



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108137542 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 27

(21) 申请号 201680059250.X

(22) 申请日 2016.08.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108137542 A

(43) 申请公布日 2018.06.08

(30) 优先权数据
62/213137 2015.09.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/070519 2016.08.31

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/037116 EN 2017.03.09

(73) 专利权人 葛兰素史克知识产权第二有限公司
地址 英国米德尔塞克斯郡

(72) 发明人 S.J.阿特金森 H.E.阿伊洛特
A.W.J.库珀 E.H.德蒙特
L.A.哈利森 T.G.C.哈霍
M.J.林顿 A.G.普雷斯頓
J.T.西尔 I.D.瓦尔 R.J.瓦特森
J.M.沃文

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理师 张宇腾 周齐宏

(51) Int.Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1492856 A, 2004.04.28
US 2014179648 A1, 2014.06.26
CN 101855221 A, 2010.10.06
审查员 康蕾

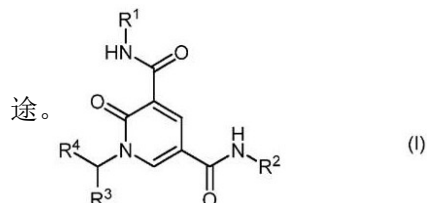
权利要求书3页 说明书257页

(54) 发明名称

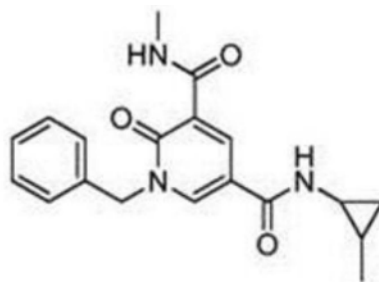
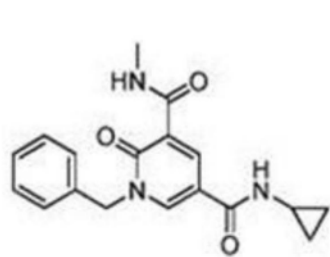
用作溴结构域抑制剂的吡啶酮二甲酰胺

(57) 摘要

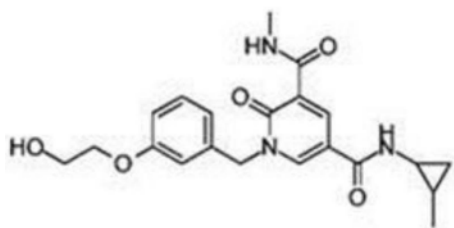
本发明涉及式 (I) 的化合物及其盐、含有这样的化合物的药物组合物和它们在治疗中的用



1. 化合物, 其是

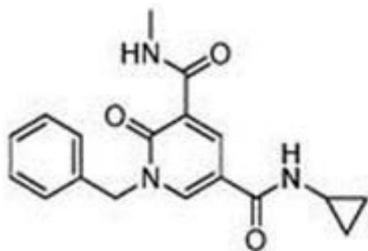


或

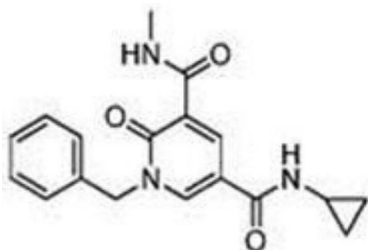


或其盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其是

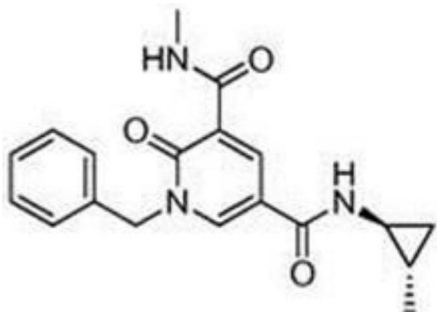


3. 根据权利要求1的化合物, 其是



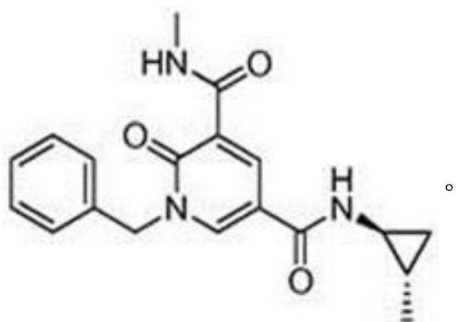
的药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1的化合物, 其是

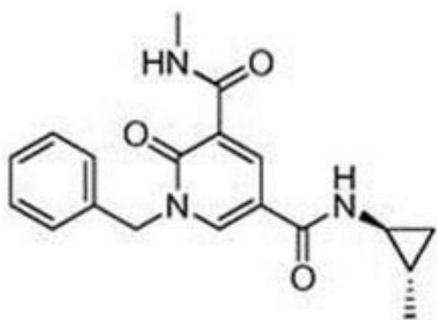


或其盐。

5. 根据权利要求1的化合物, 其是

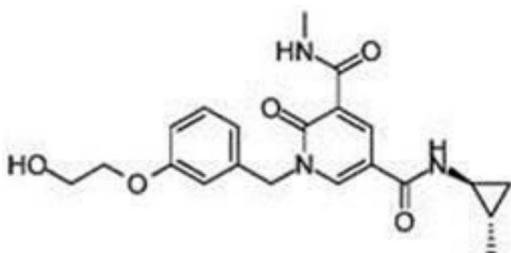


6. 根据权利要求1的化合物, 其是



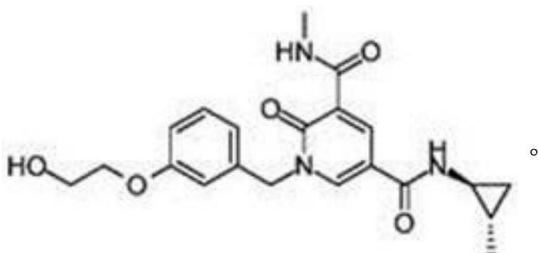
的药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1的化合物, 其是

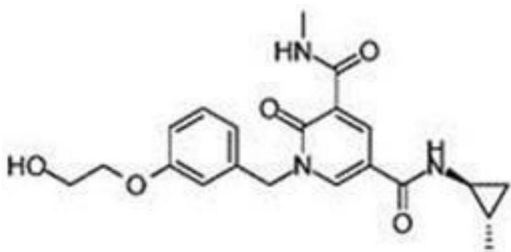


或其盐。

8. 根据权利要求1的化合物, 其是



9. 根据权利要求1的化合物, 其是



的药学上可接受的盐。

10. 药物组合物, 其包含如权利要求1-9中的任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

11. 一种组合产品, 其包含如权利要求1-9中的任一项所定义的化合物或其药学上可接

受的盐以及一种或多种其它治疗活性剂。

12. 如权利要求1-9中的任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的药物中的用途。

13. 治疗有效量的如权利要求1-9中的任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于在需要其的对象中治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的药物中的用途。

14. 根据权利要求13的用途,其中所述疾病或病症是急性或慢性自身免疫和/或炎症病症。

15. 根据权利要求13的用途,其中所述疾病或病症涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎症反应。

16. 根据权利要求13的用途,其中所述疾病或病症是病毒感染。

17. 根据权利要求13的用途,其中所述疾病或病症是癌症。

18. 根据权利要求13的用途,其中所述疾病或病症是类风湿性关节炎。

19. 根据权利要求13-18中的任一项的用途,其中所述对象是人。

用作溴结构域抑制剂的吡啶酮二甲酰胺

[0001] 本发明领域

[0002] 本发明涉及为溴结构域(bromodomain)抑制剂的某些化合物、它们的制备方法、包含所述化合物的药物组合物以及所述化合物或所述组合物在多种疾病或病症的治疗中的用途。为溴结构域抑制剂的化合物可用于治疗多种疾病和病症,例如急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症、病毒感染和癌症。

[0003] 本发明背景

[0004] 真核生物的基因组在细胞核内高度组织。双螺旋DNA的长链缠绕在组蛋白的八聚体(最通常包含两个拷贝的组蛋白H2A、H2B、H3和H4)周围以形成核小体。然后通过核小体的聚集和折叠进一步压缩该基本单元以形成高度凝聚的染色质结构。一系列不同状态的凝聚是可能的,并且这种结构的紧密度在细胞周期期间变化,在细胞分裂过程中是最紧凑的。染色质结构在调节基因转录中起着关键作用,该基因转录不能从高度凝聚的染色质中有效地发生。染色质结构受到对组蛋白(特别是组蛋白H3和H4)的一系列翻译后修饰的控制,并且最常见的是在延伸超过核心核小体结构的组蛋白尾部内的修饰。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化。这些表观遗传标记被特定的酶写入和清除,所述酶将标记置于组蛋白尾部内的特定残基内,从而形成表观遗传密码,其然后由细胞翻译以允许染色质结构和随后的转录的基因特异性调节。

[0005] 组蛋白乙酰化最通常与基因转录的激活相关,因为修饰通过改变静电学从而松弛DNA和组蛋白八聚体的相互作用。除了这种物理变化以外,特定蛋白质识别并结合组蛋白内的乙酰化的赖氨酸残基以读取表观遗传密码。溴结构域是在组蛋白的背景下通常但不是唯一地结合乙酰化的赖氨酸残基的蛋白质内的小的(~110个氨基酸)特殊结构域。已知有约50种含有溴结构域的蛋白质的家族,并且它们在细胞内具有一系列功能。

[0006] BET家族的含有溴结构域的蛋白质包含4种蛋白质(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT),其含有串联的溴结构域,所述串联的溴结构域能够结合两个紧密靠近的乙酰化的赖氨酸残基,增加了相互作用的特异性。从每个BET蛋白质的N-末端编号,串联的溴结构域通常被标记结合结构域1(BD1)和结合结构域2(BD2)(Chung等人, *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838)。

[0007] Chan等人报道,BET溴结构域抑制在人单核细胞中以基因特异性的方式遏制对细胞因子-Jak-STAT信号传导的转录应答,这提示BET抑制通过细胞因子活性的遏制而部分地减轻炎症(Chan等人, *Eur. J. Immunol.*, 2015, 45: 287-297)。

[0008] Klein等人报道,溴结构域蛋白抑制剂I-BET151在类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞中遏制炎症基因的表达和基质降解酶,这提示在类风湿性关节炎中靶向表现遗传读者蛋白(epigenetic reader proteins)的治疗潜力(Klein等人, *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 0: 1-8)。

[0009] Park-Min等人报道,靶向溴区和额外终端(BET)蛋白(其通过结合乙酰化组蛋白而‘读出’染色质状态)的I-BET151强烈地抑制骨诱裂发生(Park-Min等人, *Nature Communications*, 2014, 5, 5418)。

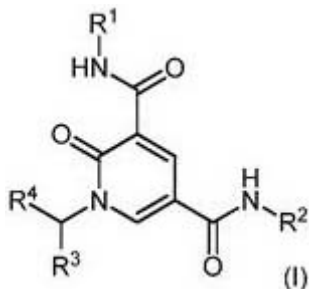
[0010] Funabashi等人描述了1,2,3,4,-四氢喹啉并进行了构型和构象分析(Funabashi等人, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1969, 42, 2885-2894)。

[0011] W02014/140076公开了2,3-二取代的1-酰基-4-氨基-1,2,3,4-四氢喹啉衍生物和它们作为溴结构域抑制剂的用途。

[0012] 本发明概述

[0013] 本发明涉及式(I)的化合物

[0014]



[0015] 及其盐;

[0016] 其中:

[0017] R^1 是-C₁₋₃烷基或环丙基;

[0018] R^2 是H或-C₀₋₃烷基-C₃₋₇环烷基,其中所述环烷基是未取代的或被1、2或3个 R^5 基团取代,所述 R^5 基团可以是相同的或不同的;

[0019] R^3 是-H、-C₁₋₄烷基、环丙基或-(CH₂)_pOR¹⁰;

[0020] R^4 是a) 苯基(其可以是未取代的或被1、2或3个 R^7 基团取代,所述 R^7 基团可以是相同的或不同的);b) 5或6元杂芳基(其可以是未取代的或被-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基或卤素取代);c) 9-11元杂芳基(其可以是未取代的或被1、2或3个基团取代,所述基团可以是相同的或不同的,选自-C₁₋₃烷基-R⁸、-OCH₃、-O-C₂₋₃烷基-R⁸、卤素、氧代、-O-CF₃和-CN);或d) -(CH₂)_n-苯基;

[0021] p是1或2;

[0022] n是1或2;

[0023] R^5 是卤素、苯基、-C₁₋₆烷基-R⁸、-CO₂H、-OCH₃、-O-C₂₋₆烷基-R⁸、-CN、-OH或-NHR⁶;

[0024] R^6 是-H、-C(O)OC(CH₃)₃、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₇环烷基、4-7元杂环基或-C₂₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基,其中所述-C₁₋₆烷基和-C₃₋₇环烷基可以任选地被1、2或3个氟取代;

