



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111491939 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 26

(21) 申请号 201880081600.1

(22) 申请日 2018.11.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111491939 A

(43) 申请公布日 2020.08.04

(30) 优先权数据
62/587,375 2017.11.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.17

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/061132 2018.11.14

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/099576 EN 2019.05.23

(73) 专利权人 普林斯匹亚生物制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 娄焱 蒂莫西·邓肯·欧文斯

肯尼思·艾伯特·布拉梅尔德
戴维·迈克尔·戈德斯坦

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.
C07F 5/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

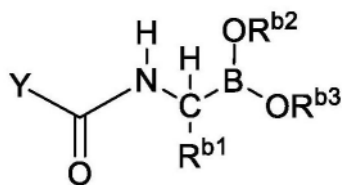
(56) 对比文件
US 2014024661 A1, 2014.01.23
US 5780454 A, 1998.07.14
WO 9509634 A, 1995.04.13
CN 102603781 A, 2012.07.25
CN 107001391 A, 2017.08.01
审查员 赵立立

权利要求书13页 说明书123页

(54) 发明名称
免疫蛋白酶体抑制剂

(57) 摘要
本文提供了作为免疫蛋白酶体(诸如LMP2和LMP7)抑制剂的化合物,诸如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。本文所述的化合物可用于治疗可通过抑制免疫蛋白酶体而治疗的疾病。本文还提供了包含此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

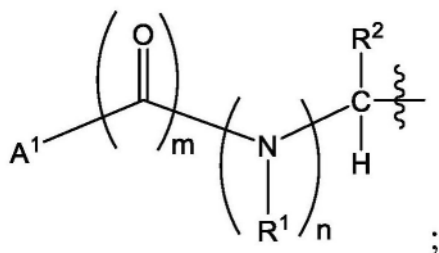
1. 一种式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐, 其中:

Y为 $-OR^2$ 、 $-N(R')R^2$ 或下式的基团

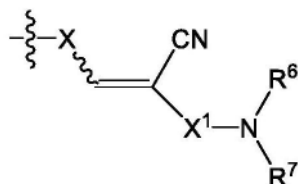


A^1 为氢、 C_{6-14} 芳基或5-14元杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基中的每个被1-3个取代基任选地取代, 所述取代基独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基;

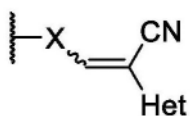
R' 为H或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^1 为H或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^2 独立地为式(a)或(b)的基团:



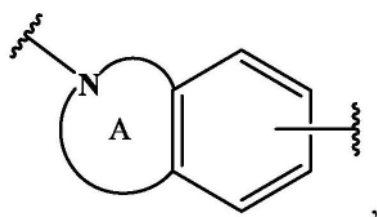
(a)



(b)

其中:

每个X独立地为 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{6-14} 芳基-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{6-14}$ 芳基-或



其中芳基的每个实例独立地被1-2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷氧

基、 C_{1-6} 羟基烷基和氰基的取代基任选地取代;

所示的具有环氮原子的环A是五元至六元杂环基；

X^1 为 $-C(=O)-$ ；

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、3-10元杂环基或5-14元杂芳基，其中所述烷基、杂环基或杂芳基被1-3个独立地选自 C_{1-6} 烷氧基和卤素的取代基任选地取代；

R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-10元杂环基或5-14元杂芳基，其中所述烷基被1-2个独立地选自 C_{1-6} 烷氧基和卤素的取代基任选地取代；或者

R^6 和 R^7 与和其连接的氮原子一起形成3-10元杂环基或3-10元杂环烯基，其中所述杂环基或杂环烯基被1-3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和3-10元杂环基的取代基任选地取代；

Het为 C_{6-14} 芳基或5-14元杂芳基，其中所述杂芳基被1-3个独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 和3-10元杂环基的取代基任选地取代；

R^{b1} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、5-14元杂芳基、3-10元环烷基或3-10元杂环基，其中所述烷基被 C_{6-14} 芳基或5-14元杂芳基任选地取

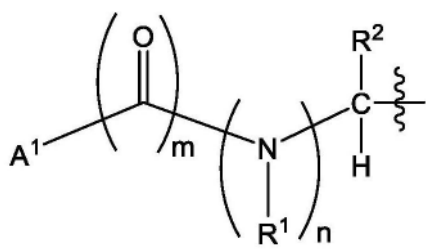
代，其中所述芳基或杂芳基各自被1-2个独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 和 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 的取代基任选地取代；

R^{b2} 和 R^{b3} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或者

R^{b2} 和 R^{b3} 与和其连接的硼原子一起形成环状硼酸酯，所述环状硼酸酯具有2至20个碳并且任选地包含选自N、O和S的一个或两个附加环杂原子；并且

m 和 n 独立地为0或1。

2. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中Y为



3. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中Y为 OR^2 。

4. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中Y为 $-N(R')R^2$ 。

5. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 m 和 n 各自为0。

6. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 m 和 n 各自为1。

7. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 m 为0并且 n 为1。

8. 根据权利要求5所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 A^1 为H。

9. 根据权利要求6或7所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 A^1 为 C_{6-14} 芳基或5-14元杂芳基，其中每个任选地独立地被1-3个卤素取代。

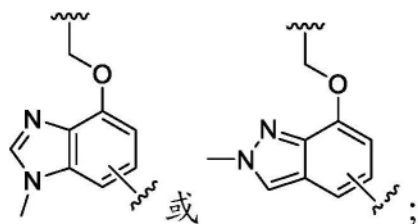
10. 根据权利要求9所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 A^1 的所述任选取代的 C_{6-14} 芳基为2,5-二氯苯基，并且 A^1 的所述任选取代的5-14元杂芳基为2-吡嗪基。

11. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 R^2 是式(a)的基团。

12. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 R^2 是式(b)的基团。

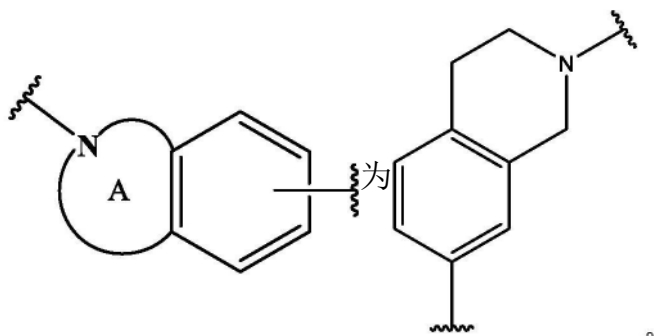
13. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中X的所述 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{6-14}$

芳基-为-(CH₂)₁₋₂-O-苯基-、

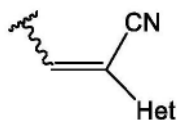


X的所述-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基-为-(CH₂)₁₋₂-苯基；其中X的每个苯基任选地独立地被选自卤代、氰基和C₁₋₆烷氧基的1-3个取代基取代。

14. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中所述



15. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中X为-C₁₋₆烷基-O-苯基-或-C₁₋₆烷基-苯基，其中每个苯基任选地被选自卤代、氰基和C₁₋₆烷氧基的1-3个取代基取代；以及其中所述-C₁₋₆烷基-O-苯基-或-C₁₋₆烷基-苯基-的相应所述-C₁₋₆烷基-O-或-C₁₋₆烷基-部分以及所述



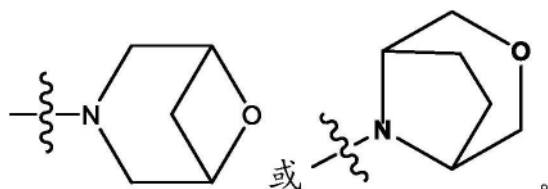
在苯环上相对于彼此在1,3-位。

16. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中X为-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基-，其中所述芳基为苯基，其任选地被选自卤代、氰基和C₁₋₆烷氧基的1-3个取代基取代。

17. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中R⁶为氢、C₁₋₆烷基或3-10元杂环基；并且R⁷为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₆₋₁₄芳基或3-10元杂环基。

18. 根据权利要求17所述的化合物，其中R⁶为H、甲基、乙基、异丙基或四氢吡喃基；并且R⁷为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、-CH₂-C(CH₃)₂-O-CH₃、-(CH₂)₂-O-CH₃、-C(CH₃)₂CH₂-O-CH₃、苯基或四氢吡喃基。

19. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中R⁶和R⁷与和其连接的氮原子一起形成杂环基；其中所述杂环基选自吗啉基、3,5-二甲基吗啉基、3,3-二甲基吗啉基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷-1-基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪-1-基、-哌嗪基-氧杂环丁烷基、



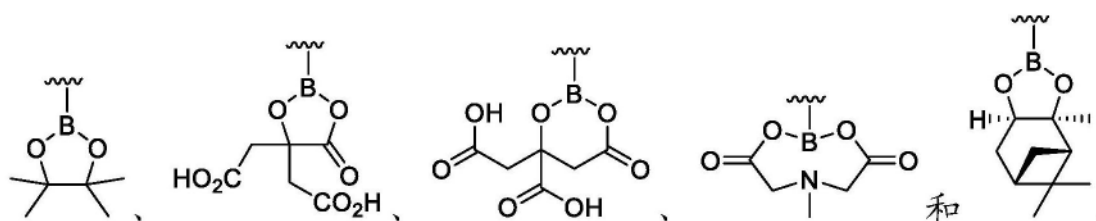
20. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述Het为五至十元杂芳基环,其任选地被选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基和 C_{1-6} 卤代烷基的1-3个取代基取代。

21. 根据权利要求20所述的化合物或药学上可接受的盐,其中Het为吡啶基、氟代吡啶基、甲氧基吡啶基、三氟甲基吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基、吡啶-N-氧化物-2-基、三唑基或苯并咪唑基。

22. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{b1} 为 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{6-14} 芳基取代,其中所述芳基任选地被选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 和 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 的1-3个取代基取代。

23. 根据权利要求22所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{b1} 的所述任选取代的 C_{1-6} 烷基为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基-甲基、 $-CH_2CH_2$ -(二甲苯基)、 $-CH_2$ -苯基-甲基、 $-CH_2$ -苯基-乙基或 $-CH_2$ -苯基-Cl。

24. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{b2} 和 R^{b3} 为H,或其中由 R^{b2} 和 R^{b3} 与和其连接的硼原子一起形成的所述环状硼酸酯选自:



25. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

(R)-(1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-(3-乙基苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-吗啉代-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (3- (叔丁基氨基) -2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3-苯基丙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-3- (异丙基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (3- (叔丁基氨基) -2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3,3-二甲基丁基) 硼酸;

(R) - (2- (苯并呋喃-3-基) -1- (3- (3- (3- (叔丁基氨基) -2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (5- (3- (叔丁基氨基) -2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) -2-氟苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-3- (4-甲基哌嗪-1-基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-3- (甲基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3-苯基丙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-3- (甲基(苯基)氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (2- (苯并呋喃-3-基) -1- (3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1- (4- (3- (2-氰基-3- (二甲基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯基) 丁酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (4- (3- (2-氰基-2- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙烯基) 苯基) 丁酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (5- (2-氰基-3- (二甲基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) -2-甲氧基苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (5- (2-氰基-3- (二甲基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) -2-氟苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (5- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) -2-氟苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (5- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) -2-甲氧基苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (3- (氮杂环丁烷-1-基) -2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-3- (乙基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-3- (4- (氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1- (3- (3- (2-氰基-2- (5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-

苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (3 - 氟吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (2,6 - 二氯 - 3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (2,6 - 二氯 - 3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) - 2 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 5 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 4 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) - 4 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - (2,4 - 二甲基苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - (2,4 - 二甲基苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((2 - 甲氧基乙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((1 - 甲氧基 - 2 - 甲基丙烷 - 2 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((2 - 甲氧基 - 2 - 甲基丙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (2 - ((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄基) 氧基) 乙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (3 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (2 - (7 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) - 3,4 - 二氢异喹啉 - 2(1H) - 基) 乙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (2 - (7 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 3,4 - 二氢异喹啉 - 2(1H) - 基) 乙酰胺基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (2 - (7 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 3,4 - 二氢异喹啉 - 2(1H) - 基) 乙酰胺基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (2 - (7 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 3,4 - 二氢异喹啉 - 2(1H) - 基) 乙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

(R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

(R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-吗啉代-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

(R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

(R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-3-苯基丙基硼酸;

(R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;以及

(R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁基硼酸;

其单独的E或Z异构体;或

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

(R)-1-((S)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯基)-2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

((R)-1-((S)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;以及

((R)-1-((R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

其单独的E或Z异构体;或

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苄氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苄氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄氧基)羰基)氨基)

基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(3-氟吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(嘧啶-4-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡嗪-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(异丙基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

((1R)-1-(((3-(3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(3-(叔丁基(乙基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(3-(叔丁基(甲基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(3-(双(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-5-(羟甲基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (5 - 氰基吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (3,3 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (5 - (三氟甲基) 吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (1 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢嘧啶 - 4 - 基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

((R) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - ((3R,5R) - 3,5 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (2 - (4 - 氯苯基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (嘧啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

((1R) - 1 - (((3 - (3 - (3 - 氧杂 - 8 - 氮杂双环[3.2.1] 辛烷 - 8 - 基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(甲基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (甲基(2,2,2 - 三氟乙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

((R) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - ((3S,5S) - 3,5 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (3,3 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

(R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

(R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - 氰基 - 5 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

((R) - 2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - ((3R,5R) - 3,5 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - 氰基 - 5 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - 氰基 - 5 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

(R) - (1 - (((3 - 氰基 - 5 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 -

1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;以及

(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-3-苯基丙基)硼酸;

其单独的E或Z异构体;或

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

28. 权利要求4所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

(R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(3-(3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)乙基)硼酸;

(R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)乙基)硼酸;

(R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)乙基)硼酸;以及

(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

其单独的E或Z异构体;或

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

29. 一种药物组合物,其包含至少一种权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

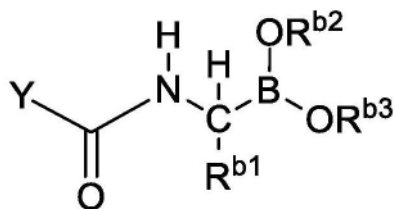
30. 权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制大型多功能蛋白酶2(LMP2)和/或大型多功能蛋白酶7(LMP7)的药物中的用途。

31. 权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自自身免疫病症、炎性病症和血液病症的疾病的药物中的用途。

32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述疾病选自狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、强直性脊柱炎、杜氏肌营养不良症(DMD)、贝克尔肌营养不良症(BMD)、特发性炎性肌病(IIM)、

多发性肌炎、散发性包涵体肌炎、皮肌炎、免疫介导的坏死性肌病(IMNM)、牛皮癣、多发性硬化症、炎症性肠病、白塞氏病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、干燥综合征、支气管炎、结膜炎、胰腺炎、胆囊炎、支气管扩张症、主动脉瓣狭窄、再狭窄、纤维化、感染、局部缺血、心血管疾病、肝炎、肝硬化、脂肪性肝炎、慢性肝炎、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿氏舞蹈病、身体肌炎、肌原纤维肌病、GVHD和多发性骨髓瘤。

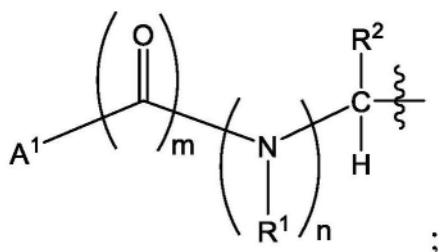
33. 一种式(I')的化合物:



(I')

或其药学上可接受的盐,其中:

Y为-OR²、-N(R')R²或下式的基团

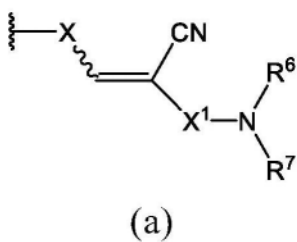


A¹为氢、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基中的每个任选地被独立地选自卤代、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、C₁₋₆卤代烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基的1-3个取代基取代;

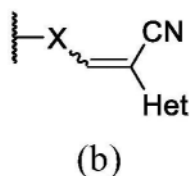
R' 为H或C₁₋₆烷基;

每个R¹为H或C₁₋₆烷基;

每个R²独立地为式(a)或(b)的基团:



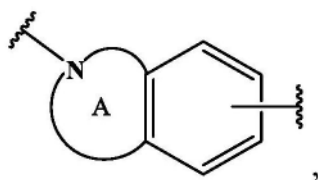
(a)



(b)

其中:

每个X独立地为-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基-、-C₁₋₆烷基-O-C₆₋₁₄芳基-、或



其中所述-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基-和-C₁₋₆烷基-O-C₆₋₁₄芳基-中的每个的所述芳基部分任选地独立地被选自卤代、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基和氰基的1-2个取代基取代；

所示的具有环氮原子的环A是五元至六元杂环基；

X¹为-C(=O)-；

R⁶为氢、C₁₋₆烷基或5-10元杂环基；

R⁷为任选地被选自卤代和C₁₋₆烷氧基的1-2个取代基取代的C₁₋₆烷基；3-10元杂环基；或C₆₋₁₄芳基；或

R⁶和R⁷与和其连接的氮原子一起形成3-10元杂环基，所述杂环基任选地被选自C₁₋₆烷基和3-10元杂环基的1-2个取代基取代；

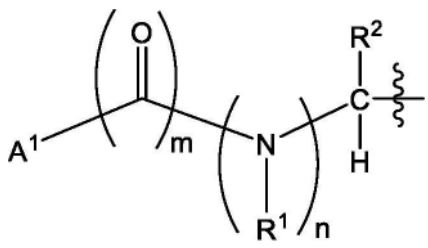
Het是5-10元杂芳基，其任选地被选自卤代、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、C₁₋₆卤代烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂和3-10元杂环基的1-3个取代基取代；

R^{b1}是任选地被C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基取代的C₁₋₆烷基，其中所述芳基或杂芳基中的每个任选地被选自卤代、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、C₁₋₆卤代烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)和-N(C₁₋₆烷基)₂的1-2个取代基取代；

R^{b2}和R^{b3}独立地为氢；并且

m和n独立地为0或1。

34. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐，其中Y为



35. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐，其中Y为OR²。

36. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐，其中Y为-N(R')R²。

37. 根据权利要求34所述的化合物或药学上可接受的盐，其中m和n各自为0。

38. 根据权利要求34所述的化合物或药学上可接受的盐，其中m和n各自为1。

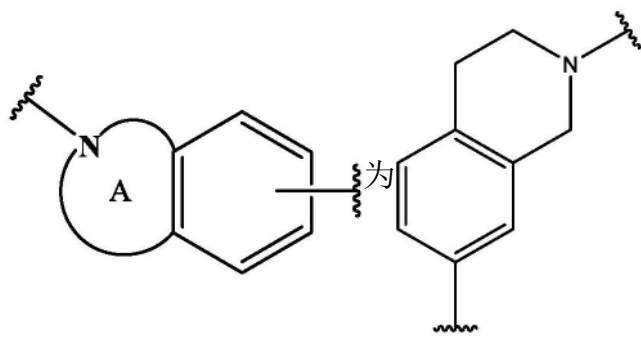
39. 根据权利要求34所述的化合物或药学上可接受的盐，其中m为0并且n为1。

40. 根据权利要求37所述的化合物或药学上可接受的盐，其中A¹为H。

41. 根据权利要求38或39所述的化合物或药学上可接受的盐，其中A¹为C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，其中每个任选地独立地被1-3个卤素取代。

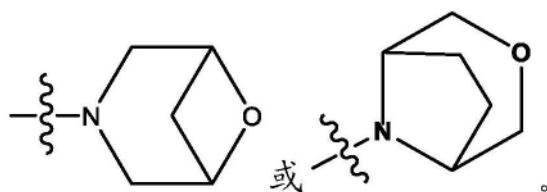
42. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐，其中A¹的所述任选取代的C₆₋₁₄芳基为2,5-二氯苯基，并且A¹的所述任选取代的5-14元杂芳基为2-吡嗪基。

43. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐，其中所述



44. 根据权利要求33所述的化合物,其中 R^6 为H、甲基、乙基、异丙基或四氢吡喃基;并且 R^7 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、苯基或四氢吡喃基。

45. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^6 和 R^7 与和其连接的氮原子一起形成杂环基;所述杂环基选自吗啉基、3,5-二甲基吗啉基、3,3-二甲基吗啉基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷-1-基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪-1-基、-哌嗪基-氧杂环丁烷基、



46. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐,其中Het为吡啶基、氟代吡啶基、甲氧基吡啶基、三氟甲基吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基、吡啶-N-氧化物-2-基、三唑基或苯并咪唑基。

47. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{b1} 的所述任选取代的 C_{1-6} 烷基为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基-甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(二甲苯基)、 $-\text{CH}_2$ -苯基-甲基、 $-\text{CH}_2$ -苯基-乙基或 $-\text{CH}_2$ -苯基-Cl。

48. 一种药物组合物,其包含至少一种权利要求33-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

49. 权利要求33-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制大型多功能蛋白酶2 (LMP2) 和/或大型多功能蛋白酶7 (LMP7) 的药物中的用途。

50. 权利要求33-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自自身免疫病症、炎症病症和血液病症的疾病的药物中的用途。

51. 根据权利要求50所述的用途,其中所述疾病选自狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、强直性脊柱炎、杜氏肌营养不良症 (DMD)、贝克尔肌营养不良症 (BMD)、特发性炎性肌病 (IIM)、多发性肌炎、散发性包涵体肌炎、皮肌炎、免疫介导的坏死性肌病 (IMNM)、牛皮癣、多发性硬化症、炎症性肠病、白塞氏病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、干燥综合征、支气管炎、结膜炎、胰腺炎、胆囊炎、支气管扩张症、主动脉瓣狭窄、再狭窄、纤维化、感染、局部缺血、心血管疾病、肝炎、肝硬化、脂肪性肝炎、慢性肝炎、阿尔茨海默病 (AD)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿氏舞蹈病、身体肌炎、肌原纤维肌病、GVHD和多发性骨髓瘤。

免疫蛋白酶体抑制剂

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 在例如随本申请提交的申请数据表或请求中标识了国外或国内优先权要求的任何和所有申请根据37CFR 1.57和细则4.18及20.6据此以引用方式并入,包括2017年11月16日提交的美国临时申请No.62/587,375。

背景技术

[0003] 在真核生物中,蛋白质降解通过泛素途径介导,在该途径中,靶向破坏的蛋白质与76个氨基酸的多肽泛素连接。然后泛素化蛋白质充当26S蛋白酶体(一种多催化蛋白酶)的底物,该蛋白酶体通过其三种主要蛋白水解活性的作用将蛋白质裂解成短肽。蛋白酶体介导的降解在许多过程中起着关键作用,诸如在主要组织相容性复合物(MHC) I类的背景下的抗原呈递,细胞凋亡和细胞活力,抗原加工,NF-KB活化,以及促炎信号的转导。

[0004] 20S蛋白酶体是700kDa圆柱形多催化蛋白酶复合物,由28个亚基组成,这些亚基分别分类为 α 和 β 型,排列在4个堆积的七聚体环中。在酵母和其他真核生物中,7个不同的亚基形成外环,并且7个不同的亚基构成内环。 α 亚基充当19S和11S调节复合物的结合位点,以及由两个亚基环形成的内部蛋白水解室的物理屏障。因此,在体内,蛋白酶体被认为作为26S颗粒存在。体内实验表明,抑制20S形式的蛋白酶体可以容易地与抑制26S蛋白酶体相关联。

[0005] 除了广泛表达的组成型蛋白酶体之外,还存在另选的复合物,即免疫蛋白酶体,其可在免疫细胞中和/或暴露于炎性细胞因子(诸如IFN- γ 和TNF- α)的细胞中找到。免疫蛋白酶体与组成型蛋白酶体在其亚基组成方面不同。它包含具有胰凝乳蛋白酶样($\beta 5i$ /LMP7)、半胱天冬酶样($\beta 1i$ /LMP2)和胰蛋白酶样($\beta 2i$)蛋白酶活性的亚基,这些亚基取代了其在组成型蛋白酶体中的对应物(分别为 $\beta 5c$ 、 $\beta 1c$ 和 $\beta 2c$)。当所有三个IFN- γ -诱导型亚基都存在时,蛋白酶体被称为“免疫蛋白酶体”。因此,真核细胞可以以不同比率具有两种形式的蛋白酶体。免疫蛋白酶体在抗原肽库的生成和塑造MHC I类限制性CD8+T细胞应答中起着至关重要的作用(参见Basler等人,Immunoproteasomes down-regulate presentation of a subdominant T cell epitope from lymphocytic choriomeningitis virus.J.Immunol 173:3925-3934(2004)(免疫蛋白酶体下调来自淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒的亚优势T细胞表位的呈递,《免疫学杂志》,第173卷,第3925-3934页,2004年);Moebius,J.M.等人,2010年,Immunoproteasomes are essential for survival and expansion of T cells in virus-infected mice.Eur J Immunol 40:3439-3449(免疫蛋白酶体对于病毒感染的小鼠中T细胞的存活和扩增至关重要,《欧洲免疫学杂志》,第40卷,第3439-3449页))。

[0006] 免疫蛋白酶体功能不仅限于I类MHC呈递,而且还参与许多病理病症,包括血液恶性肿瘤、炎症疾病和自身免疫疾病。已在多发性骨髓瘤和其他疾病中得到验证的可商购获得的蛋白酶体抑制剂硼替佐米和卡非佐米似乎无差别地靶向组成型和免疫蛋白酶体。特异性的这种缺乏可能部分地解释了这些药剂的一些副作用。然而,通过选择性地靶向免疫蛋白酶体,可以保持这些免疫蛋白酶体的治疗功效(诸如抗淋巴瘤和抗骨髓瘤功效)不变,同时增加治疗指数。因此,选择性地抑制免疫蛋白酶体的抑制剂是感兴趣的。

[0007] LMP7/ $\beta 5i$ 是免疫蛋白酶体的必需亚基。除了在生成MHC I类限制性表位中的作用之外,它还调节炎性细胞因子产生和免疫细胞功能。小分子LMP7抑制剂PR-957已显示可有效阻断人和小鼠Th1/17分化(参见Muchamuel,T.等人,2009年,A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis.Nat Med 15:781-787(免疫蛋白酶体亚基LMP7的选择性抑制剂阻断细胞因子产生并减弱实验性关节炎的进展,《自然医学》,第15卷,第781-787页);Kalim,K.W.等人,2012年,Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation.J.Immunol.189:4182-4293(免疫蛋白酶体亚基LMP7缺乏和抑制会抑制Th1和Th17,但增强调节T细胞分化,《免疫学杂志》,第189卷,第4182-4293页))以及B细胞效应子功能和促炎性细胞因子(IL-6、TNF- α 、IL-23)的产生(参见Basler,M.等人,2010年,Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome.J Immunol 185:634-641(通过免疫蛋白酶体的选择性抑制剂预防实验性结肠炎,《免疫学杂志》,第185卷,第634-641页))。另外,已经证明在若干种临床前自身免疫疾病模型中,用PR-957进行LMP7抑制产生了治疗益处。例如,PR-957被证明可以显著抑制鼠胶原诱导性关节炎中的疾病活动,包括显著减少炎症和骨侵蚀(参见Muchamuel,T.等人,2009年,A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis.Nat Med 15:781-787(免疫蛋白酶体亚基LMP7的选择性抑制剂阻断细胞因子产生并减弱实验性关节炎的进展,《自然医学》,第15卷,第781-787页)。PR-957还降低了MRL/lpr狼疮模型中的浆细胞数量和抗dsDNA IgG水平,并防止了疾病进展。(参见Ichikawa,H.T.等人,2012年,Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus via dual inhibition of type I interferon and autoantibody-secreting cells.Arthritis Rheum 64:493-503(新型蛋白酶体抑制剂通过双重抑制I型干扰素和分泌自身抗体的细胞而在鼠狼疮中实现的有益效果,《关节炎和风湿病学》,第64卷,第493-503页))。此外,PR-957在鼠DSS诱导的结肠炎模型中减少了炎症和组织破坏(参见Basler,M.等人,2010年,Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome.J Immunol 185:634-641(通过免疫蛋白酶体的选择性抑制剂预防实验性结肠炎,《免疫学杂志》,第185卷,第634-641页))。同样,PR-957已被证明在自身抗体驱动的桥本甲状腺炎模型中是有效的(参见Nagayama,Y.等人,2012年,Prophylactic and therapeutic efficacies of a selective inhibitor of the immunoproteasome for Hashimoto's thyroiditis,but not for Graves'hyperthyroidism,in mice.Clin Exp Immunol.168:268-273(免疫蛋白酶体的选择性抑制剂对小鼠的桥本甲状腺炎,而非对格雷夫斯甲状腺功能亢进症具有预防和治疗功效,《临床与实验免疫学》,第168卷,第268-273页))。另外,在IBD模型中,LMP7基因敲除小鼠免受疾病侵害(参见Basler,M.等人,2010年,Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome.J Immunol.185:634-641(通过免疫蛋白酶体的选择性抑制剂预防实验性结肠炎,《免疫学杂志》,第185卷,第634-641页);Kalim,K.W.等人,2012年,Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and

Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation. *J Immunol.* 189:4182-4293 (免疫蛋白酶体亚基LMP7缺乏和抑制会抑制Th1和Th17,但增强调节T细胞分化,《免疫学杂志》,第189卷,第4182-4293页);Schmidt,N.等人,2010年,Targeting the proteasome: partial inhibition of the proteasome by bortezomib or deletion of the immunosubunit LMP7 attenuates experimental colitis. *Gut* 59:896-906(靶向蛋白酶体:硼替佐米对蛋白酶体的部分抑制或免疫亚基LMP7的缺失使实验性结肠炎减弱,《消化道》,第59卷,第896-906页)。另外,已证明用选择性抑制剂PR-924来抑制LMP7可抑制多发性骨髓瘤细胞系和原发性患者肿瘤细胞的生长,包括对常规和新型现有疗法有抗药性的那些细胞(参见Singh,A.V.等人,2011年,PR-924,a Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP-7,Blocks Multiple Myeloma Cell Growth both in Vitro and in Vivo. *Br J Haematol.* 2011January;152(2):155-163(免疫蛋白酶体亚基LMP-7的选择性抑制剂PR-924在体内和体外阻断多发性骨髓瘤细胞生长,《英国血液学杂志》,2011年1月,第152卷,第2期,第155-163页))。

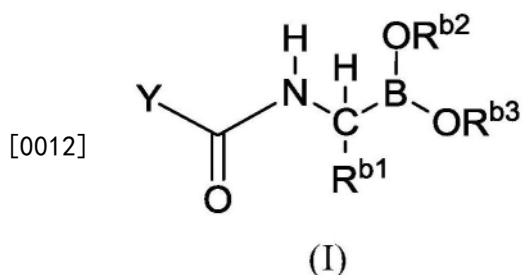
[0008] 已证明,另外的免疫蛋白酶体亚基LMP2/ β 1i除了对抗原加工有贡献之外,还可以调节抗病毒和先天免疫应答(参见Hensley,S.E.等人,2010年,Unexpected role for the immunoproteasome subunit LMP2 in antiviral humoral and innate immune responses. *J. Immunol* 184:4115-4122(免疫蛋白酶体亚基LMP2在抗病毒体液和先天免疫应答中的意外作用,《免疫学杂志》,第184卷,第4115-4122页))。优先靶向LMP2/ β 1i的小分子抑制剂ISPI-001抑制了从骨髓瘤患者中分离的外周血单核细胞(PBMC)的体外增殖(参见Kuhn,D.J.等人,2009年,Targeted inhibition of the immunoproteasome is a potent strategy against models of multiple myeloma that overcomes resistance to conventional drugs and nonspecific immunoproteasome inhibitors. *Blood* 113:4667-4676(免疫蛋白酶体的靶向抑制是针对多发性骨髓瘤模型的有效策略,其克服了对常规药物和非特异性免疫蛋白酶体抑制剂的抗药性,《血液》,第113卷,第4667-4676页))。选择性靶向LMP2/ β 1i的另外的小分子抑制剂UK-101在体外诱导了前列腺PC-3细胞系的细胞凋亡,并在体内显著抑制了肿瘤生长(参见Wehenkel,M.等人,2012年,A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP2 induced apoptosis in PC-3 cells and suppresses tumor growth in nude mice. *Br J Cancer* 107:53-62(免疫蛋白酶体亚基LMP2的选择性抑制剂诱导PC-3细胞的细胞凋亡并抑制裸鼠的肿瘤生长,《英国癌症杂志》,第107卷,第53-62页))。

[0009] WO 2016/050358 A1公开了作为硼酸衍生物的LMP7抑制剂,其可用于治疗自身免疫病症或血液恶性肿瘤。

[0010] WO 2015/195950 A1公开了LMP7抑制剂,以及使用这些抑制剂治疗各种疾病的方法。

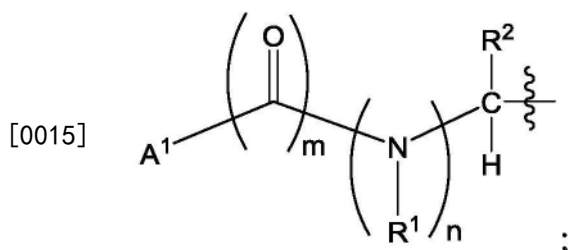
发明内容

[0011] 本文提供的一些实施方案涉及式(I)的化合物:



[0013] 和/或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] Y可为 $-OR^2$ 、 $-N(R')R^2$ 或下式的基团

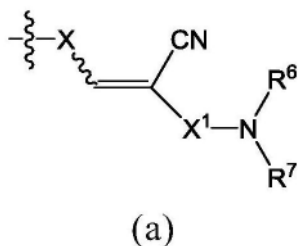


[0016] A^1 可为氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、或 $-S(=O)_2$ -烷基,其中所述 $-S(=O)_2$ -烷基的所述烷基任选地被取代;

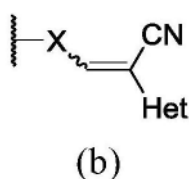
[0017] R' 可为H或任选取代的烷基;

[0018] 每个 R^1 可为H或任选取代的烷基;

[0019] 每个 R^2 独立地可为式(a)或(b)的基团:



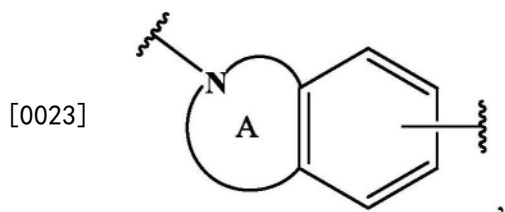
[0020]



[0021] 其中:

[0022] 每个X独立地可为-烷基-、-烷基-环烷基-、-烷基-芳基-、-烷基-杂芳基-、-烷基-杂环基-、-烷基-杂环烯基-、-烷基-0-烷基-、-烷基-0-环烷基-、-烷基-0-芳基-、-烷基-0-杂芳基-、-烷基-0-杂环基-、-烷基-0-杂环烯基-、-烷基-N(R)-烷基-、-烷基-N(R)-环烷基-、-烷基-N(R)-芳基-、-烷基-N(R)-杂芳基-、-烷基-N(R)-杂环基-、-烷基-N(R)-杂环烯基-、-烷基-0-烷基-环烷基-、-烷基-0-烷基-芳基-、-烷基-0-烷基-杂芳基-、-烷基-0-烷基-杂环基-、-烷基-0-烷基-杂环烯基-、-烷基-N(R)-烷基-环烷基-、-烷基-N(R)-烷基-芳基-、-烷基-N(R)-烷基-杂芳基-、-烷基-N(R)-烷基-杂环基-、-烷基-N(R)-烷基-杂环烯基-、-环烷基-芳基-、-杂环基-烷基-、-杂环基-环烷基-、-杂环基-芳基-、-杂环基-杂芳基-

基-、-杂环基-杂环基-、-杂环基-杂环烯基-、-O-烷基-、-O-环烷基-、-O-芳基-、-O-杂芳基-、-O-杂环基-、-O-杂环烯基-、-N(R)-烷基-、-N(R)-环烷基-、-N(R)-芳基-、-N(R)-杂芳基-、-N(R)-杂环基-、-N(R)-杂环烯基-、-O-烷基-环烷基-、-O-烷基-芳基-、-O-烷基-杂芳基-、-O-烷基-杂环基-、-O-烷基-杂环烯基-、-N(R)-烷基-环烷基-、-N(R)-烷基-芳基-、-N(R)-烷基-杂芳基-、-N(R)-烷基-杂环基-、-N(R)-烷基-杂环烯基-、-芳基-芳基-、或



[0024] 其中烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂环烯基的每个实例任选地被取代；

[0025] 所示的具有环氮原子的环A是如图所示的苯并稠合的任选取代的五元至六元杂环基，其中所述苯并稠合的环A任选地被取代；

[0026] X^1 可为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

[0027] R^6 可为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0028] R^7 可为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；或

[0029] R^6 和 R^7 与所示的其连接的氮原子一起可以形成任选取代的杂环基或任选取代的杂环烯基；

[0030] Het可为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0031] 每个R独立地可为H或任选取代的烷基；

[0032] R^{b1} 可为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基；

[0033] R^{b2} 和 R^{b3} 可以独立地为氢或任选取代的烷基；或

[0034] R^{b2} 和 R^{b3} 与所示的其连接的硼原子一起可以形成环状硼酸酯，该环状硼酸酯具有2至20个碳，并且任选地包含选自N、O和S的一个或两个附加环杂原子；并且

[0035] m和n独立地可为0或1。

[0036] 本文描述的一些实施方案还提供了药物组合物，该药物组合物包含式(I)的化合物(或本文所述的其实实施方案中的任一项)和/或其药学上可接受的盐；和药学上可接受的赋形剂。

[0037] 本文所述的一些实施方案还提供了治疗可通过抑制患者体内的LMP2和/或LMP7来治疗的疾病(诸如自身免疫疾病、炎症疾病和/或血液病症)的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物(或本文所述的其实实施方案中的任一项)和/或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0038] 定义：

[0039] 除非另有说明，否则在说明书和权利要求书中使用的以下术语是为了本申请的目的而定义的，并且具有以下含义。本申请中使用的所有未定义的技术和科学术语具有本领

域普通技术人员通常理解的含义。

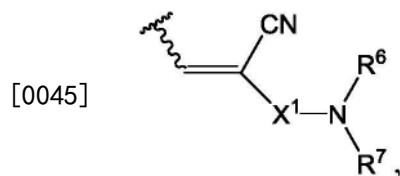
[0040] 如本文所用,“一个”或“一种”实体是指一个或多个该实体;例如,除非另有说明,否则化合物是指一种或多种化合物或至少一种化合物。因此,术语“一个”(或“一种”)、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换地使用。

[0041] 术语“约”在本文中用于指大约、在……区间内、大致或在……左右。当术语“约”与数值范围结合使用时,它通过使边界在所列出的数值以上和以下延伸来修改该范围。一般来讲,术语“约”在本文中用于按5%的方差修改所述值以上和以下的数值。

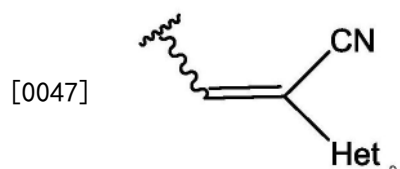
[0042] “患者”包括人类和动物。“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0043] “哺乳动物”是指人类和其他哺乳动物。

[0044] 式(I)中的“X”从左至右读取,其中右侧的连接点连接至式(a)和(b)的烯基部分,即,连接到式(a)中的



[0046] 并且连接到式(b)中的



[0048] “烷基”意指可以是直链或支链的,并且在链中包含1至20个碳原子的脂族烃基团。优选的烷基基团在链中含有1至12个碳原子。更优选的烷基基团在链中包含约1至6个碳原子。“支链的”意指一个或多个低级烷基基团(诸如甲基、乙基或丙基)连接到线性烷基链。“低级烷基”意指在链中具有约1至6个碳原子的基团,其可以是直链或支链的。“任选取代的烷基”意指可以任选地被一个或多个(例如,一个、两个或三个)可以相同或不同的取代基取代的烷基基团,每个取代基独立地选自卤代、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烯基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、氰基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、环烷氧基、烷硫基、氨基、肟(例如,=N-OH)、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)(芳基)、-NH(杂芳基)、-N(烷基)(杂芳基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-NH-C(=O)-烷基、-N(烷基)-C(=O)-烷基、-NH-C(=O)-芳基、-N(烷基)-C(=O)-芳基、-NH-C(=O)-环烷基、-N(烷基)-C(=O)-环烷基、-O-C(=O)-烷基、-O-C(=O)-芳基、-O-C(=O)-环烷基、-SF₅、羧基和-C(=O)O-烷基。合适的烷基基团的非限制性示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

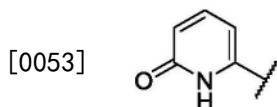
[0049] “烯基”意指含有至少一个碳-碳双键的脂族烃基团,其可为直链或支链的,并且在链中包含约2至约15个碳原子。优选的烯基基团在链中具有2至12个碳原子;并且更优选地在链中具有2至6个碳原子。“支链的”意指一个或多个低级烷基基团(诸如甲基、乙基或丙基)连接到线性烯基链。“低级烯基”意指链中有2至6个碳原子,其可以是直链或支链的。“任选取代的烯基”意指可以被一个或多个(例如,一个、两个或三个)可以相同或不同的取代基任选取代的烯基基团,每个取代基独立地选自卤代、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、

氰基、烷氧基和-S(烷基)。合适的烯基的非限制性示例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基和癸烯基。

[0050] “炔基”意指含有至少一个碳-碳三键的脂族烃基团，其可为直链或支链的，并且在链中包含2至15个碳原子。优选的炔基基团在链中具有2至12个碳原子；并且更优选地在链中具有2至4个碳原子。“支链的”意指一个或多个低级烷基基团（诸如甲基、乙基或丙基）连接到线性炔基链。“低级炔基”意指链中有2至6个碳原子，该链可以是直链或支链的。“任选取代的炔基”意指可以任选地被一个或多个（例如，一个或两个）可以相同或不同的取代基取代的炔基基团，每个取代基独立地选自芳基和环烷基。合适的炔基基团的非限制性示例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基和3-甲基丁炔基。

[0051] “芳基”意指包含6至14个碳原子，优选6至10个碳原子的芳族单环或多环（例如，双环、三环）环系。“任选取代的芳基”意指可以任选地被一个或多个（例如，一个、两个、三个或四个）可以相同或不同的并且如本文所定义的“环系取代基”取代的芳基基团。合适的芳基基团的非限制性示例包括苯基和萘基。

[0052] “杂芳基”意指包含5至14个环原子，优选5至10个环原子的芳族单环或多环（例如，双环、三环）环系，其中环原子中的一个或多个是除碳以外的元素，例如单独或组合的氮、氧或硫。优选的杂芳基含有5至6个环原子。“任选取代的杂芳基”意指可以任选地被一个或多个（例如，一个、两个、三个或四个）可以相同或不同的并且如本文所定义的“环系取代基”取代的杂芳基基团。杂芳基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别意指至少氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂芳基的氮原子可任选地被氧化为对应的N-氧化物。“杂芳基”还可包括与如上定义的芳基稠合的如上定义的杂芳基。合适的杂芳基的非限制性示例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮（包括N-取代的吡啶酮）、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹喔啉基、酞嗪基、氧代吲哚基(oxindolyl)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咱基、吲哚基、1H-吲唑基氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、萘啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。“杂芳基”还包括如上所述的杂芳基环，其中氧代(=O)基团也是该环的一部分，前提条件是该环是芳族的。例如，



[0054] 是杂芳基基团。

[0055] “芳烷基”或“芳基烷基”意指其中芳基和烷基如前所述的芳基-烷基-基团。优选的芳烷基包含低级烷基基团。合适的芳烷基基团的非限制性示例包括苄基、2-苯乙基和萘基甲基。与母体部分的键是通过烷基的。

