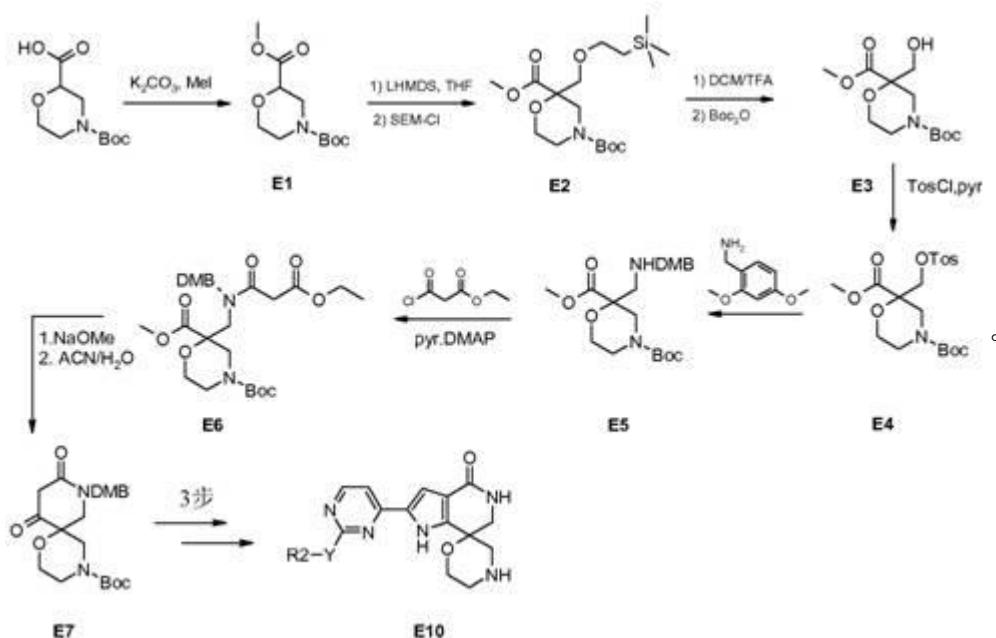
MS (ES) C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O理论: 363, 实测: 364.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0178] 实施例 6\_5:2'--(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[吡咯烷-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 6\_1 制备的通用流程利用苯并呋喃-2-基硼酸制备, 除了在步骤 7 中使用 2-溴-1-(2-氯吡啶-4-基)乙酮。粗物质通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>理论: 384, 实测: 385.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0179] 实施例 7\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[吗啉-2,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物 (E10) 的合成



[0180] 步骤 1: 吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (E1)

将吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基 酯 (5g, 21.62mmol) 溶于 DMF (60mL), 加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.10g, 64.9mmol) 和碘甲烷 (4.98mL, 80mmol) 并在 60°C 将悬浮液搅拌 15 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入到饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 中并用 EtOAc 萃取。有机层用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 和盐水洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶短柱 (庚烷 : EtOAc 100:0 至 50:50) 纯化得到白色固体的吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (5.09g, 96%)。

MS (ES) C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> 理论: 245,实测: 268.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0181] 步骤 2:2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (E2)

将 E1 (5.0g, 20.39mmol) 溶于 THF (45mL) 并冷却至 -78°C。在 30 分钟内加入 LiHMDS (1M 于庚烷 / 乙基苯中) (40.8mL, 40.8mmol) 并在 -78°C 将溶液搅拌 35 分钟。加入 (2-(氯甲基)乙基) 三甲基硅烷 (10.02mL, 56.5mmol), 允许反应混合物升温至室温过夜。用饱和

的 NH<sub>4</sub>Cl 将反应混合物猝灭并用 EtOAc 萃取两次。有机层用盐水洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过快速柱色谱 (庚烷 :EtOAc = 100:0 至 70:30) 纯化得到标题化合物 (6.09g, 80%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ 0.00 (3H, s), 0.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (9H, s), 3.02 (2H, d, J = 13.3 Hz), 3.55 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.83 (3H, m), 4.34 (1H, d, J = 13.3 Hz). MS (ES) C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>Si 理论: 375, 实测: 398.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0182] 步骤 3:2-(羟甲基)吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (E3)

将 E2 (6.09g, 16.22mmol) 溶于 DCM (100mL), 加入 TFA (26.5mL, 357mmol) 并且在室温将溶液搅拌 3 天。浓缩反应混合物, 将残余物溶于 DCM (100mL)。加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (15mL, 86mmol) 和重碳酸二叔丁酯 (10.62g, 48.7mmol), 在室温将溶液搅拌 2 小时。加入水, 混合物用 DCM 萃取两次。有机层用盐水洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过快速柱色谱从甲苯 :丙酮 100:0 至 50:50 纯化得到标题化合物 (3.22g, 72%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ 1.46 (9H, s), 2.24 (1H, m), 3.05 (2H, m), 3.64-4.14 (7H, m), 4.32 (1H, d, J = 13.7 Hz); MS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> 理论: 275, 实测: 298.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0183] 步骤 4:2-(甲苯磺酰基氧基甲基)吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (E4)