[0025] R^7 是-NR¹¹R¹²、-C₁₋₃烷基、卤素、-CO₂R¹⁰、-CH₂OH、-CH(R¹¹)OR¹⁰、-C(O)C₁₋₃烷基、-CH(R¹⁰)NR¹¹R¹²、-CN、-CHF₂、-CF₃、-OH、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₃、-O-C₂₋₆烷基-R⁹、-C₁₋₆烷基-R⁹或-O-哌啶基;

[0026] R^8 是-H、-OR¹⁰、-CO₂C(CH₃)₃或-NR¹¹R¹²;

[0027] R^9 是-H、-OR¹⁰或-NR¹¹R¹²;

[0028] R^{10} 是-H或-C₁₋₃烷基;

[0029] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自-H、-C₁₋₃烷基和-C₁₋₃烷基NR¹³R¹⁴;或 R^{11} 和 R^{12} 可以与它们所连接的氮结合在一起形成任选地被1或2个独立地选自-C₁₋₃烷基、-OH和F的取代基取代的4-7元杂环基;和

[0030] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自-H、-C₁₋₃烷基和-C(O)CH₃。

[0031] 已经证实本发明的某些化合物是溴结构域抑制剂,尤其是BD2选择性的,且可用于

治疗多种疾病或病症,例如急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症,例如类风湿性关节炎和癌症。因此,本发明进一步涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本发明还进一步涉及使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗有关的疾病或病症的方法。本发明更进一步涉及用于制备本发明的化合物的方法。

[0032] 本发明详述

[0033] 式(I)的化合物及其盐在本文中被称作“本发明的化合物”。

[0034] “BD2”表示BET家族的蛋白BRD2、BRD3、BRD4或BRDT中的任一个的结合结构域2。

[0035] “烷基”表示具有指定数目的碳原子的饱和烃链。例如,本文中使用的术语“C₁₋₆烷基”表示具有1-6个碳原子(例如1-3个碳原子)的直链或支链烷基。例如,术语“C₀₋₃烷基”表示具有0(即不存在)至3个碳原子(例如0-2个碳原子)的直链或支链烷基。代表性的支链烷基具有1、2或3个支链。“烷基”包括、但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、异丙基、叔丁基、戊基和己基。

[0036] “环烷基”表示饱和的烃环或饱和的螺-连接的二环烃环,其在环中具有指定数目的成员原子。例如,本文中使用的术语“C₃₋₇环烷基”表示具有3至7个成员原子(例如3个成员原子)的环烷基。C₃₋₇环烷基的例子包括、但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和螺[3.3]庚烷。

[0037] “对映体过量”(ee)是表达为百分比的一种对映异构体超过其它对映异构体的过量。在外消旋变体中,由于两种对映异构体以相等的量存在,对映体过量为零(0%ee)。但是,如果一种对映异构体富集,以致其构成产物的95%,则对映体过量将为90%ee(富集的对映异构体的量,95%,减去其它对映异构体的量,5%)。

[0038] “对映异构地富集的”表示其对映体过量(ee)大于零的产物。例如,“对映异构地富集的”表示这样的产物,其对映体过量大于50%ee、大于75%ee和大于90%ee。

[0039] 本文中使用的“对映异构纯的”表示其对映体过量为99%或更大的产物。

[0040] “半衰期”表示在体外或在体内使一半量的物质转化成另一种化学上不同的物质所需要的时间。

[0041] “卤素”表示卤素残基,例如,氟、氯、溴或碘。

[0042] “杂芳基”表示具有指定数目的成员原子的环状或二环基团,其中所述基团的至少一部分是芳族的。与分子的其余部分的连接点可以通过任意合适的碳或氮原子。例如,本文中使用的术语“5或6元杂芳基”表示具有5或6个成员原子(包括1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子)的杂芳基。“5或6元杂芳基”基团的例子包括、但不限于噻吩、吡唑基和吡啶基。本文中使用的术语“9-11元杂芳基”表示具有9、10或11个成员原子(包括1或2个独立地选自氮和氧的杂原子)的二环结构。“9-11元杂芳基”基团的例子包括、但不限于:2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并咪唑基、苯并氮杂环庚三烯基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯基、喹啉基、喹啉基、吲唑基、吲哚基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、异喹啉基和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0043] “杂原子”表示氮、硫或氧原子,例如氮原子或氧原子。

[0044] “杂环基”表示具有指定数目的成员原子的脂族环状基团。连接点可以通过任意

合适的碳或氮原子。例如本文中使用的术语“4-7元杂环基”表示具有4、5、6或7个成员原子，包括1个氮原子且任选地含有另一个选自氮、氧或硫的杂原子的杂环基。“4-7元杂环基”基团的例子包括、但不限于：吗啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基和吡咯烷基。

[0045] “成员原子”表示形成链或环的一个或多个原子。在超过一个成员原子存在于链中和环内的情况下，每个成员原子在链或环中与相邻成员原子共价结合。在链或环上组成取代基的原子不是链或环中的成员原子。

[0046] 在表示基团时“取代”指示，在基团中连接至成员原子的氢原子被替代。应当理解，术语“取代”包括以下暗示性前提条件：这样的取代与被取代的原子和取代基所允许的化学价一致，且该取代导致稳定的化合物（即不会自发地经历转化（诸如重排、环化或消除）的化合物）。在某些实施方案中，单一原子可被多于一个的取代基取代，只要这样的取代与所述原子所允许的化学价一致即可。在本文中定义了每个取代的或任选地取代的基团的合适取代基。

[0047] “药学上可接受的”表示这样的化合物、材料、组合物和剂型：在合理的医学判断范围内，其适用于接触人类和动物的组织，没有过度的毒性、刺激或其它问题或并发症，与合理的收益/风险比相称。

[0048] “药学上可接受的赋形剂”表示涉及给药物组合物提供形式或稠度的药学上可接受的材料、组合物或媒介物。当混合时，每种赋形剂必须与药物组合物中其它成分相容，从而避免当给患者施用实质降低式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的功效的相互作用和导致药学上不可接受的药物组合物的相互作用。另外，每种赋形剂当然必须是药学上可接受的，例如具有足够高的纯度。

[0049] “外消旋(rac)”表示式(I)的化合物的外消旋混合物。例如，“外消旋-(2S,3R,4R)”是指(2S,3R,4R)对映异构体和(2R,3S,4S)对映异构体的外消旋混合物。

[0050] 贯穿说明书和随后的权利要求书，除非上下文另外要求，否则词语“包含”和变体诸如“包括”和“含有”将被理解为暗示包括所述的整数或步骤或整数的集合，但是排除任意其它整数或步骤或整数或步骤的集合。

[0051] 本发明的化合物可以以固体或液体形式存在。处于固体状态时，本发明的化合物可以以结晶或非结晶形式存在或作为它们的混合物存在。对于为结晶形式的本发明的化合物，技术人员会明白，可以形成药学上可接受的溶剂合物，其中溶剂分子在结晶过程中掺入晶格中。溶剂合物可以包含非水性溶剂诸如乙醇、异丙醇、N,N-二甲基亚砷(DMSO)、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯，或它们可以包含水作为掺入晶格中的溶剂。其中水是掺入晶格中的溶剂的溶剂合物通常被称作“水合物”。水合物包括化学计量的水合物，以及含可变量的水的组合物。本发明包括所有这样的溶剂合物。

[0052] 还将认识到，以结晶形式存在的本发明的某些化合物（包括其多种溶剂合物）可以表现出同质多晶（即以不同结晶结构出现的能力）。这些不同的结晶形式通常被称为“多晶型物”。本发明包括这样的多晶型物。多晶型物具有相同的化学组成，但在结晶固体状态的堆积、几何排列和其它描述性特性方面存在差异。因此，多晶型物可以具有不同的物理性质，诸如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性质。多晶型物通常表现出可用于鉴定的不同熔点、IR谱和X-射线粉末衍射图样。应当理解，可以生产不同的多晶型物，例如，通过改变或调整用于制备化合物的反应条件或试剂。例如，温度、压力或溶剂的改变可以产生多

晶型物。另外,在某些条件下,一种多晶型物可以自发地转化为另一种多晶型物。使用多种常规分析技术,包括、但不限于X-射线粉末衍射(XRPD)图样、红外(IR)谱、拉曼光谱、示差扫描量热法(DSC)、热重量分析法(TGA)和固态核磁共振(SSNMR),可以表征和鉴别式(I)的化合物的多晶型形式。

[0053] 根据式(I)的化合物含有一个或多个不对称中心(也被称作手性中心),且因此可以作为各对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式、或者作为其混合物存在。手性中心(诸如手性碳原子)也可以存在于取代基(诸如烷基)中。在没有指定存在于式(I)中或本文解释的任何化学结构中的手性中心的立体化学的情况下,该结构意图包括任何立体异构体及其所有混合物。因此,含有一个或多个手性中心的根据式(I)的化合物可以用作外消旋变体,包括外消旋混合物和外消旋体、对映异构地富集的混合物或作为对映异构纯的各立体异构体。因此,本发明包括式(I)的化合物的所有异构体,无论是诸如为了基本上不含有其它异构体(即纯的)而分离的单一异构体的形式,还是混合物(即外消旋体和外消旋混合物)的形式。可以分离诸如为了基本上不含有其它异构体(即纯的)而分离的单一异构体,使得存在小于10%、特别是小于约1%、例如小于约0.1%的其它异构体。

[0054] 具有单个立体中心的外消旋化合物用没有立体化学(单键)表示,或具有注解(±)或外消旋(rac)。具有两个或更多个立体中心(其中相对立体化学是已知的)的外消旋化合物用如在结构中绘制的顺式或反式表示。经拆分的具有未知绝对立体化学、但是具有已知相对立体化学的单一对映异构体用具有描绘的适当相对立体化学的(*R**或*S**)表示。

[0055] 在表示非对映异构体且仅提及相对立体化学的情况下,使用粗体或虚线键符号(**—/.....**)。在已知绝对立体化学且所述化合物是单一对映异构体的情况下,在适当时使用粗体或虚线楔形符号(**—/.....**)。

[0056] 通过本领域技术人员已知的方法,可以拆分含有一个或多个不对称中心的根据式(I)的化合物的各立体异构体。例如,这样的拆分可以如下进行:(1)通过形成非对映异构的盐、络合物或其它衍生物;(2)通过与立体异构体-特异性的试剂的选择性反应,例如通过酶促氧化或还原;或(3)通过在手性环境(例如,在手性支持物(诸如具有结合的手性配体的二氧化硅)上或在有手性溶剂存在下)中的气相-液相色谱法或液相色谱法。应当理解,在通过以上描述的分离方法之一将期望的立体异构体转化成另一种化学实体的情况下,需要再一个步骤以释放期望的形式。可替换地,通过使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂进行不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为其它对映异构体,可以合成特定立体异构体。

[0057] 应当理解,对于式(I)的化合物,可能观察到互变异构体。与互变异构体的生物活性有关的任何注解都应当认为包括两种互变异构体。

[0058] 应当理解,本文中对式(I)的化合物及其盐的提及覆盖作为游离碱或作为其盐(例如作为其药学上可接受的盐)的式(I)的化合物。因而,在一个实施方案中,本发明涉及作为游离碱的式(I)的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其盐。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0059] 由于它们在药物中的潜在用途,式(I)的化合物的盐理想地是药学上可接受的。合适的药学上可接受的盐可以包括酸加成盐或碱加成盐。关于合适的药学上可接受的盐的综

述,参见Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977)。通常,药学上可接受的盐可视情况通过使用所需的酸或碱而容易地制备。所得到的盐可从溶液中沉淀并通过过滤收集或可以通过溶剂蒸发而回收。

[0060] 药学上可接受的酸加成盐可以如下形成:使式(I)的化合物与合适的无机或有机酸(诸如氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、马来酸、乙酸、丙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、水杨酸、天冬氨酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸如2-萘磺酸、或己酸)任选地在合适的溶剂如有机溶剂中反应以得到盐,所述盐通常例如通过结晶和过滤或者通过蒸发、然后研磨而分离。式(I)的化合物的药学上可接受的酸加成盐可以包括或可以是,例如,氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乙酸盐、丙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)或己酸盐。

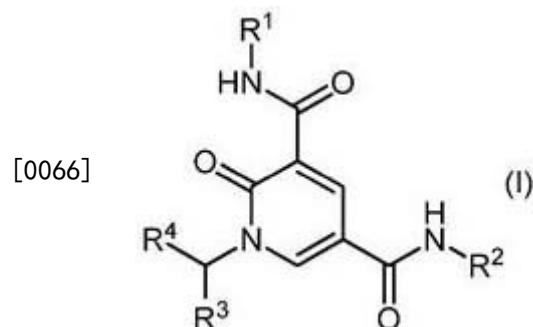
[0061] 其它非药学上可接受的盐,例如甲酸盐、草酸盐或三氟乙酸盐,可在例如式(I)的化合物的分离中使用,并包括在本发明的范围内。

[0062] 本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量形式的式(I)的化合物的盐。

[0063] 从上述内容应该理解,本发明的范围内包括式(I)的化合物的溶剂合物、异构体和多晶型形式及其盐。

[0064] 本发明陈述

[0065] 在第一个方面中,提供了式(I)的化合物:



[0067] 及其盐;

[0068] 其中:

[0069] R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基或环丙基;