[0056] “环烷基”意指包含3至10个碳原子，优选5至10个碳原子的非芳族单环或多环（例如，双环、三环）环系。优选的环烷基环含有5至7个环原子。“任选取代的环烷基”意指可以任选地被一个或多个（例如，一个、两个、三个或四个）可以相同或不同的并且如本文所定义的“环系取代基”取代的环烷基基团。合适的单环环烷基的非限制性示例包括环丙基、环戊基、

环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性示例包括1-十氢萘基、降冰片基、金刚烷基等。

[0057] “环烯基”意指包含3至10个碳原子，优选5至10个碳原子的非芳族单环或多环(例如，双环、三环)环系，其包含至少一个碳-碳双键。优选的环烯基环含有5至7个环原子。“任选取代的环烯基”意指可以任选地被一个或多个(例如，一个、两个、三个或四个)可以相同或不同的并且如本文所定义的“环系取代基”取代的环烯基基团。合适的单环环烯基的非限制性示例包括环戊烯基、环己烯基、环庚-1,3-二烯基等。合适的多环环烯基的非限制性示例是降冰片烯基。

[0058] “卤素”或“卤代”意指氟、氯、溴或碘。优选的是氟、氯和溴。

[0059] “卤代烷基”意指被一个或多个卤素原子，优选一至五个卤素原子、优选氟或氯取代的如上定义的烷基基团，包括被不同卤素取代的那些，例如-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CClF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂等。当烷基仅被氟取代时，其在本申请中可以称为氟烷基。

[0060] “羟基烷基”意指H₂O-烷基-基团，其中烷基如前所述。优选的羟烷基包含低级烷基。合适的羟烷基基团的非限制性示例包括羟甲基和2-羟乙基。

[0061] “酰基”意指H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团，其中各个基团如前所述。与母体部分的键是通过羰基的。优选的酰基包含低级烷基。合适的酰基基团的非限制性示例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

[0062] “芳酰基”意指芳基-C(O)-基团，其中芳基基团如前所述。与母体部分的键是通过羰基的。合适基团的非限制性示例包括苯甲酰基和1-萘甲酰基。

[0063] “烷氧基”意指烷基-O-基团，其中烷基基团如前所述。合适的烷氧基基团的非限制性示例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。与母体部分的键是通过醚氧的。

[0064] “芳氧基”意指芳基-O-基团，其中芳基基团如前所述。合适的芳氧基基团的非限制性示例包括苯氧基和萘氧基。与母体部分的键是通过醚氧的。

[0065] “环烷氧基”意指环烷基-O-基团，其中环烷基基团如前所述。合适的环烷氧基基团的非限制性示例包括环戊氧基和环己氧基。与母体部分的键是通过醚氧的。

[0066] “杂芳氧基”意指杂芳基-O-基团，其中杂芳基基团如前所述。合适的杂芳基氧基基团的非限制性示例包括吡啶氧基和硫代苯氧基。与母体部分的键是通过醚氧的。

[0067] “杂环基氧基”意指杂环基-O-基团，其中杂环基基团如本文所述。合适的杂环基氧基基团的非限制性示例包括哌嗪基氧基和吗啉基氧基。与母体部分的键是通过醚氧的。

[0068] “芳烷氧基”意指芳烷基-O-基团，其中芳烷基基团如前所述。合适的芳烷氧基基团的非限制性示例包括苄氧基和1-或2-萘甲氧基。与母体部分的键是通过醚氧的。

[0069] “烷硫基”意指烷基-S-基团，其中烷基基团如前所述。合适的烷硫基基团的非限制性示例包括甲硫基和乙硫基。与母体部分的键是通过硫的。

[0070] “芳硫基”意指芳基-S-基团，其中芳基基团如前所述。合适的芳硫基基团的非限制性示例包括苯硫基和萘硫基。与母体部分的键是通过硫的。

[0071] “芳烷硫基”意指芳烷基-S-基团，其中芳烷基基团如前所述。合适的芳烷硫基基团的非限制性示例是苄硫基。与母体部分的键是通过硫的。

[0072] “烷氧羰基”意指烷基-O-C(=O)-基团，其中烷基基团如前所述。合适的烷氧羰基

基团的非限制性示例包括甲氧羰基和乙氧羰基。与母体部分的键是通过羰基的。

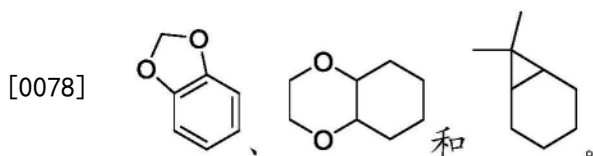
[0073] “芳氧羰基”意指芳基-O-C(=O)-基团,其中芳基基团如前所述。合适的芳氧羰基基团的非限制性示例包括苯氧羰基和萘氧羰基。与母体部分的键是通过羰基的。

[0074] “芳烷氧羰基”意指芳烷基-O-C(=O)-基团,其中芳烷基基团如前所述。合适的芳烷氧羰基基团的非限制性示例是苄氧羰基。与母体部分的键是通过羰基的。

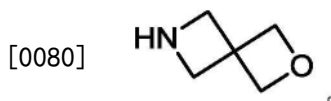
[0075] “烷磺酰基”意指烷基-S(=O)₂-基团,其中烷基基团如前所述。优选的基团是其中烷基基团是低级烷基的那些。与母体部分的键是通过磺酰基的。

[0076] “芳磺酰基”意指芳基-S(=O)₂-基团,其中芳基基团如前所述。与母体部分的键是通过磺酰基的。

[0077] “环系取代基”意指连接至芳族或非芳族环系的取代基(例如,环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基),其例如取代环系上的可用氢。环系取代基可以相同或不同,各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、杂芳氧基、环烷氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、卤代烷基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、杂环基、-SF₅、-OSF₅(对于芳基)、-O-C(=O)-烷基、-O-C(=O)-芳基、-O-C(=O)-环烷基、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(烷基)、肟(例如,=N-OH)、-NY₁Y₂、-烷基-NY₁Y₂、-C(=O)NY₁Y₂、-SO₂NY₁Y₂和-SO₂NY₁Y₂,其中Y₁和Y₂可以相同或不同,并且独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、环烷基和芳烷基。“环系取代基”还可意指单个部分,其同时代替两个相邻碳原子上的两个可用氢(每个碳上一个H,并形成稠环),或代替环系上的单个碳原子上的两个可用氢(即,螺环或氧代(=O)基团)。前者(即,代替相邻碳原子上的两个氢的部分)的示例是亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、-C(CH₃)₂-等,其形成部分,诸如:



[0079] 后者(即,代替单个碳原子上的两个氢的部分(即,螺环))的示例为

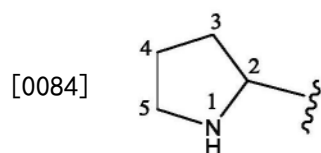


[0081] “杂环基”意指包含3至10个环原子,优选4至7个环原子或5至10个环原子的非芳族饱和单环或多环(例如,双环、三环)环系,其中环系中的原子中的一个或多个是除碳以外的元素,例如单独或组合的氮、氧或硫。环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含有4至6个环原子。杂环基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别意指至少氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂环基环中的任何-NH可例如作为-N(Boc)、-N(Cbz)、-N(Tos)基团等被保护而存在;并且是杂环基的一部分。“任选取代的杂环基”意指可以任选地被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)可以相同或不同的并且如本文所定义的“环系取代基”取代的杂环基基团。杂环基的氮或硫原子可任选地被氧化成对应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制性示例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二氧杂环己基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。“杂环基”

还包括如上所述的杂环基环,其中=O代替相同环碳原子上的两个可用氢。

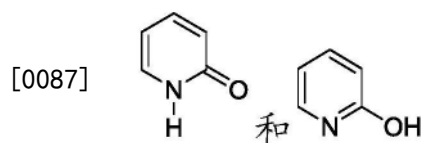
[0082] “杂环烯基”意指包含3至10个环原子,优选5至10个环原子的非芳族单环或多环(例如,双环、三环)环系,其中环系中的原子中的一个或多个是除碳以外的元素,例如单独或组合的氮、氧或硫原子,并且其含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环烯基环含有5至6个环原子。杂环烯基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别意指至少氮、氧或硫原子作为环原子存在。“任选取代的杂环烯基”意指可以任选地被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)环系取代基取代的杂环烯基基团,其中“环系取代基”如上所定义。杂环烯基的氮或硫原子可任选地被氧化成对应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合适的杂环烯基基团的非限制性示例包括1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2-二氢吡啶基、1,4-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、二氢咪唑基、二氢噁唑基、二氢噁二唑基、二氢噻唑基、3,4-二氢-2H-吡喃基、二氢呋喃基、氟代二氢呋喃基、7-氧杂双环[2.2.1]庚烯基、二氢噻吩基、二氢噻喃基等。“杂环烯基”还包括如上所述的杂环烯基环,其中=O代替相同环碳原子上的两个可用氢。

[0083] 应当注意,在本文所述的含杂原子的环系中,在与N、O或S相邻的碳原子上没有羟基基团,并且在与另一个杂原子相邻的碳上没有N或S基团。因此,例如,在环中:



[0085] 标记2和5的碳没有直接连接的-OH。

[0086] 还应注意,除非另外指明,否则互变异构形式,诸如部分:

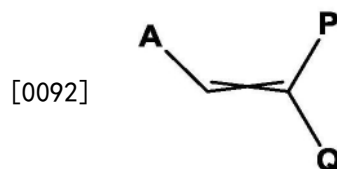


[0088] 被认为是等同物。

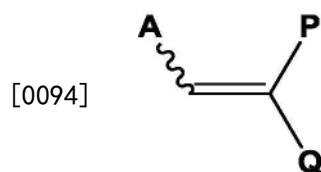
[0089] 如本文所用,结构



[0091] 指示双键上的基团构型可以是E或Z。因此,例如,



[0093] 与



[0095] 具有相同的含义。

[0096] 术语“取代的”意指指定原子上的一個或多个氢被指示基团的选择代替,前提条件是不超过指定原子在现有情况下的正常化合价,并且取代产生稳定的化合物。仅在取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物的情况下,才允许此类组合。所谓“稳定的化合物”或“稳定的结构”意指足够稳健而能在从反应混合物的分离过程中留存下来达到有用的纯度程度,并配制成有效治疗剂的化合物。

[0097] 术语“任选取代的”意指被指定的基、基团或部分任选取代(即,未取代或取代)。当未明确提供任选取代基的列表时,将使用在各种术语的定义中提供的任选取代基(例如“烷基”、“环烷基”、“杂环基”、“芳基”和“杂芳基”)。

[0098] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖以指定量包含指定成分的产品,以及直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的任何产品。

[0099] “有效量”或“治疗有效量”意指描述有效抑制上述疾病并因此产生期望的治疗、改善、抑制和/或预防效果的本文所述化合物或组合物的量。

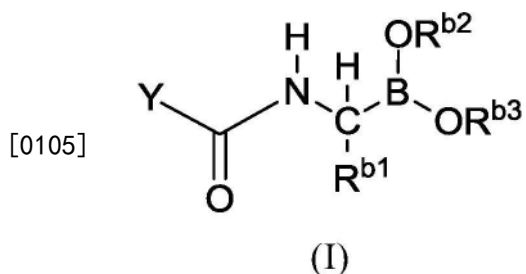
[0100] 除非另外指明,否则提及实施方案编号是指实施方案的所有子部分。因此,例如,提及“实施方案12”是指实施方案12以及实施方案9A-9J。然而,该构造不适用于实施方案中的子部分。因此,例如,除非另外指明,否则在实施方案9G中对“实施方案9”的提及仅指“实施方案9”,而不是实施方案9和9A-9I。

[0101] 实施方案

[0102] 本申请的实施方案的示例包括以下项:

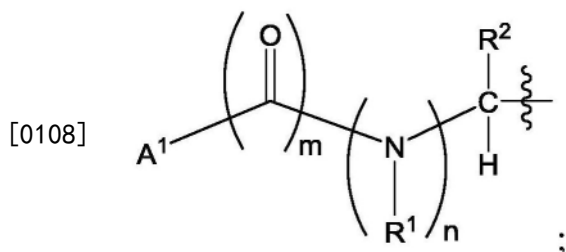
[0103] 实施方案1

[0104] 一种式(I)的化合物:



[0106] 和/或其药学上可接受的盐,其中:

[0107] Y为 $-OR^2$ 、 $-N(R')R^2$ 或下式的基团

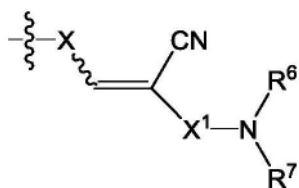


[0109] A^1 为氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、或 $-S(=O)_2$ -烷基,其中所述 $-S(=O)_2$ -烷基的所述烷基任选地被取代;

[0110] R' 为H或任选取代的烷基;

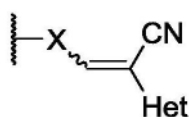
[0111] 每个 R^1 为H或任选取代的烷基;

[0112] 每个 R^2 独立地为式(a)或(b)的基团:



(a)

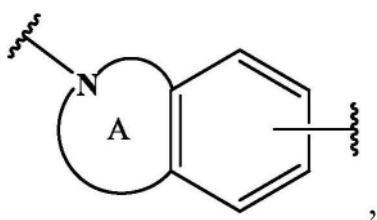
[0113]



(b)

[0114] 其中:

[0115] 每个X独立地为-烷基-、-烷基-环烷基-、-烷基-芳基-、-烷基-杂芳基-、-烷基-杂环基-、-烷基-杂环烯基-、-烷基-0-烷基-、-烷基-0-环烷基-、-烷基-0-芳基-、-烷基-0-杂芳基-、-烷基-0-杂环基-、-烷基-0-杂环烯基-、-烷基-N(R)-烷基-、-烷基-N(R)-环烷基-、-烷基-N(R)-芳基-、-烷基-N(R)-杂芳基-、-烷基-N(R)-杂环基-、-烷基-N(R)-杂环烯基-、-烷基-0-烷基-环烷基-、-烷基-0-烷基-芳基-、-烷基-0-烷基-杂芳基-、-烷基-0-烷基-杂环基-、-烷基-0-烷基-杂环烯基-、-烷基-N(R)-烷基-环烷基-、-烷基-N(R)-烷基-芳基-、-烷基-N(R)-烷基-杂芳基-、-烷基-N(R)-烷基-杂环基-、-烷基-N(R)-烷基-杂环烯基-、-环烷基-芳基-、-杂环基-烷基-、-杂环基-环烷基-、-杂环基-芳基-、-杂环基-杂芳基-、-杂环基-杂环基-、-杂环基-杂环烯基-、-0-烷基-、-0-环烷基-、-0-芳基-、-0-杂芳基-、-0-杂环基-、-0-杂环烯基-、-N(R)-烷基-、-N(R)-环烷基-、-N(R)-芳基-、-N(R)-杂芳基-、-N(R)-杂环基-、-N(R)-杂环烯基-、-0-烷基-环烷基-、-0-烷基-芳基-、-0-烷基-杂芳基-、-0-烷基-杂环基-、-0-烷基-杂环烯基-、-N(R)-烷基-环烷基-、-N(R)-烷基-芳基-、-N(R)-烷基-杂芳基-、-N(R)-烷基-杂环基-、-N(R)-烷基-杂环烯基-、-芳基-芳基-、或



[0116]

[0117] 其中烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂环烯基的每个实例任选地被取代;

[0118] 所示的具有环氮原子的环A是如图所示的苯并稠合的任选取代的五元至六元杂环基,其中所述苯并稠合的环A任选地被取代;

[0119] X^1 为-C(=O)-或-S(=O)₂-;

[0120] R^6 为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

[0121] R^7 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;或

[0122] R^6 和 R^7 与所示的其连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂环烯基;

[0123] Het为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0124] 每个R独立地为H或任选取代的烷基；

[0125] R^{b1} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基；

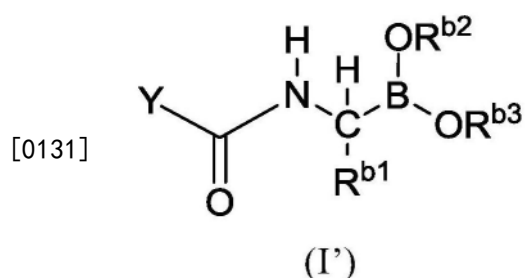
[0126] R^{b2} 和 R^{b3} 独立地为氢或任选取代的烷基；或

[0127] R^{b2} 和 R^{b3} 与所示的其连接的硼原子一起形成环状硼酸酯，所述环状硼酸酯具有2至20个碳，并且任选地包含选自N、O和S的一个或两个附加环杂原子；并且

[0128] m和n独立地为0或1。

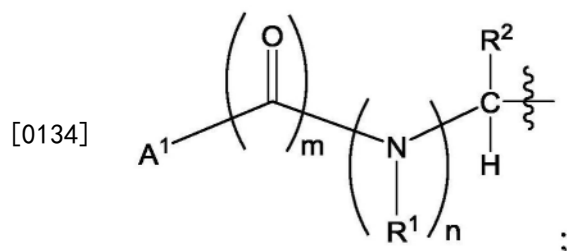
[0129] 实施方案2

[0130] 一种式(I')的化合物：



[0132] 和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0133] Y为 $-OR^2$ 、 $-N(R')R^2$ 或下式的基团

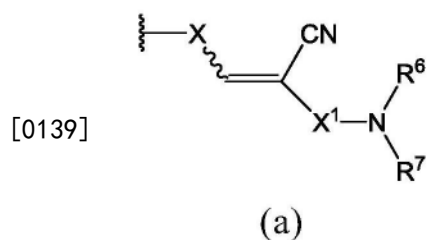


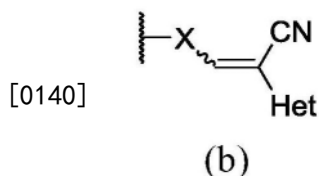
[0135] A^1 为氢、羟基、烷基、芳基、杂芳基、杂环基或 $-S(=O)_2$ -烷基，其中所述芳基、杂芳基和杂环基中的每个任选地被独立地选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、杂环基、芳基和杂芳基的1-3个取代基取代，并且其中所述烷基和所述 $-S(=O)_2$ -烷基的“烷基”部分任选地被独立地选自卤代、羟基、烷氧基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、杂环基、芳基和杂芳基的1-3个取代基取代；

[0136] R' 为H或烷基；

[0137] 每个 R^1 为H或烷基；

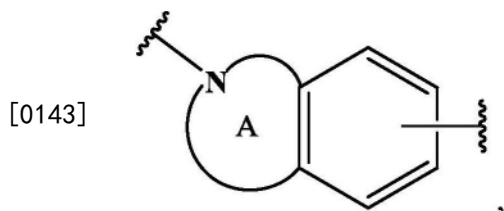
[0138] 每个 R^2 独立地为式(a)或(b)的基团：





[0141] 其中:

[0142] 每个X独立地为-烷基-芳基-、-烷基-0-芳基-、或



[0144] 其中所述-烷基-芳基-和-烷基-0-芳基-中的每个的“芳基”部分任选地独立地被选自卤代、烷氧基、羟烷基和氰基的1-2个取代基取代;

[0145] 所示的具有环氮原子的环A是如图所示的苯并稠合的五元至六元杂环基;

[0146] X^1 为-C(=O)-或-S(=O)₂-;

[0147] R^6 为氢、烷基或杂环基;

[0148] R^7 为任选地被选自卤代和烷氧基的1-2个取代基取代的烷基;杂环基;或芳基;或

[0149] R^6 和 R^7 与所示的其连接的氮原子一起形成杂环基,所述杂环基任选地被选自烷基和杂环基的1-2个取代基取代;

[0150] Het是杂芳基,其任选地被选自卤代、卤代烷基、烷氧基和氰基的1-2个取代基取代;

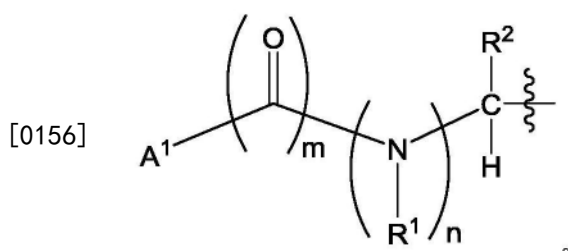
[0151] R^{b1} 是任选地被芳基或杂芳基取代的烷基,其中所述芳基或杂芳基中的每个任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)和-N(烷基)₂的1-2个取代基取代;并且

[0152] R^{b2} 和 R^{b3} 独立地为氢;并且

[0153] m和n独立地为0或1。

[0154] 实施方案3

[0155] 实施方案1或2的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中Y为



[0157] 实施方案4

[0158] 实施方案1或2的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中Y为OR²。

[0159] 实施方案5

[0160] 实施方案1或2的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中Y为-N(R')R²。

[0161] 实施方案6

[0162] 实施方案3的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中m和n各自为0。

[0163] 实施方案7

[0164] 实施方案3的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中m和n各自为1。

[0165] 实施方案8

[0166] 实施方案3的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中m为0并且n为1。

[0167] 实施方案9

[0168] 实施方案6的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹为H。

[0169] 实施方案10

[0170] 实施方案7或8的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹为烷基、芳基或杂芳基,其中每个任选地独立地被独立地选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基的1-3个取代基取代。

[0171] 实施方案10A

[0172] 实施方案10的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹为烷基,其任选地独立地被独立地选自卤代、羟基、烷氧基、氰基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基的1-3个取代基取代。

[0173] 实施方案10B

[0174] 实施方案10A的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹为烷基,其任选地被一至三个卤代取代基取代。

[0175] 实施方案10C

[0176] 实施方案10B的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹的所述任选取代的烷基为-CH₂CF₃。

[0177] 实施方案10D

[0178] 实施方案10的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述A¹为芳基,其任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、杂环基、芳基和杂芳基的1-3个取代基取代。

[0179] 实施方案10E

[0180] 实施方案10D的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹的所述芳基为苯基,其任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基的1-3个取代基取代。

[0181] 实施方案10F

[0182] 实施方案10E的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹的所述芳基为2,5-二氯苯基。

[0183] 实施方案10G

[0184] 实施方案10的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述A¹为杂芳基,其任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、杂环基、芳基和杂芳基的1-3个取代基取代。

[0185] 实施方案10H

[0186] 实施方案10G的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹的所述杂芳基为4-6元单

环杂芳基,其任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、杂环基、芳基和杂芳基的1-3个取代基取代。

[0187] 实施方案10I

[0188] 实施方案10H的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹的所述杂芳基为2-吡嗪基。

[0189] 实施方案10J

[0190] 实施方案10G的化合物和/或药学上可接受的盐,其中A¹的所述杂芳基是多环(例如,双环、三环)杂芳基。

[0191] 实施方案11

[0192] 实施方案1-10中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R²是式(a)的基团。

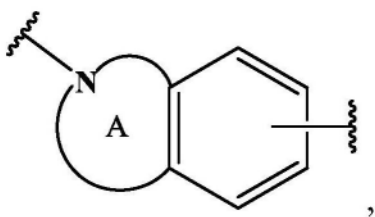
[0193] 实施方案12

[0194] 实施方案1-10中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R²是式(b)的基团。

[0195] 实施方案13

[0196] 实施方案1和3-12中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中每个X独立地为-烷基-0-芳基-、-烷基-芳基-、-烷基-0-烷基-芳基-、-烷基-0-杂芳基-、-烷基-杂芳基-、-烷基-0-烷基-杂芳基-、-烷基-N(R)-芳基-、-烷基-N(R)-烷基-芳基-、-烷基-N(R)-杂芳基-、-烷基-N(R)-烷基-杂芳基-、-0-烷基-芳基-、-0-烷基-杂芳基-、-N(R)-烷基-芳基-、-环烷基-芳基-、-杂环基-芳基-、-芳基-芳基-、-烷基-杂环基-、-烷基-杂环烯基或

[0197]



[0198] 其中烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂环烯基的每个实例任选地被取代,并且所述苯并稠合的环A任选地被取代。

[0199] 实施方案13A

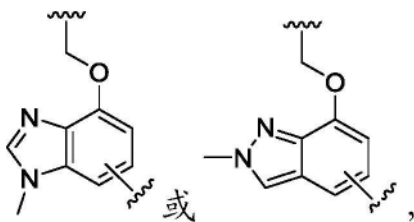
[0200] 实施方案2或13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-0-芳基-,其中所述-烷基-0-芳基-的所述烷基和芳基中的每个任选地被取代;并且当-烷基-0-芳基-的所述-芳基-具有两个相邻取代基时,所述取代基与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的五元或六元杂芳基。

[0201] 实施方案13B

[0202] 实施方案13A的化合物和/或药学上可接受的盐,其中

[0203] X的所述-烷基-0-芳基-为-(CH₂)₁₋₂-0-苯基-、

[0204]



[0205] 其中X的每个苯基任选地被取代。

[0206] 实施方案13C

[0207] 实施方案13B的化合物和/或药学上可接受的盐,其中每个X的每个苯基任选地独立地被选自烷基、卤代、氰基、卤代烷基和烷氧基的1-3个取代基取代。

[0208] 实施方案13D

[0209] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-芳基-,其中所述-烷基-芳基-的所述烷基和芳基中的每个任选地被取代。

[0210] 实施方案13E[0211] 实施方案13D的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X的所述-烷基-芳基-为-(CH₂)₁₋₂-苯基-。[0212] 实施方案13F

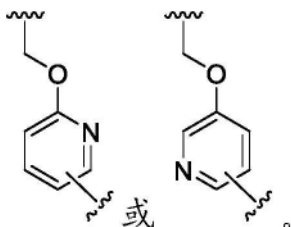
[0213] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-O-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代。

[0214] 实施方案13G[0215] 实施方案13F的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X的所述-烷基-O-烷基-芳基-是-(CH₂)₁₋₂-O-(CH₂)₁₋₂-苯基-。[0216] 实施方案13H

[0217] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-O-杂芳基-,其中所述烷基和杂芳基中的每个任选地被取代。

[0218] 实施方案13I[0219] 实施方案13H的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X的所述-烷基-O-杂芳基-为-(CH₂)₁₋₂-O-吡啶基,其中所述吡啶基任选地被取代。[0220] 实施方案13J[0221] 实施方案13H的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-(CH₂)₁₋₂-O-吡啶基-为

[0222]

[0223] 实施方案13K

[0224] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-N(R)-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代,并且R为氢或烷基。

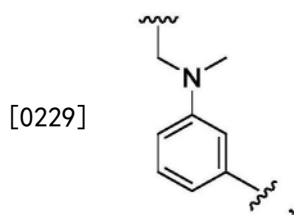
[0225] 实施方案13L

[0226] 实施方案13K的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-烷基-N(R)-芳基-为-

$(\text{CH}_2)_{1-2}$ -N(R)-苯基,其中所述苯基任选地被取代,并且R为氢或烷基。

[0227] 实施方案13M

[0228] 实施方案13L的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述- $(\text{CH}_2)_{1-2}$ -N(R)-苯基-为



[0230] 其中所述苯基任选地被取代。

[0231] 实施方案13N

[0232] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-O-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代。

[0233] 实施方案13O

[0234] 实施方案13N的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-O-烷基-芳基-为-O- $(\text{CH}_2)_{1-2}$ -苯基-,其中所述苯基任选地被取代。

[0235] 实施方案13P

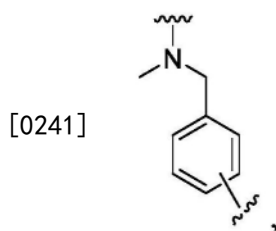
[0236] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-N(R)-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代。

[0237] 实施方案13Q

[0238] 实施方案13P的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-N(R)-烷基-芳基-是-N(R)- $(\text{CH}_2)_{1-2}$ -苯基-,其中所述苯基任选地被取代。

[0239] 实施方案13R

[0240] 实施方案13Q的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-N(R)- $(\text{CH}_2)_{1-2}$ -苯基是



[0242] 其中所述苯基任选地被取代。

[0243] 实施方案13S

[0244] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-环烷基-芳基-,其中所述环烷基和芳基中的每个任选地被取代,并且所述-芳基-是任选取代的-苯基-。

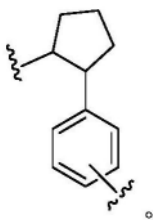
[0245] 实施方案13T

[0246] 实施方案13S的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-环烷基-芳基-为-环丙基-苯基-或-环戊基-苯基-。

[0247] 实施方案13U

[0248] 实施方案13T的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-环戊基-苯基-为

[0249]

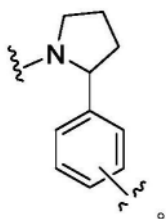
[0250] 实施方案13V

[0251] 实施方案12的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-杂环基-芳基-,其中所述杂环基和芳基中的每个任选地被取代,并且所述任选取代的芳基是任选取代的苯基。

[0252] 实施方案13W

[0253] 实施方案13W的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-杂环基-芳基-为

[0254]

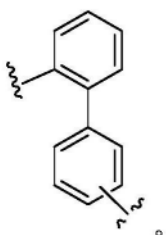
[0255] 实施方案13X

[0256] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-芳基-芳基-,其中所述芳基中的每个是任选取代的苯基。

[0257] 实施方案13Y

[0258] 实施方案13X的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-芳基-芳基-为

[0259]

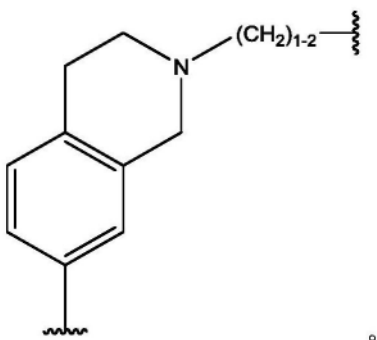
[0260] 实施方案13Z

[0261] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-烷基-杂环烯基-为-(CH₂)₁₋₂-1,2,3,4-四氢异喹啉基-。

[0262] 实施方案13Z1

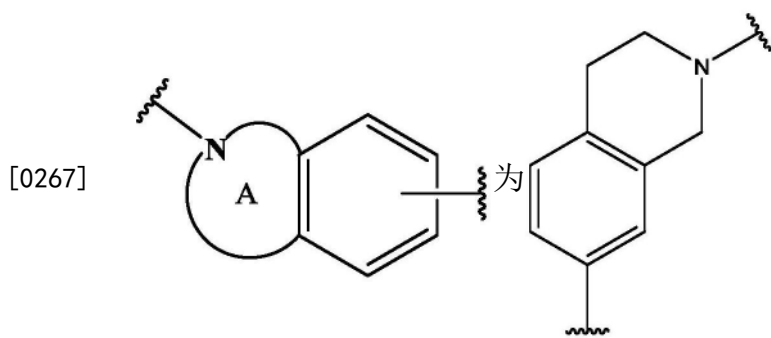
[0263] 实施方案13Z的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-(CH₂)₁₋₂-1,2,3,4-四氢异喹啉基-具有以下结构:

[0264]



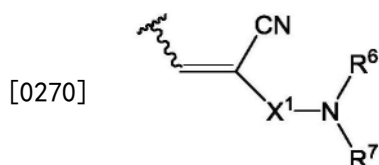
[0265] 实施方案13Z2

[0266] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述

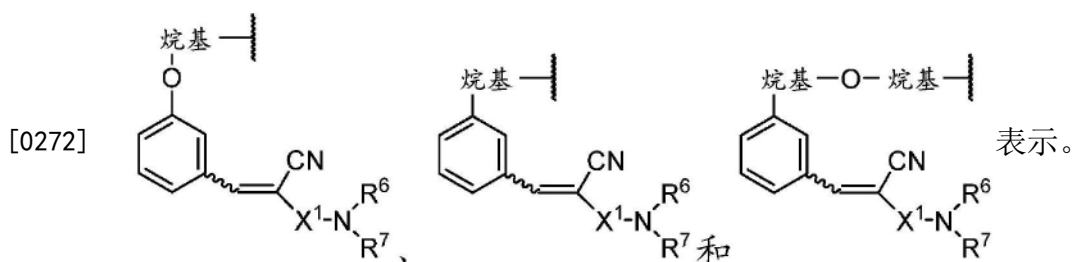


[0268] 实施方案14

[0269] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-0-芳基-、-烷基-芳基-或-烷基-0-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代,并且每个芳基独立地为任选取代的苯基;其中所述-烷基-0-苯基-、-烷基-苯基-或-烷基-0-烷基-苯基-的相应所述-烷基-0-、-烷基-或-烷基-0-烷基-部分,以及所述

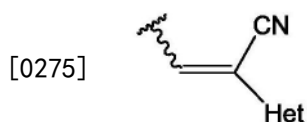


[0271] 在苯环上相对于彼此在1,3-位;即, R^2 分别由:

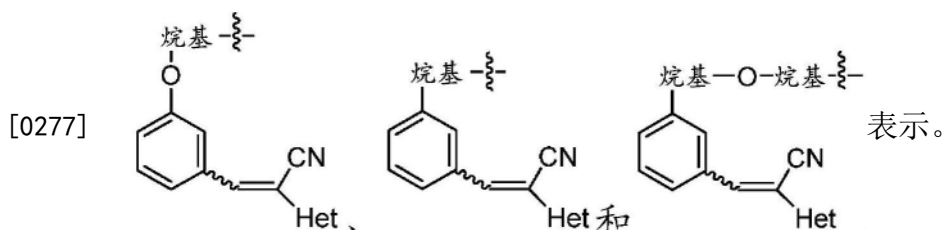


[0273] 实施方案15

[0274] 实施方案13的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-0-芳基-、-烷基-芳基-或-烷基-0-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代,并且芳基独立地为任选取代的苯基;其中所述-烷基-0-苯基-、-烷基-苯基-或-烷基-0-烷基-苯基-的相应所述-烷基-0-、-烷基-或-烷基-0-烷基-部分,以及所述



[0276] 在苯环上相对于彼此在1,3-位;即, R^2 分别由:



[0278] 实施方案16

[0279] 实施方案4、11-12、13D和14-15中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代。

[0280] 实施方案16A

[0281] 实施方案16的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-烷基-芳基-是-(CH₂)₁₋₂-苯基-,其中所述苯基任选地被取代。

[0282] 实施方案16B

[0283] 实施方案16A的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-(CH₂)₁₋₂-苯基-基团的所述苯基任选地被选自氰基、卤代、烷基、羟烷基和烷氧基烷基的一个或两个取代基取代。

[0284] 实施方案17

[0285] 实施方案5、11-12、13D和14-15中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X为-烷基-芳基-,其中所述烷基和芳基中的每个任选地被取代。

[0286] 实施方案17A

[0287] 实施方案17的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述-烷基-芳基-为-(CH₂)₁₋₂-苯基-。

[0288] 实施方案18

[0289] 实施方案1-11、13、14和16中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中X¹为-C(=O)-。

[0290] 实施方案19

[0291] 实施方案1-11、13、14和16-18中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R⁶为氢、烷基或任选取代的杂环基;并且R⁷为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基。

[0292] 实施方案19A

[0293] 实施方案19的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R⁶为氢、烷基或任选取代的杂环基;并且R⁷为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;其中所述芳基为苯基并且所述杂环基为5-6元单环。

[0294] 实施方案19B

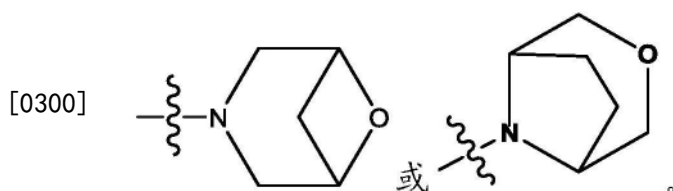
[0295] 实施方案19A的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R⁶为H、甲基、乙基、异丙基或四氢吡喃基;并且R⁷为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、-CH₂-C(CH₃)₂-O-CH₃、-(CH₂)₂-O-CH₃、-C(CH₃)₂CH₂-O-CH₃、苯基或四氢吡喃基。

[0296] 实施方案20

[0297] 实施方案1-11、13、14和16-18中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R⁶和R⁷与所示的其连接的氮原子一起形成杂环基,其任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂和杂环基的1-2个取代基取代。

[0298] 实施方案20A

[0299] 实施方案20的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述任选取代的杂环基是吗啉基、3,5-二甲基吗啉基、3,3-二甲基吗啉基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷-1-基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪-1-基、-哌嗪基-氧杂环丁烷基、



[0301] 实施方案21

[0302] 实施方案1-9、10、12、13、15和16-17中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐，其中所述Het为五至十元杂芳基环，其任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 和杂环基的1-3个取代基取代。

[0303] 实施方案21A

[0304] 实施方案21的化合物和/或药学上可接受的盐，其中所述Het的所述五至十元杂芳基环为五至六元单环杂芳基环或五至六元单环杂芳基环，其为苯并稠合的；其中所述杂芳基环中的每个任选地被选自卤代、羟基、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 和杂环基的1-3个取代基取代。

[0305] 实施方案21B

[0306] 实施方案21A的化合物和/或药学上可接受的盐，其中所述杂芳基为吡啶基、氟代吡啶基、甲氧基吡啶基、三氟甲基吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基、吡啶-N-氧化物-2-基、三唑基或苯并咪唑基。

[0307] 实施方案21C

[0308] 实施方案21B的化合物和/或药学上可接受的盐，其中所述杂芳基为2-吡啶基、3-氟吡啶-2-基、3-甲氧基吡啶-2-基、5-氰基吡啶-2-基、1,2,4-三唑-1-基、5-(三氟甲基)-吡啶-2-基、4-嘧啶基、2-嘧啶基、2-吡嗪基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基或1,2,4-三唑-1-基。

[0309] 实施方案22

[0310] 实施方案1-21中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐，其中 R^{b1} 是任选取代的芳基或任选取代的烷基，其中所述烷基任选地被选自-O-芳基、-O-杂芳基、 $-\text{N}(\text{R})$ -芳基、 $-\text{N}(\text{R})$ -杂芳基、芳基、杂环基、杂环烯基和杂芳基的1-2个取代基取代，其中 R^{b1} 的所述任选取代的烷基的所述芳基、杂芳基、杂环基和杂环烯基取代基的每个实例任选地被选自卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 和杂环基的1-3个取代基取代。

[0311] 实施方案22A

[0312] 实施方案22的化合物和/或药学上可接受的盐，其中所述任选取代的烷基是式 $(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{R}''$ 的取代烷基，其中 R'' 为-O-芳基、-O-杂芳基、 $-\text{N}(\text{R})$ -芳基、 $-\text{N}(\text{R})$ -杂芳基、芳基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基或杂芳基，其中 R^{b1} 的所述烷基的所述芳基、杂芳基、杂环基和杂环烯基取代基中的每个任选地被选自卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 和杂环基的1-3个取代基取代。

[0313] 实施方案22B

[0314] 实施方案22A的化合物和/或药学上可接受的盐，其中 R'' 的所述-O-芳基取代基为-O-苯基； R'' 的所述芳基取代基是苯基，其中所述苯基任选地被选自烷基、卤代、卤代烷基和烷氧基的1-3个取代基取代； R'' 的所述杂芳基取代基是噻吩基、苯并呋喃基或苯并咪唑基； R'' 的所述杂环基取代基是四氢吡喃基、二氢苯并呋喃基或二氢吲哚基； R'' 的所述 $-\text{N}(\text{R})$ -芳

基取代基为-N(烷基)苯基;R”的所述环烯基取代基为环戊烯基;R”的所述环烷基取代基为环戊基或环己基。

[0315] 实施方案22C

[0316] 实施方案22的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R^{b1}是任选取代的芳基,其中所述芳基是苯基,该苯基任选地被选自卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂和杂环基的1-3个取代基取代。

[0317] 实施方案22D

[0318] 实施方案22的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R^{b1}为烷基,其任选地被-芳基或杂芳基取代;其中所述芳基是苯基,并且所述杂芳基是5-6元单环杂芳基环或5-6元单环杂芳基环,其是苯并稠合的(即,因此与苯环形成双环);其中所述芳基和杂芳基中的每个任选地被选自卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂和杂环基的1-3个取代基取代。

[0319] 实施方案22E

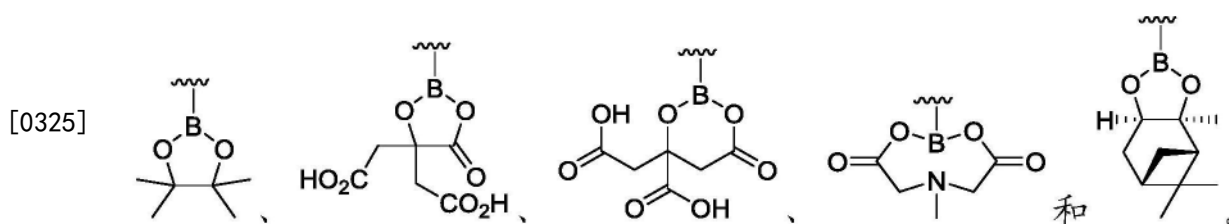
[0320] 实施方案22D的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R^{b1}为未取代的烷基,其中所述未取代的烷基为-CH₂CH(CH₃)₂或-CH₂C(CH₃)₃。

[0321] 实施方案22F

[0322] 实施方案22的化合物和/或药学上可接受的盐,其中所述R^{b1}为-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂-苯基、-CH₂CH₂-苯基、-CH₂CH₂-苯基-甲基、-CH₂CH₂-(二甲苯基)、-CH₂-苯基-甲基、-CH₂-苯基-乙基、-CH₂-苯基-Cl、-CH₂-噻吩基、-CH₂-CH₂-苯并呋喃基、-CH₂CH₂-苯并咪唑基、-CH₂CH₂-二氢吡啶基、-CH₂-苯并呋喃基、-CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-二氢吡啶基、-CH₂-O-苯基或-CH₂-N(CH₃)-苯基。

[0323] 实施方案23

[0324] 实施方案1-22中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中R^{b2}和R^{b3}是氢,或其中由R^{b2}和R^{b3}与所示的其连接的硼原子一起形成的所述环状硼酸酯选自:



[0326] 实施方案24

[0327] 实施方案3、6、9和11-23中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中化合物选自:

[0328] (R)-(1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0329] (R)-(1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0330] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0331] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)

硼酸；

[0332] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0333] (R) - (1 - (3 - (3 - (3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-(3-乙基苯基) 乙基) 硼酸；

[0334] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-吗啉代-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0335] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0336] (R) - (1 - (3 - (3 - (3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3-苯基丙基) 硼酸；

[0337] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0338] (R) - (1 - (3 - (3 - (3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3,3-二甲基丁基) 硼酸；

[0339] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) -1 - (3 - (3 - (3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) 乙基) 硼酸；

[0340] (R) - (1 - (3 - (5 - (3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) -2-氟苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0341] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0342] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0343] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-2-(吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3-苯基丙基) 硼酸；

[0344] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(甲基(苯基) 氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0345] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) -1 - (3 - (3 - (2-氰基-2-(吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) 乙基) 硼酸；

[0346] (R) - (1 - (4 - (3 - (2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯基) 丁酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0347] (R) - (1 - (4 - (3 - (2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙烯基) 苯基) 丁酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0348] (R) - (1 - (3 - (5 - (2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) -2-甲氧基苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0349] (R) - (1 - (3 - (5 - (2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) -2-氟苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

[0350] (R) - (1 - (3 - (5 - (2-氰基-2-(吡啶-2-基) 乙烯基) -2-氟苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸；