将 E3 (3.2g, 11.62mmol) 溶于吡啶 (75mL), 在约 10 分钟内分四次加入对甲苯磺酰氯 (2.66g, 13.95mmol) 并且在室温将溶液搅拌 15 小时。将反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取两次。有机层用 1N HCl 和盐水洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过快速柱色谱 (庚烷 :EtOAc 100:0 至 40:60) 纯化得到标题化合物 (4.0g, 80%)。

MS (ES) C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>S 理论: 429, 实测: 452.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0184] 步骤 5:2-((2,4-二甲氧基苄基氨基)甲基)吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (E5)

将 E4 (365mg, 0.850mmol) 溶于乙腈 (10mL), 加入 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (700 μL, 4.66mmol) 并且在回流温度将溶液搅拌 15 小时。真空浓缩反应混合物, 用水 /EtOAc 萃取并用水洗涤两次。有机层用盐水洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过快速柱色谱从甲苯 :EtOAc 100:0 至 20:80 纯化得到标题化合物 (115mg, 32%)。

MS (ES) C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 理论: 424, 实测: 425.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0185] 步骤 6:2-((N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)甲基)吗啉-2,4-二羧酸 4-叔丁基 2-甲基酯 (E6)

标题化合物按照用于制备实施例 1\_1 步骤 2 的通用流程利用 E5 制备。粗品通过快速柱色谱 (甲苯 :EtOAc 100:0 至 50:50) 纯化得到标题化合物 (1.72g, 92%)。

MS (ES) C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> 理论: 538, 实测: 561.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0186] 步骤 7:8-(2,4-二甲氧基苄基)-9,11-二氧代-1-氧杂-4,8-二氮杂螺 [5.5]十一烷-4-羧酸叔丁酯 (E7)

标题化合物按照报道的用于制备实施例 1\_1 步骤 3 和 4 的通用流程利用 E6 制备。粗品通过快速柱色谱 (甲苯 :EtOAc 100:0 至 0:100) 纯化得到标题化合物 (722mg, 66%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ 1.46 (9H, s), 3.04-3.36 (4H, m), 3.41-3.67 (4H, m), 3.80 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ 28.71, 44.85, 45.75, 46.34, 50.42, 55.80, 62.97, 81.10, 98.92, 104.9, 116.9, 131.8, 157.0, 159.0, 161.1, 165.9, 201.9. MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 理论: 434, 实测: 435.1 [M+H]<sup>+</sup>. 精确质量 [M+H]<sup>+</sup> = 435.2116.

[0187] 步骤 8:2'-(2-氯嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[吗啉-2,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4-羧酸叔丁酯 (E8)

标题化合物按照报道的用于制备实施例 1\_1 步骤 5 的通用流程利用 E7 制备。粗品通过快速柱色谱 (甲苯 : EtOAc 100:0 至 20:80) 纯化得到标题化合物 (160mg, 16%)。

MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 理论: 569, 实测: 570.2 [M+H]<sup>+</sup>.

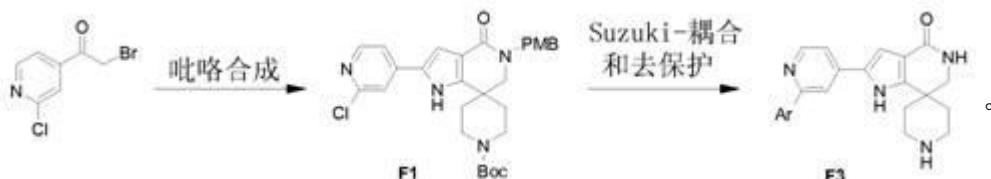
[0188] 实施例 7\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[吗啉-2,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 的通用流程利用 E8 和 2-苯并呋喃硼酸制备。粗品通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

理论: 401, 实测: 402.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0189] 实施例 8\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物 (F3) 的合成



[0190] 步骤 1:2'-(2-氯吡啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (F1)

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 步骤 5 的通用流程利用 2-溴-1-(2-氯吡啶-4-基)乙酮制备。粗品通过快速柱色谱 (庚烷 : EtOAc = 90:10 至 0:100) 纯化得到标题化合物 (2.08g, 52%)。少量样品进一步通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化。目标级分吸收于饱和 NaHCO<sub>3</sub> 并用 EtOAc 萃取得到分析样品。

#### <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ 1.40 (9H, s), 1.52 (2H, br d, J = 13.7 Hz), 1.89 (2H, m), 2.62 (2H, br s), 3.52 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (2H, br s), 4.54 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.29 (2H, d, 8.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 5.4, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.57 (1H, s). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-D6, 300K): δ 28.47, 31.73, 34.38, 48.13, 51.42, 55.45, 60.11, 79.17, 108.9, 114.2, 115.4, 117.6, 117.8, 128.5, 130.0, 130.5, 142.5, 146.1, 150.3, 151.5, 154.0, 158.8, 162.8. MS (ES) C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 理论: 536, 实测: 537.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0191] 实施例 8\_1:2'-(2-(苯并呋喃-2-基)吡啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮(F3)