[0070] R^2 是H或 $-C_{0-3}$ 烷基- C_{3-7} 环烷基,其中所述环烷基是未取代的或被1、2或3个 R^5 基团取代,所述 R^5 基团可以是相同的或不同的;

[0071] R^3 是-H、 $-C_{1-4}$ 烷基、环丙基或 $-(CH_2)_pOR^{10}$;

[0072] R^4 是a) 苯基(其可以是未取代的或被1、2或3个 R^7 基团取代,所述 R^7 基团可以是相同的或不同的);b) 5或6元杂芳基(其可以是未取代的或被 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或卤素取代);c) 9-11元杂芳基(其可以是未取代的或被1、2或3个基团取代,所述基团可以是相同的或不同的,选自 $-C_{1-3}$ 烷基 R^8 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-3}$ 烷基- R^8 、卤素、氧代、 $-O-CF_3$ 和-CN);或d) $-(CH_2)_n$ -苯基;

[0073] p是1或2;

[0074] n是1或2;

- [0075] R^5 是卤素、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^8 、 $-CO_2H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- R^8 、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ ；
- [0076] R^6 是 $-H$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、4-7元杂环基或 $-C_{2-3}$ 烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基可以任选地被1、2或3个氟取代；
- [0077] R^7 是 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、卤素、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(R^{11})OR^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- R^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^9 或 $-O$ -哌啶基；
- [0078] R^8 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ ；
- [0079] R^9 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ ；
- [0080] R^{10} 是 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基；
- [0081] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基 $NR^{13}R^{14}$ ；或 R^{11} 和 R^{12} 可以与它们所连接的氮结合在一起形成任选地被1或2个独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 和 F 的取代基取代的4-7元杂环基；和
- [0082] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-C(O)CH_3$ 。
- [0083] 在一个实施方案中，提供了式(I)的化合物及其盐，其中：
- [0084] R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基或环丙基；
- [0085] R^2 是 $-C_{0-3}$ 烷基- C_{3-7} 环烷基，其中所述环烷基是未取代的或被1、2或3个 R^5 基团取代，所述 R^5 基团可以是相同的或不同的；
- [0086] R^3 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、环丙基或 $-(CH_2)_pOR^{10}$ ；
- [0087] R^4 是a) 苯基(其可以是未取代的或被1、2或3个 R^7 基团取代，所述 R^7 基团可以是相同的或不同的)；b) 5或6元杂芳基(其可以是未取代的或被 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或卤素取代)；c) 9-11元杂芳基(其可以是未取代的或被1、2或3个基团取代，所述基团可以是相同的或不同的，选自 $-C_{1-3}$ 烷基 R^8 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-3}$ 烷基- R^8 、卤素、氧代、 $-O-CF_3$ 和 $-CN$)；或d) $-(CH_2)_n$ -苯基；
- [0088] p 是1或2；
- [0089] n 是1或2；
- [0090] R^5 是卤素、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^8 、 $-CO_2H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- R^8 、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ ；
- [0091] R^6 是 $-H$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、4-7元杂环基或 $-C_{2-3}$ 烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基可以任选地被1、2或3个氟取代；
- [0092] R^7 是 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、卤素、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(R^{11})OR^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- R^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^9 或 $-O$ -哌啶基；
- [0093] R^8 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ ；
- [0094] R^9 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ ；
- [0095] R^{10} 是 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基；和
- [0096] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 $-H$ 和 $-C_{1-3}$ 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 可以与它们所连接的氮结合在一起形成任选地被1或2个独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 和 F 的取代基取代的4-7元杂环基。
- [0097] 在一个实施方案中，提供了式(Ia)的化合物：

[0098]



[0099] 及其盐；

[0100] 其中：

[0101] R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基或环丙基；[0102] R^2 是 $-C_{0-3}$ 烷基- C_{3-7} 环烷基，其中所述环烷基是未取代的或被1、2或3个 R^5 基团取代，所述 R^5 基团可以是相同的或不同的；[0103] R^3 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基或环丙基；[0104] R^4 是 a) 苯基 (其可以是未取代的或被1或2个 R^7 基团取代，所述 R^7 基团可以是相同的或不同的)；或 b) 5或6元杂芳基 (其可以是未取代的或被甲基或甲氧基取代)；或 c) 9-11元杂芳基 (其可以是未取代的或被1、2或3个基团取代，所述基团可以是相同的或不同的，选自甲基、氟和氧代)；或 d) $-(CH_2)_n$ -苯基；[0105] p 是1或2；[0106] n 是1或2；[0107] R^5 是卤素、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^8 、 $-CO_2H$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- R^8 、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ ；[0108] R^6 是 $-H$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ ；[0109] R^7 是 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- R^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^9 或 $-O$ -哌啶基；[0110] R^8 是 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-OCH_3$ ；[0111] R^9 是 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或吗啉基；和[0112] R^{10} 是 $-H$ 、甲基或乙基。[0113] 在一个实施方案中， R^1 是甲基、乙基或环丙基。[0114] 在一个实施方案中， R^1 是甲基。[0115] 在一个实施方案中， R^2 是 H 。[0116] 在一个实施方案中， R^2 是环丙基、环丁基、环己基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环己基或螺[3.3]庚基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基和环己基可以是未取代的或被1或2个 R^5 基团取代，所述 R^5 基团可以是相同的或不同的。[0117] 在一个实施方案中， R^2 是环丙基、环丁基、3-氟环丁基、3-苯基环丁基、6-氨基螺[3,3]庚基、2-环丙基乙基、(反式)-2-甲基环丙基、(反式)-4-羟基环己基、2-羟基甲基环丙基、2-甲氧基环丙基、1-氰基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(叔)-丁氧基羰基氨基环丁基、(1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基、(1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基、(反式)-2-乙基环丙基、(1S,2S)-2-羟基甲基环丙基、(1R,2R)-2-羟基甲基环丙基、(1S,2S)-2-乙基环丙基、(1R,2R)-2-乙基环丙基、(1R,2R)-2-甲基环丙基、2-乙氧基环丙基、(顺式)-4-羟基环己基、(1S*,2S*)-2-甲氧基环丙基、(反式)-2-乙氧基环丙基、(顺式)-2-甲基环丙基、(反式)-2-羟基甲

基环丙基、(反式)-2-乙氧基环丙基、(1R*,2R*)-2-甲基环丙基、(1R,2R)-2-羟基甲基环丙基、(1S,2S)-2-甲基环丙基、(1S*,2S*)-2-羟基甲基环丁基甲基、(顺式)-3-羟基环丁基、6-(叔)-丁氧基羰基氨基螺[3.3]庚基、2-苯基环丁基、(顺式)-3-羟基羰基环丁基、1-异丁基环丙基、3-甲氧基-2,2-二甲基环丁基、3-乙氧基环丁基、3-甲基环丁基、3-乙氧基-2-甲氧基环丁基、1-丙基环丁基、(1S,3R)-3-羟基环戊基、(反式)-2-羟基环己基、(顺式)-2-羟基环己基、2,2-二氟环丙基、2-羟基环戊基、(反式)-2-甲氧基环丙基、2-羟基环己基、(1R,2S)-2-羟基环戊基甲基、(顺式)-2-羟基环戊基甲基、(反式)-3-羟基环戊基甲基、(顺式)-3-羟基环戊基甲基、(反式)-4-羟基环己基甲基、(顺式)-4-羟基环己基甲基、(1R*,2R*)-2-甲基环丙基、(1R,3S)-3-羟基环己基甲基、(1R,2R)-2-羟基环丁基、(1S*,3S*)-3-羟基环己基、(1R*,3R*)-3-羟基环己基、(1S*,3R*)-3-羟基环己基、(1R,3S)-3-羟基环己基、2,2-二甲基环丙基、(1S*,2S*)-2-甲基环丙基、(反式)-2-甲氧基环丁基、(1R*)-2,2-二甲基环丙基或(1S*)-2,2-二甲基环丙基。

[0118] 在一个实施方案中, R^2 是环丙基。

[0119] 在一个实施方案中, R^2 是(1S, 2S)-2-甲基环丙基。

[0120] 在一个实施方案中, R^3 是-H、-C₁₋₄烷基或环丙基。

[0121] 在一个实施方案中, R^3 是H、甲基、乙基或环丙基。

[0122] 在一个实施方案中, R^3 是H。

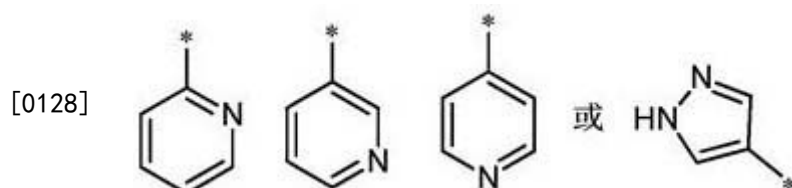
[0123] 在一个实施方案中, R^4 是a) 苯基(其可以是未取代的或被1或2个 R^7 基团取代,所述 R^7 基团可以是相同的或不同的);b) 5或6元杂芳基(其可以是未取代的或被甲基取代)或c) 9-11元杂芳基(其可以是未取代的或被甲基取代)。

[0124] 在一个实施方案中, R^4 是苯基,其是未取代的或被1或2个 R^7 基团取代,所述 R^7 基团可以是相同的或不同的。

[0125] 在一个实施方案中, R^4 是苯基、3-甲基氨基苯基、3-二甲基氨基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲基苯基、2-氟-3-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-羟基甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-羟基苯基、3-(2-羟基乙氧基)苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-氟苯基、3-(吗啉代)苯基、3-氯苯基、3-乙酰基苯基、2-甲基苯基、3-2-(二甲基氨基乙氧基)苯基、2-氟-3-甲基苯基、3-(1-羟基乙基)苯基、3-羟基苯基、2,5-二甲基苯基、4-甲氧基羰基苯基、3-氰基苯基、3-(吗啉代甲基)苯基、3-(二甲基氨基甲基)苯基、4-羟基甲基、2-甲基苯基、2-氟-5-甲基、4-氟-3-甲氧基苯基、(R*)-3-(1-羟基乙基)苯基或(S*)-3-(1-羟基乙基)苯基。

[0126] 在一个实施方案中, R^4 是5或6元杂芳基,其是未取代的或被甲基或甲氧基取代。

[0127] 在一个实施方案中, R^4 是:

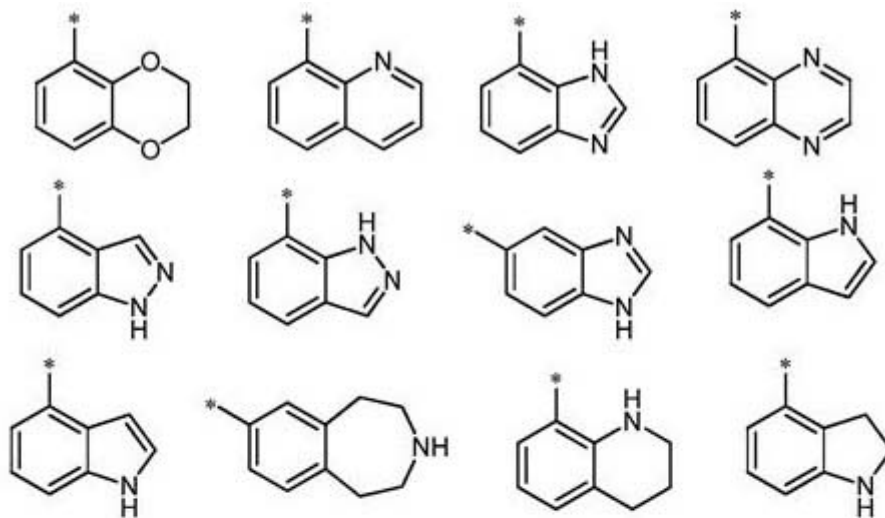


[0129] 其中*指示与烷基残基的连接点,并且其中 R^4 可以是未取代的或被甲基或甲氧基取代。

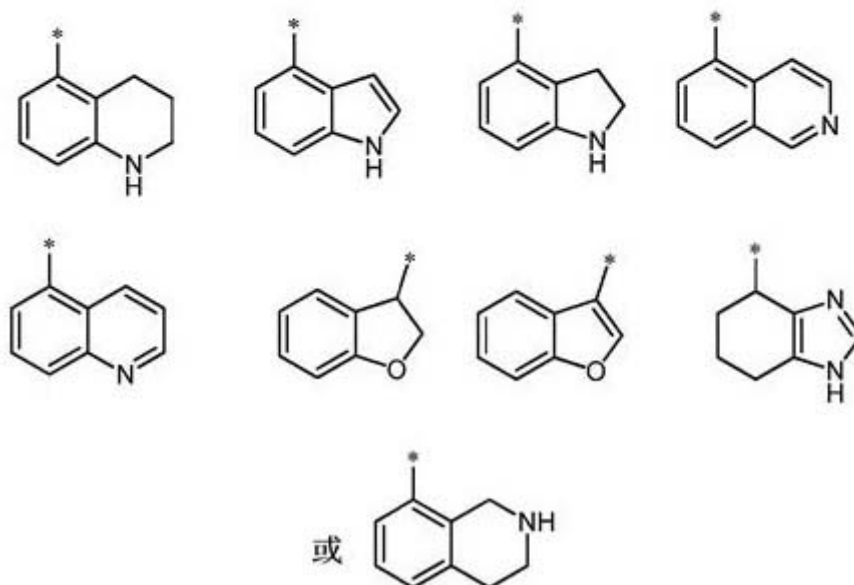
[0130] 在一个实施方案中, R⁴是6-甲氧基吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、1-甲基-1H吡啶-4-基或6-甲基吡啶-2-基。