- [0351] (R) - (1 - (3 - (5 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) - 2 - 甲氧基苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0352] (R) - (1 - (3 - (3 - (3 - (氮杂环丁烷 - 1 - 基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0353] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0354] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (4 - (氧杂环丁烷 - 3 - 基) 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0355] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (5 - (三氟甲基) 吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0356] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (3 - 氟吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0357] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0358] (R) - (1 - (3 - (2,6 - 二氯 - 3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0359] (R) - (1 - (3 - (2,6 - 二氯 - 3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0360] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) - 2 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0361] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 5 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0362] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 4 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0363] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) - 4 - 氟苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0364] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - (2,4 - 二甲基苯基) 乙基) 硼酸;
- [0365] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - (2,4 - 二甲基苯基) 乙基) 硼酸;
- [0366] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((2 - 甲氧基乙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0367] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((1 - 甲氧基 - 2 - 甲基丙烷 - 2 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0368] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((2 - 甲氧基 - 2 - 甲基丙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0369] (R) - (1 - (2 - ((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄基) 氧基) 乙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;
- [0370] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (3 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 -

苯基乙基)硼酸;

[0371] (R)-(1-(2-(7-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0372] (R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(2-(7-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)乙基)硼酸;

[0373] (R)-(1-(2-(7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;以及

[0374] (R)-(1-(2-(7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0375] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

[0376] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

[0377] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-吗啉代-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

[0378] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

[0379] (R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-3-苯基丙基硼酸;

[0380] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;以及

[0381] (R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁基硼酸;

[0382] 其单独的E或Z异构体;和/或

[0383] 上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0384] 实施方案25

[0385] 实施方案3、7、10、13D、14、18、19、22A-22B、22D、22F和23中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中化合物选自:

[0386] (R)-1-((S)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯基)-2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基硼酸;

[0387] ((R)-1-((S)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;以及

[0388] ((R)-1-((R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0389] 其单独的E或Z异构体;和/或

[0390] 上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0391] 实施方案26

[0392] 实施方案4、11-12、13D、14-18、19A-19B、20、22A-22B、22D、22F和23中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐,其中化合物选自:

[0393] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄基) 氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0394] (R) - (1 - (((3 - (3 - (叔丁基氨基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄基) 氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0395] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0396] (R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

[0397] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0398] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0399] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0400] (R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

[0401] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (3 - 氟吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0402] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0403] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (5 - (三氟甲基) 吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0404] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0405] (R) - (2 - (苯并呋喃 - 3 - 基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

[0406] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (嘧啶 - 4 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0407] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (嘧啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0408] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (吡嗪 - 2 - 基) 乙烯基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0409] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(异丙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0410] ((R) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - ((3R, 5R) - 3, 5 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0411] ((1R) - 1 - (((3 - (3 - (3 - 氧杂 - 8 - 氮杂双环[3.2.1] 辛烷 - 8 - 基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苄氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0412] ((R) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - ((3S, 5S) - 3, 5 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基)

苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0413] (R)-(1-(((3-(3-(叔丁基(乙基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0414] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0415] (R)-(1-(((3-(3-(叔丁基(甲基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0416] (R)-(1-(((3-(3-(双(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0417] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0418] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-5-(羟甲基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0419] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(5-氰基吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0420] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(3,3-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0421] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0422] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0423] ((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0424] (R)-(2-(4-氯苯基)-1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸;

[0425] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0426] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0427] ((1R)-1-(((3-(3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0428] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(甲基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0429] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0430] ((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0431] (R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-(3,3-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸;

[0432] (R) - (2- (苯并呋喃-3-基) -1- (((3- (2-氰基-3- (乙基 (四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

[0433] (R) - (2- (苯并呋喃-3-基) -1- (((3- 氰基-5- (2- 氰基-3- (二乙基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

[0434] ((R) -2- (苯并呋喃-3-基) -1- (((3- (2- 氰基-3- ((3R,5R) -3,5-二甲基吗啉代) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸;

[0435] (R) - (1- (((3- (2- 氰基-2- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) -2- 苯基乙基) 硼酸;

[0436] (R) - (1- (((3- 氰基-5- (2- 氰基-3- (二乙基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0437] (R) - (1- (((3- 氰基-5- (2- 氰基-3- (乙基 (四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) -2- 苯基乙基) 硼酸;

[0438] (R) - (1- (((3- 氰基-5- (2- 氰基-3- (乙基 (四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0439] (R) - (1- (((3- 氰基-5- (2- 氰基-3- (二乙基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) -2- 苯基乙基) 硼酸; 以及

[0440] (R) - (1- (((3- (2- 氰基-2- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) -3- 苯基丙基) 硼酸;

[0441] 其单独的E或Z异构体; 和/或

[0442] 上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0443] 实施方案27

[0444] 实施方案5、11-12、13D、14-16、17A、18-18、19A-19B、21、22A-22B、22D、22F和23中任一项的化合物和/或药学上可接受的盐, 其中化合物选自:

[0445] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-3- (二乙氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙基) 脲基) -2- 苯基乙基) 硼酸;

[0446] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) -2- 苯基乙基) 硼酸;

[0447] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-2- (5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) -2- 苯基乙基) 硼酸;

[0448] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0449] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-2- (5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0450] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-3- (二乙氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙基) 脲基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0451] (R) - (1- (3- (3- (2- 氰基-2- (嘧啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

[0452] (R) - (2- (苯并呋喃-3-基) -1- (3- (3- (2- 氰基-2- (嘧啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) 乙基) 硼酸;

[0453] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) -1 - (3 - (3 - (2-氰基-3 - (二乙基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙基) 脲基) 乙基) 硼酸;

[0454] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) -1 - (3 - (3 - (2-氰基-3 - (乙基(四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙基) 脲基) 乙基) 硼酸;以及

[0455] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-2 - (1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) -2 - (对甲苯基) 乙基) 硼酸;

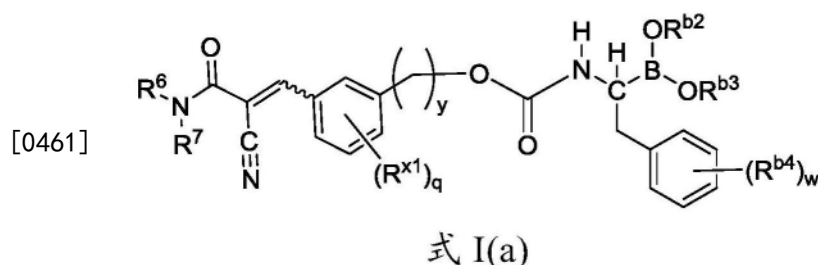
[0456] 其单独的E或Z异构体;和/或

[0457] 上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0458] 实施方案28

[0459] 本文进一步预期某些实施方案的组合。

[0460] 例如,在式(I)的某些实施方案中,其中Y为-OR²(实施方案4),R²为式(a)的基团(实施方案11),X为-烷基-芳基-(实施方案16),其中所述-烷基-芳基-是-(CH₂)₁₋₂-苯基-(实施方案17-17A),X¹为-C(=O)- (实施方案18),R^{b1}为-(CH₂)₁₋₂-,其被任选取代的苯基取代(实施方案22A-22B),使得式(I)的化合物为式I(a)的化合物



[0462] 或其药学上可接受的盐,其中y为1或2;w为0、1、2或3(实施方案22B);R^{b4}为烷基、卤代、卤代烷基或烷氧基(实施方案22B);q为0或1;并且R^{x1}为氰基、卤代、烷基、羟烷基或烷氧基烷基(实施方案16B)。

[0463] 实施方案28A

[0464] 实施方案28的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I(a)中,R^{b2}和R^{b3}各自为氢。

[0465] 实施方案28B

[0466] 实施方案28或28A的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I(a)中,R⁶和R⁷中的每个为烷基。

[0467] 实施方案28C

[0468] 实施方案28B的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I(a)中,所述R⁶和R⁷烷基中的每个为乙基。

[0469] 实施方案28D

[0470] 实施方案28的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I(a)中,R⁶为烷基,并且R⁷为任选取代的杂环基。

[0471] 实施方案28E

[0472] 实施方案28D的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I(a)中,所述R⁶烷基为乙基,并且R⁷的所述任选取代的杂环基为吗啉基。

[0473] 实施方案28F

[0474] 实施方案28的化合物和/或药学上可接受的盐,其中式I(a)的化合物是E-异构体。

[0475] 实施方案28G

[0476] 实施方案28的化合物和/或药学上可接受的盐,其中式I(a)的化合物是Z-异构体。

[0477] 实施方案28H

[0478] 实施方案28的化合物和/或药学上可接受的盐,其中式I(a)的化合物选自:

[0479] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0480] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0481] (R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸;

[0482] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0483] (R)-(1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;

[0484] (R)-(1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0485] (R)-(1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸;以及

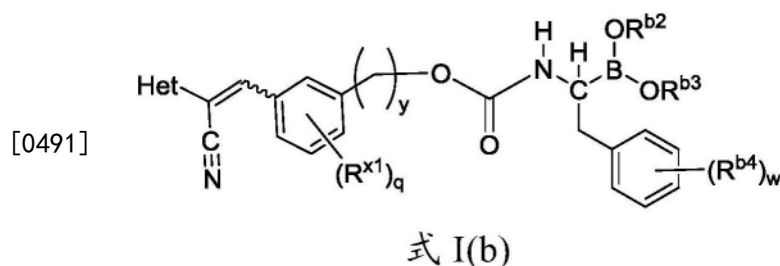
[0486] (R)-(1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸;

[0487] 其单独的E或Z异构体;和/或

[0488] 上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0489] 实施方案29

[0490] 式(I)的化合物和/或药学上可接受的盐,其中Y为-OR²(实施方案4),R²为式(b)的基团(实施方案12),X为-烷基-芳基-(实施方案16),其中所述-烷基-芳基-是-(CH₂)₁₋₂-苯基-(实施方案17-17A),X¹为-C(=O)- (实施方案18),R^{b1}为-(CH₂)₁₋₂-,其被任选取代的苯基取代(实施方案22A-221B),使得式(I)的化合物为式I(b)的化合物:



[0492] 其中在式I(b)中,Het为芳基或杂芳基;y为1或2;w为0、1、2或3(实施方案22B);R^{b4}为烷基、卤代、卤代烷基或烷氧基(实施方案22B);q为0或1;并且R^{x1}为氰基、卤代、烷基、羟烷基或烷氧基烷基(实施方案16B)。

[0493] 实施方案29A

[0494] 实施方案29的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I(b)中,R^{b2}和R^{b3}各自为

氢。

[0495] 实施方案29B

[0496] 实施方案29的化合物和/或药学上可接受的盐,其中在式I (b) 中,Het为嘧啶基或三唑基。

[0497] 实施方案29C

[0498] 实施方案29的化合物和/或药学上可接受的盐,其中式I (b) 的化合物是E-异构体。

[0499] 实施方案29D

[0500] 实施方案29的化合物和/或药学上可接受的盐,其中式I (b) 的化合物是Z-异构体。

[0501] 实施方案29E

[0502] 实施方案29的化合物和/或药学上可接受的盐,其中式I (a) 的化合物选自:

[0503] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (嘧啶 - 2 - 基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - (对甲基苯基) 乙基) 硼酸;以及

[0504] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸;

[0505] 其单独的E或Z异构体;和/或

[0506] 上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0507] 一种药物组合物,其包含至少一种实施方案1-29中任一项的化合物和/或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0508] 实施方案30

[0509] 一种在受试者中抑制大型多功能蛋白酶2 (LMP2) 和/或大型多功能蛋白酶7 (LMP7) 的方法,该方法包括向需要所述抑制的所述受试者施用治疗有效量的实施方案1-29中任一项的化合物,和/或其药学上可接受的盐。

[0510] 实施方案31

[0511] 一种治疗在需要这种治疗的受试者中的选自自身免疫病症、炎症病症和血液病症的疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的实施方案1-29中任一项的化合物,和/或其药学上可接受的盐。

[0512] 实施方案32

[0513] 实施方案31的方法,其中疾病选自狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、强直性脊柱炎、杜氏肌营养不良症 (DMD)、贝克尔肌营养不良症 (BMD)、特发性炎性肌病 (IIM)、多发性肌炎、散发性包涵体肌炎、皮炎、免疫介导的坏死性肌病 (IMNM)、牛皮癣、多发性硬化症、炎症性肠病、白塞氏病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、干燥综合征、支气管炎、结膜炎、胰腺炎、胆囊炎、支气管扩张症、主动脉瓣狭窄、再狭窄、纤维化、感染、局部缺血、心血管疾病、肝炎、肝硬化、脂肪性肝炎、慢性肝炎、阿尔茨海默病 (AD)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿氏舞蹈病、身体肌炎、肌原纤维肌病、GVHD和多发性骨髓瘤。

[0514] 式 (I)、(I')、(I (a)) 和 (I (b)) 的化合物可形成盐。除非另有说明,否则本文中提及式 (I)、(I')、(I (a)) 和 (I (b)) 的化合物应理解为包括提及其盐。如本文所用,术语“盐”指示与无机和/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)、(I')、(I (a)) 和 (I (b)) 的化合物包含碱性部分 (诸如但不限于吡啶或咪唑) 和酸性部分 (诸如但不限于羧酸) 时,可以形成两性离子 (“内盐”) 并且其包括在如本文所用的术语“盐”内。

药上可接受的(即无毒的、生理上可接受的)盐是优选的,但其他盐也是可用的。式(I)、(I')、(I(a))和(I(b))的化合物的盐可以例如通过以下方式形成:使式(I)、(I')、(I(a))和(I(b))的化合物分别与一定量(诸如当量)的酸或碱在诸如盐沉淀于其中的介质中或在水性介质中反应,然后冻干。

[0515] 示例性酸加成盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(也称为甲苯磺酸盐(tosylate))等。附加示例性酸是通常认为适合于由碱性药物化合物形成药上可用的盐的那些酸,并且例如通过以下文献进行讨论:P.Stahl等人,Camille G编辑的Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.(2002)Zurich:Wiley-VCH(《药用盐手册:性质、选择与使用》,2002年,苏黎世Wiley-VCH出版社);S.Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19(《药学科学杂志》,1977年,第66卷,第1期,第1-19页);P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33 201-217(《国际药剂学杂志》,1986年,第33卷,第201-217页);Anderson等人,The Practice of Medicinal Chemistry(1996),Academic Press,New York(《创新药物化学》,1996年,纽约学术出版社);并在The Orange Book(橙皮书)(华盛顿特区食品和药物管理局在其网站上发布)中有所讨论。这些公开内容以引用方式并入本文。

[0516] 示例性碱性盐包括铵盐,碱金属盐(诸如钠、锂和钾盐),碱土金属盐(诸如钙和镁盐),具有有机碱(例如,有机胺)诸如二环己胺、叔丁胺的盐,以及具有氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸的盐等。碱性含氮基团可以用诸如以下试剂季铵化:低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(例如,二甲基、二乙基和二丁基硫酸盐)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基溴化物)等。

[0517] 所有此类酸盐和碱盐都旨在为药上可接受的盐,并且所有酸和碱盐都被认为是等同于对应化合物(例如,式(I)(I)、(I')、(I(a))或(I(b))的化合物)的游离形式。

[0518] 本文所述的化合物可包含不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。意图是本文描述的所有立体异构形式的化合物(例如式(I)、(I')、(I(a))或(I(b))的化合物)及其混合物(包括外消旋混合物)形成所述化合物的一部分。另外,本文描述的化合物中包括所有几何和位置异构体。例如,如果式(I)、(I')、(I(a))和(I(b))的化合物包含双键或稠环,则顺式和反式形式以及混合物都包括在内。

[0519] 非对映异构体混合物可以基于其物理化学差异,通过本领域技术人员公知的方法,诸如通过色谱法和/或分步结晶,分离成它们各自的非对映异构体。可通过以下方式分离对映异构体:通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂诸如手性醇或莫舍酰氯)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将各个非对映异构体转化(例如,水解)成对应的纯的对映异构体。对映异构体也可以通过使用手性HPLC柱来分离。同样,式(I)、(I')、(I(a))或(I(b))的化合物中的一些可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基),并被认为是式(I)的一部分。

[0520] 还可能的是,本文所述的化合物(例如,式(I)、(I')、(I(a))或(I(b))的化合物)可

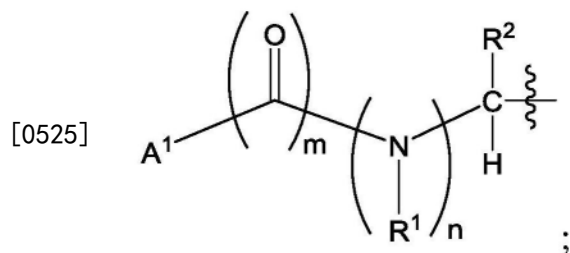
以以不同的互变异构形式存在,并且所有此类形式都包括在内。同样,例如,本文所述化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在内。

[0521] 本文所述化合物的所有立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等)(包括化合物的盐、溶剂化物、酯和前药以及前药的盐、溶剂化物和酯的那些)都被考虑在本文所述的化合物内,与位置异构体(诸如4-吡啶基和3-吡啶基)一样,所述立体异构体诸如由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的那些,包括对映异构体形式(即使在不存在不对称碳的情况下也可能存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式。(例如,如果式(I)、(I')、(I(a))和(I(b))的化合物包含双键或稠环,则顺式和反式形式以及混合物都包括在内)。例如,本文所述化合物的各个立体异构体可基本上不含其他异构体,或可例如作为外消旋体或与所有其他或其他选择的立体异构体混合。手性中心可具有如1974年IUPAC推荐所定义的S或R构型。术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等的使用旨在等同地应用于对映异构体、立体异构体、旋转异构体,互变异构体、位置异构体的盐、溶剂化物、酯和前药,本文所述化合物的外消旋体或前药。

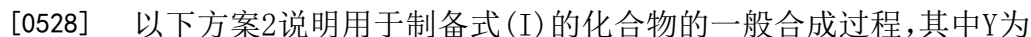
[0522] 本文所述的化合物的同位素标记的化合物(其与本文所述的那些相同,但是出于一个或多个原子被具有不同于通常在自然界发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子代替的事实)也被包含在内。可掺入本文所述化合物的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯和碘的同位素,分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{123}I 。

[0523] 式(I)的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素由于其易制备性和可检测性而特别优选。式(I)、(I')、(I(a))或(I(b))的某些同位素标记的化合物可用于医学成像目的,例如,标有比如 ^{11}C 或 ^{18}F 的正电子发射同位素的那些化合物可用于在正电子发射断层摄影(PET)中应用,而标有比如 ^{123}I 的 γ 射线发射同位素的那些化合物可用于在单光子发射计算机断层摄影(SPECT)中应用。另外,用较重的同位素诸如氙(即, ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求),并且因此在某些情况下可以是优选的。另外,用较重的同位素诸如氙(即, ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求),并且因此在某些情况下可以是优选的。另外,发生差向异构化的位点处的同位素取代可减慢或减少差向异构化过程,从而在较长的时间段内保留化合物的更活性或有效形式。式(I)的同位素标记的化合物,特别是包含具有较长半衰期($t_{1/2} > 1$ 天)的同位素的那些化合物,通常可以按照类似于下文所述的方案中和/或实施例中公开的那些的过程通过以下方式制备:用适当的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂。

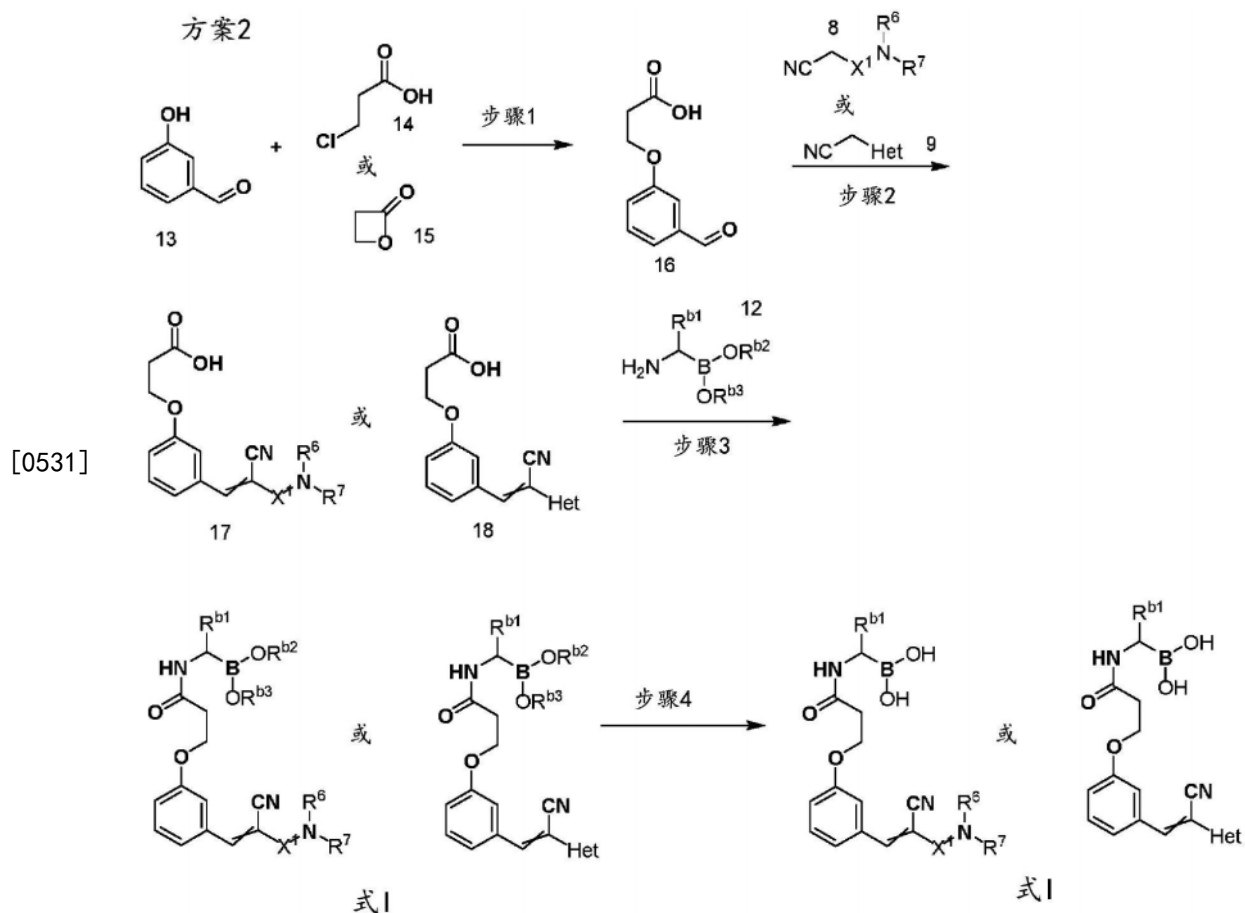
[0524] 以下方案1说明用于制备式(I)的化合物的一般合成过程,其中Y为



[0527]

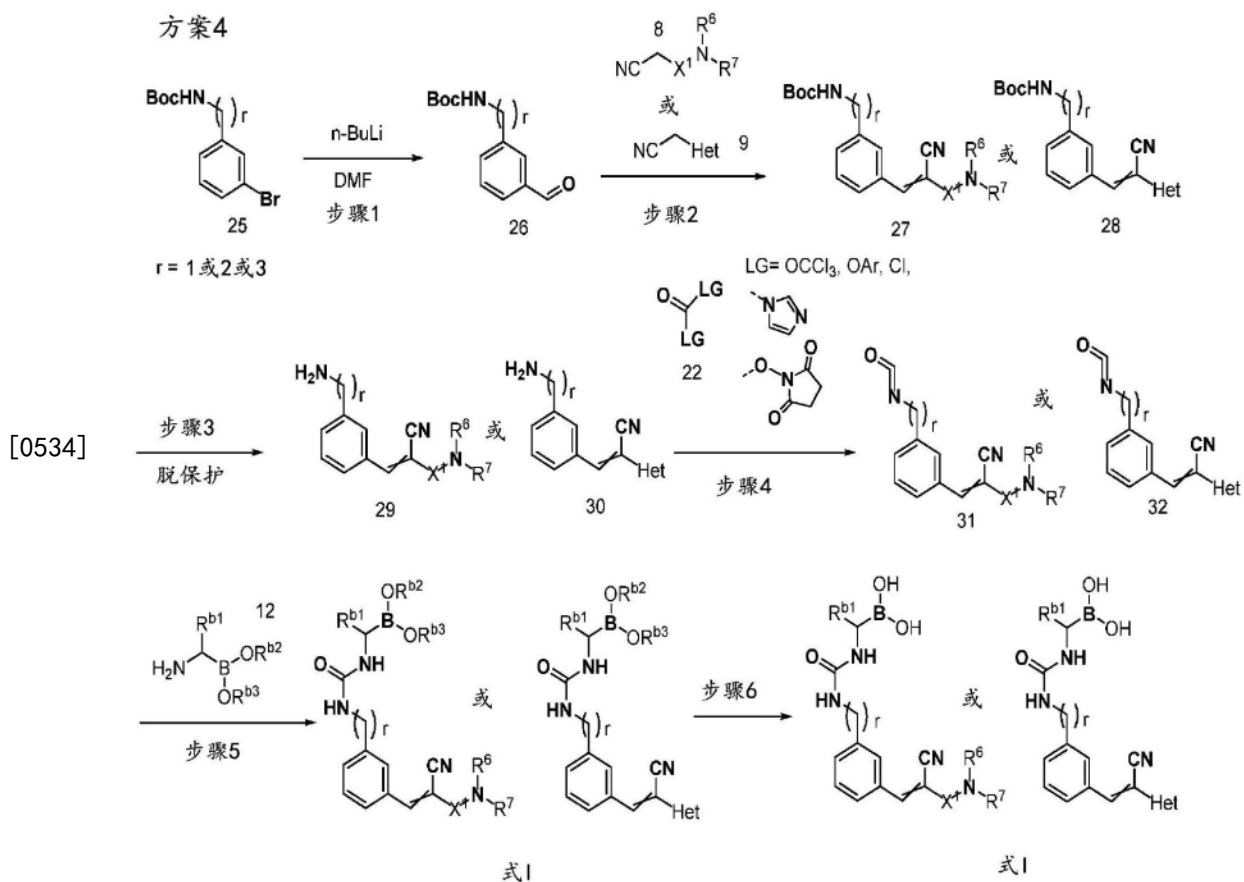
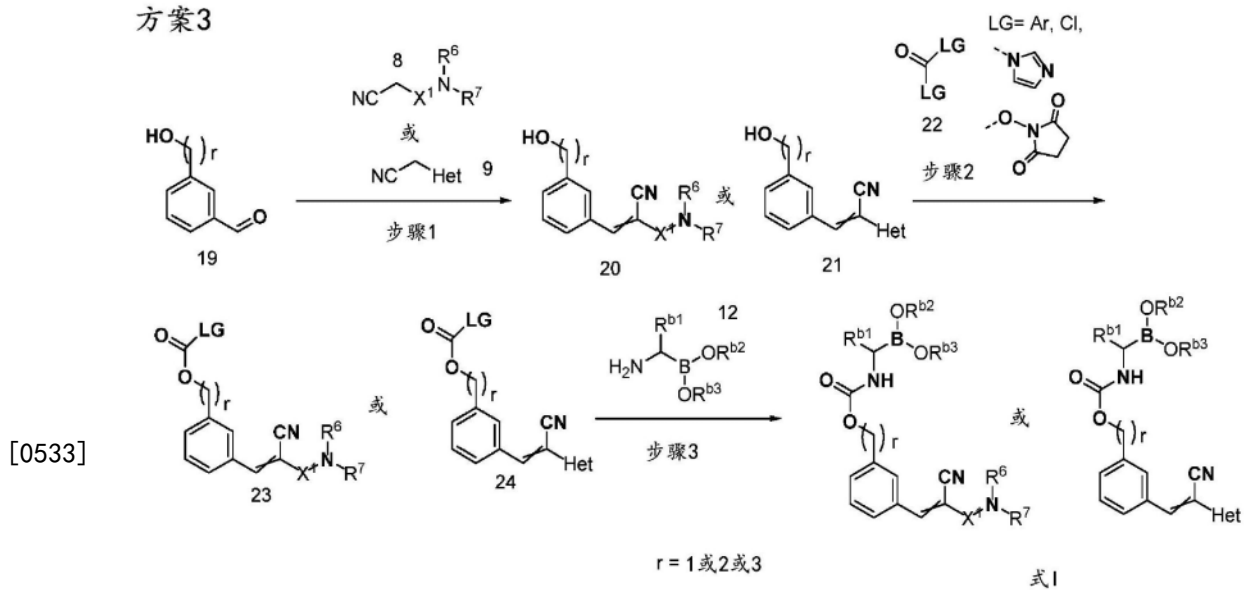


[0530] 本文提供了 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和Het,并且m为0,n为0, A^1 为H,并且X为-烷基-0-芳基-(更具体地为 $(CH_2)_2$ -0-苯基-)。可商购获得的式13化合物与3-氯丙酸(14)或氧杂环丁烷-2-酮(15)反应得到式16化合物。与式8或式9中任一者的化合物缩合得到具有式17或18的化合物。与式12的氨基硼酸盐的酰胺偶联得到式(I)的化合物。硼酸酯的脱保护产生对应硼酸类似物,其中 R^{b2} 和 R^{b3} 为H。



[0532] 以下方案3说明用于制备式(I)的化合物的一般合成过程,其中Y为OR²;本文提供了R²、R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}、R⁶、R⁷、X¹和Het,并且m为0,n为0,A¹为H,并且X为-烷基-芳基-(更具体地为(CH₂)₂-苯基-)。式19的化合物与式8或式9的化合物进行缩合反应,得到式20或21的化合物。醇与式22的化合物(诸如氯甲酸硝基苯酯、羰基二咪唑或碳酸二琥珀酰亚胺基酯)(其中LG为离去基团)的反应产生式23或24的化合物。用式12的氨基硼酸盐替代离去基团(LG),得到式(I)的化合物。硼酸酯的脱保护产生对应硼酸类似物,其中R^{b2}和R^{b3}为H。

方案3



R^6 、 R^7 、 X^1 和Het如发明内容中所定义,并且m为0,n为0, A^1 为H,并且X为-烷基-芳基-(更具体地为 $(CH_2)_2$ -苯基-)。将式25的化合物转化为对应的式26的醛,然后与式8或式9的化合物进行缩合反应,得到式27或28的化合物。Boc基团的脱保护以及随后与式22的化合物(诸如三光气)的反应产生式31或32的化合物。式31和32的化合物与式12的氨基硼酸盐的偶联得到式(I)的化合物。硼酸酯的脱保护产生式(I)的对应硼酸类似物,其中 R^{b2} 和 R^{b3} 为H。

[0536] 效用

[0537] 鉴于有证据显示免疫蛋白酶体(例如,LMP-2和/或LMP-7)在各种免疫应答的调节以及含有免疫蛋白酶体的组织中LMP-2和/或LMP-7的选择性表达方面很重要,LMP-2和/或LMP-7的抑制剂可用于治疗自身免疫病症。自身免疫病症由免疫系统对宿主的健康器官和组织的不当反应表征。可以用LMP-2和/或LMP-7抑制剂治疗的自身免疫病症的示例包括但不限于狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、强直性脊柱炎、皮炎、牛皮癣、多发性硬化症和炎症性肠病(诸如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)。自身免疫疾病的另一个示例是干燥综合征(SS),其由外分泌腺中淋巴细胞的浸润和局灶性积聚表征。已经证明,干燥综合征患者的唾液腺中的LMP7显著上调(参见Egerer等人,2006年,Tissue-specific up-regulation of the proteasome subunit beta5i(LMP7) in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 54: 1501-8(干燥综合征中蛋白酶体亚基B5i(LMP7)的组织特异性上调,《关节炎和风湿病学》,第54卷,第1501-1508页))。因此,用免疫蛋白酶体抑制剂治疗SS患者可以减轻疾病的症状。除自身免疫疾病外,当免疫系统攻击引入宿主体内的治疗细胞时,发生组织/器官移植排斥。当来自供体组织的免疫细胞攻击宿主组织时,发生同种异体移植导致的移植物抗宿主病(GVHD)。因此,GVHD是用免疫蛋白酶体抑制剂进行治疗的另一潜在效用。

[0538] 除自身免疫疾病之外,免疫蛋白酶体抑制剂还可用于慢性或急性炎症导致组织损伤或功能丧失的情况。蛋白酶体抑制剂已被证明具有抗炎活性(参见Elliot等人,Proteasome inhibition:a new anti-inflammatory strategy.2003,J Mol Med.81:235-245(蛋白酶体抑制:一种新的抗炎策略,《分子医学杂志》,第81卷,第235-245页))。其中用免疫蛋白酶体抑制剂进行治疗可具有效用的炎症性疾病的示例包括急性病状(例如,支气管炎、结膜炎、胰腺炎)和慢性病状(例如,慢性胆囊炎、肝炎、支气管扩张、主动脉瓣狭窄、再狭窄、白塞病、牛皮癣和关节炎),以及与炎症相关联的病状(诸如纤维化、感染和局部缺血)。白塞病(BD)是病因不明的慢性复发性炎性多系统疾病。口腔溃疡、生殖器溃疡、皮肤损害以及眼和关节受累是该疾病最常见的特征。因此,免疫蛋白酶体抑制剂可用于治疗口腔溃疡、生殖器溃疡、皮肤损害以及眼和关节受累中的一种或多种。

[0539] 已检测到免疫蛋白酶体的上调是对心血管炎症的应答,可能导致血管细胞凋亡(参见Zang等人,2009年,Cardiovascular inflammation and lesion cell apoptosis:a novel connection via the interferon-inducible immunoproteasome.Arterioscler Thromb Vasc Biol.29:1213-1219(心血管炎症和损伤细胞凋亡:通过干扰素诱导的免疫蛋白酶体的新型连接,《动脉硬化、血栓和血管生物学》,第29卷,第1213-1219页)),从而在心血管疾病中提供效用。在患有慢性活动性肝炎、肝硬化和脂肪性肝炎的患者的肝脏活组织检查中也检测到了免疫蛋白酶体的上调(参见French等人,The immunoproteasome in steatohepatitis:Its role in Mallory-Denk body formation.2011,Experimental and Molecular Pathology 90:252-256(脂肪性肝炎中的免疫蛋白酶体:其在马洛里-登克体形

成中的作用,《实验与分子病理学》,第90卷,第252-256页)),从而在治疗慢性肝脏炎症中提供效用。由组织损伤表征的另一种慢性炎性病状是阿尔茨海默病(AD),其中小神经胶质细胞(脑中的常驻巨噬细胞)被刺激以释放各种促炎性细胞因子。与未表现出痴呆症状的对照老年人相比,已经在来自AD患者的脑组织中发现免疫蛋白酶体的表达增加(参见Mishto等人,Immunoproteasome and LMP2 polymorphism in aged and Alzheimer's disease brains.2006.Neurobiol Aging 27:54-66(老年和阿尔茨海默病大脑中的免疫蛋白酶体和LMP2多态性,《衰老神经生物学》,第27卷,第54-66页))。此外,包涵体肌炎和肌原纤维肌病是显示蛋白质积累和增加的免疫蛋白酶体表达的肌肉疾病(参见Ferrer等人,2004年,Proteasomal expression,induction of immunoproteasome subunits and local MHC class I presentation in myofibrillar myopathy and inclusion body myositis.J Neuropathol Exp Neurol.63:484-498(肌原纤维肌病和包涵体肌炎中的蛋白酶体表达、免疫蛋白酶体亚基的诱导和局部MHC I类呈递,《神经病理学与实验神经病学杂志》,第63卷,第484-498页))。因此,用免疫蛋白酶体抑制剂治疗AD患者或其他神经退行性病状(诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)和由对蛋白质聚集物的积聚作出应答的慢性炎症引起的亨廷顿氏舞蹈病)构成了附加潜在效用。

[0540] 杜氏肌营养不良症(DMD)是由进行性肌肉退化和无力表征的遗传性疾病。该疾病由导致肌养蛋白缺陷的DMD基因的突变引起,该肌养蛋白是在整个骨骼肌和心肌的质膜的细胞质面发现的蛋白质。贝克尔肌营养不良症(BMD)是该病的非常温和的等位基因形式,由肌养蛋白的量减少或大小改变引起。这些疾病也可以通过目前公开的免疫蛋白酶体抑制剂治疗。

[0541] 特发性炎性肌病(IIM)是由肌肉无力和肌肉中特定的炎性浸润表征的肌肉疾病。这些疾病可以分为多发性肌炎、散发性包涵体肌炎(sIBM)、皮肌炎(DM)和免疫介导的坏死性肌病(IMNM)。这些疾病也可以通过目前公开的免疫蛋白酶体抑制剂治疗。

[0542] 靶向抑制免疫蛋白酶体也是针对多发性骨髓瘤模型的克服对常规药物和非特异性免疫蛋白酶体抑制剂的抗药性的有效策略。因此,多发性骨髓瘤也可以通过目前公开的免疫蛋白酶体抑制剂治疗。

[0543] 测试

[0544] 可以使用以下生物学实施例中描述的体外测定来测试本文所述的化合物的免疫蛋白酶体抑制活性。通过任何那些测定法确定免疫蛋白酶体抑制活性都被认为是本公开范围内的免疫蛋白酶体抑制活性,即使任何或所有其他测定未确定免疫蛋白酶体抑制活性。可以使用以下生物学实施例5和6来测试化合物免疫蛋白酶体结合的复合物的停留时间。本文所述的化合物与免疫蛋白酶体形成可逆共价键的能力可以通过以下生物学实施例4-6中描述的测定法来确定。

[0545] 不受任何特定机械论的束缚,当本文所述的化合物与免疫蛋白酶体的半胱氨酸形成可逆共价键时,认为半胱氨酸巯基基团和形成式(I)的Y基团(其中R²是式(a)或(b)的基团)(参见式(I))中的碳-碳双键的一部分的碳原子可以形成本文定义的可逆的(即,不稳定的)共价键,诸如其中LMP7的Cys48攻击式(I)的化合物中的式(a)或(b)的基团中的碳-碳双键的缺电子碳原子以形成硫醇加合物(例如,与半胱氨酸进行迈克尔反应)。

[0546] 此外,免疫蛋白酶体的所有亚基都含有催化性苏氨酸残基,其可以通过不稳定的

共价结合与硼酸/硼酸酯相互作用(参见例如Reem Smoum等人,“Boron Containing Compounds as Protease Inhibitors”,*Chemical Reviews*,2012,112,4156-4220(“作为蛋白酶抑制剂的含硼化合物”,《化学评论》,2012年,第112卷,第4156-4220页))。在一些实施方案中,烯烃的缺电子碳原子远离连接到本文所述的化合物中的氰基基团和吸电子- $X^1NR^6R^7$ 或Het部分的碳。因此,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)中的氰基、第二吸电子基团和它们所键合的烯属部分的组合可以增加烯烃的反应性以与LMP7中的活性位点半胱氨酸残基形成硫醇加合物。

[0547] 本文所述的化合物可以按若干种不同的方式与免疫蛋白酶体结合。除上文讨论的不稳定共价结合(关于半胱氨酸-SH基团和苏氨酸-OH基团)外,它们还可以与免疫蛋白酶体形成非共价结合(例如,通过范德瓦尔斯结合、氢结合、疏水结合、亲水结合和/或静电荷结合),非共价结合足以至少部分地抑制免疫蛋白酶体的激酶活性。

[0548] 如本文公开的,关于LMP7,本文所述的化合物与免疫蛋白酶体之间的不稳定共价结合之一发生在该化合物中的上述烯烃与LMP7的半胱氨酸48的硫醇(巯基)残基之间,在该化合物与LMP7具有上述非共价结合的位点处或其附近。

[0549] 因此,本文所述的与免疫蛋白酶体形成可逆共价的化合物可以具有半胱氨酸介导的共价结合(就LMP7而言)和苏氨酸介导的共价结合(对于免疫蛋白酶体的所有亚基)和非共价结合两者。这与仅通过非共价结合抑制免疫蛋白酶体并且缺乏半胱氨酸介导的和/或苏氨酸介导的共价结合的非共价可逆抑制剂形成对比。

[0550] 本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)与免疫蛋白酶体以如本文公开的若干种不同方式结合的结果是可逆共价抑制剂,该可逆共价抑制剂具有缓慢的解离速率和延长的作用持续时间,在一些情况下与不可逆的共价抑制剂相当,而不形成永久性不可逆蛋白质加合物。不可逆共价抑制剂与可逆共价抑制剂(特别是本文所公开的化合物)之间的差异可以利用本文所公开的测定法来确定。

[0551] 一般来讲,与免疫蛋白酶体形成可逆共价键的抑制剂(即,本文公开的化合物)中涉及的结合在免疫蛋白酶体/免疫蛋白酶体亚基处于某些构型时是稳定的并且在免疫蛋白酶体/免疫蛋白酶体亚基处于不同构型时易于被破坏(在两种情况下都是在生理条件下),而形成不可逆共价键的抑制剂之间的相互作用在生理条件下即使在免疫蛋白酶体/免疫蛋白酶体亚基处于不同构型时也是稳定的。

[0552] 可逆共价键通常赋予与化合物在含半胱氨酸和/或含苏氨酸的结合位点内的停留时间有关的独特性质。在该上下文中,停留时间是指在不同条件下化合物-靶标复合物的时间持续期(参见Copeland RA、Pompliano DL、Meek TD.,*Drug-target residence time and its implications for lead optimization*.*Nat.Rev.Drug Discov.*5(9),730-739(2006)(药物-靶标停留时间及其对先导物优化的影响,《自然评论·药物发现》,第5卷,第9期,第730-739页,2006年))。

[0553] 当跟不与免疫蛋白酶体/免疫蛋白酶体亚基形成共价键的化合物相比时,可逆共价键在如本文公开的可逆共价抑制剂中的存在可导致停留时间延长。在本文公开的一些实施方案中,作为可逆共价抑制剂的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)具有至少约1小时的停留时间。停留时间可以使用洗脱测定法在生化或细胞环境中测量(参见以下生物学实施例4-6)。通过以下生物学实施例4-6中的任一项确定本文所述的化合物的半胱氨酸

残基与烯键之间的共价键(就LMP7而言)和苏氨酸残基与硼酸/酯之间的共价键(就所有免疫蛋白酶体亚基而言)的结合可逆性被认为是在本公开的范围内的结合可逆性,即使一种或另一种方法未确定结合可逆性。

[0554] 施用和药物组合物

[0555] 一般来讲,本文所述的化合物将以治疗有效量通过起到类似效用的药剂的任何公认的施用模式进行施用。本文所述的化合物的治疗有效量可以在每天每千克患者体重约0.01至约500mg的范围内,其可以以单剂量或多剂量施用。合适的剂量水平可以是每天约0.1至约250mg/kg;每天约0.5至约100mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01至约250mg/kg,每天约0.05至约100mg/kg,或每天约0.1至约50mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天约0.05至约0.5、约0.5至约5或约5至约50mg/kg。对于口服施用,该组合物可以以片剂形式提供,该片剂含有约1.0至约1000毫克的活性成分,特别地约1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性成分。化合物(即,活性成分)的实际量将取决于多种因素,诸如待治疗的疾病的严重性、患者的年龄和相对健康状况、所利用的化合物的效力、施用的途径和形式以及其他因素。

[0556] 一般来讲,本文所述的化合物将通过以下途径中的任何一种作为药物组合物施用:口服、全身性(例如,经皮、鼻内或通过栓剂)、肠胃外(例如,肌内、静脉内或皮下)或局部(例如,施用至皮肤)施用。优选的施用方式是使用方便的日剂量方案口服,其可以根据患病程度进行调整。组合物可以采取片剂、丸剂、胶囊剂、半固体剂、粉剂、缓释制剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、气雾剂或任何其他适当的组合物的形式。

[0557] 制剂的选择取决于多种因素,诸如药物施用模式(例如,对于口服施用,优选的是片剂、丸剂或胶囊剂形式的制剂,包括肠溶包衣的或缓释的片剂、丸剂或胶囊剂)和药品的生物利用度。最近,基于可以通过增加表面积(即,减小粒径)来增加生物利用度的原理,已经开发了药物制剂,特别是表现出较差生物利用度的药物。例如,美国专利No.4,107,288描述了药物制剂,其具有在10nm至1,000nm粒度范围的颗粒,其中活性材料负载在大分子的交联基质上。美国专利No.5,145,684描述了药物制剂的生产,其中药品在表面改性剂的存在下被粉碎成纳米颗粒(400nm的平均粒度),然后分散在液体介质中以给出展示非常高的生物利用度的药物制剂。