标题化合物按照报道的用于制备实施例 1\_1 步骤 6 和 7 的通用流程利用 F1 制备。粗品通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化，分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.93 (2H, br d, J = 14.1 Hz), 2.26 (2H, dt, J<sub>1</sub> = 13.9 Hz, J<sub>2</sub> = 3.7 Hz), 3.12 (2H, br.q, 12.0 Hz), 3.33 (2H, br d, 12.8 Hz), 3.52 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.35 (2H, m), 7.43 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 7.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.85 (1H, br d, J = 9.9 Hz), 11.84 (1H, s). MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 理论: 398, 实测: 399.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0192] 按照之前的方法制备下列实施例：

实施例 8\_2:2'-(2-(喹啉-3-基)吡啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 8\_1 的通用流程利用喹啉-3-基硼酸制备并通过半制备 HPLC(方法 B) 纯化。

MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O 理论: 409, 实测: 410.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0193] 实施例 8\_3:2'-(2-(苯并[d][1,3]二氧化杂环戊烯-5-基)吡啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于制备实施例 8\_1 的通用流程利用苯并[d][1,3]二氧化杂环戊烯-5-基硼酸，通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化，分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

理论: 402, 实测: 403.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0194] 实施例 9\_1:2'-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物的合成



[0195] 实施例 9\_1:2'-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

将 F1(实施例 8\_1 步骤 1)(150mg, 0.14mmol) 和 2-(三丁基锡烷基(tributylstannyl))苯并[d]噻唑(89mg, 0.209mmol) 的混合物溶于甲苯(4mL) 和 NMP(0.1mL)。用氮气吹扫得到的溶液，然后加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(20mg, 0.028mmol)。再次用氮气吹扫得到的混合物并在 150°C 在微波中加热 60 分钟。冷却至室温后，将反应混合物倒入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 并用 EtOAc 萃取一次。有机层用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过

滤并真空浓缩。将残余物吸收于 TFA(2mL) 并在 140°C 在微波中加热 40分钟。粗品通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS 理论: 415, 实测: 416.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0196] 按照以前的方法制备下列实施例:

实施例 9\_2:2'-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 9\_1 的通用流程利用 A5 和 2-(三丁基锡烷基)苯并[d]噻唑制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

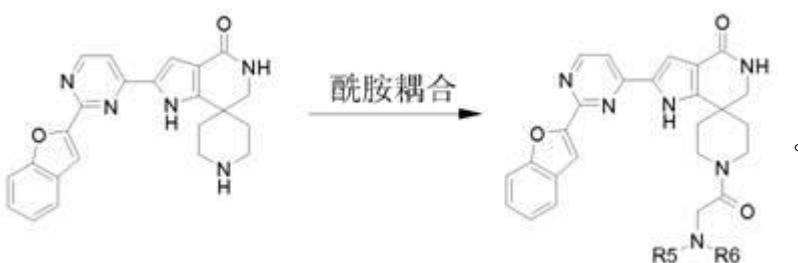
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d J = 14.1 Hz), 2.30 (2H, dt, J1 = 3.9 Hz, J2 = 14.5 Hz), 3.12 (2H, t, J = 12.5 Hz), 3.31 (1H, s), 3.53 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.60 (2H, m), 8.01 (1H, d J = 5.5 Hz), 8.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.91 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.93 (1H, s); MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>OS 理论: 416, 实测: 417.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0197] 实施例 9\_3:2'-(2-(噻唑-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 9\_1 的通用流程利用 A5 和 2-(三丁基锡烷基)噻唑制备, 通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.90 (2H, d, J = 14.1 Hz), 2.27 (2H, dt, J1 = 4.3 Hz, J2 = 14.4 Hz), 3.12 (2H, q, J = 11.7 Hz), 3.30 (2H, s), 3.52 (2H, d, J = 2.3), 7.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.44 (1H, br s), 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.26 (1H, br d, J = 10.2 Hz), 8.78 (1H, br d, J = 9.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.84 (1H, s); MS (ES) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>OS 理论: 366, 实测: 367.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0198] 实施例 10\_1:1-(2-氨基乙酰基)-2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物的合成



[0199] 实施例 10\_1:1-(2-氨基乙酰基)-2'-(2-(苯并呋喃-2-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

将实施例 1\_1(70mg, 0.11mmol) 溶于 DCM(4mL) 和 DMF(1mL) 的混合物中。向溶液中加入二异丙基乙基胺(92 μL, 0.56mmol), TBTU(90mg, 0.28mmol) 和 boc-氨基氧基乙酸(48.9mg, 0.28mmol) 并在室温下将混合物搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于 MeOH 并引入 SCX 柱, 然后用 MeOH 冲洗。用在 MeOH 中的 0.7M NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱。真空浓缩后,