[0131] 在一个实施方案中, R⁴是9-11元杂芳基, 其是未取代的或被甲基取代。

[0132] 在一个实施方案中, R^4 是:



[0133]



或

[0134] 其中*指示与烷基残基的连接点,并且其中R⁴可以是未取代的或被甲基取代。

[0135] 在一个实施方案中, R⁴是(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基、喹啉-8-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基、喹喔啉-5-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-7-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯(ezepin)-7-基、1,2,3,4-四氢喹啉-8-基、1H-吡啶-4-基、吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、苯并呋喃-4-基、异喹啉-5-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基、1,2,3,4-四氢喹啉-5-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并呋喃-3-基或2,3-二氢苯并呋喃-3-基。

[0136] 在一个实施方案中, R⁴是苯基、3-甲氧基苯基、3-羟基乙氧基苯基或吡啶-4-基。

在另一个实施方案中, R^4 是苯基。在另一个实施方案中, R^4 是3-羟基乙氧基苯基。

[0137] 在一个实施方案中, R^5 是卤素、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ 。在另一个实施方案中, R^5 是-F、苯基、甲基、乙基、正丙基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 。在另一个实施方案中, R^5 是甲基。

[0138] 在一个实施方案中, R^7 是 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2$ -吗啉基、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 或 $-CH(CH_3)OH$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2$ -吗啉基、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH(CH_3)OH$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-CH(CH_3)OH$ 。

[0139] 应该理解的是, 本发明涵盖了上述取代基的所有组合。

[0140] 本发明的化合物包括实施例1-268的化合物及其盐。

[0141] 在另一个实施方案中, 提供了实施例269-341的化合物及其盐。

[0142] 在又一个实施方案中, 提供了实施例1-341的化合物及其盐。

[0143] 在一个实施方案中, 式(I)的化合物是

[0144] 1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0145] 1-苄基-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0146] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0147] 外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0148] N5-环丁基-1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0149] N5-环丁基-N3-甲基-1-(3-(甲基氨基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0150] N5-环丁基-1-(3-(二甲基氨基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0151] 1-苄基-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0152] N5-环丁基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0153] N5-环丁基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0154] N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0155] N5-环丁基-1-(2,3-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0156] N5-环丁基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0157] N5-环丁基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0158] N5-环丁基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0159] N5-环丁基-1-(3-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

胺;

[0160] N5-环丁基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0161] N5-环丁基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0162] 1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(3-苯基环丁基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0163] N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-苄基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0164] (+/-)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0165] 1-苄基-N5-环丁基-N3-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0166] 1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0167] 1-苄基-N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0168] 3-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0169] N5-环丁基-1-(3-(羟基甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0170] N5-环丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0171] N5-环丁基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0172] N5-环丁基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0173] 1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0174] (R)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0175] N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0176] (+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0177] (+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0178] 1-苄基-N5-((反式)-4-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0179] (+/-)-1-苄基-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0180] (+/-)-1-苄基-N5-(2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0181] N5-环丙基-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0182] (+/-)-1-苄基-N5-(1-氰基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

胺；

[0183] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

胺；

[0184] (S*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0185] (3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯；

[0186] N5-环丙基-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0187] N5-环丙基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0188] N5-环丙基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0189] N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0190] 1-苄基-N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0191] 1-苄基-N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0192] (+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0193] N5-环丙基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0194] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0195] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0196] 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0197] N5-环丙基-N3-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0198] N5-环丙基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0199] N5-环丙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0200] N5-环丙基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0201] N5-环丙基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0202] 1-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0203] N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0204] 1-苄基-N5-((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0205] 1-苄基-N5-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,

5-二甲酰胺;

[0206] (+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0207] 5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0208] (+/-)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0209] 1-苄基-N5-((1R,2R)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0210] 1-苄基-N5-((1S,2S)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0211] 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0212] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0213] 1-(3-氯苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0214] 外消旋-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0215] N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0216] N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0217] N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0218] N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0219] N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0220] (R)-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0221] (R)-N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0222] N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0223] N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0224] N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0225] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0226] 1-苄基-N5-(2-((顺式)-4-羟基环己基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0227] 1-苄基-N5-(2-((反式)-4-羟基环己基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0228] (+/-)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0229] 1-(2-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0230] 1-(4-氟苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0231] N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0232] 外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0233] N5-(3-氟环丁基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0234] N5-(2-环丙基乙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0235] 外消旋-N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0236] 外消旋-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0237] N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0238] 外消旋-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0239] 1-(3-乙酰基苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0240] 外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0241] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0242] N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0243] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0244] (+/-)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0245] 1-苄基-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0246] 1-苄基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0247] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-(2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0248] N5-环丙基-1-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0249] N5-(((+/-)-反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0250] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0251] N5-(3-氟环丁基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0252] N5-(2-环丙基乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0253] 外消旋-N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0254] 外消旋-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0255] N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0256] 外消旋-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0257] (R*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0258] N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0259] N5-(2-环丙基乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0260] N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0261] 1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0262] N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0263] 1-(4-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0264] 1-(4-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0265] 1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-

3,5-二甲酰胺;

[0266] 1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0267] N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0268] N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0269] N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0270] N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0271] N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0272] N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0273] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0274] 1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0275] (+/-)-N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0276] 1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0277] 1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0278] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0279] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0280] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0281] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0282] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0283] (+/-)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0284] (+/-)-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0285] N5-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0286] N5-环丙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0287] N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0288] N5-环丙基-N3-甲基-1-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0289] 1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0290] N5-环丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0291] 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0292] (+/-)-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0293] 1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0294] N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((S*)-1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0295] (+/-)-1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0296] 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0297] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0298] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0299] 1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0300] N5-环丙基-1-(环丙基(苯基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0301] 1-苄基-N5-(环丁基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0302] N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0303] N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0304] N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0305] N5-环丁基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0306] N5-环丁基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0307] N5-环丁基-1-(2,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0308] 1-苄基-N5-((顺式)-3-羟基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0309] 1-苄基-N5-(3,3-二氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0310] (6-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁基(tert-cutyl)酯;
- [0311] 1-苄基(cenzy1)-N3-甲基-2-氧代-N5-(2-苯基环丁基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0312] (顺式)-3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丁烷甲酸;
- [0313] N5-环丁基-1-(异喹啉-5-基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0314] (S)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0315] 1-苄基-N5-环丁基-N3-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0316] 1-苄基-N5-(1-异丁基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0317] 1-苄基-N5-(3-甲氧基-2,2-二甲基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0318] 1-苄基-N5-(3-乙氧基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0319] 1-苄基-N3-甲基-N5-(3-甲基环丁基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0320] 1-苄基-N5-(3-乙氧基-2-甲氧基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0321] 1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(1-丙基环丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0322] (S)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0323] 4-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;
- [0324] 1-苄基-N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0325] N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0326] 1-苄基-N5-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0327] 1-(3-氰基苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0328] (+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0329] (+/-)-1-苄基-N5-((顺式)-2-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0330] N5-环丙基-N3-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0331] (R*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0332] (+/-)-1-苄基-N5-(2-羟基环戊基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0333] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(3-苯基丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0334] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-苯乙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0335] N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0336] (+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0337] (+/-)-1-(2-氟苄基)-N5-((反式)-2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0338] 1-苄基-N5-((2-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0339] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0340] (+/-)-1-苄基-N5-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0341] (+/-)-1-苄基-N5-(((顺式)-2-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0342] (+/-)-1-苄基-N5-(((反式)-3-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0343] (+/-)-1-苄基-N5-(((顺式)-3-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0344] 1-苄基-N5-(((反式)-4-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0345] 1-苄基-N5-(((顺式)-4-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0346] 4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;
- [0347] N5-环丙基-1-(3-((二甲基氨基)甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0348] 1-(2-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0349] (R)-N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0350] (+/-)-1-苄基-N5-(((1R,3S)-3-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0351] N5-环丙基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二

甲酰胺；

[0352] (+/-)-N5-((顺式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0353] 1-苄基-N5-((1R,2R)-2-羟基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0354] N5-环丙基-1-(4-(羟基甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0355] (S*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0356] (S*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0357] (R*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0358] 1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0359] (+/-)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0360] 1-苄基-N5-((1S*,3S*)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0361] 1-苄基-N5-((1R*,3R*)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0362] 1-苄基-N5-((1S*,3R*)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0363] 1-苄基-N5-((1R,3S)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0364] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0365] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0366] (+/-)-N5-((顺式)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0367] (+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0368] 1-苄基-N5-(2,2-二甲基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0369] 1-(2-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0370] 1-(2-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

- [0371] N5-环丙基-1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0372] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0373] 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0374] 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0375] N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0376] N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0377] N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0378] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1R*,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0379] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0380] 1-(3-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0381] 1-(3-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0382] (+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0383] N5-环丙基-1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0384] 1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0385] 1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0386] 1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0387] (+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-甲氧基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0388] N5-环丙基-1-(2-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0389] N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0390] N5-环丙基-1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0391] (+/-)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0392] (R*)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0393] (S*)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0394] N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0395] N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0396] N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0397] N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0398] N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0399] N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0400] N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0401] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0402] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0403] N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0404] N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0405] N5-环丙基-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0406] (+/-)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0407] 1-(苯并呋喃-3-基甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0408] (+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0409] (R*)-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0410] (S*)-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,

5-二甲酰胺;

[0411] N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((S*)-1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;或

[0412] N5-环丙基-1-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0413] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0414] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0415] 1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0416] N⁵-环丙基-N³-甲基-1-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0417] 1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0418] N⁵-环丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0419] N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(喹啉-7-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0420] 1-((S*)-1-(3-甲氧基苄基)乙基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0421] 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0422] 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0423] N⁵-((1R*,2R*)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0424] N⁵-((1S*,2S*)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0425] N⁵-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0426] N⁵-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0427] N⁵-(2-((反式)-4-氨基环己基)乙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0428] N⁵-(2-((顺式)-4-氨基环己基)乙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0429] 1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0430] (±)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡

啉-3,5-二甲酰胺;

[0431] N^5 -环丙基-1-(3-(2-羟基乙基)苄基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0432] (+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啉-3-甲酰氨基)环丙基)乙酸叔丁酯;

[0433] N^5 -环丙基- N^3 -甲基-1-(3-(2-吗啉代乙基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0434] 3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苯甲酸;

[0435] 1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)甲基)- N^5 -环丙基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0436] N^5 -环丙基-1-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)苄基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0437] 1-(吡啶-4-基甲基)- N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0438] 1-苄基- N^5 -((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0439] (+/-)- N^5 -((反式)-2-乙基环丙基)-1-(吡啶-4-基甲基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0440] 1-(3-(2-羟基乙基)苄基)- N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0441] 1-苄基- N^5 -((1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0442] N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0443] (+/-)-1-苄基- N^5 -((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0444] N^5 -环丙基-1-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0445] N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-(3-(2-吗啉代乙基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0446] 1-苄基- N^5 -((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0447] 1-苄基- N^5 -((1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0448] 1-(3-羟基苄基)- N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

[0449] 1-苄基- N^5 -((1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺;

- [0450] 1-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0451] 1-(3-((S)-2-羟基丙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0452] N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-(3-(2-吗啉代乙氧基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0453] 1-(3-((R)-2-羟基丙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0454] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0455] 1-苄基-N⁵-((1S*,2R*)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0456] 1-苄基-N⁵-((1R*,2S*)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0457] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0458] (+/-)-N³-乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0459] (+/-)-N³-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0460] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-((2-氨基乙基)(甲基)氨基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0461] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(反式-3-羟基环丁基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0462] N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0463] (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-((2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0464] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-((1R*,2R*)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0465] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-((1S*,2S*)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0466] (+/-)-1-苄基-N³-甲基-N⁵-((反式)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0467] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0468] (R*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0469] (S*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0470] (S*)-N⁵-环丙基-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0471] N⁵-环丙基-N³-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0472] 1-((R*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0473] (+/-)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0474] 1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0475] 1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0476] N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0477] N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0478] 1-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0479] N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-((4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0480] 1-苄基-N⁵-((1R,2S)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0481] 1-(3,5-二甲氧基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0482] 4-((3-(甲基氨基甲酰基)-5-(((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0483] 4-((3-(甲基氨基甲酰基)-5-(((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸;

[0484] 1-(4-(2-氨基乙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;和

[0485] 1-苄基-N⁵-((反式)-3-羟基环丁基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。

[0486] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是:

[0487] 1-苄基-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0488] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0489] N⁵-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0490] N⁵-环丙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

胺;或

[0491] 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0492] 或其盐。

[0493] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是:

[0494] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

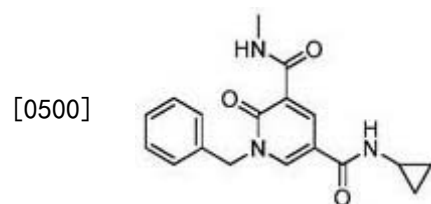
[0495] 1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;或

[0496] 1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0497] 或其盐。

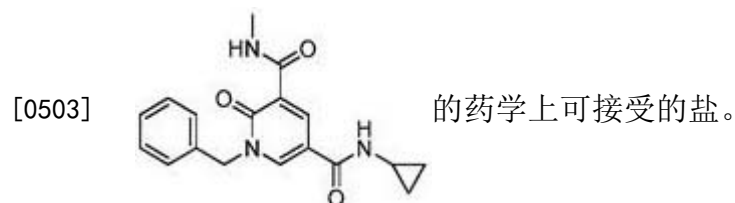
[0498] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。

[0499] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是

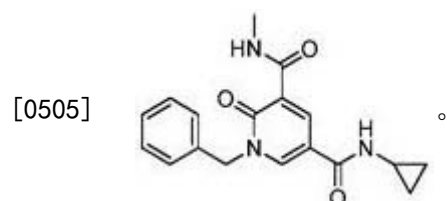


[0501] 或其盐。

[0502] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

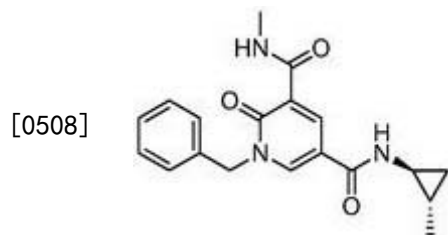


[0504] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是



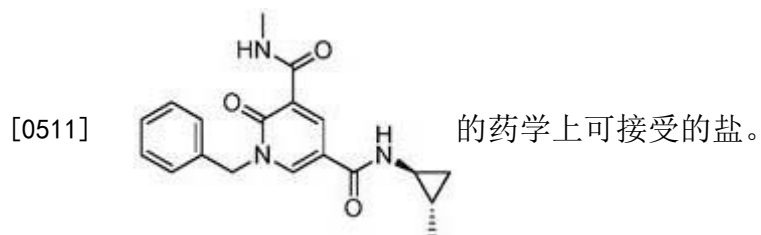
[0506] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是1-苄基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是1-苄基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是1-苄基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。

[0507] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是

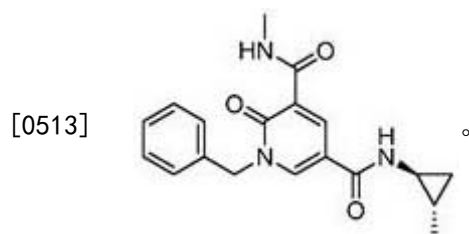


[0509] 或其盐。

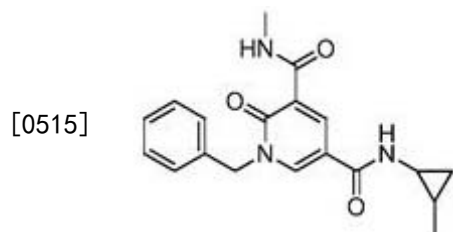
[0510] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是



[0512] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

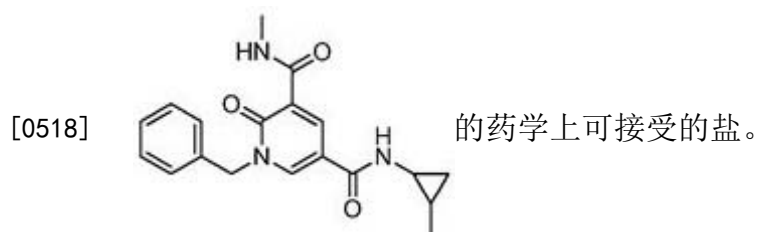


[0514] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是



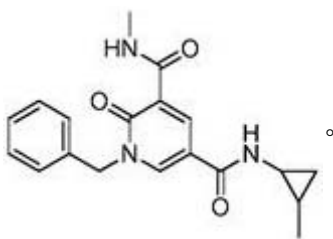
[0516] 或其盐。

[0517] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是



[0519] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

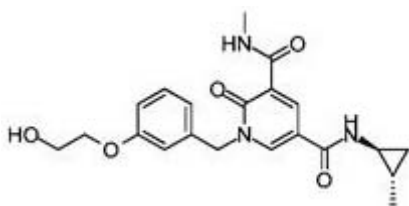
[0520]



[0521] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。

[0522] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是

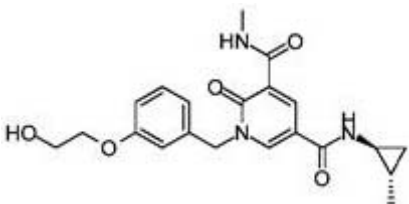
[0523]



[0524] 或其盐。

[0525] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

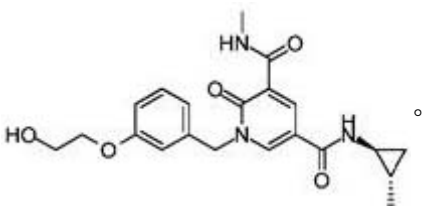
[0526]



的药学上可接受的盐。

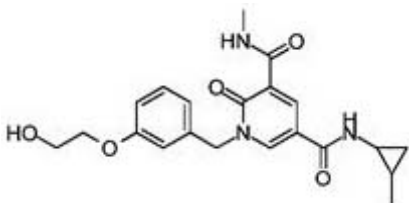
[0527] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

[0528]



[0529] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是

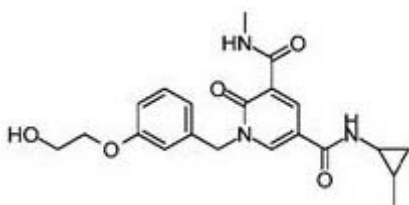
[0530]



[0531] 或其盐。

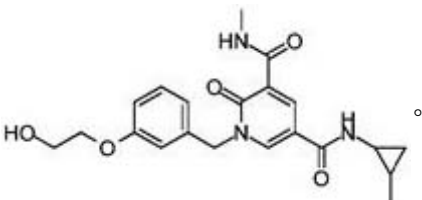
[0532] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

[0533]



[0534] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物是

[0535]



[0536] 在本发明的第二个方面中,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0537] 在本发明的第三个方面中,提供了用于治疗,特别是治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0538] 在本发明的第四个方面中,提供了在需要其的对象中治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0539] 在本发明的第五个方面中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的药物中的用途。

[0540] 用途的描述

[0541] 式(I)的化合物及其盐是溴结构域抑制剂,且因而被认为在溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的治疗中具有潜在效用。

[0542] 据信溴结构域抑制剂可用于治疗多种与全身或组织炎症、对感染或缺氧的炎性反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化有关的疾病或病症,并可用于预防和治疗病毒感染。

[0543] 溴结构域抑制剂可用于治疗多种急性或慢性自身免疫性和/或炎症性病症诸如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、急性痛风、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、炎性肠病(克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮炎(包括特应性皮炎)、秃头症、白癜风、大疱性皮肤病、肾炎、血管炎、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、欧文-加斯综合征(Irvine-Gass syndrome; 白内障后和手术后)、色素性视网膜炎、扁平部睫状体炎、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、视网膜前膜、囊性黄斑水肿、旁中心凹毛细血管扩张(parafoveal telangiectasis)、牵引性黄斑病、玻璃体黄斑牵引综合征、视网膜脱落、视神经视网膜炎、特发性黄斑水肿、视网膜炎、干眼症(干燥性角膜结膜炎)、春季角膜结膜炎、特应性角膜结膜炎、葡萄膜炎(诸如前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、后葡萄膜炎、葡萄膜炎相关的黄斑水肿)、巩膜炎、糖尿病性视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、年龄相关性黄斑营养不良、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、下垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、II型糖尿病、巨细胞动脉炎、肾炎(包括狼疮肾炎)、涉及器官的血管炎(诸如肾小球性肾炎)、血管炎(包括巨细胞动脉炎)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's

granulomatosis)、结节性多动脉炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安氏动脉炎(Takayasu's Arteritis)、坏疽性脓皮病、涉及器官的血管炎和急性移植器官排斥。

[0544] 在一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症是通过APO-A1的调节介导的脂类代谢的障碍,诸如高胆固醇血症、动脉粥样硬化或阿尔茨海默氏病。

[0545] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症是呼吸障碍诸如哮喘或慢性阻塞性气道疾病。

[0546] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症是全身性炎症性障碍诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化或炎性肠病(克罗恩氏病或溃疡性结肠炎)。

[0547] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症是多发性硬化。

[0548] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症是I型糖尿病。

[0549] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症是类风湿性关节炎。

[0550] 溴结构域抑制剂可用于治疗抑郁症。

[0551] 溴结构域抑制剂可用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎症反应的疾病或病症,诸如败血症、急性败血症、脓毒症综合征、感染性休克、内毒素血症、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征、毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、暴发型肝炎、烧伤、急性胰腺炎、手术后综合征、肉状瘤病、赫克斯海默反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾和与病毒感染(诸如流感、带状疱疹、单纯疱疹和冠状病毒)相关的SIRS。在一个实施方案中,涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎症反应的疾病或病症是急性败血症。

[0552] 溴结构域抑制剂可用于治疗与缺血再灌注损伤相关的病症,诸如心肌梗塞、脑血管缺血(中风)、急性冠状动脉综合征、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心肺转流术(cardio-pulmonary bypass procedures)、肺、肾、肝、胃肠或四肢栓塞。

[0553] 溴结构域抑制剂可用于治疗心血管疾病诸如冠状动脉疾病(例如,咽峡炎或心肌梗塞)、脑血管缺血(中风)、高血压性心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤或外周动脉疾病。

[0554] 溴结构域抑制剂可用于治疗纤维化病症,诸如特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病(包括硬斑病)或心脏纤维化。

[0555] 溴结构域抑制剂可用于治疗病毒感染,诸如单纯疱疹感染和再活化、唇疱疹、带状疱疹(herpes zoster)感染和再活化、水痘、带状疱疹(shingles)、人类乳头状瘤病毒(HPV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、宫颈肿瘤、腺病毒感染(包括急性呼吸疾病)、痘病毒感染诸如牛痘或天花或非洲猪瘟病毒。在一个实施方案中,病毒感染是皮肤或宫颈上皮的HPV感染。在另一个实施方案中,病毒感染是潜伏HIV感染。

[0556] 溴结构域抑制剂可用于治疗多种骨障碍诸如骨质疏松症、骨质减少、骨关节炎和强直性脊柱炎。

[0557] 溴结构域抑制剂可用于治疗癌症,包括血液学癌症(诸如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤)、上皮癌(包括肺癌、乳腺癌或结肠癌)、中线癌或间叶性肿瘤、肝、肾或神经学肿瘤。

[0558] 溴结构域抑制剂可用于治疗一种或多种选自以下的癌症：脑癌(神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病(Cowden disease)、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、炎性乳腺癌、结肠直肠癌、肾母细胞瘤(Wilm's tumor)、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、混合谱系白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、泌尿道上皮癌、外阴癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口癌、GIST(胃肠道间质瘤)、NUT-中线癌和睾丸癌。

[0559] 在一个实施方案中，癌症为白血病，例如选自急性单核细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和混合谱系白血病(MLL)的白血病。在另一个实施方案中，癌症为NUT-中线癌。在另一个实施方案中，癌症为多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中，癌症为肺癌，诸如小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施方案中，癌症为成神经细胞瘤。在另一个实施方案中，癌症为伯基特氏淋巴瘤。在另一个实施方案中，癌症为子宫颈癌。在另一个实施方案中，癌症为食道癌。在另一个实施方案中，癌症为卵巢癌。在另一个实施方案中，癌症为乳腺癌。在另一个实施方案中，癌症为结肠直肠癌。

[0560] 溴结构域抑制剂可用于治疗与全身炎症反应综合征相关的疾病，例如败血症、烧伤、胰腺炎、严重创伤、出血和缺血。在该实施方案中，将在诊断点施用溴结构域抑制剂以降低SIRS、休克发作、多器官功能障碍综合征(其包括急性肺损伤、ARDS、急性肾、肝、心脏或胃肠道损伤的发作)的发生率和死亡率。在另一个实施方案中，溴结构域抑制剂将在与败血症、出血、广泛的组织损伤、SIRS或MODS(多器官功能障碍综合征)的高风险相关的手术或其它程序之前施用。在一个具体实施方案中，溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症是败血症、脓毒症综合征、感染性休克和内毒素血症。在另一个实施方案中，溴结构域抑制剂适用于治疗急性或慢性胰腺炎。在另一个实施方案中，溴结构域抑制剂适用于治疗烧伤。

[0561] 本发明因而提供了用于用在治疗中的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。式(I)的化合物或其药用盐可以用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。

[0562] 本发明因而提供了用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，提供了用于治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，提供了用于治疗类风湿性关节炎的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，提供了用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎性反应的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，提供了用于治疗与缺血-再灌注损伤有关的病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，提供了用于治疗心血管疾病的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，提供了用于治疗纤维化病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，提供了