[0558] 这些组合物通常由本文所述的化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合构成。可接受的赋形剂是无毒的,有助于施用,并且不会不利地影响化合物的治疗益处。这样的赋形剂可以是任何固体、液体、半固体,或在气溶胶组合物的情况下是本领域技术人员通常可用的气体赋形剂。

[0559] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、水稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂乳粉等。液体和半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及多种油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体(特别是用于可注射溶液)包括水、盐水、葡萄糖水溶液和二醇类。

[0560] 压缩气体可用于将本文所述的化合物以气溶胶形式分散。适于此目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

[0561] 其他合适的药物赋形剂及其制剂在由E.W.Martin编辑的Remington's

Pharmaceutical Sciences (《雷明顿药物科学》) (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000 (Mack 出版公司, 第20版, 2000年)) 中有所描述。

[0562] 制剂中化合物的水平可以在本领域技术人员所采用的全范围内变化。通常, 基于总制剂, 制剂将含有以重量百分比 (重量%) 计约0.01-99.99重量%的所述化合物, 其余的是一种或多种合适的药物赋形剂。优选地, 化合物以约1-80重量%的水平存在。

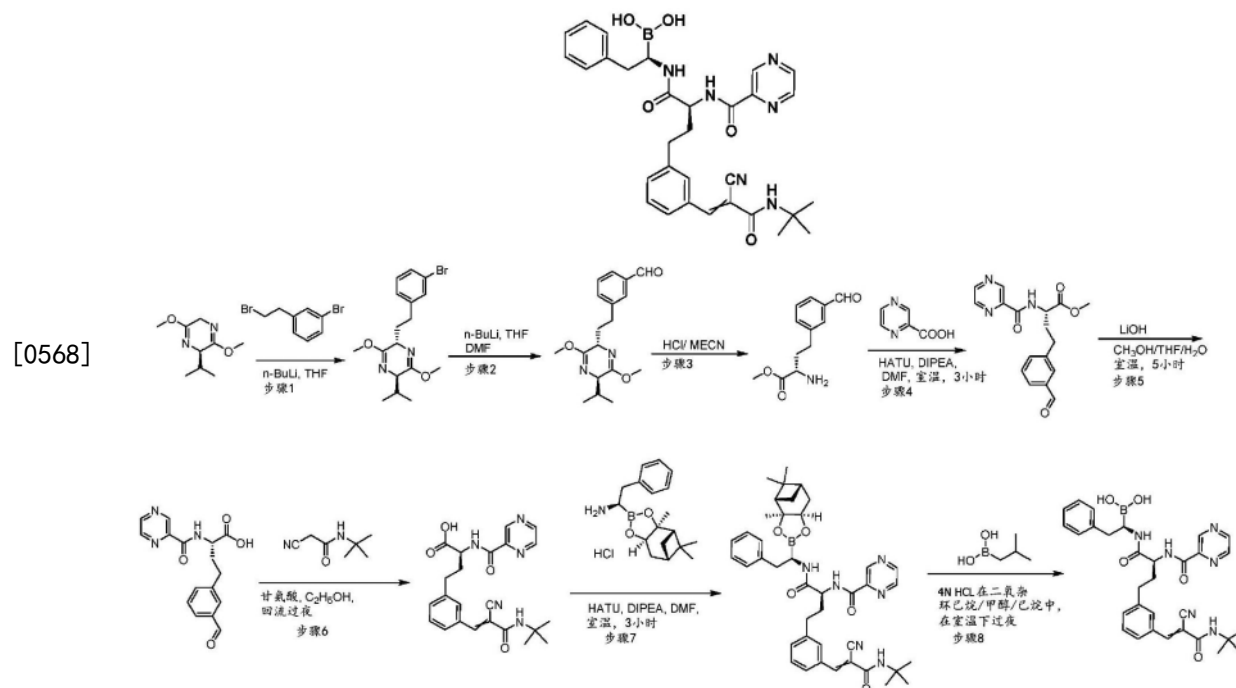
[0563] 本文所述的化合物可以与一种或多种其他药物组合用于治疗本文所述的化合物或其他药物可能具有效用的疾病或病状, 其中药物组合在一起比单独使用任一药物更安全或更有效。此类其他药物可以通过某一途径并且以其常用的量与本文所述的化合物同时地或依次地施用。当本文所述的化合物与一种或多种其他药物同时使用时, 含有此类其他药物和本文所述的化合物的单位剂型的药物组合物是优选的。然而, 联合疗法还可以包括本文所述的化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表施用的疗法。还可以预期的是, 当与一种或多种其他活性成分组合使用时, 本文所述的化合物和其他活性成分可以以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[0564] 因此, 本文所述的药物组合物还可以包括除本文所述的化合物外还含有一种或多种其他活性成分的那些。

[0565] 合成实施例

[0566] 实施例1

[0567] ((R)-1-((S)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0569] 在氮气气氛下向100mL的三颈圆底烧瓶中, 将(R)-2-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪 (4g, 21.7mmol) 溶解于无水THF (28mL) 中并冷却至-78℃。在-78℃下向该反应混合物中滴加1.6M的正丁基锂的己烷溶液 (16.28mL, 26mmol), 并在相同温度下搅拌15分钟。在15分钟后, 在-78℃下滴加无水THF (13mL) 中的1-溴-3-(2-溴乙基) 苯 (5.73g, 21.7mmol), 并在-78℃下搅拌1小时, 然后在室温 (rt) 下搅拌3小时。通过TLC使用乙酸乙酯: 己烷 (0.3:

9.7) 作为流动相监测反应。反应完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液(75mL)淬灭,并使用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩得到粗产物,将该粗产物通过快速柱纯化法用1-3%的乙酸乙酯/己烷纯化,产生3.3g的(2S,5R)-2-(3-溴苯乙基)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(41.38%产率)。

[0570] 在氮气气氛下向100mL的三颈圆底烧瓶中,将(2S,5R)-2-(3-溴苯乙基)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(3.3g,8.9mmol)溶解于无水THF(33mL)中并冷却至-78℃。在-78℃下向该反应混合物中滴加1.6M的正丁基锂的己烷溶液(6.8mL,10mmol),并在相同温度下搅拌15分钟。在15分钟后,在-78℃下滴加DMF(2.7mL,37mmol)并在-78℃下搅拌3小时。通过TLC使用乙酸乙酯:己烷(0.3:9.7)作为流动相监测反应。反应完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,并使用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩得到粗产物,将该粗产物通过快速柱纯化法用5%的乙酸乙酯/己烷纯化,产生1.9g的3-(2-((2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基)乙基)苯甲醛(66.83%产率)。

[0571] 向50mL圆底烧瓶中,将3-(2-((2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基)乙基)苯甲醛(1.7g,5.3mmol)溶解在乙腈(17mL)中。向其中添加2N HCl(17mL),并在室温下搅拌16小时。通过TLC使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相监测反应。反应完成后,将反应混合物蒸发,并与甲苯(50mL×2)共沸,产生1.7g(S)-2-氨基-4-(3-甲酰基苯基)丁酸甲酯的粗产物,该粗产物使用酸碱处理进行纯化。将粗产物溶解于稀HCl(50mL)中,并用乙酸乙酯(50mL×3)洗涤。丢弃有机层,并使用碳酸氢钠碱化酸性层。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取水层。将合并的有机层干燥、浓缩并蒸发,得到0.4g(S)-2-氨基-4-(3-甲酰基苯基)丁酸甲酯(33.65%产率)。

[0572] 在室温下向(S)-2-氨基-4-(3-甲酰基苯基)丁酸酯(2g,9mmol)、吡嗪-2-羧酸(1.35g,10.8mmol)和HATU(5.1g,13.5mmol)在DMF(25mL)中的溶液缓慢添加Et₃N(1.8g,18mmol)。在1小时后,将反应用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物,将该粗残余物通过柱色谱法用PE:EA(4:1)纯化得到作为浅黄色固体的(S)-4-(3-甲酰基苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酸甲酯(1.9g,65%)。

[0573] 向(S)-4-(3-甲酰基苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酸甲酯(2.6g,8.0mmol)在THF:水(25:25mL)中的溶液添加LiOH(290mg,11.9mmol)并在室温下搅拌2小时。通过TLC使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相监测反应。反应完成后,将THF从反应混合物中蒸发,并将水层用乙酸乙酯(20mL)洗涤,并丢弃有机层。用1N HCl酸化水层,并使用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到(S)-4-(3-甲酰基苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酸(2.1g,85%)。

[0574] 向(S)-4-(3-甲酰基苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酸(240mg,0.77mmol)在C₂H₅OH(10mL)中的溶液添加N-(叔丁基)-2-氰基乙酰胺(160mg,1.15mmol),然后在搅拌下添加甘氨酸(289mg,3.85mmol)。将所得混合物回流过夜。浓缩混合物并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EtOAc=4:1至1:1),得到作为浅黄色固体的(R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酸(200g,60%)。

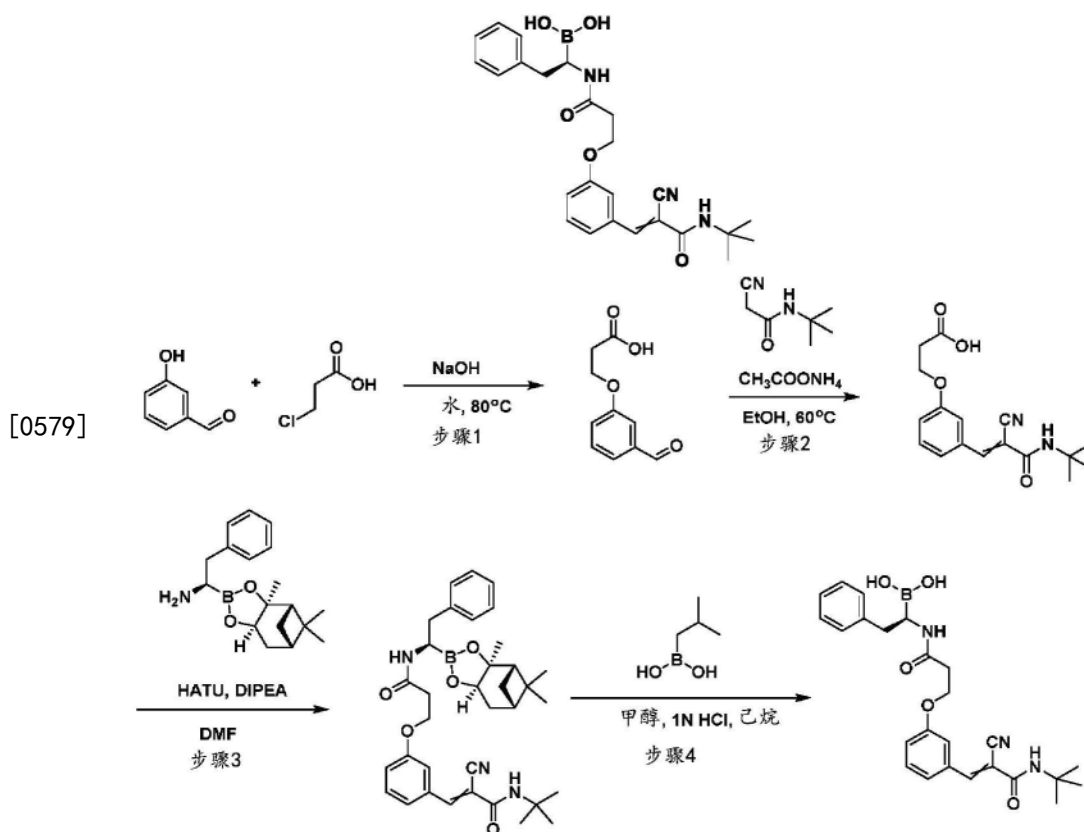
[0575] 在室温下向(R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酸(200mg,0.46mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三

甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺(185mg,0.55mmol)和HATU(262mg,0.69mmol)在DMF(5mL)中的溶液缓慢添加DIPEA(178mg,1.38mmol)。在1小时后,将反应用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物,将该粗残余物通过柱色谱法纯化得到作为浅黄色固体的N-((R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-1-氧代-1-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧酰胺(115mg,35%)。

[0576] 向N-((R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-1-氧代-1-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧酰胺基(110mg,0.15mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加己烷(5mL)和4mol/L HCl(2mL),然后添加异丁基硼酸(30mg,0.30mol)。在室温下搅拌12小时后,移除溶剂。通过制备型HPLC来纯化粗料,得到作为白色固体的((R)-1-((R)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-2-(吡嗪-2-羧酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸(8mg,10%)。LC-MS(ES,m/z):604.9[M+23];564.9[M-17]。

[0577] 实施例2

[0578] (R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0580] 在室温下向3-羟基苯甲醛(5g,41mmol)和3-氯丙酸(4.4g,41mmol)在水(100mL)中的溶液添加NaOH(3.6g,90mmol)。在冷却至室温之前,将混合物在80℃下搅拌4小时,然后用2N HCl溶液调节至pH=2,并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM:MeOH:AcOH=20:1:0.02)得到作为白色固体的3-(3-甲

酰基苯氧基)丙酸(1.5g,19%)。

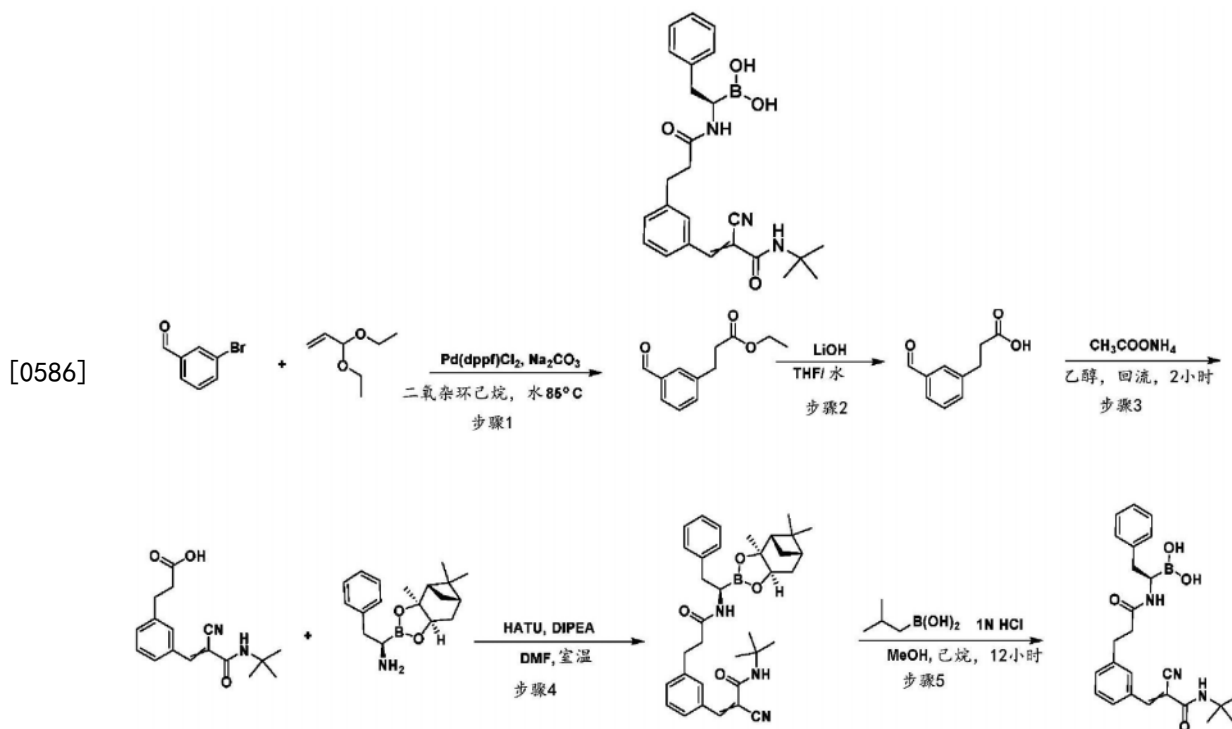
[0581] 将3-(3-甲酰基苯氧基)丙酸(364mg,2mmol)、N-(叔丁基)-2-氰基乙酰胺(280mg,2mmol)和乙酸铵(770mg,10mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,过滤并真空浓缩得到粗残余物,将该粗残余物用EtOAc(40mL)和水(10mL)稀释。有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩得到作为无色胶状物的3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酸(420mg,68%)。

[0582] 在室温下将DIPEA(312mg,2.42mmol)添加到3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酸(350mg,1.1mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺(369mg,1.1mmol)和HATU(463mg,1.2mmol)在DMF(5mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并过滤得到作为黄色固体的N-(叔丁基)-2-氰基-3-(3-(3-氧代-3-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)丙氧基)苯基)丙烯酰胺(250mg,粗产物),该黄色固体无需进一步纯化即可使用。

[0583] 向N-(叔丁基)-2-氰基-3-(3-(3-氧代-3-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)丙氧基)苯基)丙烯酰胺(250mg,粗产物)在MeOH(10mL)中的溶液添加己烷(10mL)和1mol/L HCl(2mL),然后添加异丁基硼酸(128mg,1.26mmol)。在室温下搅拌5小时后,移除溶剂。通过制备型HPLC来纯化粗料,得到作为白色固体的(R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸(26mg,13%)。LC-MS m/z:446.1[M-17]。

[0584] 实施例3

[0585] (R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0587] 将3-溴苯甲醛(3.7g, 20mmol)、3,3-二乙氧基丙-1-烯(7.81g, 60mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.734g, 1mmol)和Na₂CO₃(3.24g, 30mmol)在二氧杂环己烷(50mL)和水(5mL)中的混合物在N₂气氛下在85℃下搅拌4小时,然后冷却至室温。然后将反应浓缩,并用EtOAc(100mL)和水(50mL)稀释。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥并浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法纯化(PE:EtOAc=10:1),得到作为油状物的3-(3-甲酰基苯基)丙酸乙酯(0.8g, 21%)。

[0588] 将3-(3-甲酰基苯基)丙酸乙酯(800mg, 4.16mmol)和LiOH(110mg, 4.56mmol)在THF(10mL)和水(2mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。浓缩并用水(10mL)和Et₂O(10mL)稀释。用2N HCl水溶液将水层调节至pH=2,并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩得到作为胶状物的3-(3-甲酰基苯基)丙酸(410mg, 55%)。

[0589] 将3-(3-甲酰基苯基)丙酸(364mg, 2mmol)、N-(叔丁基)-2-氰基乙酰胺(280mg, 2mmol)和乙酸铵(770mg, 10mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应过滤并真空浓缩得到粗残余物,将该粗残余物用EtOAc(40mL)和水(10mL)稀释。有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩得到作为无色胶状物的3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丙酸(420mg, 68%)。

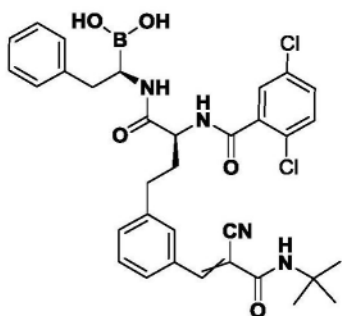
[0590] 在室温下将DIPEA(227mg, 1.76mmol)添加到3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丙酸(240mg, 0.8mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺(268mg, 0.8mmol)和HATU(334mg, 0.88mmol)在DMF(5mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并过滤得到作为黄色固体的标题化合物(230mg, 粗产物),将该黄色固体用制备型HPLC纯化得到作为白色固体的N-(叔丁基)-2-氰基-3-(3-(3-氧代-3-((R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)丙基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 22%)。

[0591] 向N-(叔丁基)-2-氰基-3-(3-(3-氧代-3-((R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)丙基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.17mmol)在MeOH(2.5mL)中的溶液添加己烷(2.5mL)和1N HCl(1mL),然后添加异丁基硼酸(53mg, 0.27mmol)。在室温下搅拌3小时并且LCMS表明反应完成之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且直接冷冻干燥得到粗产物,将该粗产物用中性Al₂O₃柱(甲醇:DCM=0-20%作为洗脱剂)进一步纯化,得到作为白色固体的(R)-(1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸(10mg, 13%)。LC-MS m/z: 430.1[M-17]。

[0592] 实施例4

[0593] (R)-1-((S)-4-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯基)-2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)丁酰胺基)-2-苯基乙基硼酸

[0594]

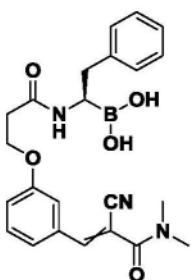


[0595] 使用实施例1中的过程,并从2,5-二氯苯甲酸开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 631.2 [M-17]。

[0596] 实施例5

[0597] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸

[0598]

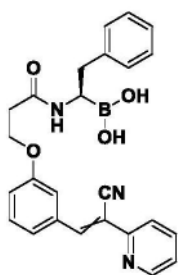


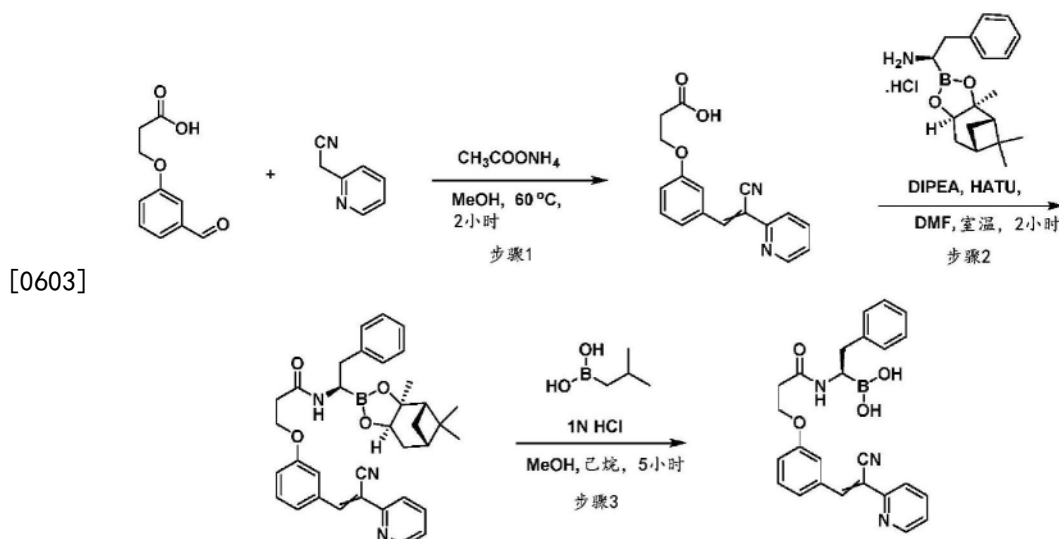
[0599] 使用实施例2中的过程,并从N,N-二甲基胺-3-氧代丙腈开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 418.3 [M-17]。

[0600] 实施例6

[0601] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0602]





[0604] 将3-(3-(3-甲酰基苯氧基)丙酸(500mg, 2.57mmol, 实施例2中所述的合成物)、2-(吡啶-2-基)乙腈(340mg, 2.57mmol)和乙酸铵(990mg, 12.87mmol)在甲醇(35mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后, 过滤并真空浓缩得到粗残余物, 将该粗残余物用EtOAc(60mL)和水(20mL)稀释。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到作为黄色固体的3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酸(620mg, 82%)。

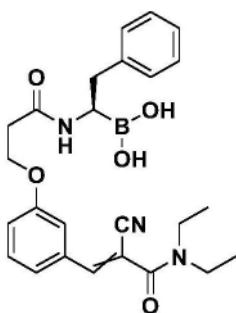
[0605] 在室温下将DIPEA(410mg, 3.3mmol)添加到3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酸(300mg, 1mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺(340mg, 1mmol)和HATU(420mg, 1.1mmol)在DMF(3mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时, 然后用水(10mL)淬灭并过滤得到作为黄色固体的标题化合物(500mg, 粗产物), 将该黄色固体通过制备型HPLC纯化得到作为白色固体的3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙基)丙酰胺(150mg, 26%)。

[0606] 向3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙基)丙酰胺(150mg, 0.26mmol)在MeOH(4mL)中的溶液添加己烷(4mL)和1N HCl(1.5mL), 然后添加异丁基硼酸(79mg, 0.77mmol)。在室温下搅拌3小时并且LCMS表明反应完成之后, 丢弃己烷层, 将甲醇层用水(10mL)稀释, 并且直接冷冻干燥得到粗产物, 将该粗产物用中性 Al_2O_3 柱(甲醇: DCM=0-20%作为洗脱剂)进一步纯化, 得到作为白色固体的(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸(60mg, 54%)。LC-MS(ES, m/z): 424.0[M-17]。

[0607] 实施例7

[0608] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸

[0609]

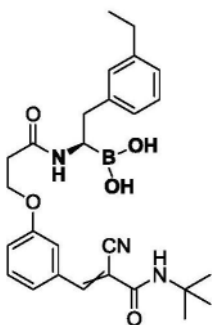


[0610] 使用实施例2中的过程,并从N,N-二乙基胺-3-氧代丙腈开始,获得标题化合物。
LC-MS (ES, m/z): 446.4 [M-17]。

[0611] 实施例8

[0612] (R) - 1 - (3 - (3 - (3 - (叔丁基氨基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - (3 - 乙基苯基) 乙基) 硼酸

[0613]

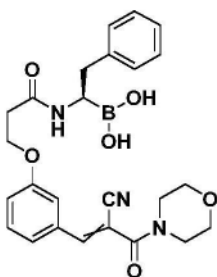


[0614] 使用实施例2中的过程,并从(R) - 2 - (3 - 乙基苯基) - 1 - ((3aS, 4S, 6S, 7aR) - 3a, 5, 5 - 三甲基六氢 - 4, 6 - 甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼 - 2 - 基) 乙烷 - 1 - 胺开始,获得标题化合物。
LC-MS (ES, m/z): 474.1 [M-17]。

[0615] 实施例9

[0616] (R) - 1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - 吗啉代 - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸

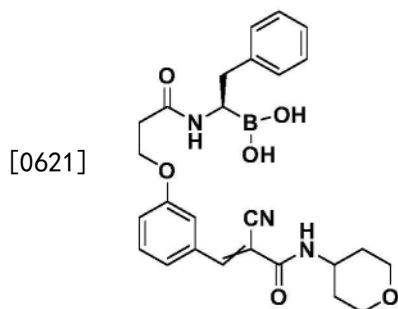
[0617]



[0618] 使用实施例2中的过程,并从3-吗啉代-3-氧代丙腈开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 460.3 [M-17]。

[0619] 实施例10

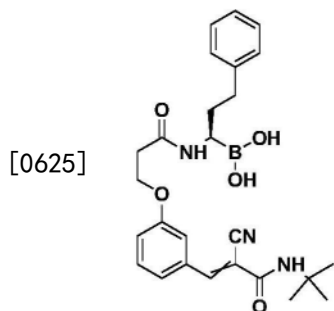
[0620] (R) - 1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - 氧代 - 3 - (四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基氨基) 丙 - 1 - 烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



[0622] 使用实施例2中的过程,并从2-氰基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 474.1 [M-17]。

[0623] 实施例11

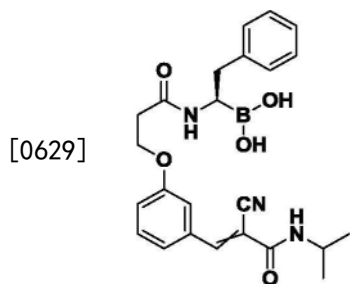
[0624] (R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-3-苯基丙基硼酸



[0626] 使用实施例2中的过程,并从(R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烷-1-胺开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 460.1 [M-17]。

[0627] 实施例12

[0628] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-
2-苯基乙基硼酸

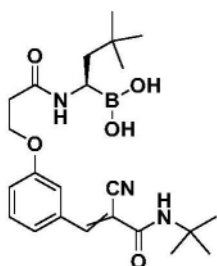


[0630] 使用实施例2中的过程,并从2-氰基-N-异丙基乙酰胺开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 432.3 [M-17]。

[0631] 实施例13

[0632] (R)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-
3,3-二甲基丁基硼酸

[0633]

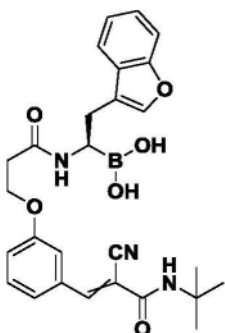


[0634] 使用实施例2中的过程,并从(R)-3,3-二甲基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丁烷-1-胺开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 426.2 [M-17]。

[0635] 实施例14

[0636] (R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(3-(3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)乙基)硼酸

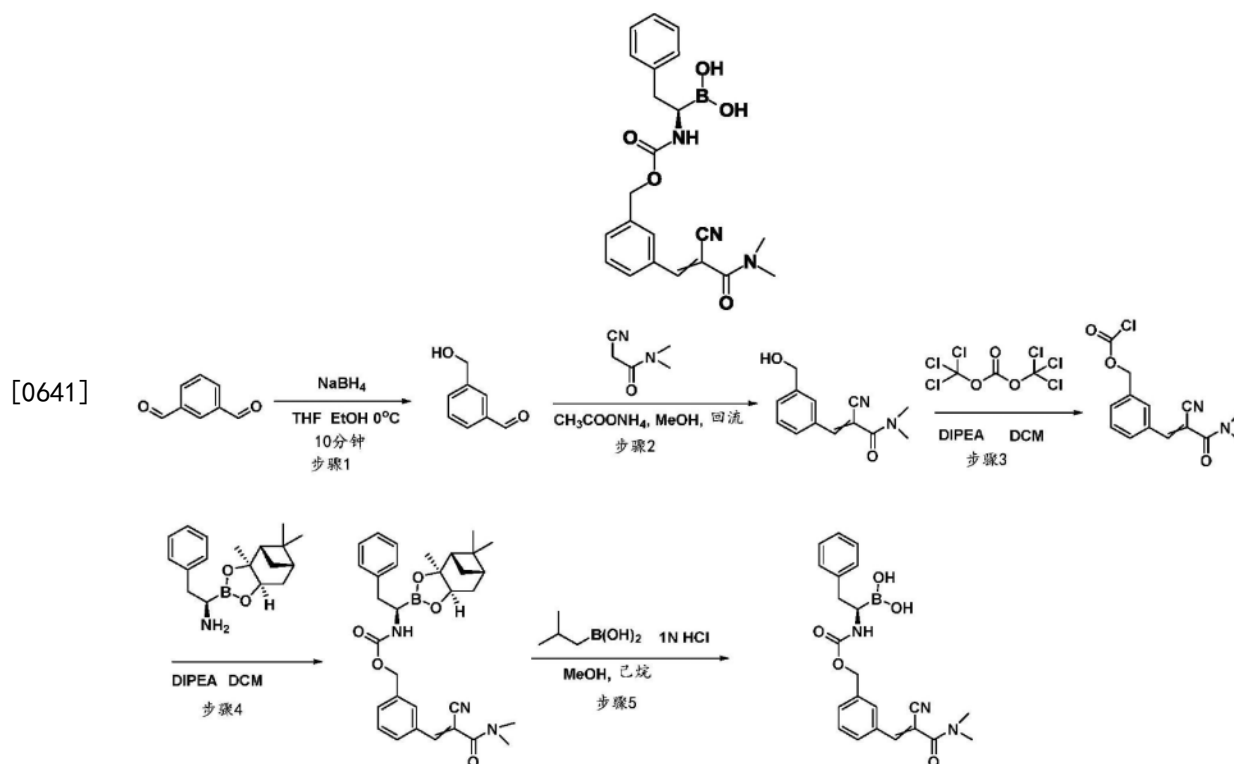
[0637]



[0638] 使用实施例2中的过程,并从(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺开始,获得标题化合物。LC-MS (ES, m/z): 486.1 [M-17]。

[0639] 实施例15

[0640] (R)-1-((((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0642] 在0℃下向间苯二甲醛(7.0g, 52.19mmol)在THF(35mL)和EtOH(70mL)中的溶液分批添加NaBH₄(789.75mg, 20.87mmol), 将得到的溶液在0℃下搅拌10分钟, 然后添加10% HCl(50mL水溶液), 将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(25mL×2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩。将粗残余物经由二氧化硅色谱法和0%-100%的EtOAc/己烷梯度纯化, 得到作为黄色油状物的3-(羟甲基)苯甲醛(2.6g, 36.57%)。

[0643] 将3-(羟甲基)苯甲醛(400mg, 2.94mmol)、2-氰基-N,N-二甲基乙酰胺(329.44mg, 2.94mmol)和乙酸铵(1.83g, 23.75mmol)在乙醇(15mL)中的混合物在回流温度下搅拌4小时。在冷却至室温后, 将混合物浓缩至干。将残余物用EtOAc(30mL)稀释, 并用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗残余物经由二氧化硅色谱法和0%-100%的EtOAc/己烷梯度纯化, 得到作为黄色油状物的2-氰基-3-(3-(羟甲基)苯基)-N,N-二甲基丙烯酰胺(500mg, 73.97%)。

[0644] 在0℃下将DCM(5mL)中的双(三氯甲基)碳酸酯(338.94mg, 1.14mmol)添加到2-氰基-3-(3-(羟甲基)苯基)-N,N-二甲基丙烯酰胺(500mg, 2.28mmol)和DIPEA(885.71mg, 6.85mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中, 将所得反应在0℃下搅拌2小时, 然后接着使用。

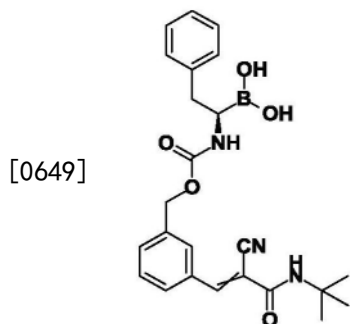
[0645] 在0℃下将来自先前步骤的反应溶液滴加到(R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺(688.06mg, 2.05mmol)和DIPEA(529.83mg, 4.10mmol)在DCM(20mL)中的经充分搅拌的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时, 然后用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 将有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗料通过制备型HPLC纯化得到作为白色固体的3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基((R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基甲酸酯(380mg, 33.33%)。

[0646] 向3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基((R)-2-苯基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙基)

氨基甲酸酯(380mg, 0.68mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加己烷(5mL)和1N HCl(1mL), 然后添加异丁基硼酸(209.21mg, 2.05mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后, 丢弃己烷层。将甲醇层用水(10mL)稀释, 然后冻干干燥得到粗产物, 将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇:DCM=0-10%作为洗脱剂)进一步纯化得到作为白色固体的(R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸(50mg, 18.18%)。LC-MS(ES, m/z): 404.0[M-17]。

[0647] 实施例16

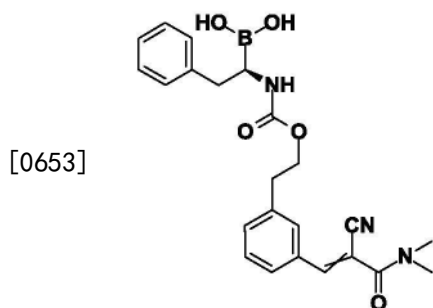
[0648] (R)-(1-(((3-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0650] 使用实施例15中的过程, 并从N-(叔丁基)-2-氰基乙酰胺开始, 获得标题化合物。LC-MS(ES, m/z): 432.1[M-17]。

[0651] 实施例17

[0652] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0654] 使用实施例15中的过程, 并从3-(2-羟乙基)苯甲醛(其在如以下过程中所示的一个步骤中制备)开始, 获得标题化合物。LC-MS(ES, m/z): 417.7[M-17]。

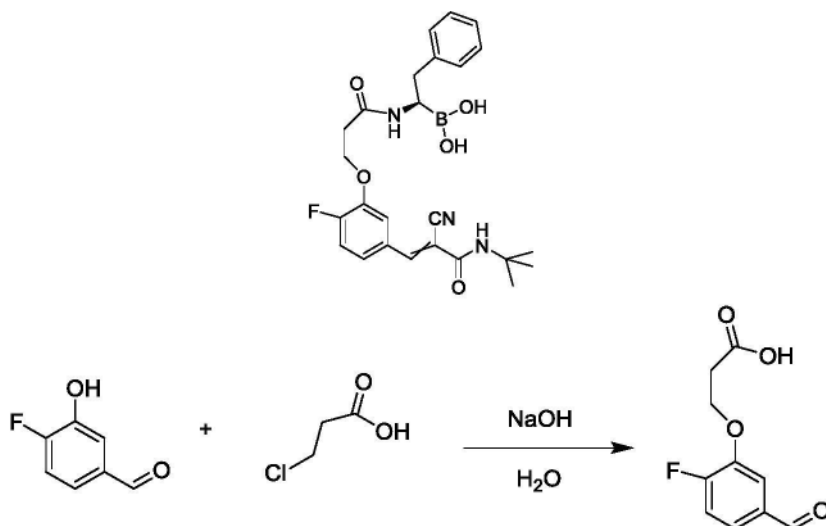
[0655] 3-(2-羟乙基)苯甲醛的合成: 将正丁基锂(2.4M的己烷溶液, 8.0mL, 19.6mmol)在无水THF(20mL)中的混合物冷却至-78℃。在-78℃下向该反应混合物中滴加THF(15mL)中的2-(3-溴苯基)乙-1-醇(1.0g, 4.97mmol), 并在相同温度下搅拌20分钟。在-78℃下滴加N,N-二甲基甲酰胺(6mL), 并在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 并将水部分用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯:己烷(2:3)作为洗脱剂来纯化, 得到作为无色油状物的3-(2-羟乙基)苯甲醛(580mg, 77.75%)。

[0656] 实施例18

[0657] (R)-(1-(3-(5-(3-(叔丁基氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-氟苯氧基)丙

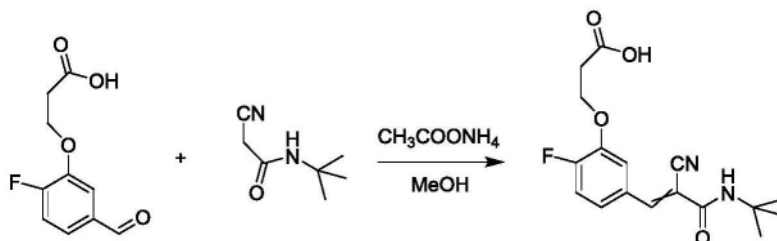
酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0658]

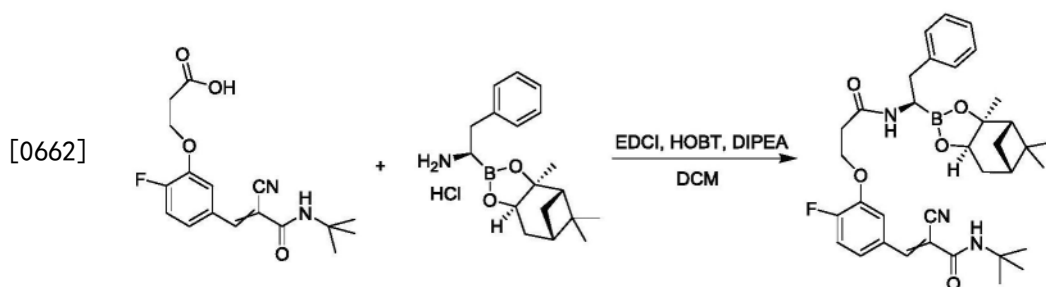


[0659] 将4-氟-3-羟基苯甲醛(20mg, 0.14mmol, 1.00当量)、水(0.4mL)、3-氯丙酸(15.4mg, 0.14mmol, 1.00当量)、氢氧化钠(6.3mg, 0.16mmol, 2.20当量)放入8mL密封管中。将所得溶液在80℃下搅拌60分钟。用水浴将反应混合物冷却至25℃。用氯化氢(2mol/L)将溶液的pH值调节至2。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用3×10mL的饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过快速-制备型HPLC(IntelFlash-1)在以下条件下纯化:流动相,H₂O/ACN=100:1在60分钟内增加到H₂O/ACN=1:1;检测器,UV 254nm。这得到5mg(17%)作为黄色固体的3-(2-氟-5-甲酰基苯氧基)丙酸。

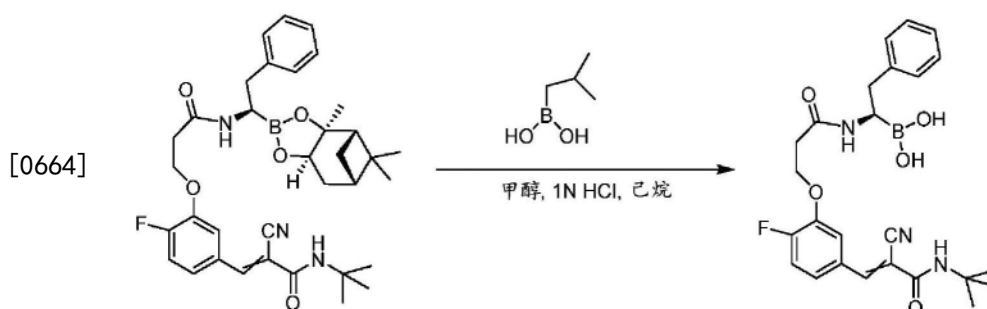
[0660]



[0661] 将3-(2-氟-5-甲酰基苯氧基)丙酸(20mg, 0.09mmol, 1.00当量)、甲醇(0.25mL)、N-叔丁基-2-氰基乙酰胺(13.2mg, 0.09mmol, 1.00当量)、CH₃COONH₄(36.3mg, 0.47mmol, 5.00当量)放入8mL密封管中。将所得溶液在60℃下搅拌30分钟。然后通过添加10mL水来淬灭反应。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过快速-制备型HPLC(CombiFlash-1)在以下条件下纯化:柱,C18硅胶;流动相,H₂O:ACN=99:1在100分钟内增加到H₂O:ACN=1:99;检测器,UV 254nm。这得到5mg(16%)作为白色固体的3-[5-[2-(叔丁基氨基甲酰基)-2-氰基乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酸。



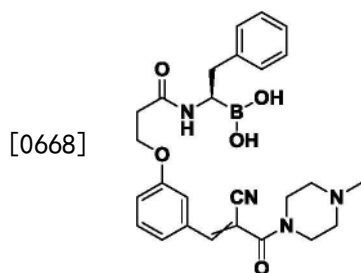
[0663] 将3-[5-[2-(叔丁基氨基甲酰基)-2-氰基乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酸(10mg, 0.03mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(0.12mL)放入8mL密封管中。此后在0℃下添加HOBT(11mg, 0.08mmol, 2.40当量)。将所得溶液在0℃下搅拌20分钟。在-15℃下向其中添加(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺(8.9mg, 0.03mmol, 1.00当量)、EDCI(13.7mg, 0.07mmol, 2.40当量)、DIPEA(8.5mg, 0.07mmol, 2.20当量)。使所得溶液在搅拌下在25℃下再反应60分钟。将所得溶液用10mL H₂O稀释。用3×20mL二氯甲烷萃取所得溶液,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(2:1)分离。这得到12mg(65%)作为黄色固体的N-叔丁基-2-氰基-3-[4-氟-3-(2-[[[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]丙-2-烯胺。