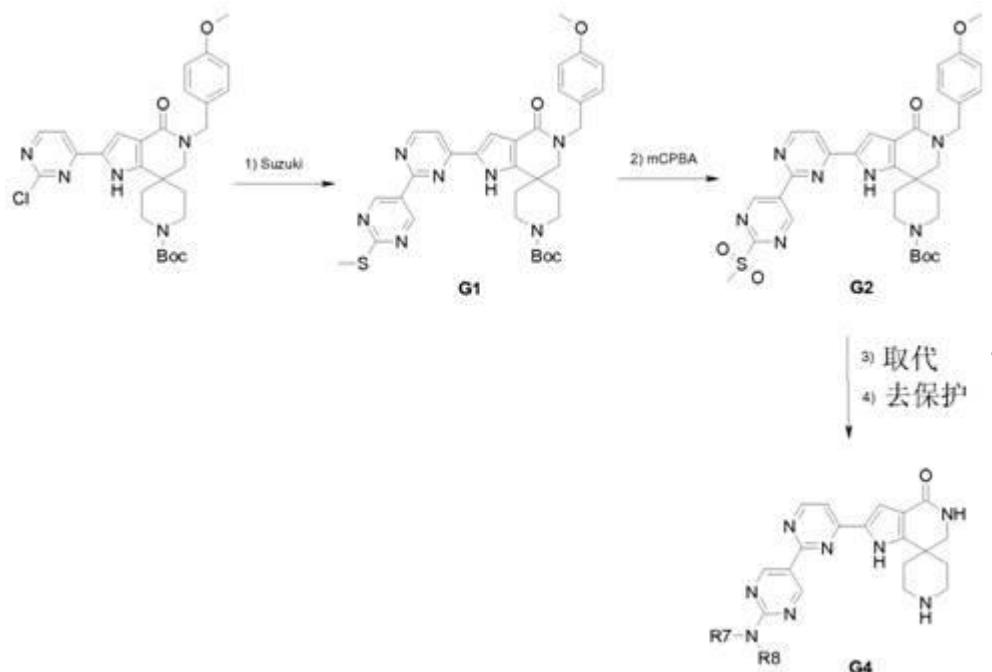
将残余物溶于 DCM(2mL) 和 TFA(1mL) 并在室温搅拌 1 小时。反应混合物在真空下浓缩并通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化。标题化合物分离为 TFA 盐。

## MS (ES)

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  理论: 456, 实测: 457.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## [0200] 实施例 11\_1:

2'-(2'-(环戊基氨基)-2,5'-联嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮衍生物 (G4) 的合成



## [0201] 步骤 1:5'-(4-甲氧基苄基)-2'-(甲基硫基)-2,5'-联嘧啶-4-基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (G1)

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 步骤 6 的通用流程利用 2-(甲基硫基) 嘧啶-5-基硼酸制备。粗产物溶于 MeOH 并引入 SCX 柱，然后用 MeOH 冲洗。用在 MeOH 中的 0.7M NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱。得到米黄色固体的粗产物 G1。

MS (ES)  $C_{33}H_{37}N_7O_4S$ 

理论: 627, 实测: 628.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## [0202] 步骤 2:5'-(4-甲氧基苄基)-2'-(甲基磺酰基)-2,5'-联嘧啶-4-基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (G2)

将 G1(71mg, 0.11mmol) 溶于无水 DCM(2mL)。将溶液冷却至 0°C。冷却后向溶液中加入 3-氯过氧苯甲酸 (benzoperoxoic acid) (84mg, 0.34mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液将反应猝灭，然后用 DCM 和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取。合并有机层，用相萃取过滤器分离并用旋转蒸发仪浓缩得到粗产物 (74.2mg, 99%)。

MS (ES)  $C_{33}H_{37}N_7O_6S$  理论:

659, 实测: 660.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0203] 步骤 3:2'-(2'-(环戊基氨基)-2,5'-联嘧啶-4-基)-5'-(4-甲氧基苄基)-4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1-羧酸叔丁酯(G3)

将 G2(74.2mg, 0.11mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)。向反应混合物中加入氨基环戊烷(1mL, 10.10mmol)并在 140°C 将反应混合物搅拌 2 小时。通过加入若干水将反应猝灭。用 DCM 和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液将反应混合物分为两层。有机层用水洗涤三次和用盐水洗涤一次。合并有机层, 用相萃取过滤器分离并用旋转蒸发仪浓缩得到粗产物(75mg, 100%)。

## MS

(ES) C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 理论: 664, 实测: 665.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0204] 步骤 4: 实施例 11\_1:2'-(2'-(环戊基氨基)-2,5'-联嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮

标题化合物按照报道的用于实施例 1\_1 步骤 7 的通用流程由 G3 制备, 并通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化。标题化合物分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ =

1.56 (4H, m), 1.71 (2H, br s), 1.92 (4H, m), 2.30 (2H, dt, J1 = 3.9 Hz, J2 = 14.1 Hz), 2.69 (1H, s), 3.12 (2H, q, J = 11.3 Hz), 3.31 (2H, q, J = 12.5 Hz), 3.52 (2H, d, J = 2.3 Hz), 4.27 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, br d, J = 10.5 Hz), 8.76 (1H, br d, J = 10.6 Hz), 9.32 (1H, br s), 9.42 (1H, br s), 11.65 (1H, s); MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O 理论: 444, 实测: 445.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0205] 实施例 12:N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺衍生物的合成