用于治疗病毒感染的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗骨障碍的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗与全身性炎症反应综合征有关的疾病的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0563] 还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症。在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗类风湿性关节炎。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎性反应的疾病或病症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗与缺血-再灌注损伤有关的病症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗心血管疾病。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗纤维化病症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗病毒感染。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗癌症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗与全身性炎症反应综合征有关的疾病。

[0564] 还提供了在有此需要的对象中治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎性反应的疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗与缺血-再灌注损伤有关的病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗心血管疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗纤维化病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗病毒感染的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗与全身性炎症反应综合征有关的疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0565] 适当地,有此需要的对象是哺乳动物,特别是人。

[0566] 本发明还提供了用于抑制溴结构域的方法,所述方法包括使溴结构域与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0567] 如本文所用,对特定疾病或病症的“治疗”的提及包括防止或预防这样的疾病或病症。

[0568] 药物组合物/施用途径/剂量

[0569] 组合物

[0570] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以作为原料化学品施用,尽管其用于治疗是可能的,但通常将活性成分作为药物组合物呈现。在施用给患者之前,通常、但不一定将式(I)的化合物及其药学上可接受的盐配制成药物组合物。因此,在另一个方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。式(I)的化合物和药学上可接受的盐是如上所述。所述赋形剂就与组合物的其它成分相容且对其接受者无害而言必须是可接受的。根据本发明的另一个方面,还提供了一种制备药物组合物的方法,其包括:使式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合。所述药物组合物可用于治疗本文所述的任何病症。

[0571] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗或预防溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0572] 由于式(I)的化合物旨在用于药物组合物中,容易理解,它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少85%纯,尤其是至少98%纯(按重量计算的重量%)。

[0573] 药物组合物可以以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂量形式呈现。优选的单位剂量组合物是含有活性成分的日剂量或亚剂量或其适当的部分的那些。因此,这样的单位剂量可以每天多于一次地施用。优选的单位剂量组合物为含有本文如上所述的日剂量或亚剂量(用于一天施用多于一次)、或其适当部分的活性成分的那些。

[0574] 药物组合物可适于通过任何适当的途径,例如通过口服(包括含服或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括含服、舌下或透皮)、眼部(包括局部、眼内、结膜下、巩膜上、眼球筋膜囊下(sub-Tenon))、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)途径施用。这样的组合物可以通过药学领域已知的任何方法,例如通过使活性成分与一种或多种载体或赋形剂混合制备。

[0575] 可以以散装原料药形式(in bulk form)制备和包装本发明的药物组合物,其中可以提取安全和有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,然后将其以例如粉剂或糖浆剂施用给患者。可替换地,可以以单位剂型制备和包装本发明的药物组合物,其中各个物理上离散的单位含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。当以单位剂型制备时,本发明的药物组合物通常可以含有,例如,从0.25mg至1g、或从0.5mg至500mg、或从1mg至100mg式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0576] 本发明的药物组合物通常含有一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0577] 通常将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂配制成适合通过期望的施用途径施用给患者的剂型。例如,剂型包括适合于以下施用途径的那些剂型:(1)口服施用,例如片剂、胶囊剂、囊片、丸剂、糖锭、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、药囊剂和扁囊剂;(2)胃肠外施用,例如无菌溶液、混悬液和用于重构的粉

剂；(3) 透皮施用，例如透皮贴剂；(4) 直肠施用，例如栓剂；(5) 吸入，例如气雾剂、溶液剂和干粉剂；和(6) 局部施用，例如乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0578] 合适的药学上可接受的赋形剂将根据所选择的特定剂型而变化。另外，可以为了特定功能选择合适的药学上可接受的赋形剂，它们可以在组合物中起作用。例如，可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们能够促进均一剂型的生产。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们能够促进稳定剂型的生产。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们在施用给对象后能够促进一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐从身体的一个器官或部分携带或转运到身体的另一个器官或部分。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们能够增强对象顺应性。

[0579] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、气味遮蔽剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。专业技术人员会明白，某些药学上可接受的赋形剂可以提供超过一种功能，并可以起替代功能，这取决于多少赋形剂存在于制剂中和哪些其它赋形剂存在于制剂中。

[0580] 专业技术人员拥有本领域的知识和技能，以使它们能够选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。另外，专业技术人员可得到描述药学上可接受的赋形剂并可以用于选择合适的药学上可接受的赋形剂的多种资源。例子包括：*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited), 和 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0581] 使用本领域技术人员已知的技术和方法，制备本发明的药物组合物。在 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company) 中描述了一些本领域中常用的方法。

[0582] 因此，在另一个方面，本发明涉及制备包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的方法，该方法包括混合诸成分。通过例如在环境温度和大气压下混合，可以制备包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0583] 在一个实施方案中，所述药物组合物适合用于胃肠外施用，特别是静脉内施用。

[0584] 在一个实施方案中，所述药物组合物适合用于口服施用。

[0585] 在一个实施方案中，所述药物组合物适合用于局部施用。

[0586] 适合于胃肠外施用的药物组合物包括水性的和非水性的无菌注射溶液(其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述组合物与预期接受者的血液等渗的溶质)和水性的和非水性的无菌混悬液(其可以包括助悬剂和增稠剂)。所述组合物可以呈现在单位剂量或多次剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中，并可以储存于冷冻干燥(低压冻干)条件中，仅需要在临用之前加入无菌液体载体，例如注射用水。可以从无菌的粉剂、颗粒剂和片剂制备即用型注射溶液和混悬液。

[0587] 适合于口服施用的药物组合物可以呈现为离散单元诸如胶囊剂或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬液;可食用的泡沫或搅打物(whip);或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0588] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用而言,可以将活性药物组分与口服的、无毒的药理学上可接受的惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。适合用于掺入片剂或胶囊中的粉末可以如下制备:将所述化合物减小至合适的细小尺寸(例如通过微粉化),并与类似地制备的药用载体(诸如可食用的碳水化合物,例如,淀粉或甘露醇)混合。调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂也可以存在。

[0589] 胶囊可以通过如上所述制备粉末混合物并填充形成的明胶壳来制备。在填充操作之前,可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,例如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。还可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改善胶囊摄入时药物的可利用性。

[0590] 此外,当期望或需要时,还可以将合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、香料、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如通过制备粉末混合物,造粒或重压,加入润滑剂和崩解剂并压制成片剂来配制片剂。通过将适当地粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合,并任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶解阻滞剂如石蜡,再吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。粉末混合物可以通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并强制通过筛网而造粒。作为造粒的替代方案,可以将粉末混合物运行通过压片机,并且结果是不完全形成的块破碎成颗粒。可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油的手段来润滑颗粒,以防止粘附到片剂成型模具上。然后将润滑的混合物压成片剂。式(I)的化合物及其药理学上可接受的盐也可以与自由流动的惰性载体组合并直接压制成片剂,而不经造粒或压块步骤。可以提供透明或不透明的保护性包衣,其由虫胶的密封包衣、糖或聚合物材料的包衣和蜡的抛光包衣组成。染料可以添加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0591] 口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以以剂量单位形式制备,使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中制备,而酏剂通过使用无毒的含醇媒介物制备。可以通过将化合物分散在无毒的媒介物中来配制混悬液。还可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、风味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人造甜味剂等。

[0592] 用于口服施用的组合物可以设计成提供改良的释放特性,以便维持或以其它方式控制治疗活性剂的释放。

[0593] 适当时,用于口服施用的剂量单位组合物可以微胶囊化。可以将组合物制备成延长或维持释放,例如通过将微粒材料涂覆或包埋在聚合物、蜡等中。

[0594] 对于适合和/或适于口服施用的组合物,式(I)的化合物或其药理学上可接受的盐可以呈减小了颗粒尺寸的形式例如通过微粉化得到。减小尺寸(例如微粉化)的化合物或盐的

优选颗粒尺寸由约0.5至约10微米的 D_{50} 值(例如使用激光衍射测量)限定。

[0595] 还可以以脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。脂质体可以由多种磷脂(诸如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱)形成。

[0596] 适于局部施用的药物组合物可以配制成软膏剂、乳膏剂、混悬液、乳液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、泡沫、喷雾剂、气雾剂或油。这样的药物组合物可以包括常规的添加剂,其包括但不限于防腐剂、辅助药物渗透的溶剂、共溶剂、润肤剂、推进剂、粘度调节剂(胶凝剂)、表面活性剂和载体。在一个实施方案中,提供了适于局部施用的药物组合物,其按组合物的重量计包含0.01 - 10%或0.01 - 1%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0597] 对于眼睛或其他外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,组合物优选作为局部软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂或泡沫剂施用。当配制成软膏剂时,活性成分可以与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。可替代地,活性成分可以用水包油乳膏剂基质或油包水基质配制在乳膏剂中。

[0598] 适合于局部施用至眼睛的药物组合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体(特别是水性溶剂)中。要施用于眼睛的组合物具有眼睛适合的pH和渗透压摩尔浓度。可以在本发明的组合物中包括一种或多种眼睛可接受的pH调节剂和/或缓冲剂,包括:酸例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、醋酸钠和乳酸钠;和缓冲剂例如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。可以以将组合物的pH维持在眼睛可接受的范围内所需的量,包括这样的酸、碱和缓冲剂。可以以足以使所述组合物的渗透压摩尔浓度达到眼睛可接受的范围内的量,在所述组合物中包括一种或多种眼睛可接受的盐。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐。

[0599] 眼递送装置可设计用来在多种限定的释放速率和维持剂量动力学和渗透性下控制释放一种或多种治疗剂。控释可如下获得:设计掺入不同选择和性质的可生物降解的/可生物侵蚀的聚合物(例如聚(乙烯-醋酸乙烯)(EVA)、超水解PVA)、羟烷基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚己内酯、聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、聚酸酐的聚合基质、聚合物分子量、聚合物结晶性、共聚物比、加工条件、表面光洁度、几何形状、赋形剂添加和增强药物扩散、侵蚀、溶出度和渗透性的聚合物包衣。

[0600] 用于眼递送的药物组合物还包括可原位胶凝的水性组合物。这样的组合物包含在与眼睛或泪液接触后有效促进胶凝的浓度的胶凝剂。合适的胶凝剂包括、但不限于热固性聚合物。本文使用的术语“可原位胶凝的”不仅包括在与眼睛或泪液接触后形成凝胶的低粘度液体,而且包括在施用到眼睛后表现出明显增加的粘度或凝胶刚度的更粘稠的液体(例如半流体和触变凝胶)。参见,例如,Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639,该文献通过引用并入本文中,用于教导眼药物递送所用的聚合物的例子。

[0601] 用于鼻或吸入施用的剂型可方便地配制成气雾剂、溶液、混悬液、凝胶或干粉。

[0602] 对于适合和/或适于吸入施用的组合物,优选的是,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐呈减小了颗粒尺寸的形式例如通过微粉化得到。减小尺寸(例如微粉化)的化合物或盐的优选颗粒尺寸由约0.5至约10微米的 D_{50} 值(例如使用激光衍射测量)限定。

[0603] 气雾剂制剂(例如用于吸入施用)可以包含活性物质在药学上可接受的水性或非

水性溶剂中的溶液或细混悬液。气雾剂制剂可以以单剂量或多剂量以无菌形式存在于密闭容器中,所述密闭容器可以采用药盒或再填充的形式用于与雾化装置或吸入器一起使用。可替换地,所述密闭容器可以是单元分配装置,诸如单剂量鼻吸入器或配备有计量阀的气雾剂分配器(计量剂量吸入器),其意图在所述容器的内容物已经耗尽后丢弃。

[0604] 在剂型包含气雾剂分配器的情况下,它优选地含有合适的加压推进剂,诸如压缩空气、二氧化碳或有机推进剂诸如氢氟烃(HFC)。合适的HFC推进剂包括1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷和1,1,1,2-四氟乙烷。气雾剂剂型也可采用泵喷雾器的形式。加压气雾剂可以含有活性化合物的溶液或混悬液。这可能需要掺入另外的赋形剂(例如共溶剂和/或表面活性剂)以改善混悬液制剂的分散特征和同质性。溶液制剂也可能需要添加共溶剂诸如乙醇。

[0605] 对于适合和/或适于吸入施用的药物组合物,所述药物组合物可为干粉可吸入组合物。这样的组合物可包含粉末基质诸如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露醇或淀粉、式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(优选以颗粒尺寸减小的形式,例如以微粉化形式)和任选的性能修饰剂诸如L-亮氨酸或另一种氨基酸和/或硬脂酸金属盐诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙。优选地,所述干粉可吸入组合物包含乳糖例如乳糖一水合物和式(I)的化合物或其盐的干粉掺合物。使用合适的装置诸如DISKUS®装置可以将这样的组合物施用给患者,所述装置由GlaxoSmithKline销售,其例如描述在GB 2242134 A中。