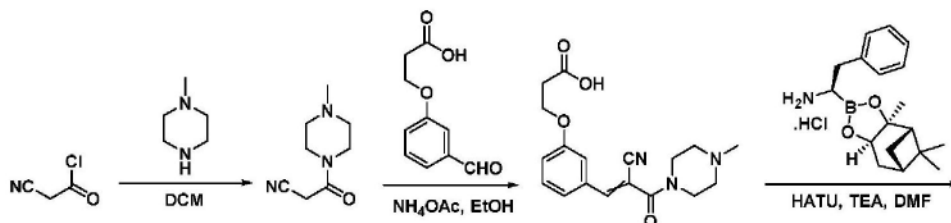
[0665] 将N-叔丁基-2-氰基-3-[4-氟-3-(2-[[[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]丙-2-烯胺(60mg, 0.10mmol, 1.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(28.8mg, 0.28mmol, 2.90当量)、己烷(1.6mL)、甲醇(0.8mL)、1N氯化氢(0.26mL, 2.60当量)放入8mL密封管中。将所得溶液在25℃下搅拌4小时。将所得溶液用3×1mL己烷萃取,并且将甲醇层合并并冻干。将所得固体粗产物通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19×150mm 5μm;流动相,水(0.05%NH₃H₂O)和ACN(在7分钟内保持39.0%ACN);检测器,UV 254/220nm;然后冻干;这得到11.1mg(24%)作为白色固体的[(1R)-1-(3-[5-[2-(叔丁基氨基甲酰基)-2-氰基乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酰胺基)-2-苯基乙基]硼酸。LC-MS m/z:464[M-17]。

[0666] 实施例19

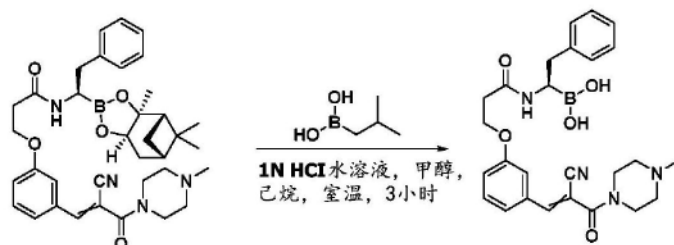
[0667] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0669] 合成方案



[0670]



[0671] 在0℃下向4-甲基哌嗪(3.75g,37.5mmol)在无水DCM(30mL)中的溶液滴加2-氰基乙酰氯(12.5mmol)在DCM(10mL)中的溶液,后一溶液由二氯甲烷(10mL)中的2-氰基乙酸(1.06g,12.5mmol)、(COCl)₂(1.59g,12.5mmol)和DMF(8mg)通过在室温下搅拌3小时来制备。将所得混合物在室温下搅拌12小时,然后浓缩至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从1:1至1:3的石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色固体的3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈(1.1g,70%)。

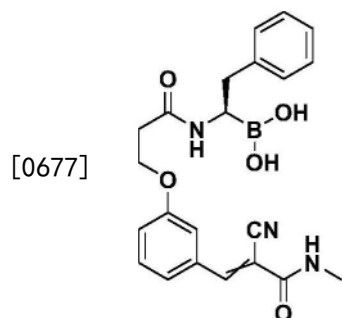
[0672] 将3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈(240mg,1.44mmol)、3-(3-甲酰基苯氧基)丙酸(280mg,1.44mmol)和乙酸铵(555mg,7.2mmol)在乙醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,将混合物过滤并真空浓缩得到粗残余物,将该粗残余物用EtOAc(100mL)和水(10mL)分配。有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩得到作为浅黄色固体的3-(3-(2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酸(510mg粗产物)。

[0673] 在室温下将三乙胺(450mg,4.44mmol)添加到3-(3-(2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酸(510mg粗产物,1.48mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐(500mg,1.48mmol)和HATU(563mg,1.48mmol)在DMF(5mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并过滤得到标题化合物(0.55g,粗产物),将该标题化合物通过制备型HPLC纯化得到作为白色固体的3-(3-(2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)丙酰胺(N133-B160075-056-006)(230mg,25%)。

[0674] 向3-(3-(2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)丙酰胺(230mg,0.368mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加己烷(5mL)和1N HCl(1mL),然后添加异丁基硼酸(113mg,1.1mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且冻干干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-10%作为洗脱剂)进一步纯化,得到作为白色固体的(R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸(41.7mg,23%)。LCMS:491[M+1]。

[0675] 实施例20

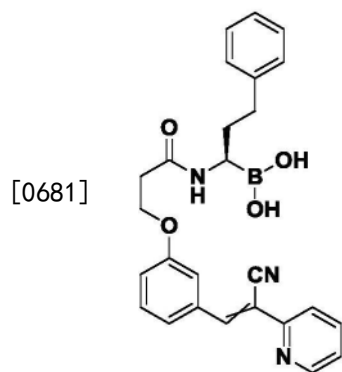
[0676] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基硼酸



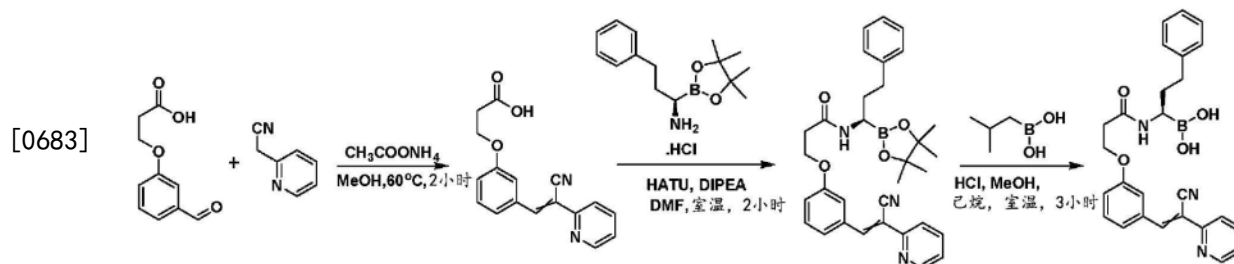
[0678] 如实施例19中那样,通过用甲胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z: 404[M-17]。

[0679] 实施例21

[0680] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-3-苯基丙基硼酸



[0682] 合成方案



[0684] 将3-(3-甲酰基苯氧基)丙酸(500mg,2.58mmol)、2-(吡啶-2-基)乙腈(320mg,

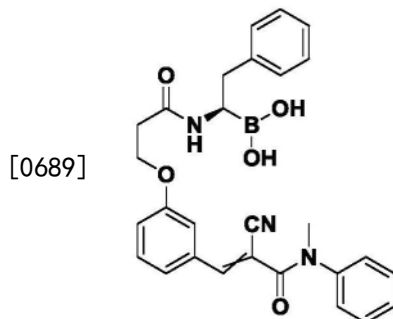
2.71mmol) 和乙酸铵 (994g, 12.9mmol) 在乙醇 (35mL) 中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后, 将混合物过滤并真空浓缩得到粗残余物, 将该粗残余物用EtOAc (100mL) 和水 (10mL) 稀释。有机层经Na₂SO₄干燥, 并浓缩得到作为浅黄色固体的3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酸 (680mg, 90%)。

[0685] 在室温下将二异丙胺 (328mg, 2.54mmol) 添加到3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酸 (340mg, 1.15mmol)、(R)-3-苯基-1- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 丙烷-1-胺盐酸盐 (343mg, 1.15mmol) 和HATU (481mg, 1.27mmol) 在DMF (3mL) 中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时, 然后用水 (10mL) 淬灭并过滤得到标题化合物, 将该标题化合物通过制备型HPLC纯化得到作为白色固体的 (R)-3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) -N- (3-苯基-1- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 丙基) 丙酰胺 (150mg, 24%)。

[0686] 向 (R)-3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) -N- (3-苯基-1- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 丙基) 丙酰胺 (150mg, 0.28mmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液添加己烷 (3mL) 和1N HCl (1.5mL), 然后添加异丁基硼酸 (84mg, 0.84mmol)。在室温下搅拌3小时并且LCMS表明反应完成之后, 丢弃己烷层, 将甲醇层用水 (10mL) 稀释, 并且直接冷冻干燥得到粗产物, 将该粗产物用中性Al₂O₃柱 (甲醇/DCM=0-20% 作为洗脱剂) 进一步纯化, 得到作为白色固体的 (R)- (1- (3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) -3-苯基丙基) 硼酸 (45.2mg, 36%)。LCMS: 438 [M-17]。

[0687] 实施例22

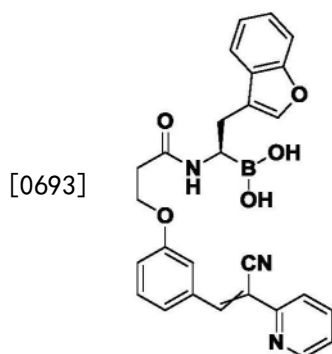
[0688] (R)- (1- (3- (3- (2-氰基-3- (甲基 (苯基) 氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸



[0690] 如实施例19中那样, 通过用N-甲基苯胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z: 480 [M-17]。

[0691] 实施例23

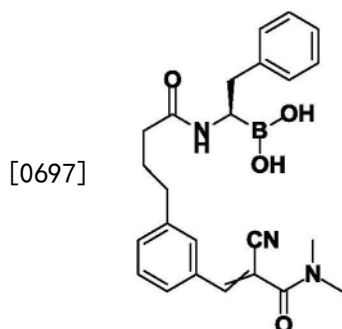
[0692] (R)- (2- (苯并呋喃-3-基) -1- (3- (3- (2-氰基-2- (吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) 乙基) 硼酸



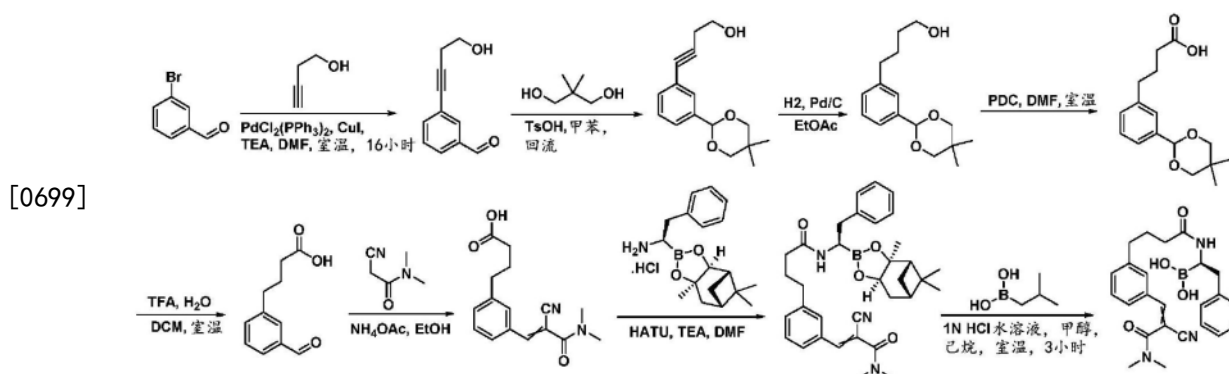
[0694] 如实施例21中那样,通过用2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐代替(R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :464[M-17]。

[0695] 实施例24

[0696] (R)-((1-(4-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0698] 合成方案



[0700] 在氩气气氛下在20℃下向Pd(PPh₃)Cl₂(331mg,0.472mmol)和CuI(90mg,0.472mmol)在脱气DMF(30mL)中的悬浮液添加3-溴苯甲醛(4.37g,23.6mmol)、丁-3-炔-1-醇(1.82g,26mmol)和TEA(4.82g,47.2mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后倒入水(300mL)中,并用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从3:1至1:1的石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到作为浅黄色油状物的3-(4-羟基丁-1-炔基)苯甲醛(3.2g,78%)。

[0701] 将3-(4-羟基丁-1-炔基)苯甲醛(3.2g,18.4mmol)、2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(5.73g,55.2mmol)和TsOH(48mg,0.275mmol)在甲苯(50mL)中的溶液在具有Dean-Stark分

水器的100mL烧瓶中回流2小时。在冷却至室温之后,将混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从5:1至2:1的石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苯基)丁-3-炔-1-醇(4.5g,94%)。

[0702] 将EtOAc(100mL)中的4-(3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苯基)丁-3-炔-1-醇(4.5g,17.3mmol)和Pd/C(450mg,10%重量/重量)的悬浮液在室温下搅拌2小时,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干,得到作为浅黄色固体的4-(3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苯基)丁烷-1-醇(4.5g,99%)。

[0703] 将DMF(50mL)中的4-(3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苯基)丁烷-1-醇(4.5g,17.2mmol)和PDC(22.6g,60.2mmol)的悬浮液在室温下搅拌18小时,然后在搅拌下缓慢倒入EtOAc(400mL)中。丢弃粘性黑色固体,并且使澄清溶液浓缩以移除DMF。用水(300mL)处理残余物,然后用EtOAc(80mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(70mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩得到作为浅黄色固体的4-(3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苯基)丁酸(4.6g粗产物),该浅黄色固体直接用于下一个步骤。

[0704] 将4-(3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苯基)丁酸(4.6g粗产物)在DCM/TFA/H₂O(15mL/15mL/3mL)中的溶液在室温下搅拌13小时,然后浓缩至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从1:1至1:3的石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色粘性固体的4-(3-甲酰基苯基)丁酸(1.75g,53%,经2个步骤)。

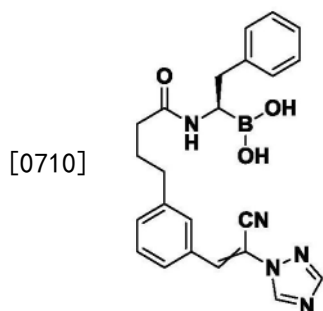
[0705] 将4-(3-甲酰基苯基)丁酸(288mg,1.5mmol)、2-氰基-N,N-二甲基乙酰胺(202mg,1.8mmol)和乙酸铵(578mg,7.5mmol)在乙醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,过滤并真空浓缩得到粗残余物,将该粗残余物用EtOAc(100mL)和水(10mL)分配。有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩得到作为浅黄色固体的4-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯基)丁酸(450mg粗产物)。

[0706] 在室温下将TEA(480mg,4.71mmol)添加到4-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯基)丁酸(450mg粗产物,1.57mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐(527mg,1.57mmol)和HATU(597mg,1.57mmol)在DMF(3.5mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并过滤得到标题化合物,将该标题化合物通过制备型HPLC纯化得到作为白色固体的(R)-1-(4-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯基)丁酰胺基)-2-苯基乙基硼酸(135mg,16%,经2个步骤)。

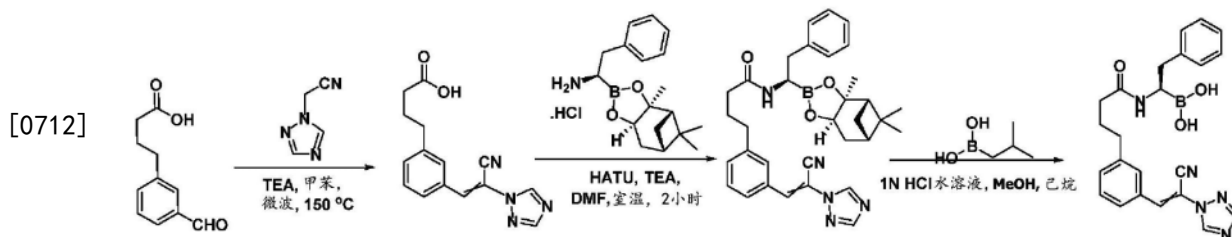
[0707] 向(R)-1-(4-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯基)丁酰胺基)-2-苯基乙基硼酸(135mg,0.238mmol)的蒎烷酯在MeOH(3mL)中的溶液添加己烷(3mL)和1N HCl(0.6mL),然后添加异丁基硼酸(73mg,0.714mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且冻干干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-15%作为洗脱剂)进一步纯化,得到作为白色固体的(R)-1-(4-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯基)苯基)丁酰胺基)-2-苯基乙基硼酸(33.8mg,33%)。LCMS:416[M-17]。

[0708] 实施例25

[0709] (R)-1-(4-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0711] 合成方案



[0713] 将4-(3-甲酰基苯基)丁酸(960mg, 5mmol)、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙腈(1.08g, 10mmol)和TEA(2.52g, 25mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在150℃下在微波反应器中搅拌1.5小时。在冷却至室温后,将混合物浓缩至干,将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚0-50%作为洗脱剂)纯化得到作为浅黄色固体的4-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)苯基)丁酸(605mg, 43%产率)。

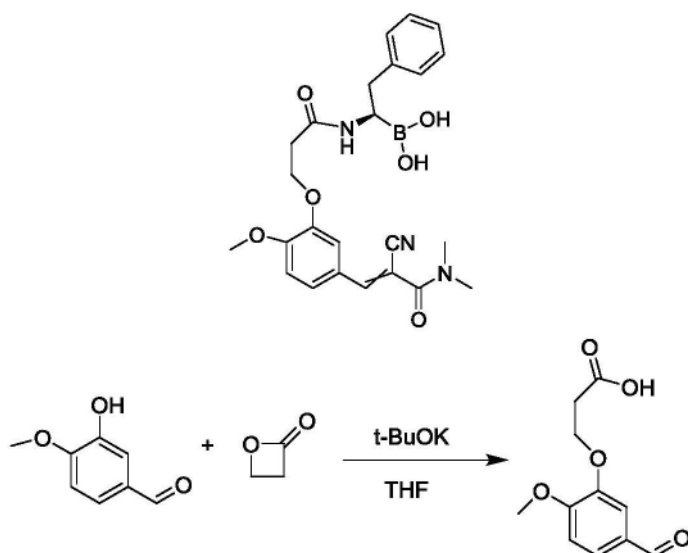
[0714] 在室温下将TEA(303mg, 3mmol)添加到4-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)苯基)丁酸(282mg, 1.0mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐(336mg, 1.0mmol)和HATU(380mg, 1.0mmol)在DMF(3mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并过滤得到标题化合物,将该标题化合物通过制备型HPLC纯化得到作为白色固体的4-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)苯基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)丁酰胺(56mg, 10%)。

[0715] 向4-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)苯基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)丁酰胺(56mg, 0.1mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加己烷(2mL)和1N HCl(0.4mL),然后添加异丁基硼酸(30mg, 0.3mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且经冻干器干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-15%作为洗脱剂)进一步纯化,得到作为白色固体的(R)-1-(4-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)苯基)丁酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸(13.6mg, 32%产率)。LCMS: 416[M-17]。

[0716] 实施例26

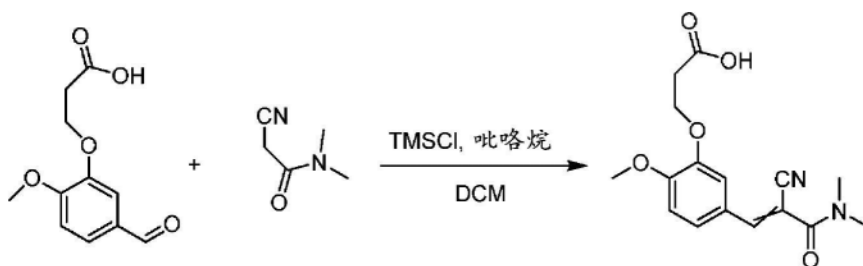
[0717] (R)-1-(3-(5-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0718]



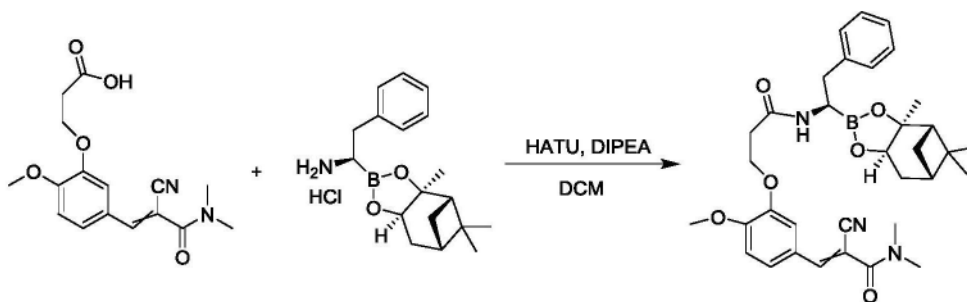
[0719] 将3-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (500mg, 3.29mmol, 1.00当量)、氧杂环丁烷-2-酮 (260mg, 3.61mmol, 1.10当量)、叔丁醇钾 (370mg, 3.30mmol, 1.00当量)、四氢呋喃 (6.5mL) 放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在25℃下搅拌1夜。用1M氯化氢将溶液的pH值调节至2。将所得溶液用100mL H_2O 稀释。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层。将所得混合物用3×100mL的饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将所得混合物用1×100mL的PE:EA=5:1和1×100mL的己烷洗涤。这得到0.65g (88%) 作为黄色固体的3-(5-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)丙酸。

[0720]

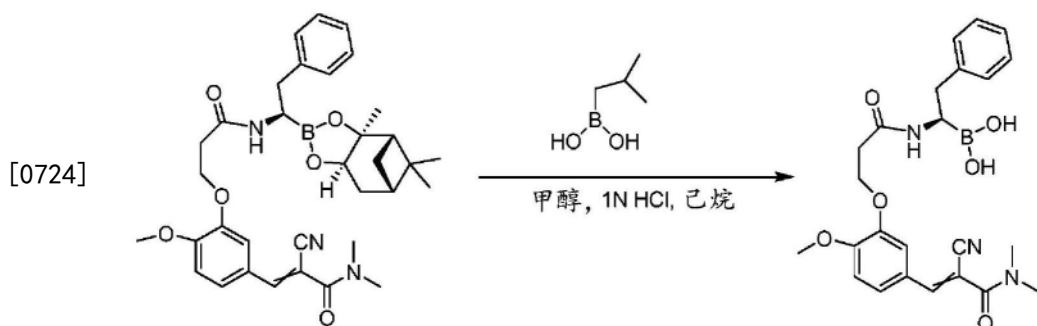


[0721] 将3-(5-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)丙酸 (50mg, 0.22mmol, 1.00当量)、2-氰基- N,N -二甲基乙酰胺 (25mg, 0.22mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (0.6mL) 放入8mL密封管中。此后在10℃下在搅拌下滴加吡咯烷 (63.4mg, 0.89mmol, 4.00当量)。将所得溶液在10℃下搅拌10分钟。在10℃下通过搅拌向其中滴加 TMSCl (72.3mg, 0.67mmol, 3.00当量)。使所得溶液在搅拌下在25℃下再反应2小时。将所得混合物在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用EA:AcOH (1:0.1) 分离。这得到18mg (25%) 作为固体的3-[5-[2-氰基-2-(二甲基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]-2-甲氧基苯氧基]丙酸。

[0722]



[0723] 将3-[5-[2-氰基-2-(二甲基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]-2-甲氧基苯氧基]丙酸(330mg,1.04mmol,1.00当量)、(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺(310.3mg,1.04mmol,1.00当量)、HATU(591.5mg,1.56mmol,1.50当量)、DIPEA(401.6mg,3.11mmol,3.00当量)、二氯甲烷(10mL)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在25℃下搅拌30分钟。将所得溶液用100mL H₂O稀释。用3×100mL二氯甲烷萃取所得溶液,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(2:1)分离。将粗产物通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,流动相,水(0.05%NH₃H₂O)和ACN(57.0%ACN在7分钟内升至62.0%);检测器,UV 254/220nm。然后冻干;这得到209mg(34%)作为黄色固体的2-氰基-3-[4-甲氧基-3-(2-[[[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]-N,N-二甲基丙-2-烯胺。

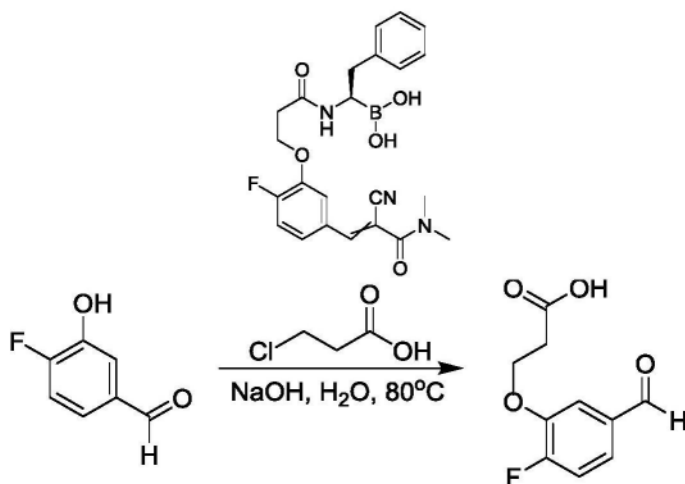


[0725] 将2-氰基-3-[4-甲氧基-3-(2-[[[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]-N,N-二甲基丙-2-烯胺(110mg,0.18mmol,1.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(54.3mg,0.53mmol,2.90当量)、1N氯化氢(3.7mL,20.00当量)、甲醇(4.5mL)、己烷(4.5mL)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。将甲醇层直接冻干;将粗产物固体通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19×150mm 5μm;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)和ACN(25.0%ACN在7分钟内升至29.0%);检测器,UV 254/220nm;然后冻干;这得到21.1mg(25%)作为白色固体的(R)-(1-(3-(5-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸。LC-MS m/z:448[M-17]。

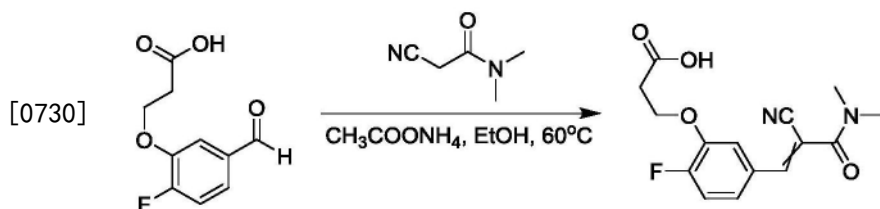
[0726] 实施例27

[0727] (R)-(1-(3-(5-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

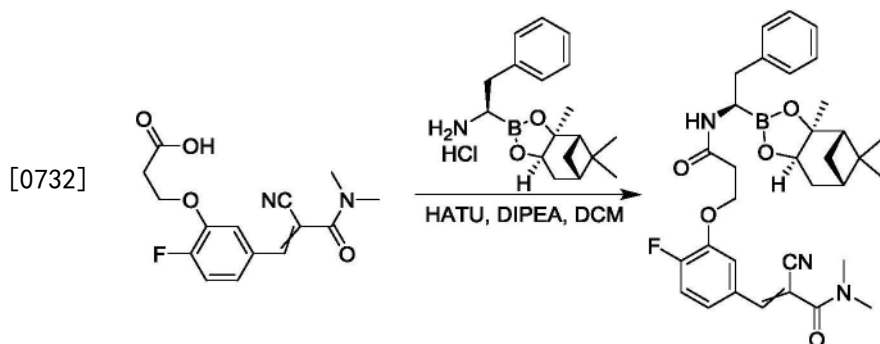
[0728]



[0729] 将4-氟-3-羟基苯甲醛(2.5g, 17.84mmol, 1.00当量)、3-氯丙酸(1.93g, 17.78mmol, 1.00当量)、水(50mL)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下添加氢氧化钠(1.57g, 39.25mmol, 2.20当量), 并将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌1小时。用氯化氢(2N)将溶液的pH值调节至2。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 并且经无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这得到3.7g(粗产物)的3-(2-氟-5-甲酰基苯氧基)丙酸。

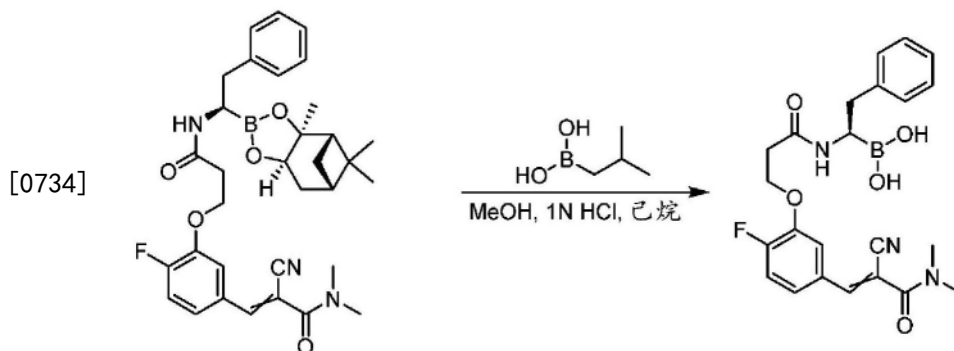


[0731] 将3-(2-氟-5-甲酰基苯氧基)丙酸(3.7g, 17.44mmol, 1.00当量)、2-异氰基-N,N-二甲基乙酰胺(1.95g, 17.39mmol, 1.00当量)、NH₄OAc(6.72g, 87.27mmol, 5.00当量)、乙醇(50mL)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液加热至回流2小时。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层。将所得混合物用1×100mL氯化钠(饱和)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(4:1)施加到硅胶柱上。这得到2.3g(43%)作为黄色固体的3-[5-[2-氰基-2-(二甲基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酸。



[0733] 将3-[5-[2-氰基-2-(二甲基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酸(274mg, 0.89mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(6mL)中的溶液、(1R)-2-苯基-1-[(1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(300mg, 0.89mmol, 1.20当量)、DIEA(345mg, 2.67mmol, 3.00当量)、HATU(508mg, 1.34mmol,

1.50当量)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。用2×10mL的二氯甲烷萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用1×10mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物(300mg)通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,5 μ m,19×150mm;流动相,水(0.05%NH₃H₂O)和ACN(50%ACN在7分钟内升至75%);检测器,UV 254/220nm。这得到52mg(10%)作为黄色固体的2-氰基-3-[4-氟-3-(2-[[[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]-N,N-二甲基丙-2-烯胺。

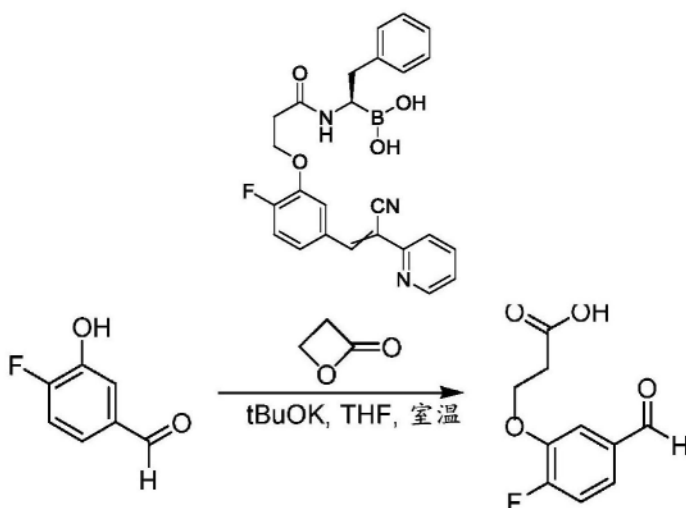


[0735] 将2-氰基-3-[4-氟-3-(2-[[[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]-N,N-二甲基丙-2-烯胺(25mg,0.04mmol,1.00当量)、甲醇/正己烷(1/1mL)、1N HCl(0.85mL,20.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(13mg,0.13mmol,3.00当量)放入8mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌4小时。丢弃己烷层。用水(10mL)稀释甲醇层,然后冻干干燥得到粗产物。将粗产物(25mg)通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19×150mm 5 μ m;流动相,水(0.05%NH₃H₂O)和ACN(25.0%ACN在10分钟内升至26.0%);检测器,UV 254/220nm。这得到4.7mg(23%)作为白色固体的(R)-(1-(3-(5-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸。LC-MS m/z:436[M-17]。

[0736] 实施例28

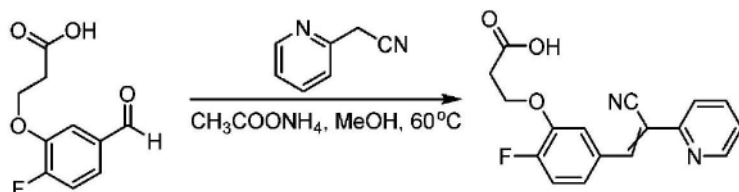
[0737] (R)-(1-(3-(5-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-2-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0738]



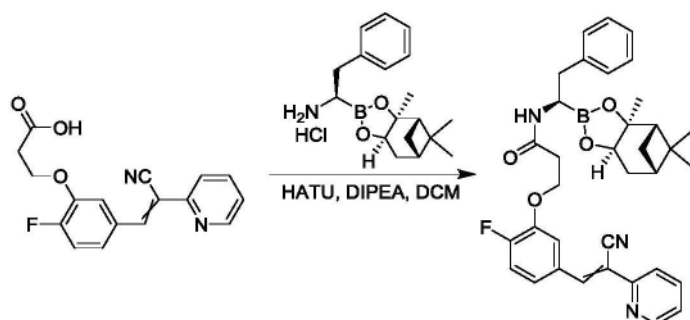
[0739] 将4-氟-3-羟基苯甲醛(2.5g,17.84mmol,1.00当量)、和四氢呋喃(50mL)中的叔丁醇钾(1.60g,14.29mmol,0.80当量)放入100mL 3颈圆底烧瓶中,该烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并维持。在0℃下添加氧杂环丁烷-2-酮(1.41g,19.57mmol,1.10当量),并将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加氯化氢(10%)来淬灭反应。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到3.4g作为黄色固体(粗产物)的3-(2-氟-5-甲酰基苯氧基)丙酸。

[0740]



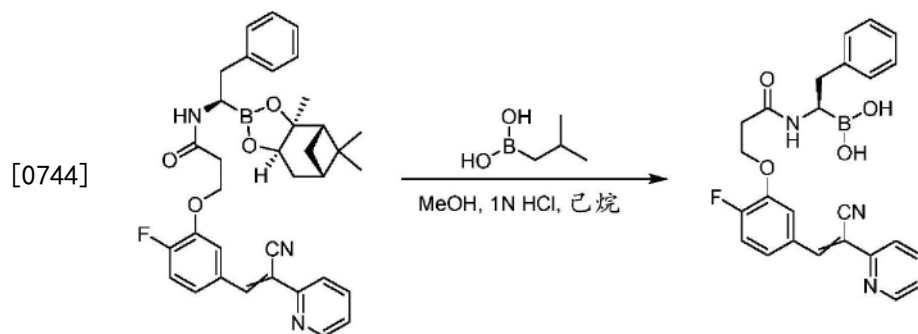
[0741] 将3-(2-氟-5-甲酰基苯氧基)丙酸(3.4g,16.02mmol,1.00当量)、2-(吡啶-2-基)乙腈(1.89g,16.00mmol,1.00当量)、NH₄OAc(6.17g,80.13mmol,5.00当量)、甲醇(50mL)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液加热至回流2小时。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用1×100mL氯化钠(饱和)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(4:1)施加到硅胶柱上。这得到3.7g(74%)作为灰白色固体的3-[5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酸。

[0742]



[0743] 将3-[5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]丙酸(278mg,0.89mmol,1.00当量)在二氯甲烷(6mL)中的溶液、(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(300mg,0.89mmol,1.00当量)、DIEA(345mg,2.67mmol,1.20当量)、HATU(508mg,1.34mmol,1.50当量)

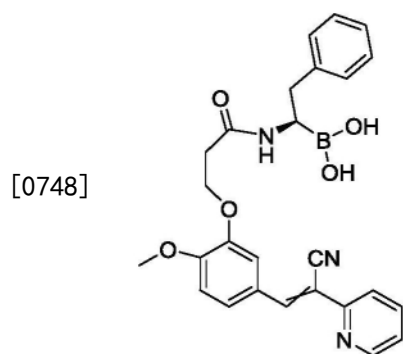
量)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。用2×10mL的二氯甲烷萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用1×10mL氯化钠洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物(300mg)通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19×150mm 5um;流动相,水(0.05%NH₃H₂O)和ACN(70%ACN在7分钟内升至79%);检测器,UV 254/220nm。这得到200mg(34%)作为白色固体的3-[5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]-N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]丙酰胺。



[0745] 将3-[5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]-2-氟苯氧基]-N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]丙酰胺(50mg,0.08mmol,1.00当量)、甲醇/正己烷(1/1mL)、1N HCl(1.75mL,20.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(26mg,0.26mmol,3.00当量)放入8mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌4小时。与PH-PBF-028-052-0-2结合以纯化。丢弃己烷层。用水(10mL)稀释甲醇层,然后冷冻干燥,得到粗产物。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19×150mm 5um;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)和ACN(33.0%ACN在7分钟内升至45.0%);检测器,UV 254/220nm。这得到20.7mg作为白色固体的(R)-(1-(3-(5-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-2-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸。LC-MS m/z:442[M-17]。

[0746] 实施例29

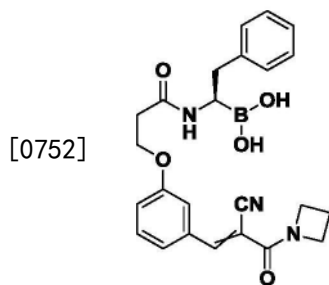
[0747] (R)-(1-(3-(5-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-2-甲氧基苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[0749] 如实施例28中那样,通过用3-羟基-4-甲氧基苯甲醛代替4-氟-3-羟基苯甲醛来制备标题化合物。LC-MS m/z:454[M-17]。

[0750] 实施例30

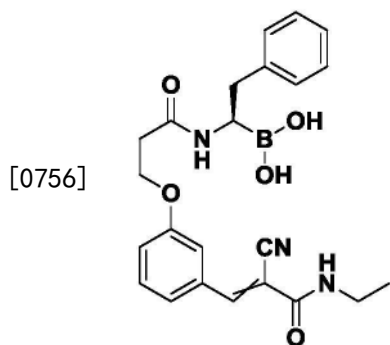
[0751] (R) - (1 - (3 - (3 - (3 - (氮杂环丁烷-1-基) -2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸



[0753] 如实施例19中那样,通过用N-甲基苯胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z : 480 [M-17]。

[0754] 实施例31

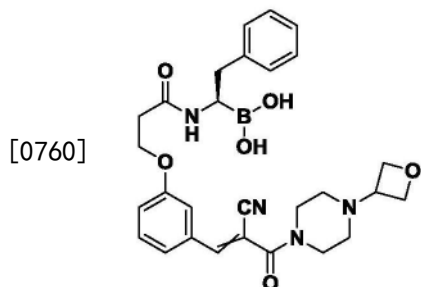
[0755] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸



[0757] 如实施例19中那样,通过用乙胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z : 418 [M-17]。

[0758] 实施例32

[0759] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸

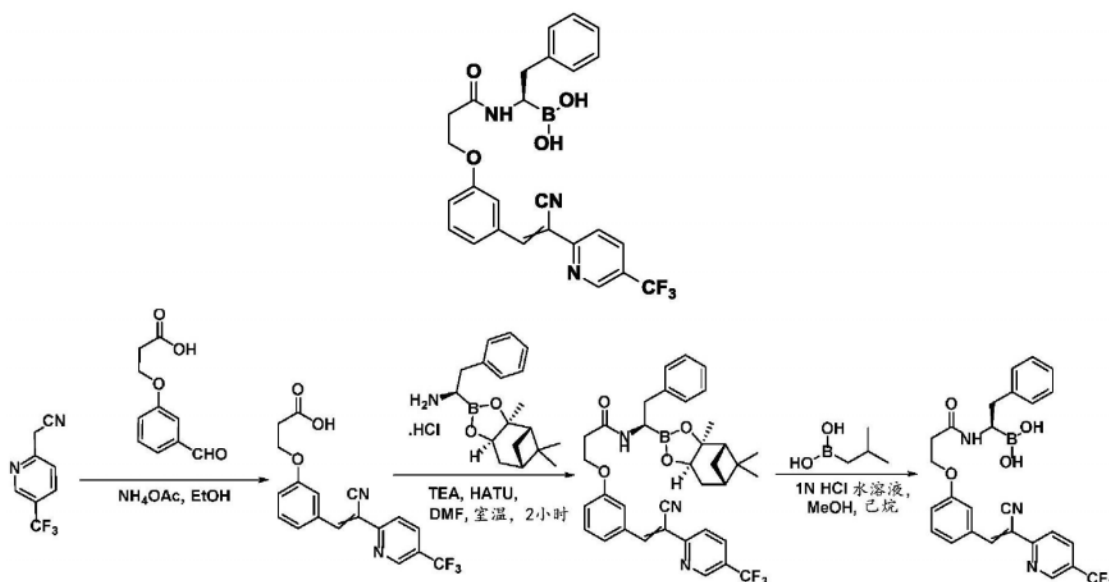


[0761] 如实施例19中那样,通过用1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z : 515 [M-17]。

[0762] 实施例33

[0763] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸

[0764]



[0765] 将2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙腈(281mg, 1.51mmol)、3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酸(280mg, 1.44mmol)和乙酸铵(555mg, 7.2mmol)在乙醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应过滤并真空浓缩得到粗残余物,将该粗残余物在EtOAc(100mL)和水(10mL)之间分配。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。将残余物通过快速柱纯化得到作为浅黄色固体的3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酸(362mg, 69%)。

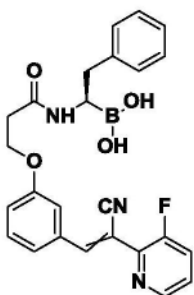
[0766] 在室温下将TEA(303mg, 3.0mmol)添加到3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酸(362mg, 1.0mmol)、(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐(336mg, 1.01mmol)和HATU(390mg, 1.0mmol)在DMF(1.5mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并过滤得到标题化合物(0.55g, 粗产物),将该标题化合物通过制备型HPLC进一步纯化得到作为白色固体的3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)丙酰胺(173mg, 27%)。

[0767] 向3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)丙酰胺(173mg, 0.269mmol)在MeOH(4mL)中的溶液添加己烷(4mL)和1N HCl(0.8mL),然后添加异丁基硼酸(82mg, 0.806mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且经冻干器干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性 Al_2O_3 柱(甲醇/DCM=0-15%作为洗脱剂)进一步纯化,得到作为白色固体的(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸(75.1mg, 55%)。LCMS: 532[M+23]。

[0768] 实施例34

[0769] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(3-氟吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0770]

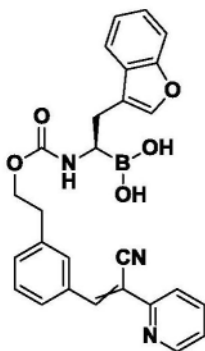


[0771] 如实施例33中那样,通过用2-(3-氟吡啶-2-基)乙腈代替2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z :482[M+23]。

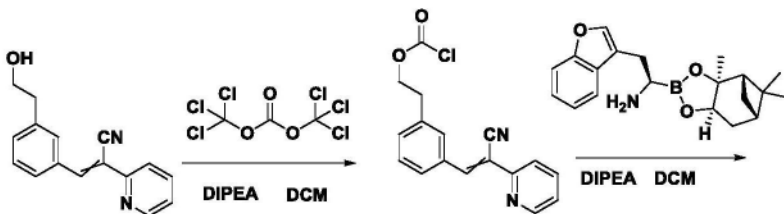
[0772] 实施例35

[0773] (R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸

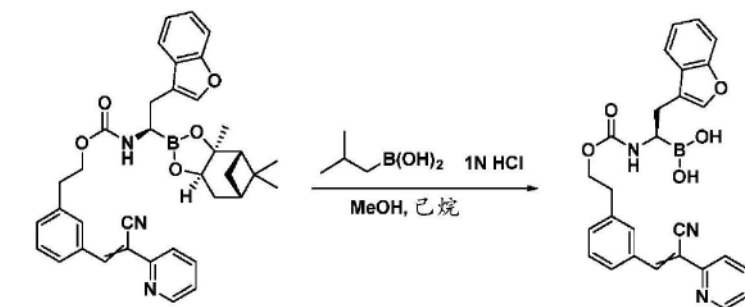
[0774]



[0775] 合成方案



[0776]



[0777] 在0℃下将DCM(5mL)中的双(三氯甲基)碳酸酯(118.56mg,0.40mmol)添加到3-(3-(2-羟乙基)苯基)-2-(吡啶-2-基)丙烯腈(200mg,0.80mmol)和DIPEA(309.82mg,2.40mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中,将所得反应在0℃下搅拌2小时,然后接着使用。