[0206] 实施例 12\_1:N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

将 F1(实施例 8\_1 步骤 1)(90mg, 0.168mmol), 4-(三氟甲基)苯甲酰胺(70mg, 0.370mmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(xanthene)(26mg, 0.045mmol)和叔丁醇钠(71mg, 0.739mmol)的混合物溶于 DMF(4mL)。用氮气吹扫得到的混合物, 然后加入醋酸钯(II)(5.1mg, 0.023mmol)。再次用氮气吹扫得到的混合物, 在 150°C 在微波中加热 40 分钟。冷却至室温后, 将反应混合物负载于 SCX-2 柱, 并用甲醇, 水和甲醇洗涤。用在甲醇中的 0.7N NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱并真空浓缩。将残余物溶于 TFA(1.5mL)并在 140°C 在微波中加热 25 分钟。真空浓缩反应混合物, 将残余物负载于 SCX-2 柱, 用甲醇, 水和甲醇洗涤。用在甲醇中的 0.7 N NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱并真空浓缩。残余物通过半制备 HPLC(方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-D6, 300K):  $\delta$  = 1.84 (2H, br d,  $J$  = 13.9 Hz), 2.22 (2H, dt,  $J$ 1 = 13.9 Hz,  $J$ 2 = 4.3 Hz, 3.11 (2H, q,  $J$  = 12.6 Hz), 3.31 (2H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 3.50 (2H, d,  $J$  = 1.3 Hz), 6.94 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz), 7.92 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 8.23 (2H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 8.38 (1H, dd,  $J$ 1 = 5.2 Hz,  $J$ 2 = 1.3 Hz), 8.40 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J$  = 10.4 Hz), 11.13 (1H, s), 11.75 (1H, s); MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 理论: 469, 实测: 470.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0207] 实施例 12\_2:3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧代-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

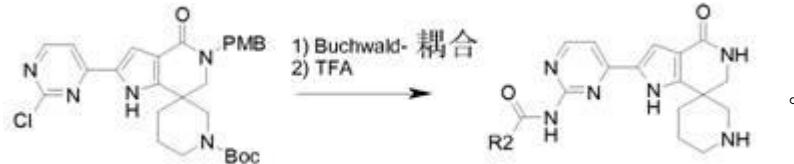
标题化合物按照报道的用于实施例 12\_1 的通用流程利用 3, 4-二甲基苯甲酰胺制备。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):

$\delta$  = 1.89 (2H, br.d,  $J$  = 14.4 Hz), 2.21 (2H, dt,  $J$ 1 = 14.3 Hz,  $J$ 2 = 3.4 Hz), 2.31 (6H, s), 3.11 (2H, q,  $J$  = 12.4 Hz), 3.31 (2H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 3.50 (2H, s), 6.96 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz), 7.30 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, dd,  $J$ 1 = 5.3 Hz,  $J$ 2 = 1.5 Hz), 7.80 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J$  = 5.3 Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, m), 8.79 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 10.77 (1H, s), 11.77 (1H, s); MS (ES) C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

理论: 429, 实测: 430.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0208] 实施例 13:N-(4-(4'-氧代-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺衍生物的合成



[0209] 实施例 13\_1:N-(4-(4'-氧代-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

将 C6(实施例 5\_1 步骤 6) (80mg, 0.149mmol), 4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (62mg, 0.327mmol), 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9-二甲基氧杂蒽 (24mg, 0.041mmol) 和叔丁醇钠 (65mg, 0.676mmol) 的混合物溶于 DMF (4mL)。用氮气吹扫得到的混合物, 然后加入醋酸钯 (II) (4.7mg, 0.021mmol)。再次用氮气吹扫得到的混合物, 在 150°C 在微波中加热 30 分钟。冷却至室温后, 将反应混合物倒入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 并用乙酸乙酯萃取一次。有机层用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 和饱和 NaCl 洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶于 TFA (1.5mL) 并在 140°C 在微波中加热 25 分钟。真空浓缩反应混合物, 将残余物负载于 SCX-2 柱, 用甲醇, 水和甲醇洗涤。用在甲醇中的 0.7N NH<sub>3</sub> 将产物从柱上洗脱并真空浓缩。残余物通过半制备 HPLC (方法 A) 纯化, 分离为 TFA 盐。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.69 (1H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.17 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 13.4 Hz, J<sub>2</sub> = 3.0 Hz), 2.78 (1H, m), 3.24-3.48 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 13.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 7.80 Hz), 8.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.06 (1H, d, J = 10.4 Hz), 11.17 (1H, s), 11.79 (1H, s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 理论: 470, 实测: 471.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0210] 实施例 13\_2:N-(4-(4'-氧代-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

标题化合物按照报道的用于实施例 13\_1 的通用流程利用 3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺制备。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 300K): δ = 1.70 (1H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.18 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 13.0 Hz, J<sub>2</sub> = 3.5 Hz), 2.78 (1H, q, J = 11.7 Hz), 3.26-3.48 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 13.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.44 (1H, s), 7.62-7.71 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.48 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.17 (1H, s), 11.80 (1H, s); MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 理论: 486, 实测: 487.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0211] 实施例 14:

MK2酶活性

利用如下概述的 IMAP(基于固定的金属离子亲合力的荧光极化)分析测定 MK2 酶活性。

[0212] 在使用前一天在 KR 缓冲液 (10mM Tris-HCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.01%Tween-20, 0.05%Na<sub>3</sub>, 2mM DTT, pH7.2) 中将酶稀释至 100U/mL, 在 -20°C 储藏过夜。

[0213] 在 100%DMSO 中进行测试化合物从 2mM 到 63.2nM 的系列稀释 log10。然后将 DMSO 中的稀释液在 KR 缓冲液中稀释 50 倍, 其中 5 μL 用于分析, 使得分析中最终化合物的浓度范围为 10 μM 到 0.316nM。

[0214] 将每孔 5 μL 的在 KR 缓冲液中的测试化合物 (分析中最终 DMSO 浓度为 0.5%) 与每孔 5 μL 的 0.1U/mL MK2 酶 (活性酶 (肽 46-端 (Millipore), 分析中最终浓度为 25mU/mL) 混合。在添加每孔 5 μL 的在 KR 缓冲液中的 200nM 的荧光素(Fluorescin)标记的底物肽 (Fluo-betaA-11A NeoMPS, 最终底物肽浓度为 50nM) 之前, 将测试化合物和 MK2 酶在室温预培养 30 分钟。通过添加每孔 5L 的在 KR 缓冲液中的 4 μM 的 ATP (最终 ATP 浓度为 1 μM ATP, 在 MK2 IMAP 分析中为 Km ATP) 启动激酶分析。在室温培养 2 小时后, 通过添加每孔 20 μL 的 IMAP 进行性结合溶液 (IMAP Progressive Binding Solution) (按照供应商 (Molecular Devices) 规程, 使用 100%1×缓冲液 A 与 1:400 进行性结合溶液) 终止酶反应。在黑暗中室温培养 60 分钟后, 读取 FP 信号。采用平行和垂直滤光片测定在 535nm 的荧光, 以此来判定由于磷酸化的底物肽与珠子(beads)结合而导致的旋光性上的差异。以有和没有 ATP 的对照组的读数中差异 (△ mPi) 的百分数计算数值。通过利用活性基线的实验结果的曲线拟合测定 EC<sub>50</sub> 值。

实施例 1\_14, 1\_18, 1\_19, 1\_20, 1\_26, 1\_33, 1\_34, 2\_2, 2\_3, 3\_2, 7\_1, 9\_3, 10\_1, 13\_1, 13\_2 的 pEC50 值为 6.5 – 7.5。

实施例 1\_1, 1\_3, 1\_4, 1\_5, 1\_6, 1\_7, 1\_8, 1\_9, 1\_10, 1\_11, 1\_12, 1\_13, 1\_15, 1\_16, 1\_17, 1\_21, 1\_22, 1\_23, 1\_24, 1\_25, 1\_27, 1\_28, 1\_29, 1\_30, 1\_31, 1\_32, 1\_35, 1\_36, 2\_1, 3\_1, 4\_1, 4\_2, 4\_4, 4\_5, 5\_1, 5\_2, 6\_2, 6\_3, 6\_4, 6\_5, 8\_1, 9\_1, 9\_2, 的 pEC50 值为 7.5 – 8.5。

实施例 1\_2, 4\_3, 6\_1, 8\_2, 8\_3, 11\_1, 12\_1, 12\_2 的 pEC50 值为 ≥ 8.5

#### [0215] 实施例 15

##### MK2抑制剂的溶解度测定

从 10mM DMSO 原液制备样品。对于每一个研究的化合物，使用 Packard Multiprobe II 机器人液体处理系统，将一定体积 (9 μL) 的 DMSO 原液从 DMSO 原液转移到 96深孔板中的 891 μL 的缓冲溶液(来自 pION inc. 的系统溶液)中，其相当于大约 1% 的 DMSO。通过添加 NaOH 将缓冲液的 pH 值手动调整至 pH7.4。对于每个样品，一式两份进行此操作。在涡流混合机 (Heidolph, Titramax 101) 以 450rpm 在室温 (21–23°C) 震摇 24 小时后，将 300 μL 的培养样品从深孔板转移至真空歧板上的过滤板 (PVDF, 0.45 μm)。向滤液 (150 μL) 中加入 1-丙醇 (50 μL) 来抑制沉淀，然后通过 UPLC 分析该溶液。使用预先准备的校正线测定溶解度。

#### [0216] 标准品制备及校正线的建立

校正线采用从相同的 10mM DMSO 原液制备的不同浓度的测试化合物 (标准品) 建立。用 DMSO (273 μL) 稀释来自相同的 DMSO 原液的一定体积 (7 μL) 得到浓度为 0.25mM 的溶液。从该溶液，在 UPLC 上注射三个不同的注射体积 (0.2, 1, 1.8 μL)。将各自的峰面积与化合物的量标绘来建立校正线。校正线用来测定每个样品中溶解的化合物的量，选择给出最接近校正标准品的峰面积范围的注射。该结果然后被转化为以 mg/L 表示的溶解度。