[0606] 可以将式(I)的化合物及其药学上可接受的盐配制成流体制剂用于从流体分配器递送,例如具有分配喷嘴或分配孔口的流体分配器,在向流体分配器的泵机构施加使用者应用的力后,穿过所述分配喷嘴或分配孔口分配计量剂量的流体制剂。通常给这样的流体分配器提供多计量剂量的流体制剂的储库,所述剂量在连续泵致动后可分配。可以将分配喷嘴或孔口构造成用于插进使用者的鼻孔中,用于将流体制剂喷雾分配进入鼻腔中。在WO-A-2005/044354中描述和解释了前述类型的流体分配器。

[0607] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量将取决于许多因素,包括例如患者的年龄和重量、需要治疗的准确病症及其严重程度、制剂的性质和施用途径,并将最终由主治医师或兽医决定。在药物组合物中,用于口服或胃肠外施用的每个剂量单位优选地含有0.01 mg至3000 mg、更优选地0.5 mg至1000 mg的以游离碱计算的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。用于鼻或吸入施用的每个剂量单位优选地含有0.001 mg至50 mg、更优选地0.01 mg至5 mg的以游离碱计算的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0608] 可以以日剂量(对于成年患者)施用药学上可接受的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,例如,以游离碱计算的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的0.01 mg至3000 mg/天、0.5 mg至1000 mg/天或100 mg至2500 mg/天的口服或胃肠外剂量,或0.001 mg至50 mg/天或0.01 mg至5 mg/天的鼻或吸入剂量。该量可以以每天单个剂量施用,或更常见地以每天多个(诸如2、3、4、5或6个)亚剂量施用,使得总每日剂量是相同的。其盐的有效量可以确定为式(I)的化合物本身的有效量的比例。

[0609] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以单独使用或与其它治疗剂联合使用。因此,根据本发明的联合治疗包括:施用至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并使用至少一种其它治疗活性剂。优选地,根据本发明的联合治疗包括:施用至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗活性剂。式(I)的化合物及其药学上可接受的盐以及其它治疗活性剂可以在单一药物组合物中一起施用或单独施用,且当单

独施用时,这可同时发生或以任何顺序依次发生。为了实现希望的组合治疗效果,将选择式(I)的化合物及其药学上可接受的盐以及其它治疗活性剂的量和施用的相对时机。因此,在另一个方面,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种其它治疗活性剂的组合产品。

[0610] 因此,在一个方面,根据本发明的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以与一种或多种其它治疗剂联合使用,或者包括一种或多种其它治疗剂,所述其它治疗剂例如选自抗生素、抗病毒剂、糖皮质激素、毒蕈碱拮抗剂、 β -2激动剂和维生素D3类似物。在另一个实施方案中,可以将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与适合用于治疗癌症的其它治疗剂联合使用。这样的其它治疗剂的例子描述在以下文献中:Cancer Principles and Practice of Oncology,V.T. Devita和S. Hellman (编者),第6版(2001),Lippincott Williams & Wilkins Publishers。本领域普通技术人员基于药物的特定特征和涉及的癌症能够辨别哪种药剂的组合产品将是有益的。要与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐联合使用的其它治疗剂包括、但不限于:抗微管剂(诸如二萜类化合物和长春花生物碱);铂配位络合物;烷化剂(诸如氮芥类、氧氮磷环类、烷基磺酸盐(alkylsulphonates)、亚硝基脲类和三氮烯类);抗生素剂(诸如蒽环类、放线菌素类和博来霉素类);拓扑异构酶II抑制剂(诸如表鬼臼毒素类);抗代谢药(诸如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物);拓扑异构酶I抑制剂(诸如喜树碱类;激素和激素类似物);信号转导途径抑制剂(诸如酪氨酸受体抑制剂);非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促细胞凋亡剂;表现遗传的或转录的调节剂(诸如组蛋白脱乙酰基酶抑制剂)和细胞周期信号传递抑制剂。

[0611] 应当理解,当式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与通常通过吸入、静脉内、口服或鼻内途径施用的其它治疗剂联合施用时,得到的药物组合物可以通过相同途径来施用。可替换地,所述组合物的各个组分可以通过不同途径施用。

[0612] 本发明的一个实施方案包括包含一种或两种其它治疗剂的组合产品。

[0613] 本领域技术人员将显而易见,在适当的情况下,可以以盐(例如作为碱金属盐或铵盐或作为酸加成盐)、或前药、或酯(例如低级烷基酯)、或溶剂合物(例如水合物)的形式使用其它治疗成分,以优化所述治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,例如溶解性。还应当清楚的是,在适当的情况下,所述治疗成分可以以光学纯的形式使用。

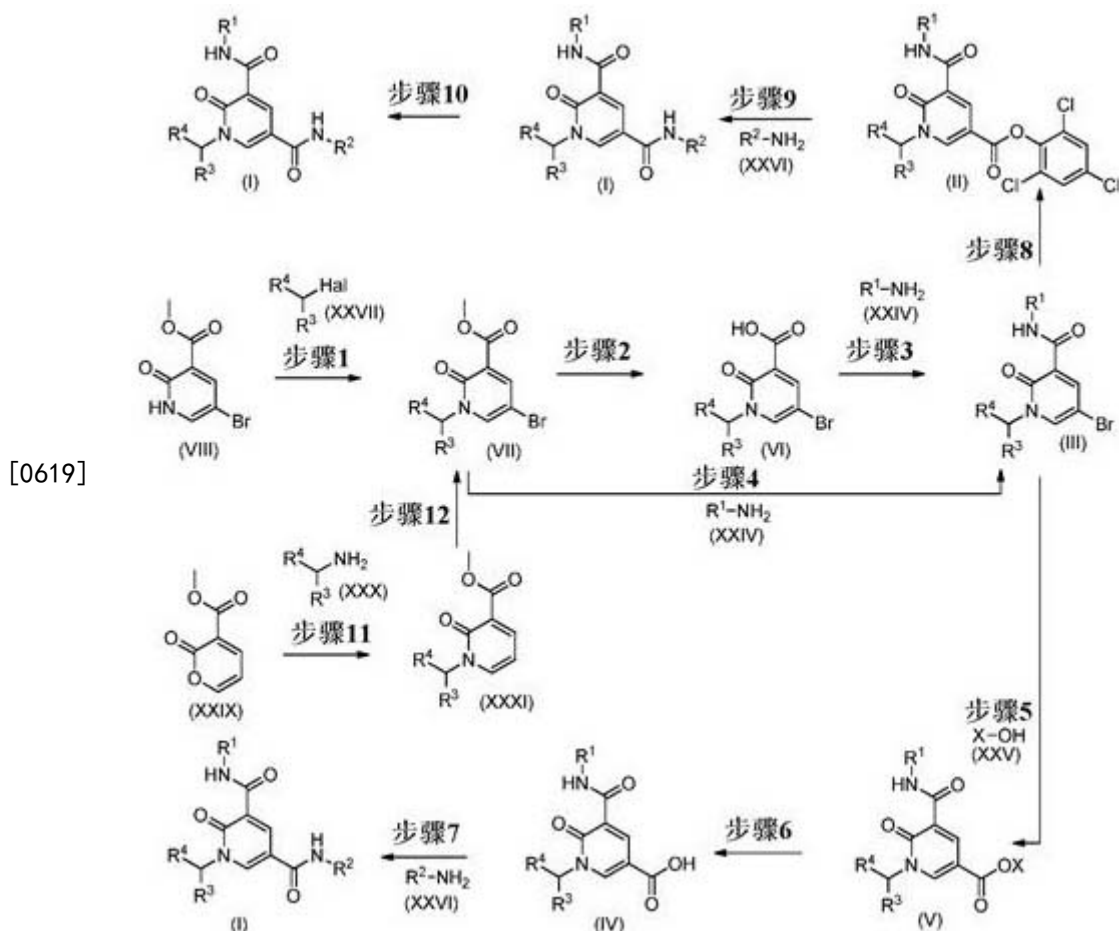
[0614] 以上涉及到的组合产品可以方便地呈现用于以药物组合物的形式使用,且因而包含上面定义的组合产品以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物代表本发明的另一个方面。

[0615] 一般合成路线

[0616] 通过包括标准化学法在内的多种方法,可以制备本发明的化合物。除非另外指出,否则任何前面定义的变量将继续具有前面定义的含义。示例性的一般合成方法阐述在下述方案中,并且可以容易地改进以制备本发明的其它化合物。在实施例部分中制备本发明的具体化合物。

[0617] 可以如在以下任意方案中所述制备式(I)的化合物:

[0618] 方案1:



[0620] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所述, Hal是氯或溴并且X是 C_{1-6} 烷基。

[0621] 关于以上方案1中所示的步骤, 可以使用以下反应条件:

[0622] 步骤1: 是烷基化并且可以在无机碱例如氢氧化钠的存在下, 在合适的溶剂, 优选疏质子溶剂例如DMF、THF或2-MeTHF中, 在合适的温度例如0℃下使用式 $R^4CH(R^3)Hal$ 的烷基或苄基卤化物, 例如式 $R^4CH(R^3)Br$ 的烷基溴化物进行。

[0623] 步骤2: 是碱水解, 并且可以在合适的温度如室温下, 在合适的溶剂或溶剂混合物例如甲醇和THF的混合物中, 使用任何合适的无机碱例如LiOH进行。

[0624] 步骤3: 是由两个步骤组成的酰胺偶联反应。可以在合适的温度如室温下, 在合适的溶剂例如DCM中, 在合适的催化剂例如DMF存在下, 使用氯化剂例如草酰氯进行用于产生酰氯的步骤3a。步骤3b可以在合适的温度如0℃下, 在合适的溶剂如THF中, 任选在叔胺如三乙胺存在下使用胺试剂 R^1-NH_2 进行。

[0625] 步骤4: 是胺置换反应并且可以在合适的温度如50℃下, 在合适的溶剂或溶剂混合物如水和甲醇的混合物中使用胺试剂 R^1-NH_2 进行。

[0626] 步骤5: 是羰基化反应并且可以在合适的温度如100℃下, 在合适的溶剂如DMSO中, 在叔胺如三乙胺的存在下, 在钯催化剂如乙酸钯的存在下, 在膦配位体如dppb的存在下, 在一氧化碳的存在下使用醇试剂XOH (X是 C_{1-6} 烷基) 进行。

[0627] 步骤6: 是水解步骤并且可以在合适的温度如室温下, 在合适的溶剂或溶剂混合物如甲醇和THF中使用无机碱如NaOH或LiOH进行。

[0628] 步骤7: 是酰胺偶联反应并且可以在合适的温度如室温下, 在合适的溶剂如DCM或

DMF中,在合适的叔胺如三乙基胺或DIPEA的存在下,在合适的酰胺偶联反应物如HATU的存在下使用胺试剂 R^2-NH_2 进行。

[0629] 步骤8:是羰基化反应并且可以在合适的温度如80℃下,在合适的溶剂如THF的存在下,在膦配位体如Xantphos的存在下,在合适的钯催化剂如乙酸钯(II)的存在下,在亲核催化剂如DMAP的存在下使用金属羰基络合物如八羰基二钴进行。

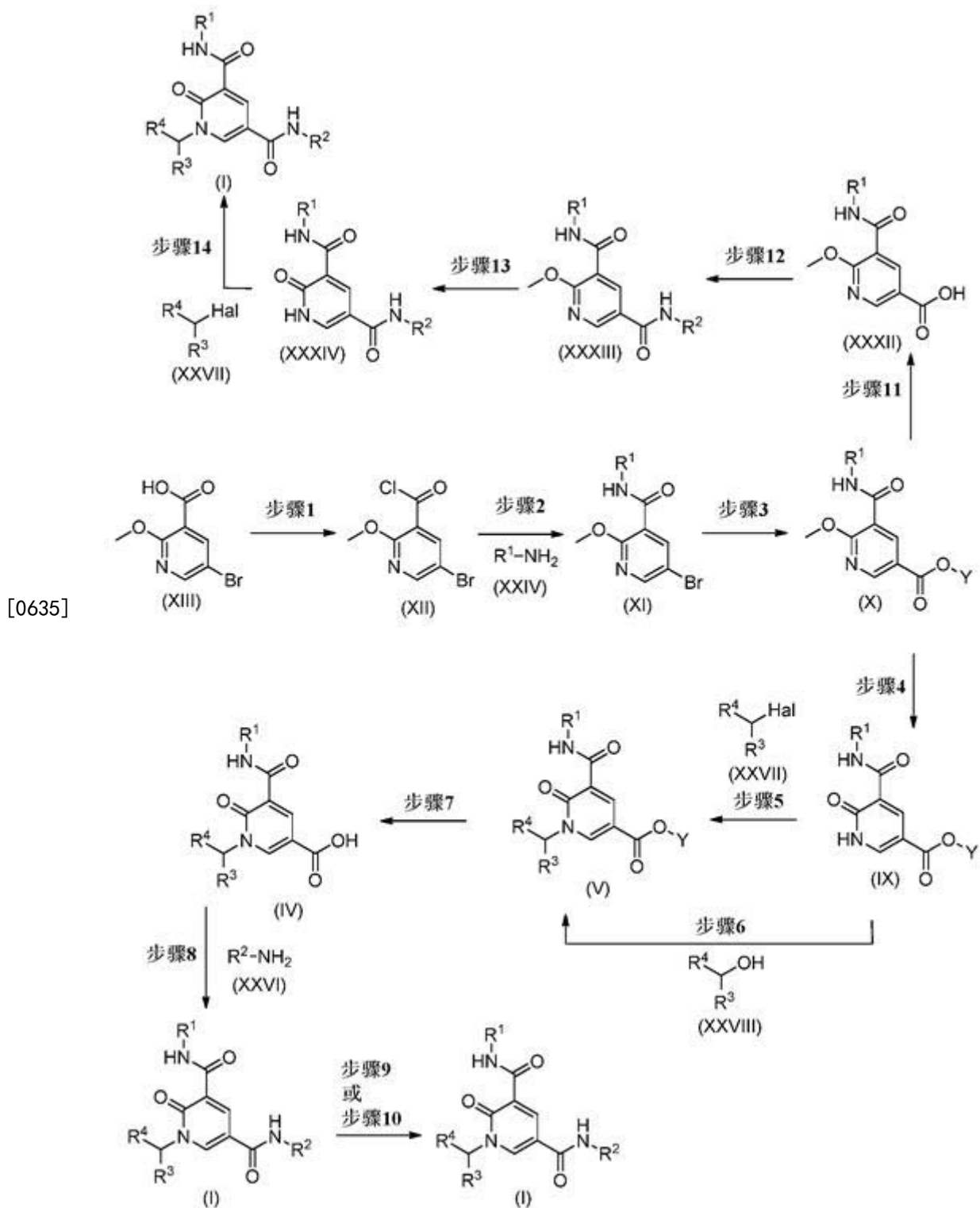
[0630] 步骤9:是置换反应并且可以在合适的温度如45℃下,在合适的溶剂如THF的存在下,在亲核催化剂如DMAP的存在下,在叔胺如三乙基胺的存在下使用胺试剂 R^2-NH_2 进行。