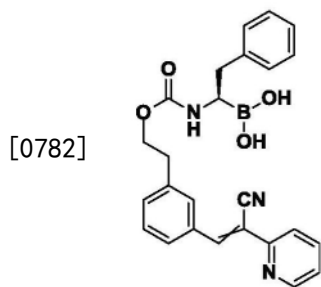
[0778] 在0℃下将(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基氯甲酸酯)滴加到(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐(300.32mg,0.8mmol)和DIPEA(309.82mg,2.40mmol)在DCM(20mL)中的经充分搅拌的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时,然后用水(20mL)和盐水(20mL)洗

涤,将有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗料通过制备型HPLC纯化得到作为浅黄色固体的3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基((1R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((4S,6S,7aR)-5,5-二甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基甲酸酯(110mg,22.45%)。

[0779] 向3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基((1R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((4S,6S,7aR)-5,5-二甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基甲酸酯(110mg,0.18mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加己烷(5mL)和1N HCl(1mL),然后添加异丁基硼酸(54.65mg,0.54mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层。将甲醇层用水(10mL)稀释,然后经冻干器干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-10%作为洗脱剂)进一步纯化得到作为浅黄色固体的(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸(42mg,48.8%)。LC-MS m/z:504[M+23]。

[0780] 实施例36

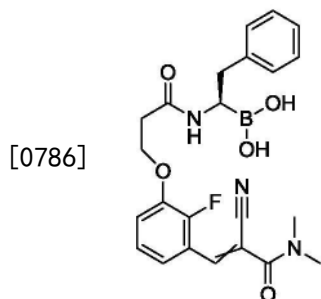
[0781] (R)-1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0783] 如实施例35中那样,通过用(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基甲酸酯代替(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:464[M+23]。

[0784] 实施例37

[0785] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



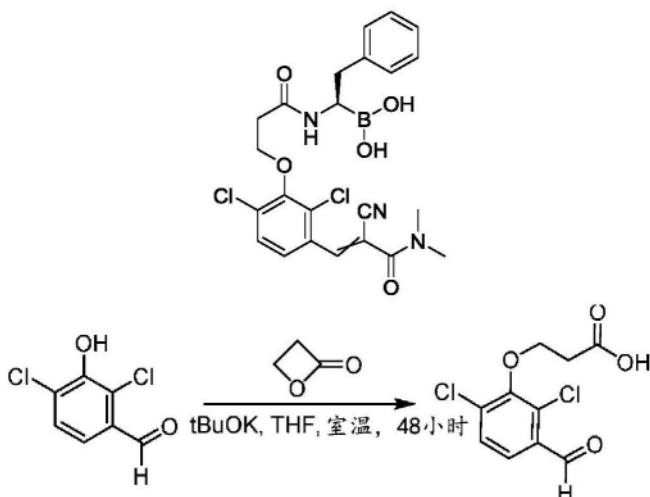
[0787] 如实施例38中那样,通过用2-氟-3-羟基苯甲醛代替2,4-二氯-3-羟基苯甲醛来制备标题化合物。LC-MS m/z:436[M-17]。

[0788] 实施例38

[0789] (R)-1-(3-(2,6-二氯-3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)

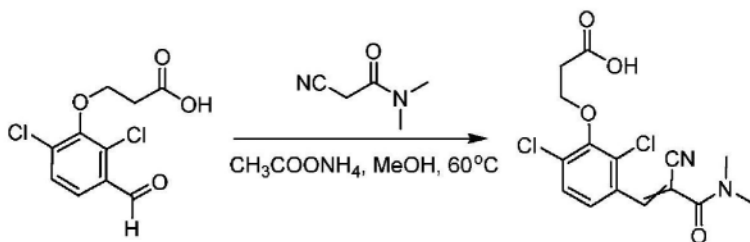
基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0790]

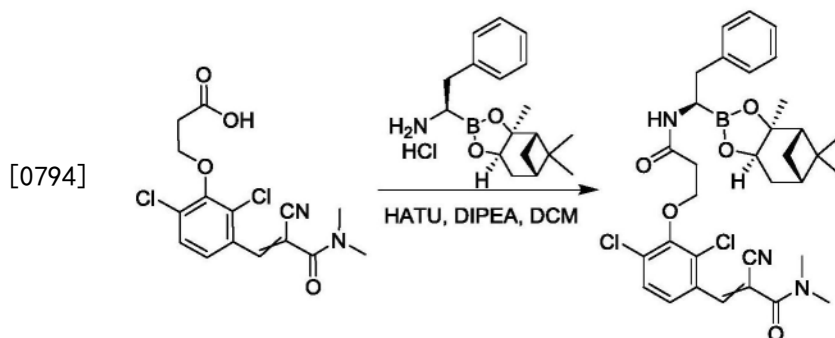


[0791] 将2,4-二氯-3-羟基苯甲醛(5g,26.18mmol,1.00当量)在四氢呋喃(100mL)中的溶液放入250mL 3颈圆底烧瓶中。此后在0℃下分批添加叔丁醇钾(2.94g,26.20mmol,1.00当量)。在0℃下通过搅拌向其中滴加氧杂环丁烷-2-酮(2.08g,28.86mmol,1.10当量)。将所得溶液在室温下搅拌1夜。然后通过添加100mL水来淬灭反应。用10×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并水层。用氯化氢(1mol/L)将溶液的pH值调节至0-2。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用1×20mL的水和1×20mL的盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1:10)施加到硅胶柱上。这得到690mg(10%)作为白色固体的3-(2,6-二氯-3-甲酰基苯氧基)丙酸。

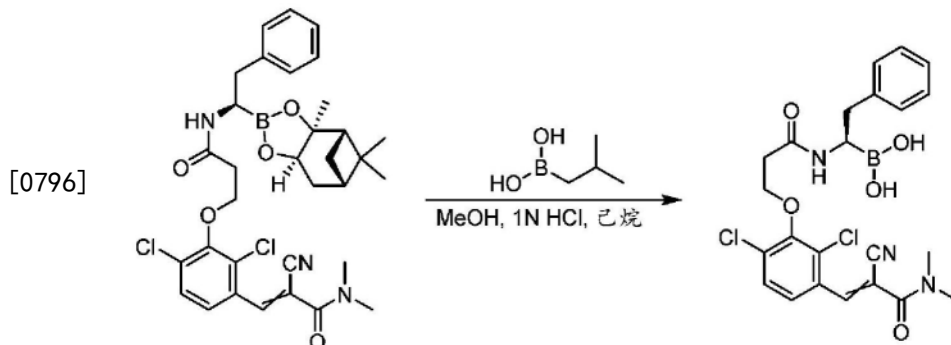
[0792]



[0793] 将3-(2,6-二氯-3-甲酰基苯氧基)丙酸(240mg,0.91mmol,1.00当量)在甲醇(5mL)中的溶液、2-氰基-N,N-二甲基乙酰胺(103mg,0.92mmol,1.00当量)、CH₃COONH₄(355mg,4.61mmol,5.00当量)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在70℃下搅拌1夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物溶解在50mL的EA中。将所得混合物用1×20mL H₂O洗涤。将所得混合物用1×20mL盐水洗涤。将混合物经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用PE:EA(70:30)施加到硅胶柱上。这得到180mg(55%)作为浅黄色油状物的3-[2,6-二氯-3-[2-氰基-2-(二甲基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]苯氧基]丙酸。



[0795] 将3-[2,6-二氯-3-[2-氰基-2-(二甲基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]苯氧基]丙酸(160mg, 0.45mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(4mL)中的溶液、HATU(256mg, 0.67mmol, 1.50当量)、DIEA(174mg, 1.35mmol, 3.04当量)、(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(151mg, 0.45mmol, 1.00当量)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。将所得混合物用1×20mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物(160mg)通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19 μ m $\times$ 150mm 5 μ m;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)和ACN(66%ACN在7分钟内升至67%);检测器,UV 254/220nm。这得到140mg (49%)作为白色固体的2-氰基-3-[2,4-二氯-3-(2-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]-N,N-二甲基丙-2-烯胺。

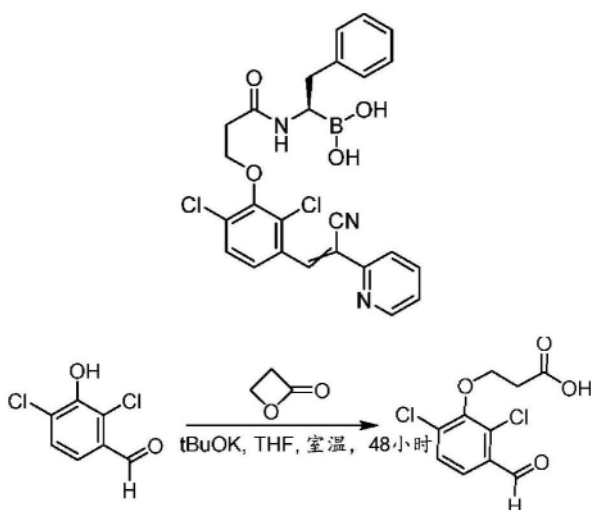


[0797] 将2-氰基-3-[2,4-二氯-3-(2-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]乙氧基)苯基]-N,N-二甲基丙-2-烯胺(70mg, 0.11mmol, 1.00当量)在甲醇/己烷(1.5/1.5mL)中的溶液、1N HCl(2.2mL, 20.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(34mg, 0.33mmol, 3.00当量)放入8mL小瓶中。将所得溶液在室温下搅拌4小时。丢弃己烷层,将甲醇层用水稀释并直接冷冻干燥得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化。这得到28.5mg (51%)作为白色固体的(R)-(1-(3-(2,6-二氯-3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸。LC-MS m/z:486[M-17]。

[0798] 实施例39

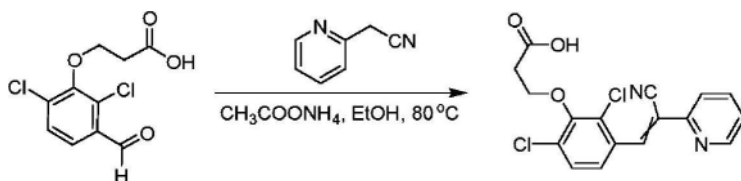
[0799] (R)-(1-(3-(2,6-二氯-3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯乙基)硼酸

[0800]



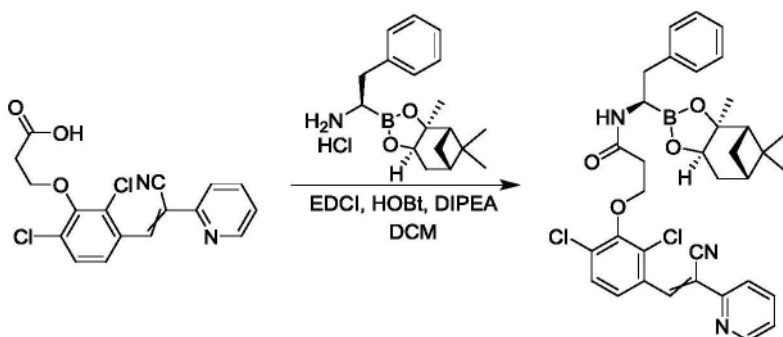
[0801] 将2,4-二氯-3-羟基苯甲醛(5g, 26.18mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(100mL)中的溶液放入250mL 3颈圆底烧瓶中。此后在0℃下分几批添加叔丁醇钾(2.94g, 26.20mmol, 1.00当量)。在0℃下通过搅拌向其中滴加氧杂环丁烷-2-酮(2.08g, 28.86mmol, 1.10当量)。将所得溶液在室温下搅拌1夜。然后通过添加100mL水来淬灭反应。用10×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并水层。用氯化氢(1mol/L)将溶液的pH值调节至0-2。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用1×20mL的水和1×20mL的盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯:石油醚(1:10)施加到硅胶柱上。这得到690mg(10%)作为白色固体的3-(2,6-二氯-3-甲酰基苯氧基)丙酸。

[0802]



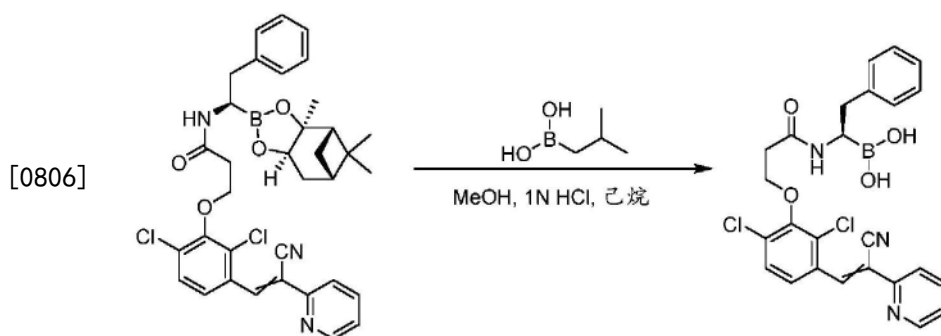
[0803] 将3-(2,6-二氯-3-甲酰基苯氧基)丙酸(300mg, 1.14mmol, 1.00当量)在乙醇(5mL)中的溶液、CH₃COONH₄(441mg, 5.72mmol, 5.00当量)、2-(吡啶-2-基)乙腈(135mg, 1.14mmol, 1.00当量)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在85℃下搅拌0.5小时。在冷却至室温后,通过过滤收集固体。这得到220mg(53%)作为白色固体的3-[2,6-二氯-3-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯氧基]丙酸。

[0804]



[0805] 将3-[2,6-二氯-3-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯氧基]丙酸(210mg, 0.58mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液、HATU(32331mg, 85.03mmol, 1.50当量)、DIEA(225mg, 1.74mmol, 3.00当量)、(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-

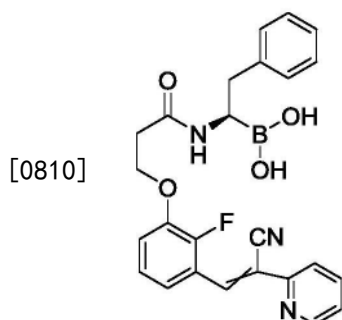
二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(195mg, 0.58mmol, 1.00当量)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加5mL水来淬灭反应。将所得混合物用1×10mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物(210mg)通过制备型HPLC(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))在以下条件下纯化: 柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19 μ m,150mm 5 μ m;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)和ACN(73%ACN在7分钟内升至85%);检测器,UV 254/220nm。这得到220mg (59%) 作为白色固体的3-[2,6-二氯-3-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯氧基]-N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]丙酰胺。



[0807] 将3-[2,6-二氯-3-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯氧基]-N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]丙酰胺(100mg, 0.16mmol, 1.00当量)在甲醇/己烷(1.5/1.5mL)中的溶液、1N HCl(3mL, 20.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(48mg, 0.47mmol, 3.00当量)放入8mL小瓶中。将所得溶液在室温下搅拌4小时。丢弃己烷层,将甲醇层用水稀释并直接冷冻干燥得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化。这得到45.1mg (56%) 作为白色固体的(R)-(1-(3-(2,6-二氯-3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-苯乙基)硼酸。LC-MS m/z: 492[M-17]。

[0808] 实施例40

[0809] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-2-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯乙基)硼酸



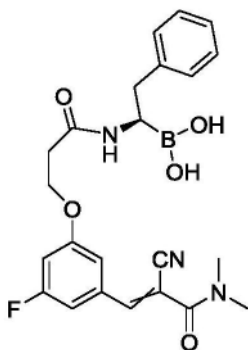
[0811] 如实施例39中那样,通过用2-氟-3-羟基苯甲醛代替2,4-二氯-3-羟基苯甲醛来制备标题化合物。LC-MS m/z: 442[M-17]。

[0812] 实施例41

[0813] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-5-氟苯氧基)丙

酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0814]

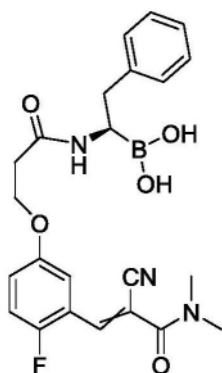


[0815] 如实施例38中那样,通过用3-氟-5-羟基苯甲醛代替2,4-二氯-3-羟基苯甲醛来制备标题化合物。LC-MS m/z :436[M-17]。

[0816] 实施例42

[0817] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

[0818]



[0819] 如实施例38中那样,通过用2-氟-5-羟基苯甲醛代替2,4-二氯-3-羟基苯甲醛来制备标题化合物。LC-MS m/z :436[M-17]。

[0820] 实施例43

[0821] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-4-氟苯氧基)丙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸

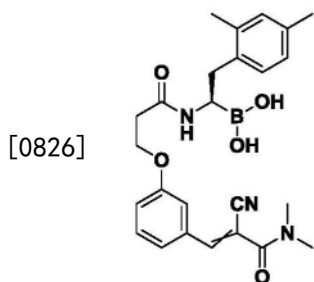
[0822]



[0823] 如实施例39中那样,通过用2-氟-5-羟基苯甲醛代替2,4-二氯-3-羟基苯甲醛来制备标题化合物。LC-MS m/z :442[M-17]。

[0824] 实施例44

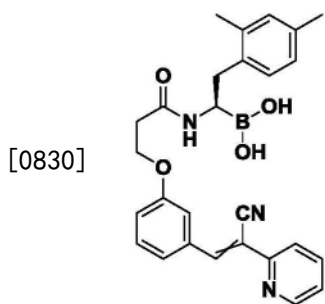
[0825] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯氧基)丙酰胺基)-2-(2,4-二甲基苯基)乙基)硼酸



[0827] 如实施例5中那样,通过用(R)-2-(2,4-二甲基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z:446[M-17]。

[0828] 实施例45

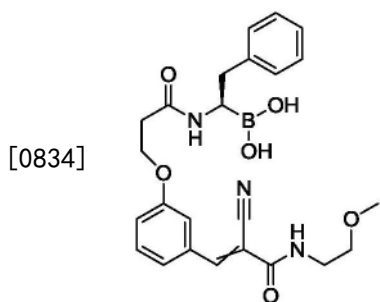
[0829] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯氧基)丙酰胺基)-2-(2,4-二甲
基苯基)乙基硼酸



[0831] 如实施例21中那样,通过用(R)-2-(2,4-二甲基苯基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐代替(R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :452[M-17]。

[0832] 实施例46

[0833] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((2 - 甲氧基乙基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸

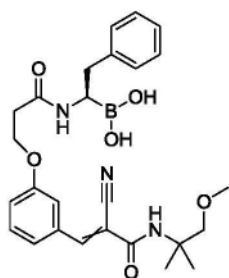


[0835] 如实施例19中那样,通过用2-甲氧基乙胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z : 448 [M+17]。

[0836] 实施例47

[0837] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 3 - ((1 - 甲氧基 - 2 - 甲基丙烷 - 2 - 基) 氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸

[0838]

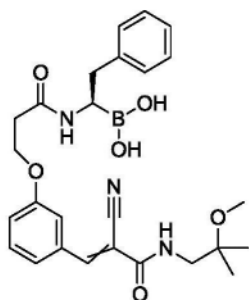


[0839] 如实施例19中那样,通过用1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z :476 [M-17]。

[0840] 实施例48

[0841] (R) - (1 - (3 - (3 - (2-氰基-3 - ((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基) - 3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯氧基) 丙酰胺基) - 2-苯基乙基) 硼酸

[0842]

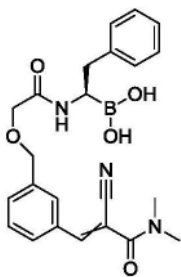


[0843] 如实施例19中那样,通过用1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺代替N-甲基哌嗪来制备标题化合物。LC-MS m/z :476 [M-17]。

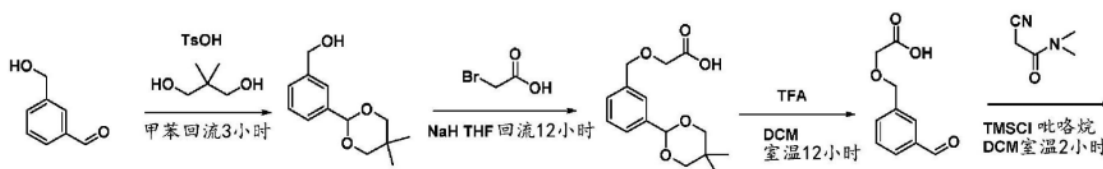
[0844] 实施例49

[0845] (R) - (1 - (2 - ((3 - (2-氰基-3 - (二甲基氨基) - 3-氧代丙-1-烯-1-基) 苄基) 氧基) 乙酰胺基) - 2-苯基乙基) 硼酸

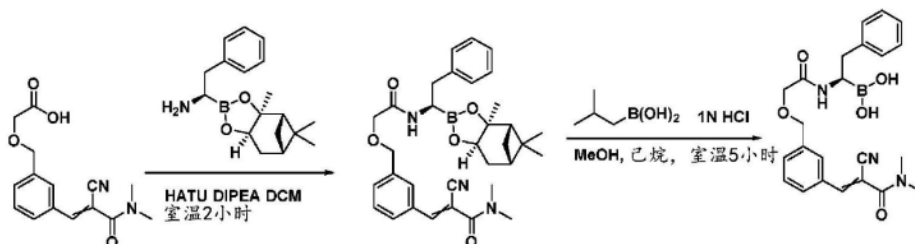
[0846]



[0847] 合成方案



[0848]



[0849] 将3-(羟甲基)苯甲醛(2.3g, 16.89mmol)、2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(5.25g, 50.68mmol)和TsOH(290.91mg, 1.69mmol)在甲苯(60mL)中的溶液在具有Dean-Stark分水器的100mL烧瓶中回流2小时。在冷却至室温之后,将混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从5:1至1:1的石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到作为油状物的3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苄基)甲醇(3g, 80%)。

[0850] 在0℃下在Ar下向NaH(3.42g, 60%的矿物油分散体, 85.48mmol)在无水THF(50mL)中的悬浮液添加3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苄基)甲醇(1.90g, 8.55mmol)在THF(20mL)中的溶液。在将混合物搅拌1小时后,添加2-溴乙酸(1.19g, 8.55mmol)在THF(20mL)中的溶液,并且将混合物回流过夜。将混合物减压浓缩,然后将所得白色固体残余物溶解于冰冷的水中。用HCl(1N)将混合物的PH调节至4,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物干燥过滤,并且浓缩得到3.3g作为油状物的粗产物。

[0851] 将2-((3-(5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-2-基)苄基)氧基)乙酸(3.3g, 11.77mmol)在DCM/TFA/H₂O(18mL/20mL/6mL)中的溶液在室温下搅拌13小时,然后浓缩至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从100:1至1:10的DCM:MeOH)纯化得到作为黄色油状物的2-((3-甲酰基苄基)氧基)乙酸(1.1g, 68.75%, 经2个步骤)。

[0852] 在室温下向2-((3-甲酰基苄基)氧基)乙酸(1g, 5.15mmol)、2-氰基-N,N-二甲基乙酰胺(2.31g, 20.60mmol)和吡咯烷(3.66g, 51.50mmol)在CH₂Cl₂(30mL)中的溶液缓慢添加氯(三甲基)硅烷(4.48g, 41.20mmol)。在1小时后,将反应物用DCM(40mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物,将该粗残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:从100:1至1:10的DCM/MeOH)纯化得到作为棕色油状物的2-((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)乙酸(800mg, 54.05%)。

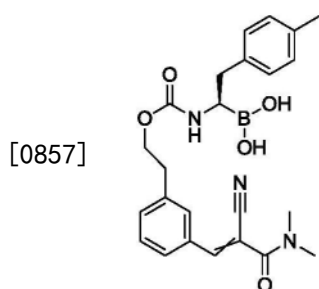
[0853] 在室温下将DIPEA(537.96mg, 4.16mmol)添加到2-((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)氧基)乙酸(400mg粗, 1.39mmol)、(R)-2-苄基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲撑苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐(465.74mg, 1.39mmol)和HATU(1.06g, 2.77mmol)在DMF(10mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过制备型HPLC纯化粗残余物得到作为棕色油状物的标题化合物(50mg, 6.3%)。

[0854] 向2-氰基-N,N-二甲基-3-(3-((2-氧代-2-((R)-2-苄基-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-

3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基) 乙基) 氨基) 乙氧基) 甲基) 苯基) 丙酰胺 (50mg, 0.089mmol) 在 MeOH (3mL) 中的溶液添加己烷 (3mL) 和 1N HCl (1.5mL), 然后添加异丁基硼酸 (26.85mg, 0.026mmol)。在室温下搅拌 3 小时并且 LCMS 表明反应完成之后, 丢弃己烷层, 将甲醇层用水 (10mL) 稀释, 并且直接冷冻干燥得到粗产物, 将该粗产物用中性 Al_2O_3 柱 (甲醇/DCM=0-20% 作为洗脱剂) 进一步纯化, 得到作为白色固体的 (R) - (1- (2- ((3- (2-氰基-3- (二甲基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苄基) 氧基) 乙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸 (18mg, 47.37%)。LCMS: 418 [M-17]。

[0855] 实施例 50

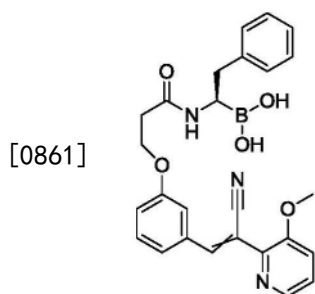
[0856] (R) - (1- (((3- (2-氰基-3- (二甲基氨基) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苄基) 氧基) 羰基) 氨基) -2- (对甲苯基) 乙基) 硼酸



[0858] 如实施例 17 中那样, 通过用 (R) - 1- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) -2- (对甲苯基) 乙胺盐酸盐代替 (R) - 2-苯基-1- ((3aS, 4S, 6S, 7aR) -3a, 5, 5-三甲基六氢-4, 6-甲烷苯并[d][1, 3, 2]二氧杂硼-2-基) 乙胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 432 [M-17]。

[0859] 实施例 51

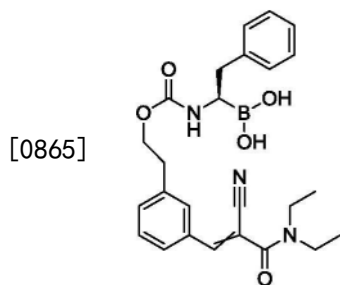
[0860] (R) - (1- (3- (3- (2-氰基-2- (3-甲氧基吡啶-2-基) 乙烯基) 苯氧基) 丙酰胺基) -2-苯基乙基) 硼酸



[0862] 如实施例 33 中那样, 通过用 2- (3-甲氧基吡啶-2-基) 乙腈代替 2- (5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z : 454 [M-17]。根据以下过程制备 2- (3-甲氧基吡啶-2-基) 乙腈: 在 -78°C 下在 N_2 下, 向无水 CH_3CN (0.6mL, 11.66mmol) 在无水 THF (20mL) 中的混合物滴加正丁基锂 (2.4M 的己烷溶液, 4.52mL, 10.85mmol), 随后添加 2-溴-3-甲氧基吡啶 (510.0mg, 2.71mmol) 在无水 THF (15mL) 中的溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后温热至 0°C 并再搅拌 3.5 小时。在 LCMS 表明反应完成后, 将反应用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法使用己烷/乙酸乙酯 (0-70%) 作为洗脱剂来纯化, 得到作为油状物的 2- (3-甲氧基吡啶-2-基) 乙腈 (230mg, 57.36%)。

[0863] 实施例52

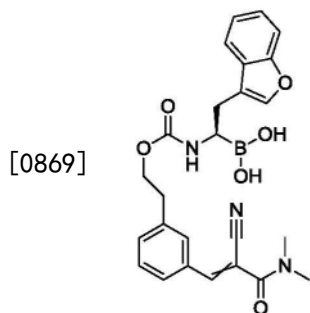
[0864] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



[0866] 如实施例17中那样,通过用二乙胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z :486 [M+23]。

[0867] 实施例53

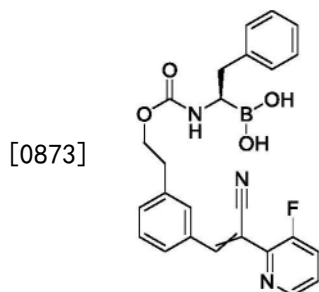
[0868] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二甲基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸



[0870] 如实施例17中那样,通过用(R) - 2 - (苯并呋喃-3-基) - 1 - ((3aS,4S,6S,7aR) - 3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基) 乙胺盐酸盐代替(1R) - 2 - 苯基-1-[(1S,2S,6R,8S) - 2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :458[M-17]。

[0871] 实施例54

[0872] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 2 - (3 - 氟吡啶-2-基) 乙烯基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



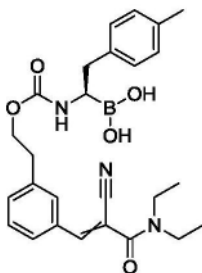
[0874] 如实施例36中那样,通过用2 - (3 - 氟吡啶-2-基) 乙腈代替2 - (吡啶-2-基) 乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z :482[M+23]。

[0875] 实施例55

[0876] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基)

氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[0877]

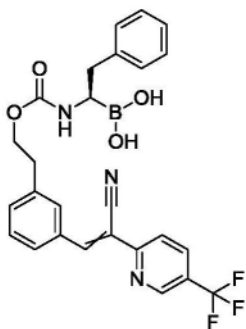


[0878] 如实施例52中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z: 500[M+23]。

[0879] 实施例56

[0880] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[0881]

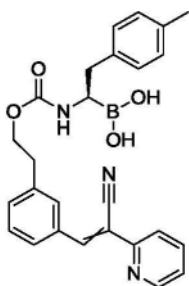


[0882] 如实施例36中那样,通过用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z: 532[M+23]。

[0883] 实施例57

[0884] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[0885]



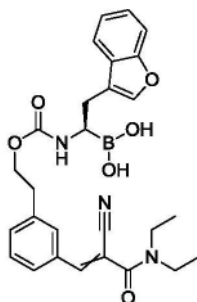
[0886] 如实施例35中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺来制备标题化合物。LC-MS m/z: 478[M+23]。

[0887] 实施例58

[0888] (R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-

基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸

[0889]

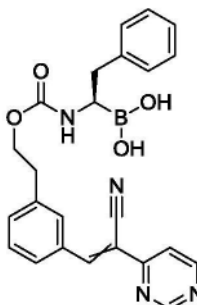


[0890] 如实施例52中那样,通过用(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z:526[M+23]。

[0891] 实施例59

[0892] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(嘧啶-4-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[0893]

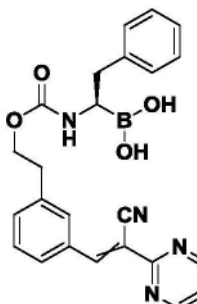


[0894] 如实施例36中那样,通过用2-(嘧啶-4-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z:465[M+23]。

[0895] 实施例60

[0896] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

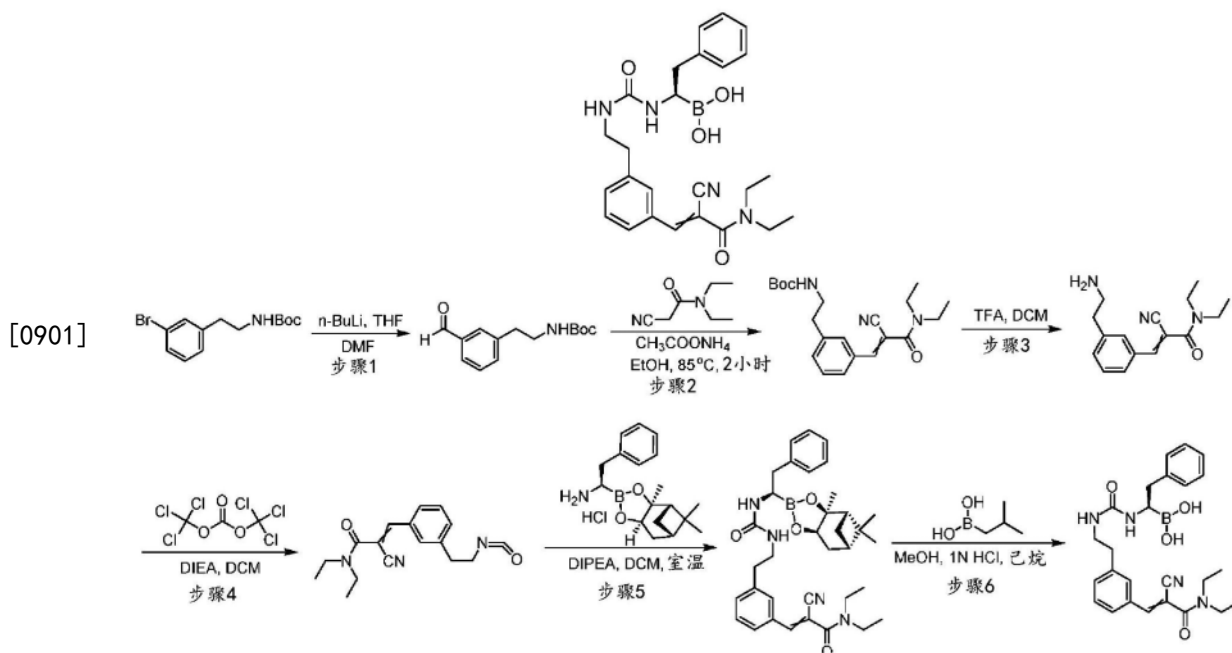
[0897]



[0898] 如实施例36中那样,通过用2-(嘧啶-2-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z:465[M+23]。

[0899] 实施例61

[0900] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸



[0902] 将四氢呋喃(50mL)放入500mL 3颈圆底烧瓶中。此后在-78℃下在搅拌下滴加正丁基锂(20mL, 3当量)。通过在-78℃下搅拌, 向其中滴加N-[2-(3-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(5g, 16.66mmol, 1当量)在四氢呋喃(75mL)中的溶液。将所得溶液在-78℃下搅拌20分钟。通过在-78℃下搅拌向该混合物中滴加N,N-二甲基甲酰胺(20mL)。使所得溶液在搅拌下在室温下再反应2小时。将反应通过NH₄Cl(250mL水溶液)淬灭, 然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将有机相通过无水Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将残余物用石油醚:乙酸乙酯(4:1)施加到硅胶柱上。获得2.35g (57%) 作为黄色油状物的N-[2-(3-甲酰基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯。

[0903] 将N-[2-(3-甲酰基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(1g, 4.01mmol, 1当量)、乙醇(40mL)、CH₃COONH₄(1.55g, 20.11mmol, 5当量)和2-氰基-N,N-二乙基乙酰胺(563mg, 4.02mmol, 1当量)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在85℃下搅拌4小时。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)。将所得混合物用水(50mL)和氯化钠(50mL)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯:石油醚(1:2)施加到硅胶柱上。这得到1.2g (81%) 作为黄色油状物的N-(2-[3-[2-氰基-2-(二乙基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]苯基]乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0904] 将N-(2-[3-[2-氰基-2-(二乙基氨基甲酰基)乙-1-烯-1-基]苯基]乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.35mmol, 1当量)、二氯甲烷(5mL)、乙酸(2.5mL)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物在真空下浓缩。用碳酸氢钠(饱和溶液)将溶液的pH值调节至9。所得溶液用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这得到340mg(93%)作为黄色油状物的3-[3-(2-氨基乙基)苯基]-2-氰基-N,N-二乙基丙-2-烯酰胺。

[0905] 将3-[3-(2-氨基乙基)苯基]-2-氰基-N,N-二乙基丙-2-烯酰胺(340mg,1.25mmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液和DIEA(324mg,2.51mmol,2当量)放入50mL 3颈圆底烧瓶中。此后在0-5℃下分批添加二三氯甲基碳酸酯(371mg,1.25mmol,1当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。将所得混合物在真空下浓缩。这得到372mg作为黄色油状物(粗产物)的

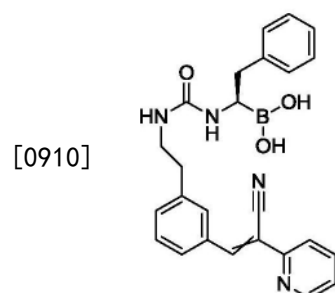
2-氰基-N,N-二乙基-3-[3-(2-异氰酸根合乙基)苯基]丙-2-烯酰胺。

[0906] 将2-氰基-N,N-二乙基-3-[3-(2-异氰酸根合乙基)苯基]丙-2-烯酰胺(372mg, 1.25mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液、DIEA(324mg, 2.51mmol, 2.00当量)和(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(421mg, 1.25mmol, 1.00当量)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌约16小时。然后通过添加水(20mL)来淬灭反应。所得溶液用二氯甲烷(20mL×2)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。这在冻干之后得到120mg(16%)作为白色固体的2-氰基-N,N-二乙基-3-[3-[2-([(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]氨基)乙基]苯基]丙-2-烯胺。

[0907] 将2-氰基-N,N-二乙基-3-[3-[2-([(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酰基]氨基)乙基]苯基]丙-2-烯胺(120mg, 0.20mmol, 1当量)在甲醇:己烷(3:3mL)中的溶液、1N HCl(4mL, 20当量)和(2-甲基丙基)硼酸(62mg, 0.61mmol, 3当量)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌3小时。丢弃己烷层。用水(20mL)稀释甲醇层,然后冷冻干燥。粗产物通过制备型HPLC纯化。这在冻干后得到45.7mg(46%)作为白色固体的(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸。LC-MS m/z:445。

[0908] 实施例62

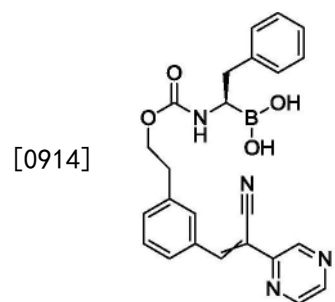
[0909] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸



[0911] 如实施例61中那样,通过用2-(吡啶-2-基)乙腈代替2-氰基-N,N-二乙基乙酰胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:423[M-17]。

[0912] 实施例63

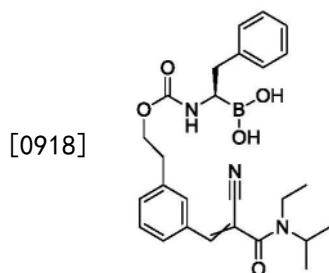
[0913] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0915] 如实施例36中那样,通过用2-(吡啶-2-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z:465[M+23]。

[0916] 实施例64

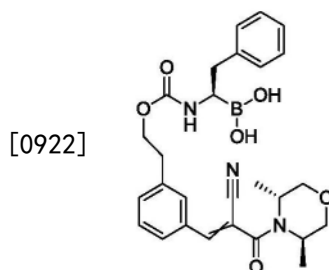
[0917] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(异丙基)氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



[0919] 如实施例17中那样,通过用N-乙基丙烷-2-胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z : 500 [M+23]。

[0920] 实施例65

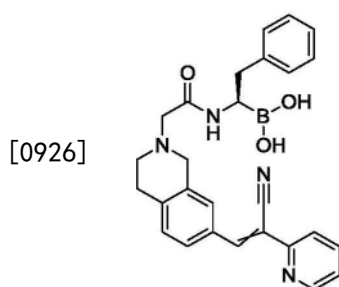
[0921] ((R) - 1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - ((3R,5R) - 3,5 - 二甲基吗啉代) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



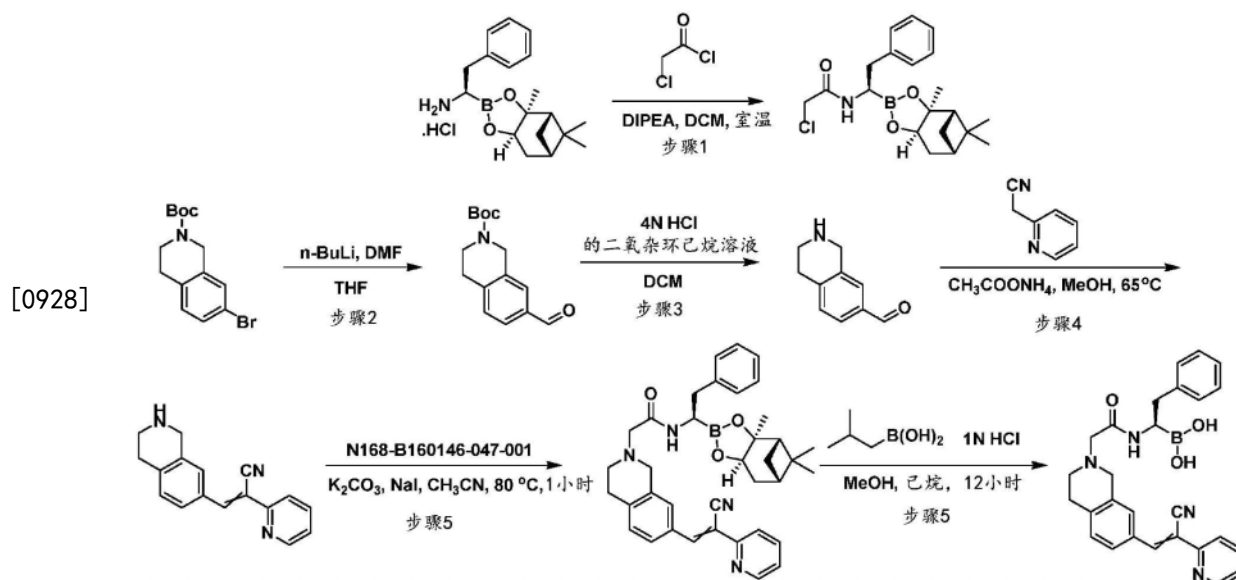
[0923] 如实施例17中那样,通过用(3R,5R) - 3,5 - 二甲基吗啉代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z : 528 [M+23]。

[0924] 实施例66

[0925] (R) - (1 - (2 - (7 - (2 - 氰基 - 2 - (吡啶-2-基) 乙烯基) - 3,4 - 二氢异喹啉-2(1H) - 基) 乙酰胺基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



[0927] 合成方案



[0929] 在0℃下向(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐(500mg,1.5mmol)和DIPEA(387mg,3mmol)在DCM(5mL)中的溶液滴加2-氯乙酰氯(169mg,1.5mmol)。将所得反应在室温下搅拌2小时,然后用水(5mL)淬灭,将有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗料得到作为棕色胶状物的标题化合物(300mg,53%)。

[0930] 在-78℃下在氮气惰性气氛下,向7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(2g,6.4mmol)在无水THF(80mL)中的溶液滴加正丁基锂(2.4M的己烷溶液,5.6mL,13.4mmol)。将反应在相同温度下搅拌20分钟。在-78℃下滴加N,N-二甲基甲酰胺(0.98g,12.8mmol),并在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,并将水部分用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过硅胶色谱法纯化残余物得到作为无色油状物的标题化合物(1.2g,71%)。

[0931] 将7-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.2g,4.6mmol)和HCl(2mL,4M的二氧杂环己烷溶液)在DCM(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩。用碳酸氢钠水溶液将残余物调节至pH=8,并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并且浓缩得到作为黄色固体的标题化合物(400mg,54%)。

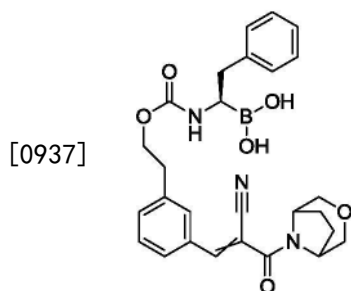
[0932] 将1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲醛(300mg,1.86mmol)、2-(吡啶-2-基)乙腈(219mg,1.86mmol)和乙酸铵(716mg,9.3mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,将混合物浓缩至干。将残余物用EtOAc(30mL)稀释,用水(15mL)洗涤,然后用盐水(15mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,并且浓缩得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,31%),该黄色固体直接用于下一个步骤。

[0933] 将2-(吡啶-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯腈(100mg,0.38mmol)、2-氯-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)乙酰胺(129mg,0.38mmol)、K₂CO₃(105mg,0.76mmol)和NaI(57mg,0.38mmol)在CH₃CN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。冷却并浓缩。向残余物中添加水(10mL)和EtOAc(10mL),有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。残余物通过制备型HPLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(160mg,70%)。