以下实施例的溶解度为 ≥ 20 – 50 mg/L: 1\_1, 1\_2, 1\_3, 1\_4, 1\_5, 1\_6, 1\_7, 1\_12, 1\_14, 1\_18, 1\_21, 1\_26, 2\_1, 4\_1, 4\_2, 4\_4, 6\_1, 6\_4, 8\_2, 12\_1, 13\_1, 13\_2

以下实施例的溶解度为 ≥ 50 mg/L: 1\_8, 1\_9, 1\_10, 1\_11, 1\_13, 1\_15, 1\_16, 1\_17, 1\_19, 1\_20, 1\_22, 1\_23, 1\_24, 1\_25, 1\_27, 1\_28, 1\_29, 1\_30, 1\_31, 1\_32, 1\_33, 1\_34, 1\_35, 1\_36, 2\_2, 2\_3, 3\_1, 3\_2, 4\_3, 4\_5, 5\_1, 5\_2, 6\_2, 6\_3, 6\_5, 7\_1, 8\_1, 8\_3, 9\_1, 9\_2, 9\_3, 10\_1, 11\_1, 12\_2.

#### [0217] 实施例 16:

##### 式 (I) 结构与式 (XV) 结构的比较

类型 (XV) 的结构之前被鉴定为 MK2抑制剂 [WO2004058762]。按照 WO2004058762 描述的实验步骤制备了式 (XV) 的实施例，并如实施例 14 和 15 中描述的测定了 MK2酶活性和溶解度。随后，逐一比较了式 (I) 和 (XV) 的实施例的 MK2活性和溶解度 (表 1, 实施例 16\_1–16\_8)。按照本发明式 (I) 的 MK2抑制剂，当具有另外恰好相同的取代基 R1, R2 和 A 时 (表 1)，由于含胺螺环 (V, X 和 W = -CH<sub>2</sub>-，且 R3 = H) 的引入，具有改进的活性和溶解度。没有螺环改性的对比化合物 (XV) 要么具有优良的溶解度但较低的 MK2抑制，要么可接受的

MK2抑制但差的溶解度(表 1)。

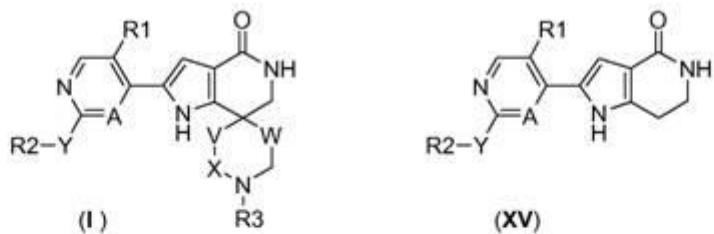


表 1:

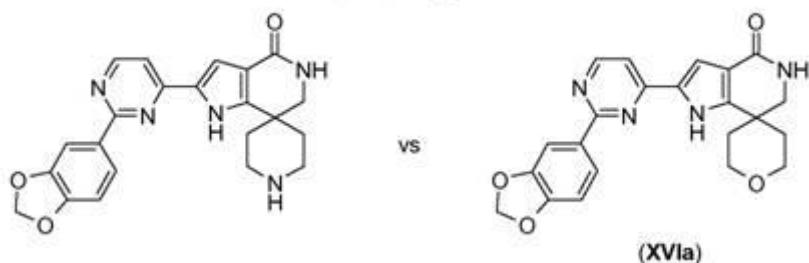
实例	R1	R2	A	Y	螺环	式(I)		式(XV)	
						溶解度	pH	溶解度	pH
						7.4 (mg/L)	pEC50	7.4 (mg/L)	pEC50
16_1	H	喹啉-3-基	CH	键	4-哌啶基	35	8.9	2	7.2
16_2	H	喹啉-3-基	N	键	4-哌啶基	23	8.2	0	8
16_3	H	3-F-苯基	N	键	4-哌啶基	36	8.1	32	6.3
16_4	H	2-F-苯基	N	键	4-哌啶基	36	7.5	44	6
16_5	H	3, 4-亚甲-二氯代-苯基	N	键	4-哌啶基	37	8.4	5	6.9
16_6	H	苯并呋喃-2-基	N	键	4-哌啶基	84	8.2	2	7.3
16_7	H	苯并呋喃-2-基	CH	键	4-哌啶基	66	8.5	2	6.9
16_8	H	4-MeCO-苯基	N	键	4-哌啶基	35	8.2	3	6.9