[0934] 向2-(7-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-N-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)乙酰胺(160mg,0.27mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加己烷(5mL)和1N HCl(1.5mL),然后添加异丁基硼酸(81mg,0.8mmol)。在室温下搅拌3小时并且LCMS表明反应完成之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且直接冷冻干燥得到粗产物,将该粗产物用中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-20%作为洗脱剂)进一步纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(23mg,19%)。LCMS:467[M+1]。

[0935] 实施例67

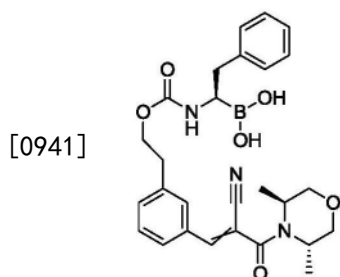
[0936] ((1R)-1-(((3-(3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0938] 如实施例17中那样,通过用3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:526[M+23]。

[0939] 实施例68

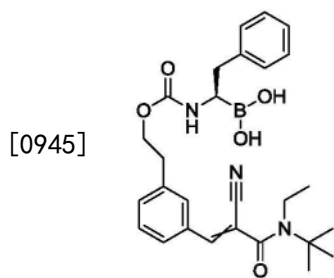
[0940] ((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0942] 如实施例17中那样,通过用(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:528[M+23]。

[0943] 实施例69

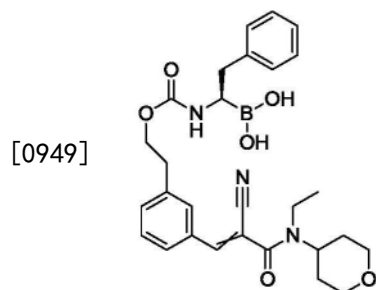
[0944] (R)-1-(((3-(3-(叔丁基(乙基)氨基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[0946] 如实施例17中那样,通过用N-乙基-2-甲基丙烷-2-胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z :514[M+23]。

[0947] 实施例70

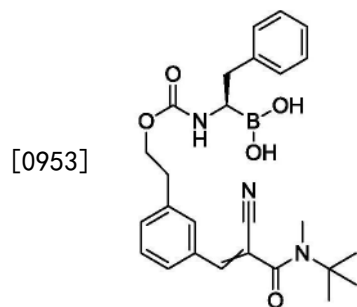
[0948] (R) - (1 - (((3 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基) - 3 - 氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



[0950] 如实施例17中那样,通过用N-乙基-四氢-2H-吡喃-4-胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z :502[M-17]。

[0951] 实施例71

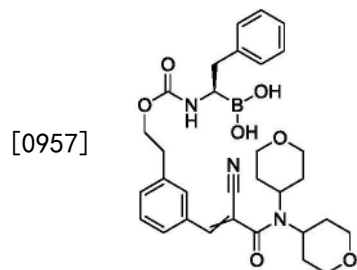
[0952] (R) - (1 - (((3 - (3 - (叔丁基(甲基)氨基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸



[0954] 如实施例17中那样,通过用N-乙基-2-甲基丙烷-2-胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z :500[M+23]。

[0955] 实施例72

[0956] (R) - (1 - (((3 - (3 - (双(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基) - 2 - 氰基 - 3 - 氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸

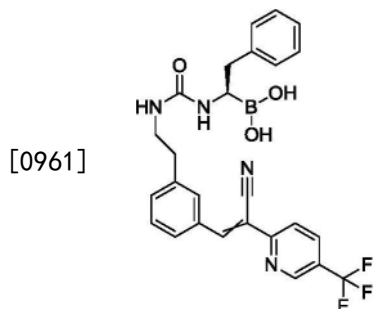


[0958] 如实施例17中那样,通过用双(四氢-2H-吡喃-4-基)胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z :598[M+23]。

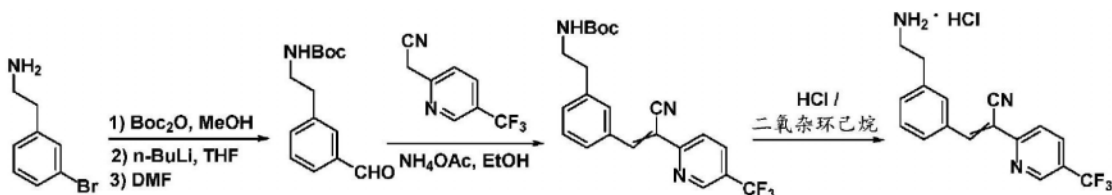
[0959] 实施例73

[0960] (R) - (1 - (3 - (3 - (2 - 氰基 - 2 - (5 - (三氟甲基)吡啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) - 2 -

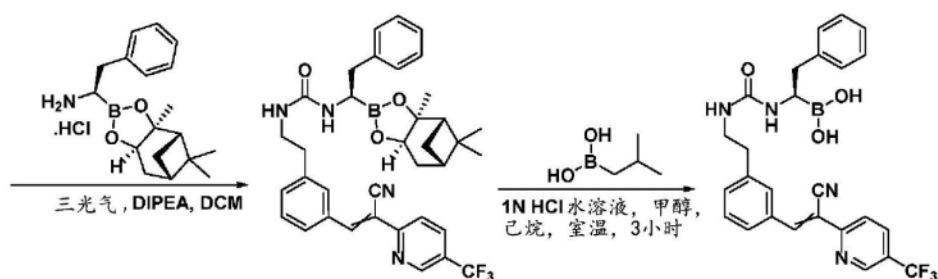
苯基乙基) 硼酸



[0962] 合成方案



[0963]



[0964] 在室温下,向2-(3-溴苯基)乙胺(6g,30mmol)在甲醇(50mL)中的溶液缓慢添加(Boc)₂O(6.62g,30.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩至干。将残余物溶解于无水THF(30mL)中,然后在-78℃下滴加到正丁基锂(31.5mL,2.4M的己烷溶液,75mmol)在THF(120mL)中的溶液中。在低温下搅拌反应1小时后,在-78℃下将无水DMF(21.9g,300mmol)滴加到混合物中。将所得混合物在低温下搅拌1.5小时,然后用NH₄Cl水溶液(240mL)淬灭。分离THF层。用EtOAc(80mL×2)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法使用5%-10%的EtOAc/己烷梯度作为洗脱剂来纯化,得到作为浅黄色油状物的标题化合物(5.7g,76%)。

[0965] 将3-甲酰基苯乙基氨基甲酸叔丁酯(1g,4mmol)、2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙腈(0.7g,3.76mmol)和乙酸铵(1.54g,20mmol)在乙醇(30mL)中的混合物在回流温度下搅拌2小时。在冷却至室温后,将混合物浓缩至干。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并用水(20mL)和盐水(15mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗残余物经由二氧化硅色谱法和10%-60%的EtOAc/己烷梯度纯化,得到作为黄色固体的3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯(0.6g,36%)。

[0966] 向3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯(0.42g,1mmol)在HCl/二氧杂环己烷(4M,5mL)中的混合物添加MeOH(2mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后在高真空下浓缩至干,得到3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙烯腈盐酸盐(455mg,100%)。

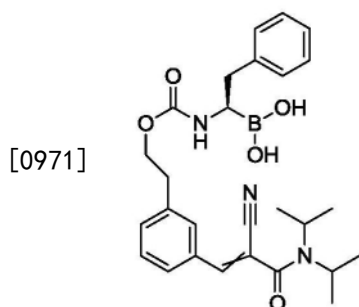
[0967] 在0℃下将DCM(2mL)中的双(三氯甲基)碳酸酯(356mg,1.2mmol)滴加到(R)-2-苯

基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐(671mg,2mmol)和DIPEA(1.04g,8.0mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中。将混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下将该所得溶液滴加到3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙烯腈盐酸盐(455mg,1mmol)和DIPEA(1.04g,8.0mmol)在DCM(4mL)中的经充分搅拌的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时,然后用DCM(25mL)稀释,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗料得到作为白色固体的标题化合物(240mg,37%)。

[0968] 向1-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)-3-((R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)尿素(240mg,0.374mmol)在MeOH(6mL)中的溶液添加己烷(6mL)和1N HCl(1.2mL),然后添加异丁基硼酸(114mg,1.12mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层。将甲醇层用水(20mL)稀释,然后冻干干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-10%作为洗脱剂)进一步纯化得到作为灰白色固体的(R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-苯基乙基)硼酸(100.2mg,53%)。LCMS:491[M-17]。

[0969] 实施例74和75

[0970] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(二异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

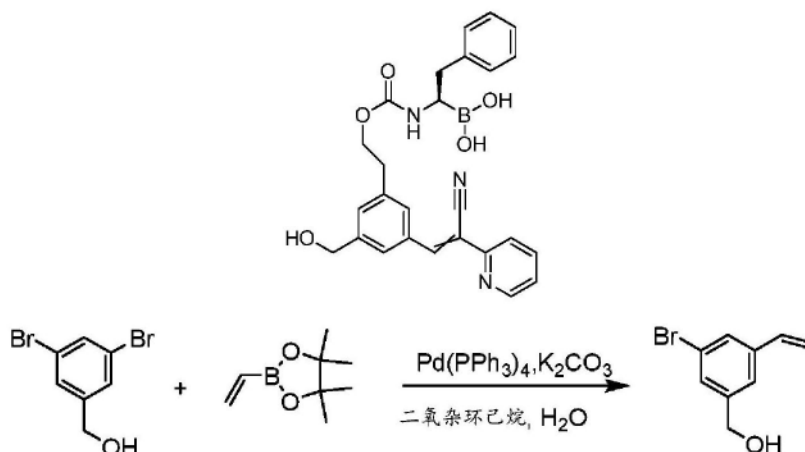


[0972] 标题化合物可能是区域异构体(E和Z,未指定),如实施例17中那样,通过用二异丙胺代替二甲胺来制备该标题化合物。LC-MS m/z:514[M+23]。

[0973] 实施例76

[0974] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-5-(羟甲基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[0975]



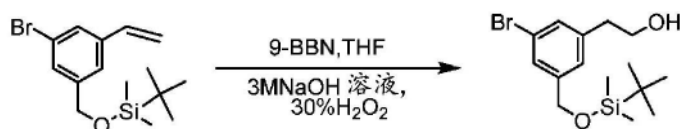
[0976] 将(3,5-二溴苯基)甲醇(2g,7.52mmol,1.00当量)、二氧杂环己烷(40mL)、水(4mL)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(1.2g,7.79mmol,1.00当量)、Pd(PPh₃)₄(900mg,0.78mmol,0.10当量)、碳酸钾(3.1g,22.43mmol,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液在100℃下搅拌1夜。滤出固体。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用100mL H₂O稀释。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物用二氯甲烷施加到硅胶柱上。这得到1.1g(69%)作为黄色油状物的(3-溴-5-乙烯基苯基)甲醇。

[0977]

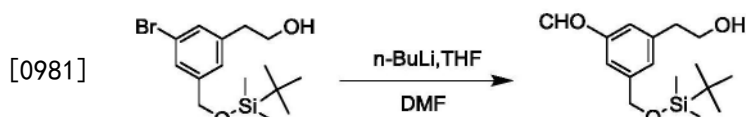


[0978] 将(3-溴-5-乙烯基苯基)甲醇(1.4g,6.57mmol,1.00当量)、二氯甲烷(30mL)、TBSCl(2g,13.33mmol,2.00当量)、咪唑(1.8g,26.47mmol,4.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。将所得溶液用100mL DCM稀释。所得混合物用1×100mL的碳酸氢钠饱和溶液洗涤。所得混合物用1×100mL饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用PE分离。这得到1.3g(60%)作为黄色油状物的[(3-溴-5-乙烯基苯基)甲氧基](叔丁基)二甲基硅烷。

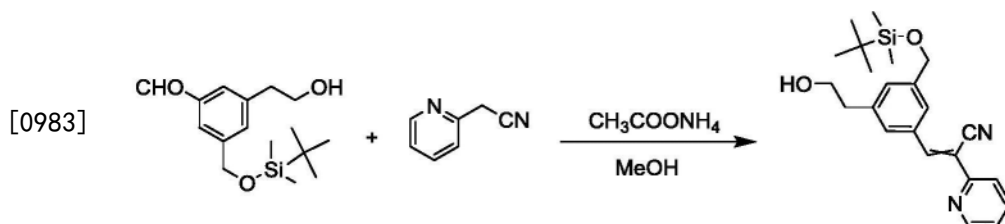
[0979]



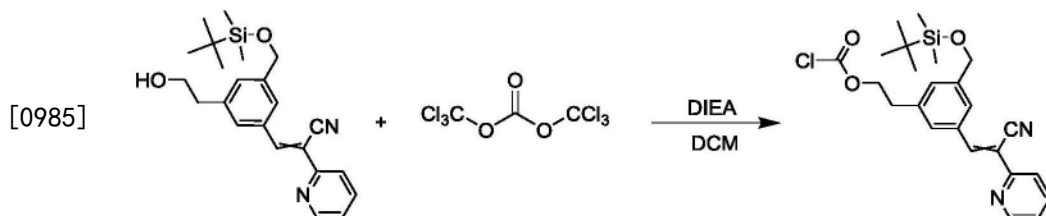
[0980] 将[(3-溴-5-乙烯基苯基)甲氧基](叔丁基)二甲基硅烷(1.3g,3.97mmol,1.00当量)、四氢呋喃(40mL)放入500mL 3颈圆底烧瓶中。此后在0℃下在搅拌下滴加0.5M 9-BBN(47.6mL,6.00当量)。将所得溶液在25℃下搅拌4小时。在0℃下通过搅拌向其中滴加1N氢氧化钠(55.5mL,14.00当量)。通过在0℃下搅拌向该混合物中滴加H₂O₂(30%)(13.8mL,40.00当量)。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。此后在0℃下在搅拌下滴加Na₂S₂O₃饱和溶液(156mL)。将所得溶液在25℃下搅拌过夜。用3×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。所得混合物用3×200mL饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过快速-制备型HPLC(CombiFlash)在以下条件下纯化:柱,C18硅胶;流动相,CH₃CN;检测器,UV 220nm。这得到0.96g(70%)作为无色油状物的2-(3-溴-5-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基)苯基)乙烷-1-醇。



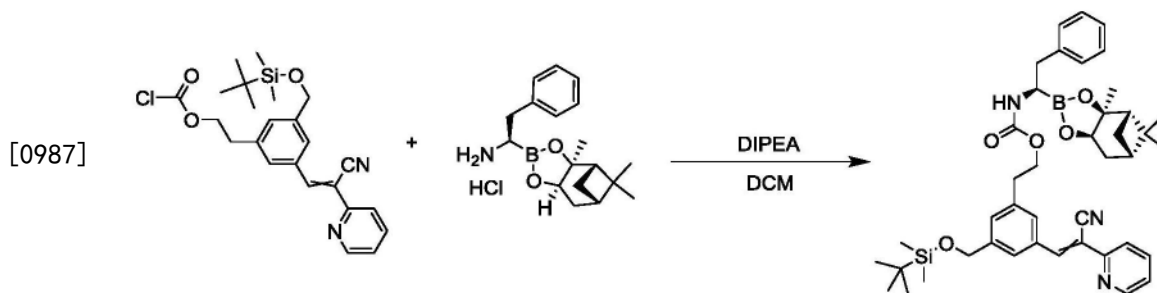
[0982] 将四氢呋喃(20mL)、正丁基锂(2.2mL, 2.00当量)放入100mL 3颈圆底烧瓶中。此后在-78℃下在搅拌下添加2-(3-溴-5-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基)苯基)乙烷-1-醇(960mg, 2.78mmol, 1.00当量)。将所得溶液在-78℃下搅拌20分钟。通过在-78℃下搅拌向其中滴加N,N-二甲基甲酰胺(3.3mL)。将所得溶液在-78℃下搅拌2小时。然后通过添加100mL NH_4Cl 饱和溶液来淬灭反应。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。将所得混合物用3×100mL的饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)分离。这得到270mg (33%)作为黄色油状物的3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-(2-羟乙基)苯甲醛。



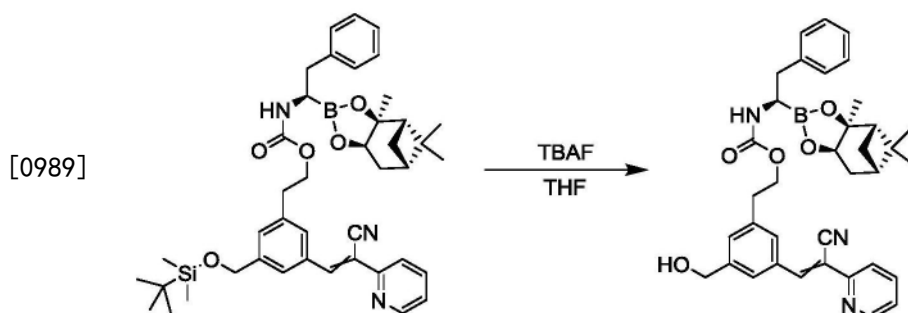
[0984] 将3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-(2-羟乙基)苯甲醛(270mg, 0.92mmol, 1.00当量)、2-(吡啶-2-基)乙腈(108.4mg, 0.92mmol, 1.00当量)、 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (353.6mg, 4.59mmol, 5.00当量)、甲醇(4mL)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在60℃下搅拌30分钟。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用100mL H_2O 稀释。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)分离。这得到240mg (66%)作为黄色油状物的3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-5-(2-羟乙基)苯基)-2-(吡啶-2-基)丙-2-烯腈。



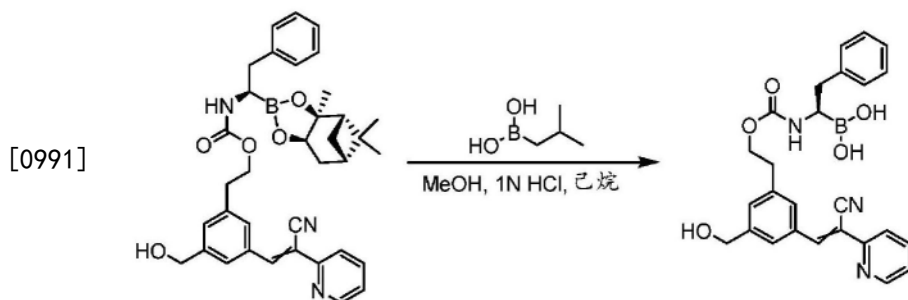
[0986] 将3-(3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-(2-羟乙基)苯基)-2-(吡啶-2-基)丙-2-烯腈(220mg, 0.56mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、DIPEA(216.1mg, 1.68mmol, 3.00当量)放入50mL 3颈圆底烧瓶中,该烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并维持。此后在0℃下在搅拌下滴加DCM中的二三氯甲基碳酸酯(82.1mg, 0.28mmol, 0.50当量)的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌3小时。将所得混合物在真空下浓缩。这得到254.6mg (100%)作为黄色油状物的2-(3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯基)氯甲酸乙酯。粗产物直接用于下一个步骤。



[0988] 将(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(168.4mg,0.50mmol,0.90当量)、DIPEA(129.7mg,1.01mmol,1.80当量)、二氯甲烷(3mL)放入50mL 3颈圆底烧瓶中,该烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并维持。此后在0℃下在搅拌下添加2-(3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基)-5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯基)氯甲酸乙酯(254.6mg,0.56mmol,1.00当量)。将所得溶液在25℃下搅拌1.5小时。将所得溶液用100mL DCM稀释。将所得混合物用3×100mL的饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)分离。这得到220mg(55%)作为黄色油状物的2-(3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基)-5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯基)乙基N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酸酯。



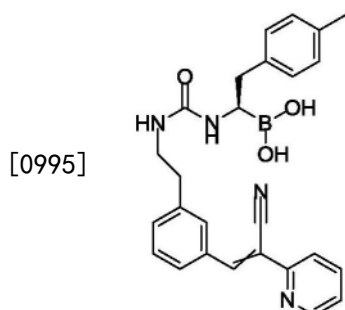
[0990] 将2-(3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基)-5-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]苯基)乙基N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酸酯(220mg,0.31mmol,1.00当量)、1M TBAF(6.4mL)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在25℃下搅拌60分钟。将所得溶液用100mL H₂O稀释。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。所得混合物用1×100mL的NH₄Cl饱和溶液洗涤。所得混合物用1×100mL饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)和ACN(56.0%ACN在7分钟内升至87.0%);检测器,UV 254/220nm。这在冻干之后得到110mg(59%)作为白色固体的2-[3-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]-5-(羟甲基)苯基]乙基N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酸酯。



[0992] 将2-[3-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基]-5-(羟甲基)苯基]乙基N-[(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙基]氨基甲酸酯(90mg,0.15mmol,1.00当量)、(2-甲基丙基)硼酸(44mg,0.43mmol,2.90当量)、己烷(3.9mL)、甲醇(3.9mL)、1N氯化氢(2.98mL,20.00当量)放入50mL圆底烧瓶中,该烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并维持。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。将所得混合物用3×10mL己烷洗涤。用100mL的水稀释甲醇层,然后冻干干燥得到粗产物,将该粗产物通过制备型HPLC在以下条件下进一步纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19×150mm,5μm;流动相,水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)和ACN(30.0%ACN在7分钟内升至47.0%);检测器,UV 254/220nm。这在冻干后得到47mg(67%)作为白色固体的(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-5-(羟甲基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸。LC-MS m/z:454[M-17]。

[0993] 实施例77

[0994] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

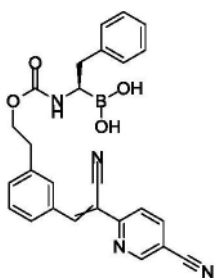


[0996] 如实施例61中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:437[M-17]。

[0997] 实施例78

[0998] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(5-氰基吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[0999]

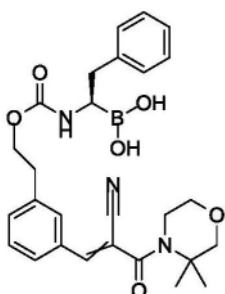


[1000] 如实施例36中那样,通过用2-(吡嗪-2-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z :489[M+23]。2-(吡啶-2-基)乙腈和2-(吡嗪-2-基)乙腈可通过以下过程以两个步骤制备:1.在室温下,向NaH(850mg,21.25mmol,60%油分散体)在无水DMSO(40mL)中的悬浮液添加氰乙酸叔丁酯(3g,21.25mmol)持续2小时。将6-溴烟腈(2g,10.63mmol)添加到所得混合物中,将混合物在120℃下搅拌3小时。在冷却后,将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,通过过滤收集所得沉淀,用水洗涤,得到作为棕色固体的标题化合物(2.6g,粗产物);2.向2-氰基-2-(5-氰基吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(2.6g,10.69mmol)在甲苯(50mL)中的溶液添加TsOH(920.25mg,5.34mmol)。将所得溶液在回流下搅拌6小时。冷却后,移除溶剂。将残余物经由二氧化硅色谱法和0-10%的MeOH/DCM梯度来纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(1.2g,80%)。

[1001] 实施例79

[1002] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(3,3-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[1003]

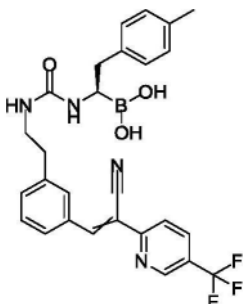


[1004] 如实施例17中那样,通过用3,3-二甲基吗啉代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z :528[M+23]。

[1005] 实施例80

[1006] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1007]

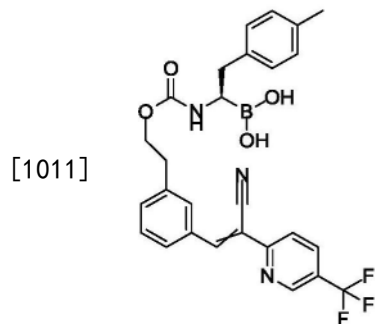


[1008] 如实施例73中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-

2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :505[M-17]。

[1009] 实施例81

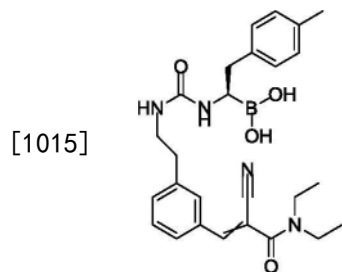
[1010] (R)-1-((3-(2-氰基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸



[1012] 如实施例56中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :546[M+23]。

[1013] 实施例82

[1014] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

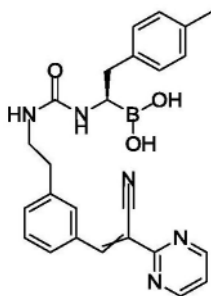


[1016] 如实施例61中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :459[M-17]。

[1017] 实施例83

[1018] (R)-1-(3-(3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1019]

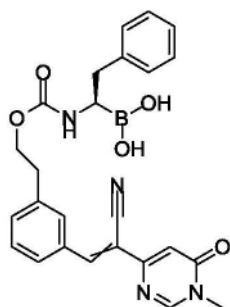


[1020] 如实施例77中那样,通过用2-(嘧啶-2-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z :438[M-17]。

[1021] 实施例84

[1022] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[1023]



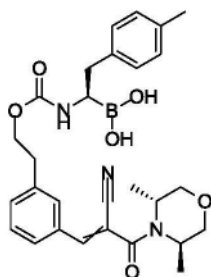
[1024] 如实施例36中那样,通过用2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙腈代替2-(吡啶-2-基)乙腈来制备标题化合物。LC-MS m/z :455[M-17]。

[1025] 2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙腈可通过以下过程以两个步骤制备:
1.在室温下,向NaH(387mg,9.68mmol,60%的油分散体)在无水的DMSO(20mL)中的悬浮液添加氰乙酸叔丁酯(1.37g,9.68mmol),在搅拌2小时后,将6-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(700mg,4.84mmol)添加到所得混合物中,将混合物在120℃下搅拌3小时。在冷却后,将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,通过过滤收集所得沉淀物,用水洗涤,得到作为棕色固体的标题化合物(650mg,54%);
2.向2-氰基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙酸叔丁酯(650mg,2.61mmol)在甲苯(20mL)中的溶液添加TsOH(225mg,1.30mmol)。将所得溶液在回流下搅拌6小时。冷却后,移除溶剂。将残余物经由二氧化硅色谱法和0-10%的MeOH/DCM梯度来纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,51%)。

[1026] 实施例85

[1027] ((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

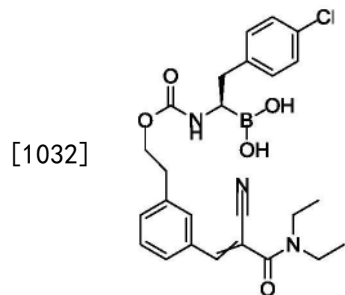
[1028]



[1029] 如实施例65中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :542[M+23]。

[1030] 实施例86

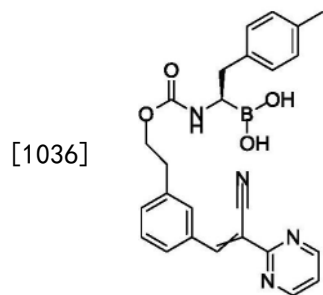
[1031] (R)-(2-(4-氯苯基)-1-(((3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸



[1033] 如实施例52中那样,通过用(R)-2-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :520[M+23]。

[1034] 实施例87

[1035] (R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(嘧啶-2-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

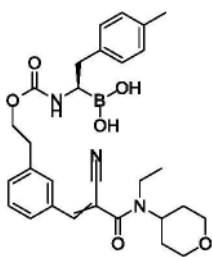


[1037] 如实施例60中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :479[M+23]。

[1038] 实施例88

[1039] (R)-(1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1040]

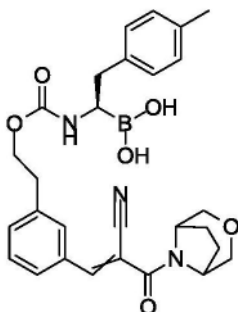


[1041] 如实施例70中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 556 [M+23]。

[1042] 实施例89

[1043] ((1R)-1-(((3-(3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1044]

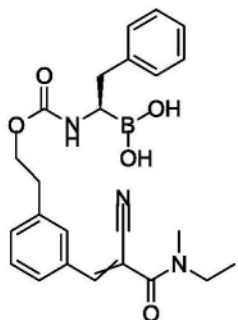


[1045] 如实施例67中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 500 [M-17]。

[1046] 实施例90

[1047] (R)-1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(甲基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[1048]

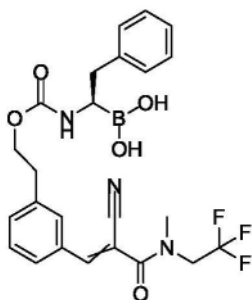


[1049] 如实施例17中那样,通过用N-甲基乙胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z : 472 [M+23]。

[1050] 实施例91

[1051] (R)-1-(((3-(2-氰基-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[1052]

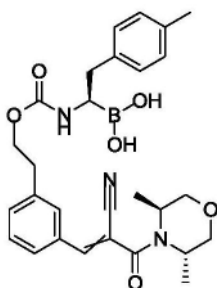


[1053] 如实施例17中那样,通过用N-甲基乙胺代替二甲胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:486[M-17]。

[1054] 实施例92

[1055] ((R)-1-(((3-(2-氰基-3-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1056]

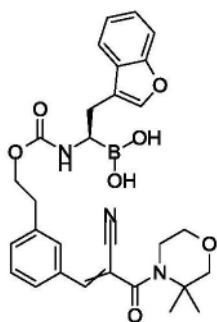


[1057] 如实施例68中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z:542[M+23]。

[1058] 实施例93

[1059] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) -1 - ((3 - (2-氰基-3 - (3,3-二甲基吗啉代) -3-氧代丙-1-烯-1-基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) 乙基) 硼酸

[1060]

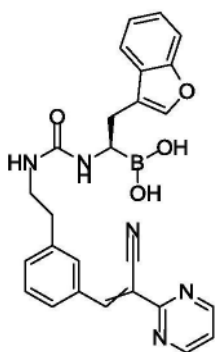


[1061] 如实施例79中那样,通过用(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐代替(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :568[M+23]。

[1062] 实施例94

[1063] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) -1 - (3 - (3 - (2-氰基-2 - (嘧啶-2-基) 乙烯基) 苯乙基) 脲基) 乙基) 硼酸

[1064]

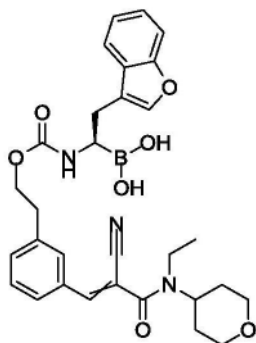


[1065] 如实施例83中那样,通过用(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐代替(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 489 [M+23]。

[1066] 实施例95

[1067] (R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸

[1068]

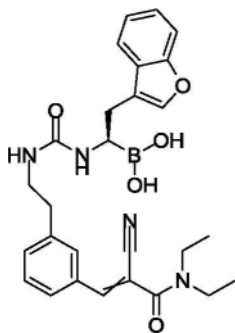


[1069] 如实施例88中那样,通过用(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐代替(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 556 [M+23]。

[1070] 实施例96

[1071] (R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)乙基)硼酸

[1072]

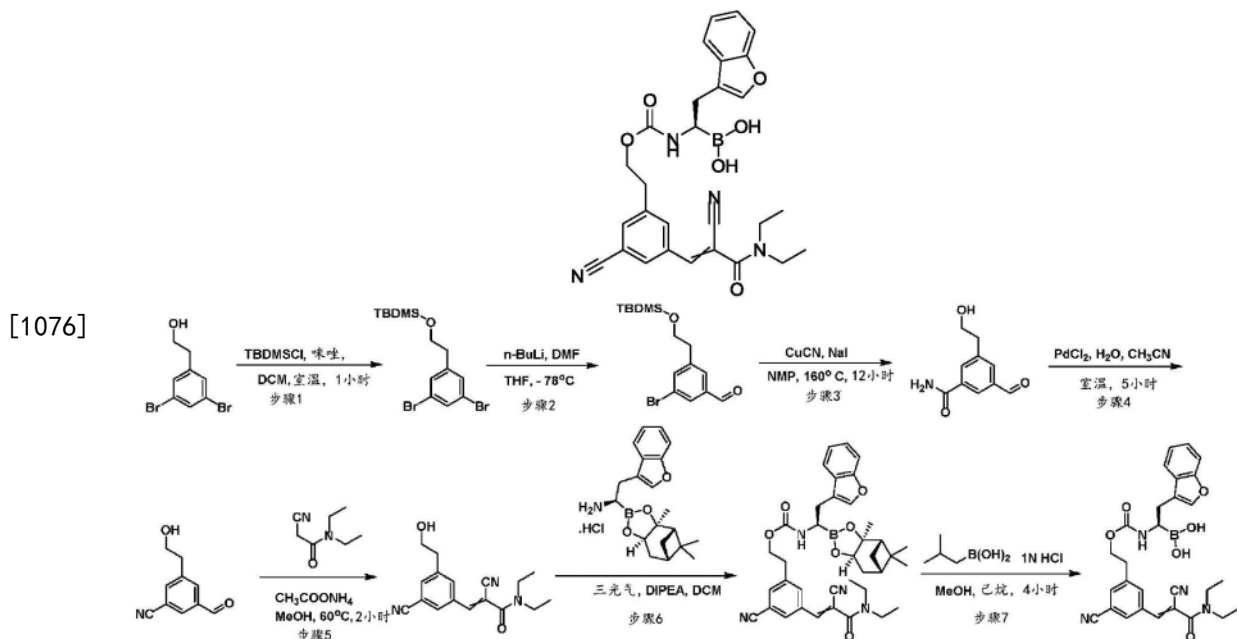


[1073] 如实施例61中那样,通过用(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐代替(R)-1-(4,4,5,

5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 459 [M-17]。

[1074] 实施例97

[1075] (R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸



[1077] 在室温下向2-(3,5-二溴苯基)乙烷-1-醇(5g, 17.9mmol)和咪唑(1.46g, 21.4mmol)在DCM(50mL)中的溶液滴加DCM(50mL)中的TBSCl(3.2g, 21.4mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。然后用水(50mL)淬灭,并且有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到作为无色油状物的标题化合物(6g, 85%)。

[1078] 在-78℃下向叔丁基(3,5-二溴苯乙氧基)二甲基硅烷(3g, 7.61mmol)在THF(30mL)中的混合物滴加正丁基锂(3.17mL, 7.61mmol)。将反应在-78℃下搅拌30分钟。添加DMF(0.56g, 7.61mmol),并在-78℃下搅拌2小时。然后用水饱和氯化铵溶液淬灭,并将水部分用EtOAc(50mL)萃取。合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=2/3作为洗脱剂)纯化粗残余物得到作为无色油状物的标题化合物(1.5g, 58%)。

[1079] 将3-溴-5-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯甲醛(2g, 5.83mmol)、CuCN(2.61g, 29mmol)和NaI(44mg, 0.29mmol)在NMP(20mL)中的混合物在160℃下搅拌24小时。真空浓缩。通过硅胶色谱法(甲醇/DCM=0-10%作为洗脱剂)纯化粗残余物得到作为黄色胶状物的标题化合物(420mg, 37%)。

[1080] 将3-甲酰基-5-(2-羟乙基)苯甲酰胺(420mg, 2.17mmol)和PdCl₂(19mg, 0.108mmol)在乙腈(2mL)和水(2mL)中的混合物在室温下搅拌12小时。浓缩。通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=5:1作为洗脱剂)纯化粗残余物得到作为黄色胶状物的标题化合物(250mg, 66%)。

[1081] 将3-甲酰基-5-(2-羟乙基)苄腈(315mg, 1.8mmol)、2-氰基-N,N-二乙基乙酰胺(252mg, 1.8mmol)和乙酸铵(693mg, 9mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在回流温度下搅拌4小

时。冷却并浓缩。将残余物用EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗残余物得到作为黄色胶状物的标题化合物 (210mg, 49%)。

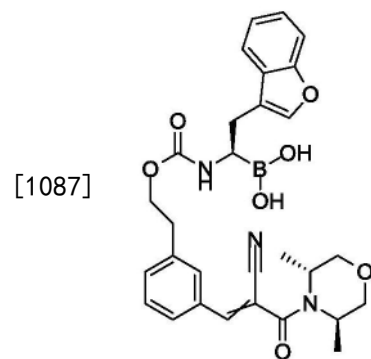
[1082] 在0℃下将DCM(4mL)中的双(三氯甲基)碳酸酯(209mg, 0.706mmol)添加到2-氰基-3-(3-氰基-5-(2-羟乙基)苯基)-N,N-二乙基丙烯酰胺(210mg, 0.706mmol)和DIPEA(546mg, 0.424mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中,将所得反应在0℃下搅拌1小时,然后接着使用。

[1083] 在0℃下将反应溶液滴加到(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐(265mg, 0.706mmol)和DIPEA(182mg, 1.41mmol)在DCM(10mL)中的经充分搅拌的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时,然后用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,将有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗料得到作为白色固体的标题化合物(70mg, 15%)。

[1084] 向3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-四甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基甲酸酯(70mg, 0.106mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加己烷(2mL)和1N HCl(1mL),然后添加异丁基硼酸(32mg, 0.317mmol)。在室温下搅拌3小时并且TLC表明反应完成之后,丢弃己烷层。将甲醇层用水(10mL)稀释,然后经冻干器干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-10%作为洗脱剂)进一步纯化得到作为白色固体的(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸(33mg, 57%)。LC-MS m/z: 511 [M-17]。

[1085] 实施例98

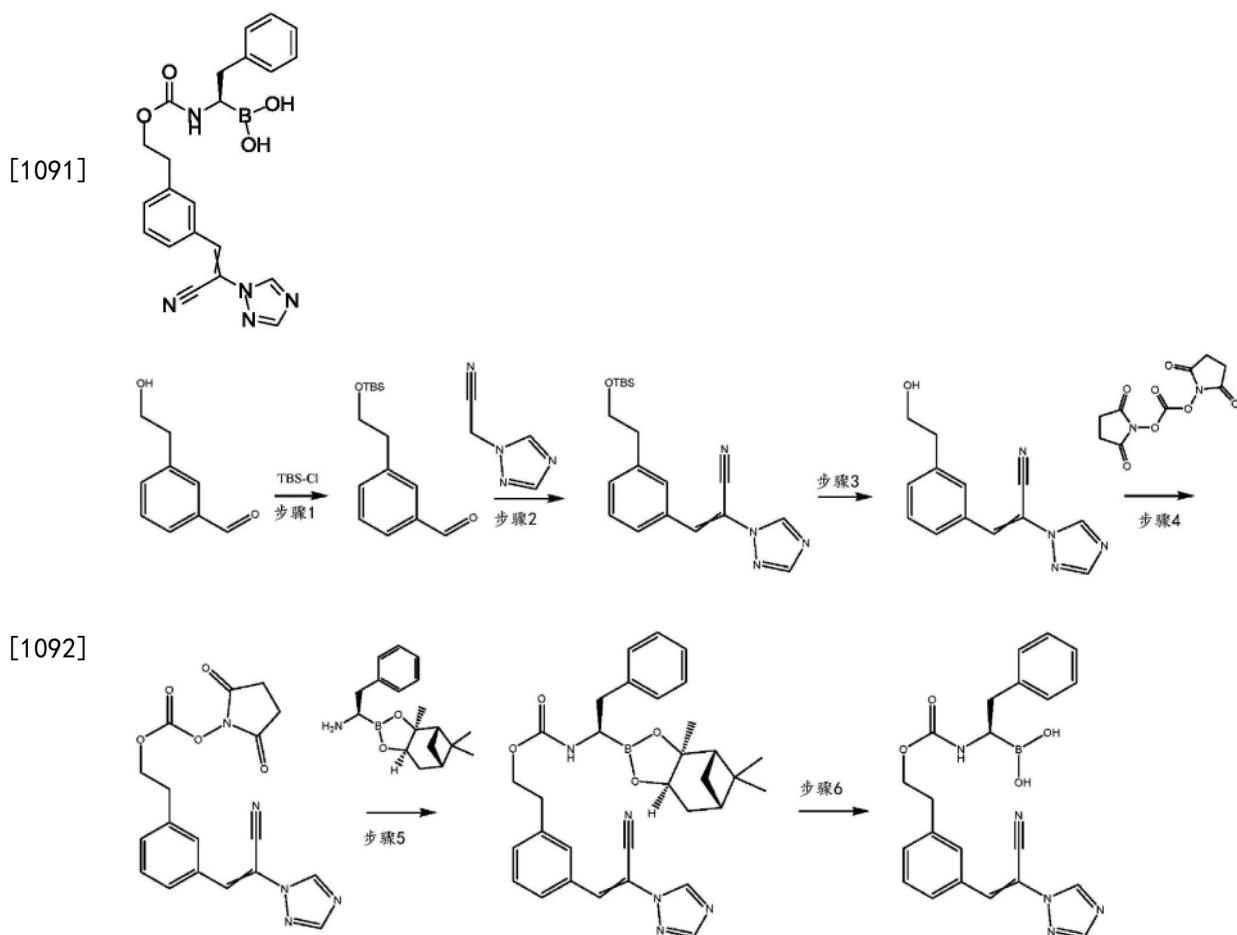
[1086] ((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(((3-(2-氰基-3-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)乙基)硼酸



[1088] 如实施例85中那样,通过用(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙胺盐酸盐代替(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z: 568 [M+23]。

[1089] 实施例99

[1090] (R)-1-(((3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸



[1093] 向3-(2-羟乙基)苯甲醛(2000.00mg, 13.32mmol)、DCM(50mL)、咪唑(1088.05mg, 15.98mmol)的溶液添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3010.99mg, 19.98mmol)。将所得物在室温下搅拌2小时。用水(50mL)和DCM(50mL)对反应混合物进行后处理,然后用MgSO₄干燥。通过硅胶色谱法(0-10%EtOAc/Hex, 400mL)纯化浓缩的粗产物,获得作为澄清油状物的3-[2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]苯甲醛(2379mg, 8.99mmol),产率为67.5%。LC-MS m/z : 280[M+16]。

[1094] 向3-[2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]苯甲醛(1223.00mg, 4.62mmol)、甲苯(2.5mL)、三乙胺(1.95mL, 13.87mmol)的溶液添加2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙腈(874.91mg, 8.09mmol)。将所得混合物在150度下微波处理3小时。LCMS显示出一些产物,并且仍然具有一些剩余的起始材料。用水(50mL)和DCM(50mL×2)对反应混合物进行后处理。将有机层用盐水洗涤并用MgSO₄干燥。通过制备型HPLC Shimadzu来纯化浓缩的粗产物,获得3-[3-[2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]苯基]-2-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯腈(120.00mg),产率为7.3%。LC-MS m/z : 355[M+1]。

[1095] 向3-[3-[2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]苯基]-2-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯腈(108.0mg, 0.30mmol)、THF(2.5mL)的溶液添加THF中的1M的四正丁基氟化铵(0.53mL, 0.53mmol)。将所得物在室温下搅拌3小时。用水(30mL)和DCM(30mL×2)对反应混合物进行后处理。将有机层用盐水洗涤并用MgSO₄干燥。通过制备型TLC用10%MeOH/DCM纯化浓缩的粗产物,获得3-[3-(2-羟乙基)苯基]-2-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯腈(63mg),产率为86.1%。LC-MS m/z : 241[M+1]。