### [0218] 实施例 17:

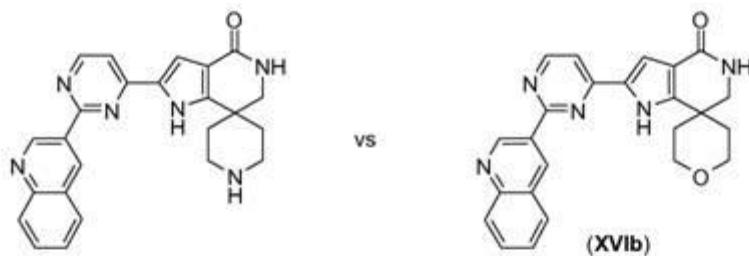
### 式(I)结构与式(XVI)结构的比较

与描述的类型(I)结构的制备类似地制备了类型(XVI)的结构。如实施例14和15所述测定了MK2酶活性和溶解度。随后,逐一比较了式(I)和(XVI)的实施例的MK2活性和溶解度(表2,实施例17\_1-17\_4)。按照本发明式(I)的MK2抑制剂,当具有另外恰好相同的取代基R1,R2和A时(表2),由于含胺螺环如4-哌啶基或3-吡咯烷基环的引入,具有改进的活性和溶解度。没有胺的比较化合物具有较低的溶解度和较低的MK2抑制(表2)。

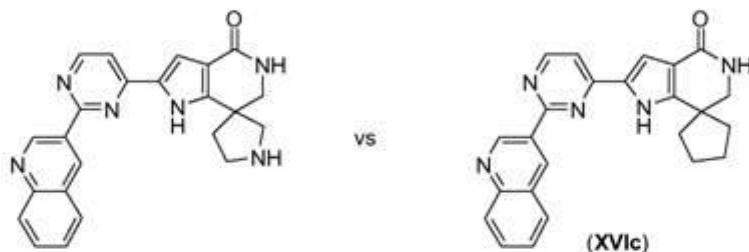
#### 实施例17\_1:



## 实施例17\_2:



## 实施例17\_3:



## 实施例17\_4:

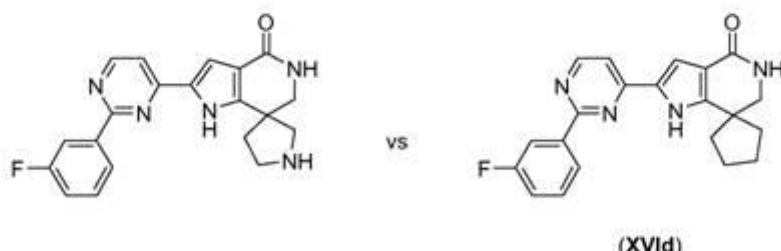


表 2:

实施例	R1	R2	A Y	螺环	式(I)		式(XVI)	
					溶解度pH 7.4 (mg/L)	pEC50	溶解度pH 7.4 (mg/L)	pEC50
17_1	H	3, 4-亚甲基-二氧代-苯基	N 键	4-噁唑基 vs 4-THP	37	8.4	2	6.1
17_2	H	喹啉-3-基	N 键	4-噁唑基 vs 4-THP	23	8.2	3	6.5
17_3	H	喹啉-3-基	N 键	3-吡咯烷基 vs 环戊基	37	8.6	0	6.6
17_4	H	3-F-苯基	N 键	3-吡咯烷基 vs 环戊基	48	7.9	0	6.5

## [0219] 实施例 18:

利用这里描述的合成制备下列化合物：

2'-(2-(6-氨基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

2'-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

2'-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

(S)-2'-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

(R)-2'-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

2'-(2-(6-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

(S)-2'-(2-(6-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

(R)-2'-(2-(6-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

2'-(2-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

(S)-2'-(2-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

(R)-2'-(2-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-3,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

2'-(2'-(环戊基氨基)-2,5'-联嘧啶-4-基)-5',6'-二氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-4'(1'H)-酮；

3,4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺；

3,4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺(picolinamide)；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)苯甲酰胺；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)嘧啶-2-基)-1-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1',4',5',6'-四氢螺[哌啶-4,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)

吡啶-2-基)-1-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)联苯-4-甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3-(二甲基氨基)-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)异烟酰胺(isonicotinamide)；

6-甲氧基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(S)-3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(R)-3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3, 4-二甲基-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

3-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；

(S)-4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)苯甲酰胺；

(R)-4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)苯甲酰胺；

4-氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[吡咯烷-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(1-甲基-4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-4, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

(S)-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-2-萘甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

3, 5-二氟-N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)苯甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-1-萘甲酰胺；

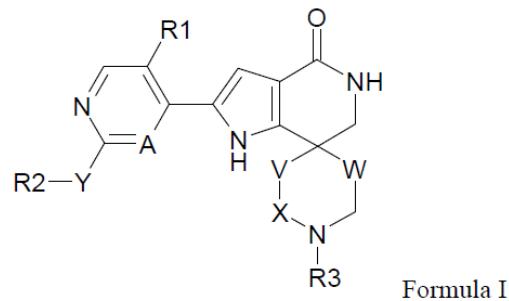
N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)异喹啉-2-甲酰胺；

N-(4-(4'-氧化-1', 4', 5', 6'-四氢螺[哌啶-3, 7'-吡咯并[3, 2-c]吡啶]-2'-基)哌啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

按照实施例 14 和 15 中描述的分析测定，所有化合物具有至少 6.5 的 pEC50 和至少 20mg/L 的溶解度。

## Abstract

The present invention relates to MK2 inhibitors. In particular, the present invention relates to compounds of general Formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds can be used in the treatment of immune, autoimmune, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, infectious diseases, bone resorption disorders, neurodegenerative diseases or proliferative diseases.