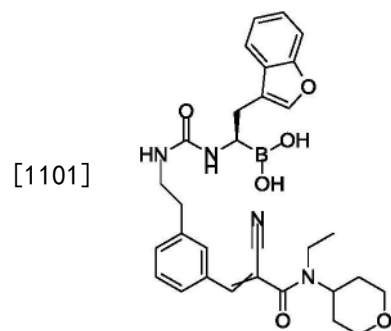
[1096] 向3-[3-(2-羟乙基)苯基]-2-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯腈(63.0mg,0.260mmol)、三乙胺(26.53mg,0.26mmol)、THF(1mL)的溶液添加双(2,5-二氧杂吡咯烷-1-基)碳酸酯(0.34mL,0.34mmol)。将所得物在室温下搅拌30分钟。通过检查TLC和LCMS完成反应。用水(2mL)和DCM(5mL)对反应混合物进行后处理,并用MgSO₄干燥有机层。浓缩的粗产物经制备型TLC(EtOAc)纯化,并在高真空后收集作为泡沫的2-[3-[2-氰基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙烯基]苯基]乙基(2,5-二氧杂吡咯烷-1-基)碳酸酯(63.0mg),产率为63.0%。LC-MS m/z: 382[M+1]。

[1097] 向2-[3-[2-氰基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙烯基]苯基]乙基(2,5-二氧杂吡咯烷-1-基)碳酸酯(42.0mg,0.11mmol)、三乙胺(0.03mL,0.22mmol)、DCM(1mL)的溶液添加(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐(0.14mL,0.1400mmol)。将所得物在室温下搅拌5分钟。浓缩混合物并进行制备型TLC(30%EtOAc/Hex)获得2-[3-[2-氰基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙烯基]苯基]乙基N-[(1R)-2-苯基-1-[(26S,27S,28R,33S)-32,32,33-三甲基-40,41-二氧杂-1-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-1-基]乙基]氨基甲酸酯(22.0mg),产率为35.3%。LC-MS m/z: 564[M-1]。

[1098] 向2-[3-[2-氰基-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙烯基]苯基]乙基N-[(1R)-2-苯基-1-[(26S,27S,28R,33S)-32,32,33-三甲基-40,41-二氧杂-1-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]]癸烷-1-基]乙基]氨基甲酸酯(22.0mg,0.04mmol)、1N HCl(0.5mL)、甲醇(0.5mL)、己烷(0.5mL)的溶液添加异丁基硼酸(5.16mg,0.05mmol)。将所得物在室温下搅拌30分钟。浓缩混合物,并用氧化铝(12%MeOH/DCM)进行制备型分离。收集制备型分离级分并冻干获得(R)-(1-(((3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸(7.0mg),产率为41.7%。LC-MS m/z:414[M-17]。

[1099] 实施例100

[1100] (R)-(2-(苯并呋喃-3-基)-1-(3-(3-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙基)脲基)乙基)硼酸

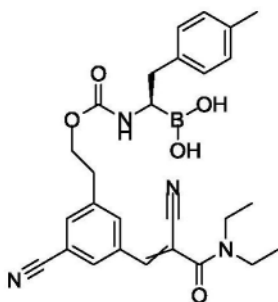


[1102] 如实施例96中那样,通过用N-乙基-四氢-2H-吡喃-4-胺代替二乙胺来制备标题化合物。LC-MS m/z:541[M-17]。

[1103] 实施例101

[1104] (R)-(1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1105]

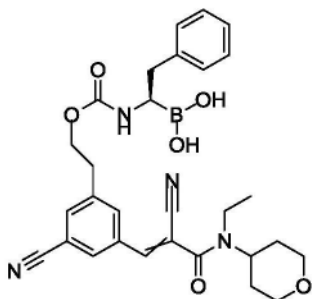


[1106] 如实施例97中那样,通过用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :485[M-17]。

[1107] 实施例102

[1108] (R)-1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙基)硼酸

[1109]

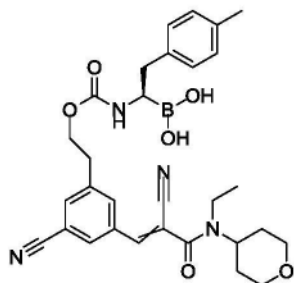


[1110] 如实施例97中那样,通过用N-乙基-四氢-2H-吡喃-4-胺代替二乙胺,并用(1R)-2-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐代替(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :527[M-17]。

[1111] 实施例103

[1112] (R)-1-(((3-氰基-5-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯乙氧基)羰基)氨基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸

[1113]

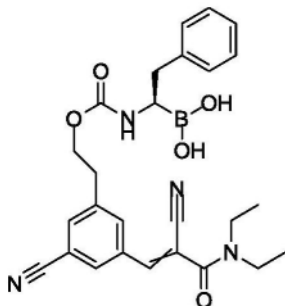


[1114] 如实施例97中那样,通过N-乙基-四氢-2H-吡喃-4-胺代替二乙胺,并用(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙胺盐酸盐代替(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :541[M-17]。

[1115] 实施例104

[1116] (R) - (1 - (((3 - 氰基 - 5 - (2 - 氰基 - 3 - (二乙基氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) 苯乙氧基) 羰基) 氨基) - 2 - 苯基乙基) 硼酸

[1117]

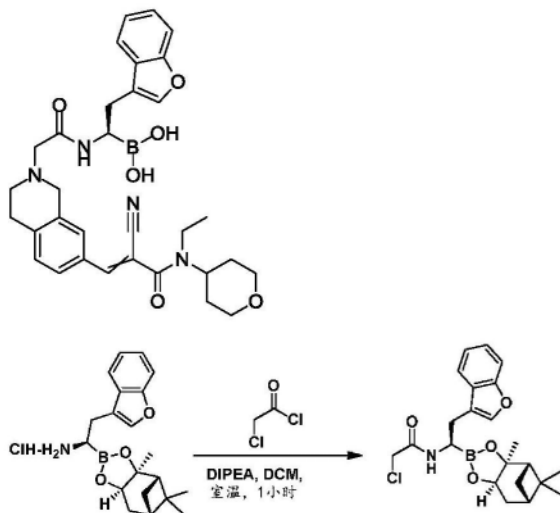


[1118] 如实施例97中那样,通过用(1R) - 2 - 苯基 - 1 - [(1S,2S,6R,8S) - 2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷-4-基]乙烷-1-胺盐酸盐代替(R) - 2 - (苯并呋喃-3-基) - 1 - ((3aS,4S,6S,7aR) - 3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z : 541 [M-17]。

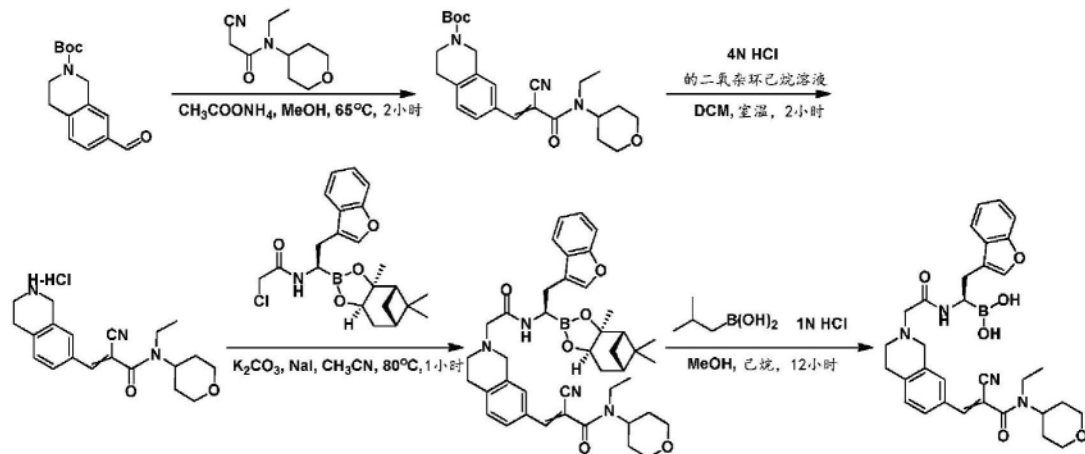
[1119] 实施例105

[1120] (R) - (2 - (苯并呋喃-3-基) - 1 - (2 - (7 - (2 - 氰基 - 3 - (乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基) - 3 - 氧代丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 3,4-二氢异喹啉-2(1H) - 基) 乙酰胺基) 乙基) 硼酸

[1121]



[1122]



[1123] 在0℃下向((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐(500mg,1.33mmol)和DIPEA(343mg,2.66mmol)在DCM(10mL)中的溶液滴加2-氯乙酰氯(150mg,1.33mmol)。将所得反应在室温下搅拌2小时,然后用水(5mL)淬灭,将有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗料通过硅胶色谱法纯化得到310mg作为棕色胶状物的N-((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)-2-氯乙酰胺。

[1124] 将7-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(220mg,0.842mmol)、2-氰基-N-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(165mg,0.842mmol)和乙酸铵(325mg,4.21mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在回流下搅拌2小时。在冷却至室温后,将混合物浓缩至干。将残余物用EtOAc(10mL)稀释,用水(5mL),然后用盐水(5mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,并且浓缩得到320mg作为黄色固体的7-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯,该黄色固体直接用于下一个步骤。

[1125] 将7-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(320mg,0.728mmol)和HCl(2mL,4M的二氧杂环己烷溶液)在DCM(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后浓缩得到260mg作为无色固体的2-氰基-N-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺盐酸盐,该无色固体直接用于下一个步骤。

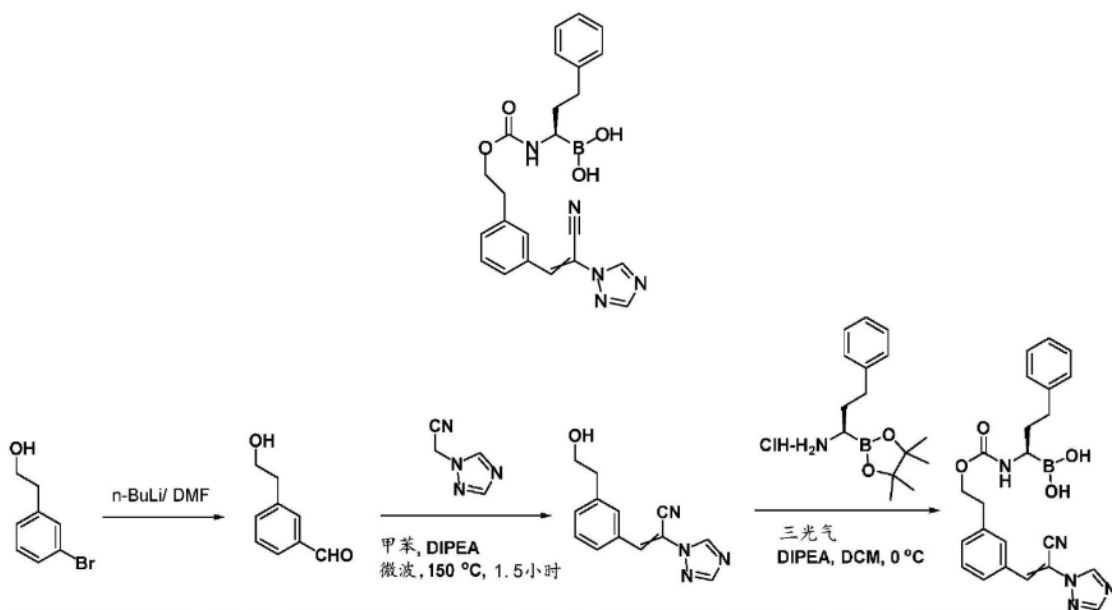
[1126] 将2-氰基-N-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺盐酸盐(100mg,0.266mmol)、N-((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)-2-氯乙酰胺(110mg,0.266mmol)、K₂CO₃(74mg,0.532mmol)和NaI(40mg,0.266mmol)在CH₃CN(5mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物冷却并真空浓缩。向残余物添加水(10mL)和EtOAc(10mL)。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。残余物通过制备型HPLC纯化得到90mg作为黄色固体的3-(2-(2-((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)-2-氧乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2-氰基-N-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯酰胺。

[1127] 向3-(2-(2-((R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲烷苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙基)氨基)-2-氧乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2-氰基-N-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯酰胺(90mg,0.125mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加己烷(2mL)和1N HCl(1mL),然后添加异丁基硼酸(38mg,0.376mmol)。在室温下搅拌3小时之后,丢弃己烷层,将甲醇层用水(10mL)稀释,并且直接冷冻干燥得到粗产物,将该粗产物用中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-20%作为洗脱剂)纯化,得到23mg作为黄色固体的(R)-2-(苯并呋喃-3-基)-1-(2-(7-(2-氰基-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)乙基)硼酸。LC-MS m/z:585 [M+1]。

[1128] 实施例106

[1129] (R)-1-(((3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙氧基)羰基)氨基)-3-苯基丙基)硼酸

[1130]



[1131] 将正丁基锂(2.4M的己烷溶液,8.0mL,19.6mmol)在无水THF(20mL)中的混合物冷却至-78℃。在-78℃下向该反应混合物中滴加THF(15mL)中的N123-B160033-070-1(1.0g,4.97mmol),并在相同温度下搅拌20分钟。在-78℃下滴加N,N-二甲基甲酰胺(6mL),并在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,并将水部分用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯:己烷(2:3)作为洗脱剂来纯化,得到期望的化合物。无色油状物(580mg,78%)。

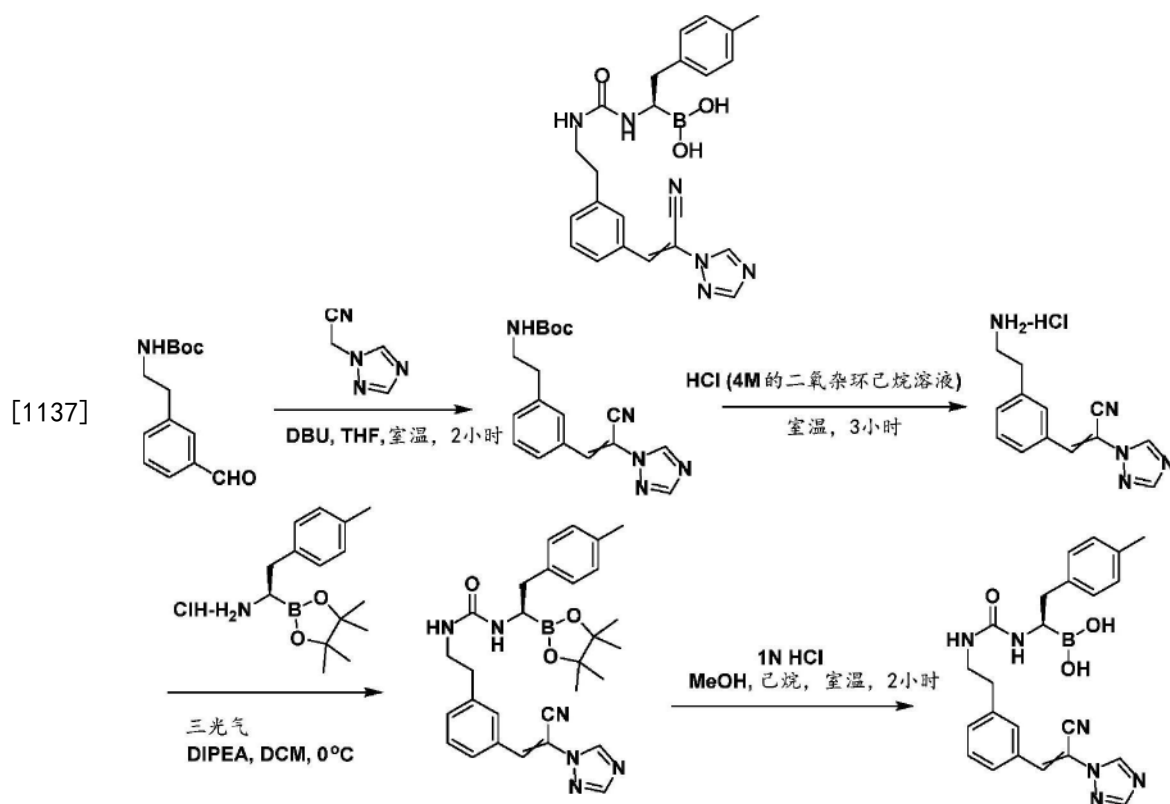
[1132] 将甲苯(8mL)中的3-(2-羟乙基)苯甲醛(620mg,4.13mmol)、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙腈(892.60mg,8.26mmol)放入50mL微波小瓶。添加DIPEA(2.67g,20.64mmol)并在150℃下在微波中搅拌。粗残余物通过快速柱色谱法用DCM/MeOH纯化,得到作为油状物的标题化合物(500mg,50%)。

[1133] 在0℃下将DCM(2mL)中的双(三氯甲基)碳酸酯(284.08mg,0.96mmol)添加到3-(3-(2-羟乙基)苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯腈(230mg,0.96mmol)和DIPEA(618.62mg,4.79mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中,在下一个步骤使用之前,将所得反应在0℃下搅拌1小时。

[1134] 在0℃下将反应溶液滴加到(R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烷-1-胺盐酸盐(284.14mg,0.96mmol)和DIPEA(370.16mg,2.86mmol)在DCM(5mL)中的经充分搅拌的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时,然后用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,将有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗料得到作为白色固体的标题化合物(18mg,4%)。LC-MS m/z:428[M-17]。

[1135] 实施例107

[1136] (R)-(1-(3-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙基)脲基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸



[1138] 将3-甲酰基苯乙基氨基甲酸叔丁酯(1g, 4mmol)、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙腈(434mg, 4mmol)和无水THF(10mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩至干。将残余物经由二氧化硅色谱法和10%-60%的EtOAc/己烷梯度来纯化,得到作为黄色油状物的标题化合物(500mg, 36%)。

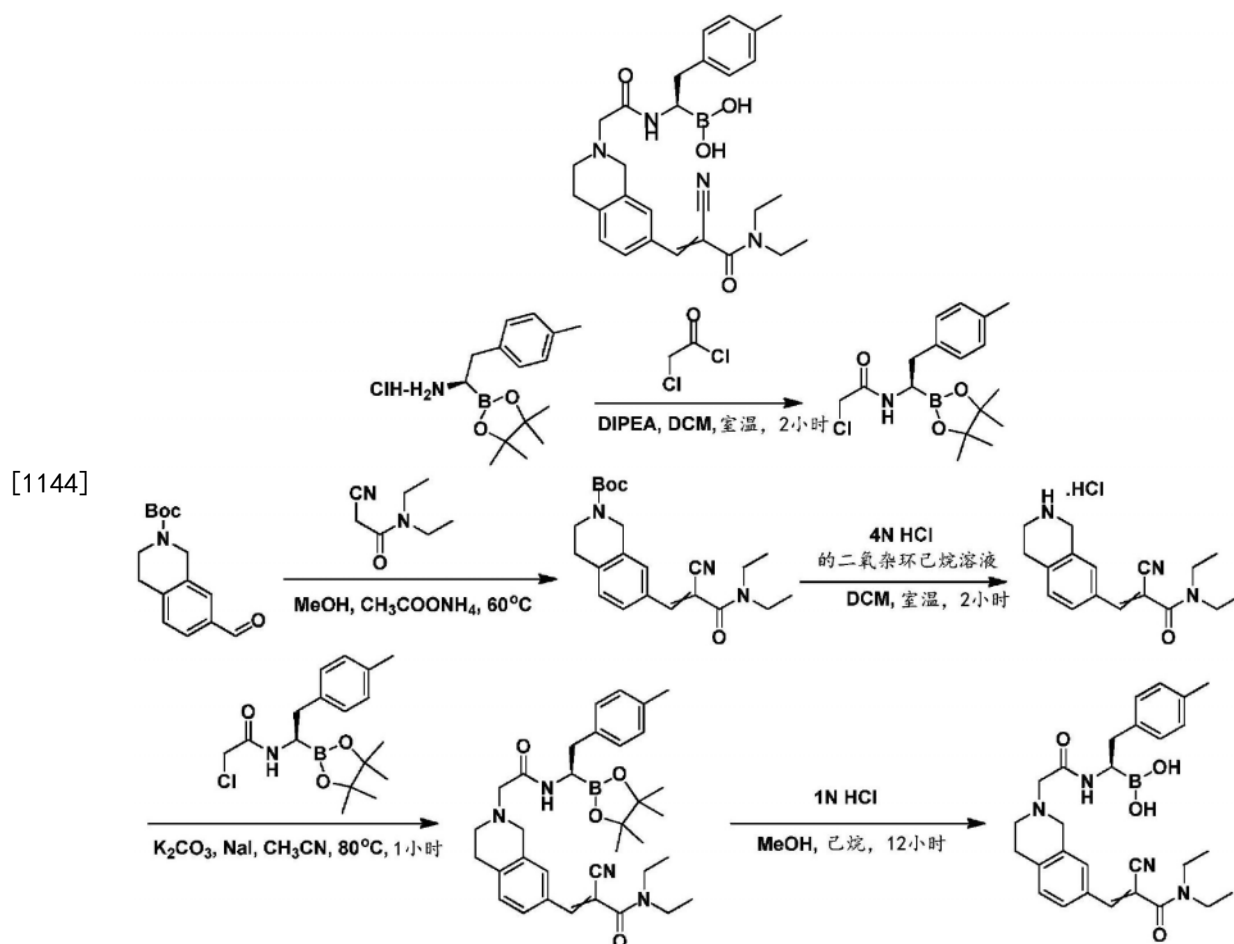
[1139] 将(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.47mmol)和HCl/二氧杂环己烷(4M, 4mL)在DCM(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时,然后在高真空下浓缩至干,得到标题化合物(388mg, 96%)。

[1140] 在0°C下将双(三氯甲基)碳酸酯(154mg, 0.518mmol)在DCM(0.6mL)中的溶液滴加到(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(220mg, 0.74mmol)和DIPEA(573mg, 4.44mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中。将混合物在0°C下搅拌1小时。在0°C下将该所得溶液滴加到3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯腈盐酸盐(204mg, 0.74mmol)和DIPEA(573mg, 4.44mmol)在DCM(6mL)中的经充分搅拌的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时,然后倒入水(20mL)和盐水(20mL)中,将有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗残余物得到作为白色固体的标题化合物(110mg, 29%)。

[1141] 向(R)-1-(3-(2-氰基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烯基)苯乙基)-3-(2-(4-甲基环己-1,3-二烯-1-基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)乙基)尿素(110mg, 0.209mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加己烷(2mL)和1N HCl(1mL)。在室温下搅拌3小时并且LCMS表明反应完成之后,丢弃己烷层。将甲醇层用水(10mL)稀释,然后冻干干燥得到粗产物,将该粗产物通过中性Al₂O₃柱(甲醇/DCM=0-20%作为洗脱剂)纯化得到作为白色固体的标题化合物(28mg, 30%)。LC-MS m/z: 428[M-17]。

[1142] 实施例108

[1143] (R)-1-(2-(7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸



[1145] 在 0°C 下向(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(650mg, 2.18mmol)和DIPEA(564mg, 4.37mmol)在DCM(10mL)中的溶液滴加2-氯乙酰氯(247mg, 2.18mmol)。将所得反应在室温下搅拌2小时,然后用水(5mL)淬灭,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗料通过硅胶色谱法纯化得到180mg作为棕色胶状物的(R)-2-氯-N-(1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙基)乙酰胺。

[1146] 将7-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1g, 3.83mmol)、2-氰基-N,N-二乙基乙酰胺(536mg, 3.83mmol)和乙酸铵(1.47g, 19.13mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在回流下搅拌2小时。在冷却至室温后,将混合物浓缩至干。将残余物用EtOAc(40mL)稀释,用水(40mL),然后用盐水(40mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法纯化得到800mg作为黄色胶状物的7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯。

[1147] 将7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(800mg, 2.09mmol)和HCl(5mL, 4M的二氧杂环己烷溶液)在DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后浓缩得到600mg作为无色固体的2-氰基-N,N-二乙基-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺盐酸盐,该无色固体直接用于下一个步骤。

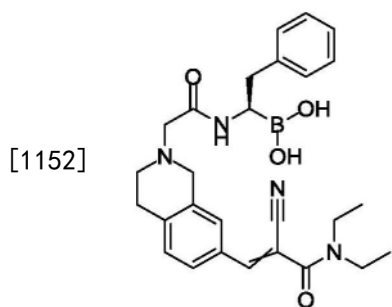
[1148] 将2-氰基-N,N-二乙基-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺盐酸盐(300mg, 0.938mmol)、(R)-2-氯-N-(1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)

乙基)乙酰胺(317mg,0.938mmol)、 K_2CO_3 (259mg,1.88mmol)和NaI(141mg,0.938mmol)在 CH_3CN (5mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。冷却,浓缩。向残余物添加水(5mL)和EtOAc(10mL)。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。残余物用中性 Al_2O_3 柱(甲醇/DCM=0-20%作为洗脱剂)纯化得到80mg作为黄色固体的(R)-2-氰基-N,N-二乙基-3-(2-(2-氧代-2-((1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙基)氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺。

[1149] 向(R)-2-氰基-N,N-二乙基-3-(2-(2-氧代-2-((1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙基)氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺(80mg,0.137mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加己烷(2mL)和1N HCl(1mL)。在室温下搅拌3小时后,丢弃己烷层,并将甲醇层用水(20mL)稀释并直接冷冻干燥。将该粗产物通过硅胶柱(甲醇作为洗脱剂)纯化得到7mg作为黄色固体的(R)-(1-(2-(7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-2-(对甲苯基)乙基)硼酸。LC-MS m/z :503.3[M+1]。

[1150] 实施例109

[1151] (R)-(1-(2-(7-(2-氰基-3-(二乙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-2-苯基乙基)硼酸



[1153] 如实施例108中那样,通过用(R)-2-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲氧苯并[d][1,3,2]二氧杂硼-2-基)乙烷-1-胺盐酸盐代替(R)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(对甲苯基)乙烷-1-胺盐酸盐来制备标题化合物。LC-MS m/z :489.3[M+1]。

[1154] 下表1提供了可用作蛋白酶体抑制剂的化合物列表:

[1155] 生物学实施例

[1156] 实施例1

[1157] 免疫蛋白酶体和组成型蛋白酶体酶活性测定

[1158] 基于Caliper的蛋白酶体测定法(马萨诸塞州霍浦金顿的Caliper生命科学公司(Caliper Life Sciences,Hopkinton,MA))用于测量式(I)化合物对免疫蛋白酶体LMP7/B5i亚基、免疫蛋白酶体LPM2/ β 1i亚基和组成型蛋白酶体B5c单元的抑制。对于LMP7和B5c,将测试化合物的系列稀释液与人重组免疫蛋白酶体或组成型蛋白酶体(0.3nM酶)和羧基荧光素(FAM)标记的肽底物FAM-TYETFKSIMKKSPF-NH₂(1 μ M)在室温下温育3小时。然后用含有浓度为5 μ M的已知蛋白酶体抑制剂卡非佐米的缓冲液终止反应。对于LMP2,将测试化合物的系列稀释液与人重组免疫蛋白酶体蛋白酶体(0.3nM酶)和羧基荧光素(FAM)标记的肽底物FAM-GLTNIKTEEISEVNLDAEFRK-NH₂(1 μ M)在室温下温育2小时。然后用含有浓度为6.7 μ M的已

知蛋白酶体抑制剂伊沙佐米的缓冲液终止反应。反应缓冲液为20mM Hepes pH 7.4, 0.01% 牛血清白蛋白, 0.015% SDS, 0.5mM EDTA, 1% DMSO。在Caliper LabChip 3000上定量肽裂解反应产物。计算每种化合物稀释液的抑制百分比, 并计算产生50%抑制的浓度。该值表示为 IC_{50} 。下面提供了化合物的代表编号的 IC_{50} 值。

[1159]

合成实施 例编号	LMP7 亚基 IC_{50} (nM)	$\beta 5c$ 亚基 IC_{50} (nM)	LMP2 亚基 IC_{50} (nM)
1	6	32	nd
2	3	66	160
3	10	120	nd
4	1	7	16
5	3	95	140
6	8	89	84
7	5	60	500
8	16	420	nd
9	8	100	820
10	5	74	970
11	2	310	> 5000
12	4	100	nd
13	149	3930	nd
14	0.2	4	3240
15	8	3240	2920
16	33	3680	3570
17	8	1310	> 5000
18	15	85	nd
19	11	43	170
20	3	32	120
21	27	260	> 5000
22	3	27	100
23	0.8	8	> 5000
24	12	1930	1890

[1160]

合成实施 例编号	LMP7 亚基 IC ₅₀ (nM)	β5c 亚基 IC ₅₀ (nM)	LMP2 亚基 IC ₅₀ (nM)
25	8	4150	3000
26	4	34	310
27	3	25	160
28	2	34	49
29	6	36	17
30	4	120	150
31	4	120	270
32	4	60	180
33	5	95	100
34	8	80	120
35	2	66	> 5000
36	8	320	3540
37	16.8	494.6	223.2
38	7.3	161.6	223.1
39	14.0	136.3	324.8
40	8.5	70.0	73.9
41	4.1	176.3	320.2
42	6.0	191.8	393.3
43	2.9	39.4	122.1
44	2.1	387.7	3133.1
45	4.3	92.7	1249.5
46	4.6	141.0	369.9
47	5.3	72.2	438.4
48	5.1	90.4	414.7
49	4.9	1126.2	2896.8
50	1.5	1086.6	> 5000
51	20.2	122.2	306.4

[1161]

合成实施 例编号	LMP7 亚基 IC ₅₀ (nM)	β5c 亚基 IC ₅₀ (nM)	LMP2 亚基 IC ₅₀ (nM)
52	10.3	> 5000	> 5000
53	1.0	212.1	> 5000
54	3.3	610.1	> 5000
55	2.0	1180.5	> 5000
56	3.8	438.6	1767.1
57	1.8	187.9	> 5000
58	1.7	254.9	> 5000
59	0.9	354.1	544.1
60	1.1	167.2	1020.0
61	43.2	> 5000	> 5000
62	185.7	> 5000	> 5000
63	1.4	556.1	1508.4
64	2.5	1919.3	4539.2
65	0.6	1186.8	3556.2
66	4.6	33.3	74.4
67	0.4	>5000	2319
68	0.7	>5000	>5000
69	2.2	3022.8	3190.5
70	0.6	>5000	4245.8
71	0.9	2424	2013.5
72	1.4	>5000	>5000
73	66.4	1901.7	2001.2
74	27.1	>5000	2751.4
75	1.4	3016.6	2519.6
76	3.2	3414.1	>5000
77	42	2151	> 5000
78	1.6	390	690

[1162]

合成实施 例编号	LMP7 亚基 IC ₅₀ (nM)	β5c 亚基 IC ₅₀ (nM)	LMP2 亚基 IC ₅₀ (nM)
79	0.9	998	1597
80	43	2573	> 5000
81	5.2	438	2830
82	24	> 5000	> 5000
83	37	1975	> 5000
84	1.9	240	2015
85	1.1	1171	> 5000
86	0.9	779	> 5000
87	1.6	197	> 5000
88	1.2	802	> 5000
89	0.5	869	> 5000
90	4.6	> 5000	> 5000
91	2.3	3841	> 5000
92	0.6	532	> 5000
93	1.1	45	> 5000
94	2.2	15	> 5000
95	1.2	87	nd
96	2.1	328	nd
97	0.7	43	Nd
98	0.5	71	Nd
99	1.5	1740	nd
100	5.2	1430	nd
101	0.6	440	> 5000
102	2.2	1550	nd
103	1.4	460	nd
104	3.3	2870	nd
105	1.6	21	nd

[1163]	合成实施 例编号	LMP7 亚基 IC ₅₀ (nM)	β 5c 亚基 IC ₅₀ (nM)	LMP2 亚基 IC ₅₀ (nM)
	106	4.8	> 5000	nd
	107	23	> 5000	nd
	108	35	> 5000	nd
	109	7.5	77	nd

[1164] nd=未确定

[1165] 实施例2

[1166] 蛋白酶体活性细胞的抑制

[1167] 通过使用基于Proteasome-Glo™细胞的试剂(威斯康辛州麦迪逊的普洛麦格公司(Promega, Madison WI))测量对细胞中蛋白酶体活性的抑制,来确定本文所述化合物对免疫蛋白酶体的基于细胞的作用。Proteasome-Glo™测定法在针对细胞透化、蛋白酶体活性和荧光素酶活性优化的缓冲液中包含特定的发光蛋白酶体底物。对于胰凝乳蛋白酶样活性(LMP7和 β 5c),肽底物是Suc-LLVY-氨基荧光素(琥珀酰-亮氨酸-亮氨酸-缬氨酸-酪氨酸-氨基荧光素)。通过蛋白酶体裂解底物会产生与蛋白酶体活性成比例的发光信号。细胞系THP-1(富含免疫蛋白酶体的单核细胞白血病细胞系)、细胞系HT-29(富含组成型蛋白酶体的结肠直肠癌细胞系)和原代人外周血单核细胞(PBMC)用于评估蛋白酶体活性。在含有10%胎牛血清(FBS)的RPMI 1640高葡萄糖培养基中,将细胞以10,000个细胞/孔接种在96孔板中。开始将化合物稀释液以5 μ M的浓度添加到细胞中,然后以三倍的稀释度降低。最终DMSO浓度为1%。对于不同效力的化合物,可根据需要调整浓度范围。用化合物处理的细胞在5%CO₂中于37℃下温育2小时。在2小时温育周期结束时,将细胞转移至白色384孔测定板。将20 μ L的Proteasome-Glo™试剂添加到每个孔中,并在室温下温育10分钟。使用发光模式在Analyst HT仪器(加利福尼亚州森尼韦尔的分子仪器公司(Molecular Devices, Sunnyvale, CA))中读取板。将活性抑制百分比绘制为对数化合物浓度的函数。然后使用来自加利福尼亚州圣地亚哥的GraphPad软件公司(GraphPad Software Inc., San Diego, CA)的Prism软件来计算每种化合物的IC₅₀。

[1168]

合成实 施例编 号	PBMC/LMP7 IC ₅₀ (nM)	HT29/β5c IC ₅₀ (nM)	PBMC/LMP2 IC ₅₀ (nM)
2	5	73	3820
6	7	nd	>5000
11	3	nd	>5000
14	2	nd	510
15	18	nd	>5000
17	9	nd	>5000
19	67	nd	>5000
20	34	nd	>5000
21	8	nd	nd
35	3	nd	nd
50	4	nd	nd
52	44	nd	nd
54	4	nd	nd
55	4	nd	nd
58	12	nd	nd
60	2	nd	nd
67	2	nd	nd
70	2	nd	nd

[1169] nd=未确定

[1170] 实施例3[1171] 抗CD3和抗CD28刺激的人PBMC中的IL-2产生

[1172] 将从人全血中分离出的外周血单核细胞(PBMC)与或不与测试化合物在RPMI 1640+10%胎牛血清中于37℃下预温育30分钟。用2.5ug/mL板结合的抗CD3和1ug/mL可溶性抗CD28刺激PBMC过夜,并收集上清液以用于AlphaLISA IL2测定。使用Envision读板机以AlphaLISA(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))信号计数来测量IL-2产量。人血是通过斯坦福血液中心从健康志愿者获得的。通过静脉穿刺将血液收集到肝素钠管中。通过Ficoll-Histopaque将血液在50mL锥形管中分层,并在室温下以2000rpm离心20分钟。将单核细胞收集到50mL锥形管中,合并并用1X PBS稀释,以使每个管中的最终体积为50mL。将细胞以1500rpm沉淀5分钟,并将细胞洗涤两次。使用台盼蓝在Vi-Cell中对细胞进行计数,以确定

细胞数和活力。然后将PBMC以 1×10^6 细胞/mL的浓度重悬在具有10%胎牛血清的RPMI 1640中。

[1173] 在4℃下用2.5μg/mL的溶于PBS的抗CD3将96孔聚苯乙烯板包被过夜。第一列中的孔仅用PBS包被以用于未刺激的对照。将测试化合物以10mM溶解于100%DMSO中,并在DMSO中制备化合物的1:3系列稀释液。将化合物在具有10%胎牛血清培养基的RPMI中进一步稀释,以使最终DMSO在96孔聚丙烯板中为0.2%。为了用化合物处理PBMC,在96孔聚丙烯板中培养了100uL的 1×10^5 细胞。然后将8uL的每种稀释的化合物一式两份地添加到相应的孔中,并且将8uL的具有2.5%DMSO的培养基添加到对照孔中。将板在37℃培养箱中温育30分钟。用PBS将抗CD3包被的板洗涤两次。将92uL含有1ug/mL抗CD28的培养基添加到所有孔中,未刺激的对照孔除外。在未刺激的孔中,添加92uL培养基。将板在37℃下在5%CO₂培养箱中温育过夜。

[1174] 第二天,从每个孔取出150uL上清液以用于AlphaLISA IL2测定。根据制造商方案(珀金埃尔默公司),制备1X缓冲液、IL2标准品(10浓度)、2.5X受体加生物素化珠混合物、2X链霉亲和素供体珠。向每个孔添加2.5uL标准品或样品,然后向每个孔添加10uL 2.5X珠。将板用铝板密封机密封,并在室温下在振荡器上温育1小时。将12.5uL的链霉亲和素供体珠在暗室中添加到每个孔中。将板用铝板密封机密封,并在室温下在振荡器上温育30分钟。在Envision读板机中读取板。

[1175] 由所有化合物的十点剂量响应曲线来确定每种化合物的IC₅₀,每个剂量在孔中一式两份地进行测试。IC₅₀表示化合物的浓度,其显示出化合物对响应于抗CD3+抗CD28刺激的PBMC而引起的IL-2产量的50%抑制达到没有化合物的对照孔中的50%,并使用曲线拟合软件(加利福尼亚州圣地亚哥的Graphpad Prism)来计算。

[1176] 实施例4

[1177] 透析后酶活性的恢复

[1178] 进行透析测定以确定化合物是否可逆地或不可逆地结合到免疫蛋白酶体,从而导致对蛋白酶体活性的可逆或不可逆抑制。在充分透析后,表现出不可逆结合模式的化合物将不显示显著的酶活性恢复。透析期间蛋白酶体活性在延长时间段内的部分或完全恢复表明由于形成可逆的共价键而导致缓慢的解离速率动力学。对于快速可逆的化合物,应观察到透析后蛋白酶体活性的完全恢复。

[1179] 将含有免疫蛋白酶体的溶液与本文所述的化合物(测试化合物)或(S)-4-甲基-N-N-((S)-1-(((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基环氧乙烷-2-基)-1-氧代戊烷-2-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基)-2-((S)-2-(2-吗啉代-乙酰胺基)-4-苯基丁酰胺基)-戊酰胺(参考化合物)(其为免疫蛋白酶体的靶向免疫蛋白酶体亚基的催化苏氨酸的不可逆共价抑制剂)一起温育(参见Kuhn,D.J.等人,2007年,Potent activity of carfilzomib,a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway,against preclinical models of multiple myeloma.Blood,110(9),3281-3290(新型的不可逆泛素-蛋白酶体途径抑制剂卡非佐米对于多发性骨髓瘤的临床前模型的有效活性),《血液》,第110卷,第9期,第3281-3290页)。预温育后,将含有免疫蛋白酶体和测试化合物或参考化合物的溶液在室温下于50mM Hepes pH 7.5、0.1%牛血清白蛋白、5mM氯化镁、1mM二硫苏糖醇和0.01%Triton X-100的缓冲液中透析1天、2天和3天,每天更换透析缓冲液两次。透析

后,使用基于Caliper的蛋白酶体活性测定法(马萨诸塞州霍浦金顿的Caliper生命科学公司)测量酶活性。将具有测试化合物或参考化合物的溶液的活性水平与对照样品(即,不具有抑制剂的蛋白酶体溶液)进行比较,对照样品也透析1天、2天和3天,每天更换透析缓冲液两次。

[1180] 实施例5

[1181] 细胞结合的持久性

[1182] 使用洗脱测定法和Proteasome-Glo™试剂盒评估蛋白酶体抑制剂结合的持久性。将THP-1细胞、HT-29细胞或PBMC与一系列8倍稀释的抑制剂一起温育2小时。温育2小时后,使用3次离心洗涤细胞,然后重悬在培养基中。抑制剂洗脱后,将细胞恢复培养30分钟、4小时或18小时。然后将细胞转移至白色384板,并向每个孔添加20uL的Proteasome-Glo™试剂持续10分钟。然后使用发光模式在Analyst HT读板机上读取板。将活性抑制百分比绘制为对数化合物浓度的函数。然后使用来自GraphPad公司的Prism软件来计算每种化合物的 IC_{50} 。

[1183]

合成实 施例 2	PBMC LMP7 IC_{50} (nM)	HT29 $\beta 5c$ IC_{50} (nM)	PBMC LMP2 IC_{50} (nM)
30 分钟	5	109	nd
4 小时	10	>5000	>5000
18 小时	126	>5000	>5000

[1184] 实施例6

[1185] 结合的生物化学持久性

[1186] 使用纯化的组成型和免疫蛋白酶体以及称为Pro-CISE的基于ELISA的活性位点占有率测定法评估了蛋白酶体抑制剂结合的持久性。此处,通过阻断高亲和力探针与蛋白酶体的结合,以时间依赖性的方式测量了活性位点内测试化合物的占有率。将20mM Tris-HCl pH 8、0.5mM EDTA、0.03%SDS的缓冲液用于初始步骤。将200nM测试化合物与60nM蛋白酶体在室温下温育1小时,以促进化合物结合。然后将混合物稀释50倍,并在稀释后1、3、6和24小时添加高浓度的5uM生物素化蛋白酶体活性结合探针(PABP)(参见Kirk等人,Meth Mol Biol 1172:114(2014)(《分子生物学方法》,第1172卷,第114页,2014年))。该探针将不可逆地结合到任何在测试分子解离后变得可用的蛋白酶体位点上,从而读出了测试化合物的持久性。该过程的ELISA步骤使用磷酸盐缓冲盐水、1%牛血清白蛋白、0.1%吐温-20的缓冲液。链霉亲和素包被的ELISA板用ELISA缓冲液预封闭,移除缓冲液,然后添加以下物质:20uL ELISA缓冲液、含0.5mM EDTA的20mM Tris HCl pH 8.0中的70uL 8M盐酸胍、以及10uL PABP处理的蛋白酶体样品。将混合物在室温下温育1小时。洗涤板,在4℃下与亚基选择性免疫或组成型一抗温育过夜,洗涤,在室温下与二抗温育2小时,洗涤,并使用SuperSignal ELISA Pico试剂盒溶液检测,且在Perkin Elmer Envision上检测发光。每个时间点的占有率%是通过归一化为无测试化合物(最大信号)或无蛋白酶体(最小信号)的条件来确定的,并且化合物解离半衰期($t_{1/2}$)是通过将时间过程拟合为一相指数衰减来确定的。

[1187]

合成实 施例编 号	LMP7 亚基 $t_{1/2}$ (h)	B5c 亚基 $t_{1/2}$ (h)	LMP2 亚基 $t_{1/2}$ (h)
2	15	<0.5	1.6
3	7	<0.5	2.3
6	7	<0.5	1.6
11	14	<0.5	<0.5
14	39	2.3	<0.5
15	8	nd	0.9
17	14	nd	0.6
19	31	nd	1.6
20	18	nd	0.8
21	<0.5	nd	0.6

[1188]

合成实 施例编 号	LMP7 亚基 $t_{1/2}$ (h)	B5c 亚基 $t_{1/2}$ (h)	LMP2 亚基 $t_{1/2}$ (h)
35	9	<0.5	<0.5
50	37	nd	0.8
52	4.3	nd	0.9
55	>40	1.6	nd
58	>40	<0.5	nd
60	1.9	<0.5	nd
67	30	nd	nd
70	>40	nd	nd

[1189] nd=未确定

[1190] 为了清楚和理解的目的,已经通过说明和示例的方式详细地描述了前述公开。对于本领域的技术人员显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内进行改变和修改。因此,应当理解,以上描述旨在是说明性的而非限制性的。因此,本公开的范围不应参考以上描述来确定,而应参考以下所附的权利要求书连同此类权利要求书所授权的等同物的全部范围来确定。

[1191] 本申请涉及各种已颁发的专利、已公布的专利申请、期刊文章和其他出版物,其中每一者都以引用方式并入本文。