[0631] 步骤10:是用于除去保护基如BOC的任选的去保护步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM的存在下使用酸如TFA进行。

[0632] 步骤11:是吡啶酮形成并且可以在合适的溶剂或溶剂混合物如DMF和THF中,通过加入合适的酰胺偶联试剂如EDC、合适的亲核催化剂如DMAP和合适的温度如室温使用烷基或苄基胺如 $R^4CH(R^3)NH_2$ 进行。

[0633] 步骤12:是溴化反应并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如2-MeTHF中使用合适的溴化反应物如NBS进行。

[0634] 方案2:



[0636] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所述，Y是 C_{1-6} 烷基并且Hal是溴或氯。

[0637] 关于以上方案2中所示的步骤，可以使用以下反应条件：

[0638] 步骤1：是酰氯形成，并且可以在合适的温度如室温下，在合适的溶剂如DCM中，在合适的催化剂如DMF的存在下使用氯化剂如草酰氯进行。

[0639] 步骤2：是胺置换反应，并且可以在合适的温度如 0°C 下，在合适的溶剂如THF中，在叔胺如三乙胺的存在下使用胺试剂 R^1-NH_2 进行。

[0640] 步骤3：是羰基化反应并且可以在合适的温度如 100°C 下，在合适的溶剂如DMSO中，

在叔胺如三乙基胺的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)的存在下,在膦配位体如dppb的存在下,在一氧化碳的存在下使用醇试剂YOH (Y是C₁₋₆烷基)进行。

[0641] 步骤4:是脱甲基化反应并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如乙腈中,使用脱甲基化试剂如NaI与TMS-Cl进行。

[0642] 步骤5:是烷基化并且可以在合适的温度如90℃下,在合适的溶剂如DMF中,在无机碱如碳酸钾的存在下使用烷基或苄基卤化物如R⁴CH(R³)Br或R⁴CH(R³)Cl进行。

[0643] 步骤6:是Mitsunobu反应并且可以在合适的温度如室温或120℃下,在合适的溶剂如甲苯中,在膦如三苯基膦或2-(三丁基亚正膦基)乙腈的存在下使用醇如R⁴CH(R³)OH、Mitsunobu试剂如DIAD进行。

[0644] 步骤7:是水解步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂或溶剂混合物如甲醇和THF或1,4-二噁烷和水中,使用无机碱如NaOH或LiOH进行。

[0645] 步骤8:是酰胺偶联反应并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM或DMF中,在合适的叔胺如三乙基胺或DIPEA的存在下,在酰胺偶联反应物如HATU的存在下使用胺试剂R²-NH₂进行。

[0646] 步骤9:是用于除去保护基如BOC的任选的去保护步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM的存在下使用酸如TFA进行。

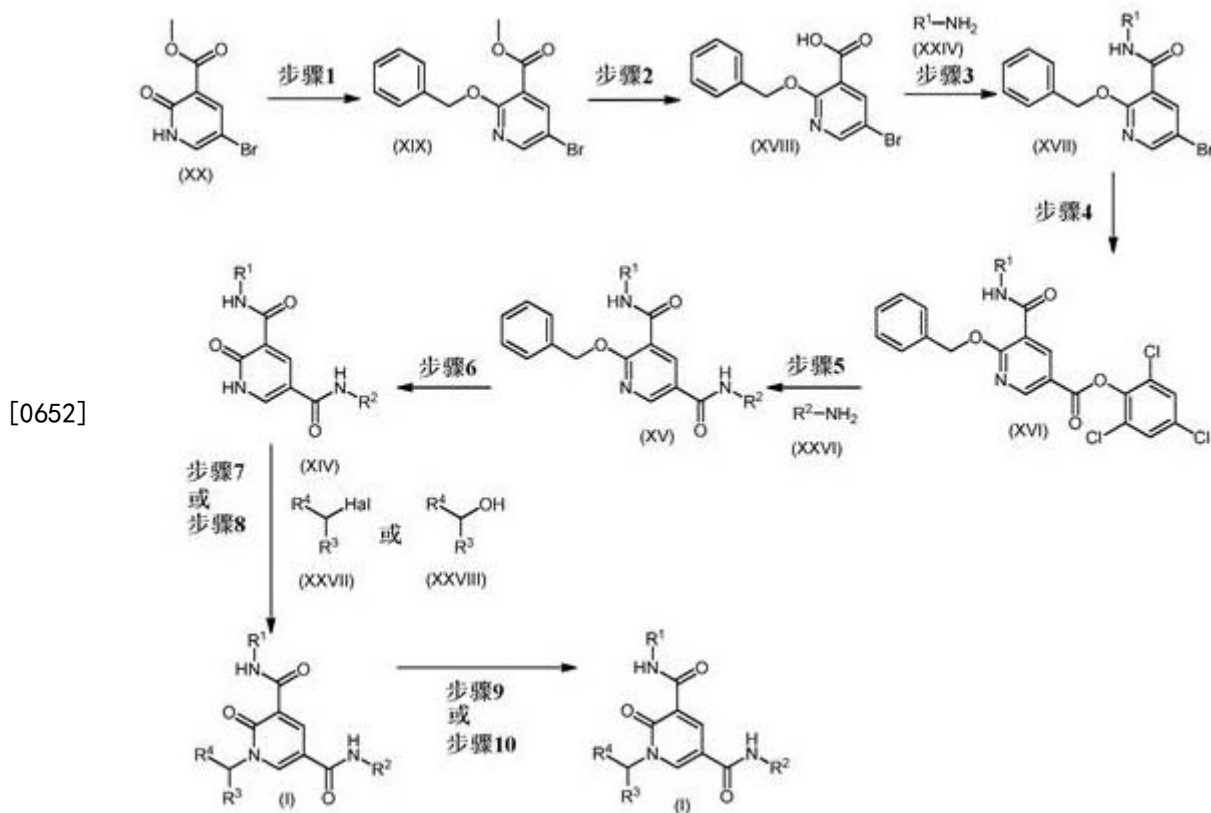
[0647] 步骤10:是任选的手性分离,使用合适的手性HPLC柱和合适的溶剂体系。

[0648] 步骤11:是水解步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂或溶剂混合物如甲醇和THF或1,4-二噁烷和水中使用无机碱如NaOH或LiOH进行。步骤12:是酰胺偶联反应并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM或DMF中,在合适的叔胺如三乙基胺或DIPEA的存在下,在酰胺偶联反应物如HATU的存在下使用胺试剂R²-NH₂进行。

[0649] 步骤13:是脱甲基化反应并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如乙腈中使用脱甲基化试剂如NaI与TMS-Cl进行。

[0650] 步骤14:是烷基化并且可以在合适的温度如90℃下,在合适的溶剂如DMF中,在无机碱如碳酸钾的存在下使用烷基或苄基卤化物如R⁴CH(R³)Br或R⁴CH(R³)Cl进行。

[0651] 方案3:



[0653] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述并且Hal是溴或氯。

[0654] 关于以上方案3中所示的步骤,可以使用以下反应条件:

[0655] 步骤1:是苄基化并且可以使用合适的银盐如碳酸银、苄基卤化物如苄基溴化物、合适的溶剂如氯仿和加热如在回流下进行。

[0656] 步骤2:是水解步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂或溶剂混合物如甲醇和THF或1,4-二噁烷和水中使用无机碱如NaOH或LiOH进行。

[0657] 步骤3:是由两个步骤组成的酰胺偶联反应。可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM中,在合适的催化剂如DMF的存在下,使用氯化剂如草酰氯进行用于产生酰氯的步骤3a。步骤3b可以在合适的温度如0℃下,在合适的溶剂如THF中使用胺试剂 R^1-NH_2 进行。

[0658] 步骤4:是羰基化反应并且可以在合适的温度如80℃下,在合适的溶剂如甲苯的存在下,在膦配位体如Xantphos的存在下,在合适的钯催化剂如乙酸钯(II)的存在下,在叔胺如三乙胺的存在下使用甲酸2,4,6-三氯苯酯进行。

[0659] 步骤5:是置换反应并且可以在合适的温度如45℃下,在合适的溶剂如THF的存在下,在亲核催化剂如DMAP的存在下,在叔胺如三乙胺的存在下使用胺试剂 R^2-NH_2 进行。

[0660] 步骤6:是脱苄基化并且可以在合适的温度如80℃下使用合适的酸如TFA进行。

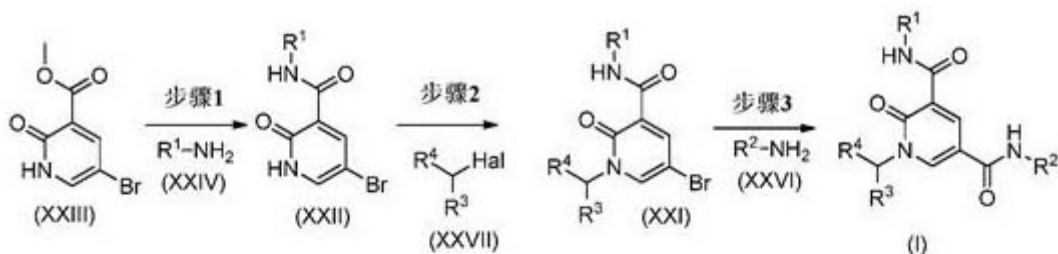
[0661] 步骤7:是Mitsunobu反应并且可以在合适的温度如室温或120℃下,在合适的溶剂如甲苯中,在膦如三苯基膦或2-(三丁基亚正膦基)乙腈的存在下使用醇如 $R^4CH(R^3)OH$ 、Mitsunobu试剂如DIAD进行。

[0662] 步骤8:是烷基化并且可以在合适的温度如90℃下,在合适的溶剂如DMF中,在无机碱如碳酸钾的存在下使用烷基或苄基卤化物如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ 进行。

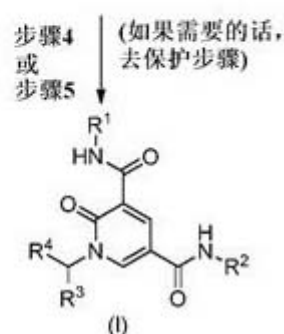
[0663] 步骤9:是用于除去保护基如BOC的任选的去保护步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM的存在下使用酸如TFA进行。

[0664] 步骤10:是用于裂解磺酰胺基团如甲苯磺酰基的任选的去保护步骤并且可以在合适的温度如70℃下,在合适的溶剂或溶剂混合物如甲醇和THF的存在下使用无机碱如碳酸铯进行。

[0665] 方案4:



[0666]



[0667] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述并且Hal是氯或溴。

[0668] 关于以上方案4中所示的步骤,可以使用以下反应条件:

[0669] 步骤1:是胺置换反应并且可以在合适的温度如在回流下在合适的溶剂如THF中使用胺试剂 R^1-NH_2 进行。

[0670] 步骤2:是烷基化并且可以在合适的温度如65℃或90℃下,在合适的溶剂如甲醇或DMF中,在无机碱如碳酸钾的存在下使用烷基或苄基卤化物如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ 进行。

[0671] 步骤3:是氨基羰基化反应并且可以在合适的温度如80℃下,在合适的溶剂如1,4二噁烷或THF的存在下,在配位体如Xantphos或Catacxium A的存在下膦,在合适的钯催化剂如乙酸钯(II)的存在下,在合适的亲核催化剂如DMAP的存在下使用胺试剂如 R^2-NH_2 、金属羰基络合物如八羰基二钴进行。

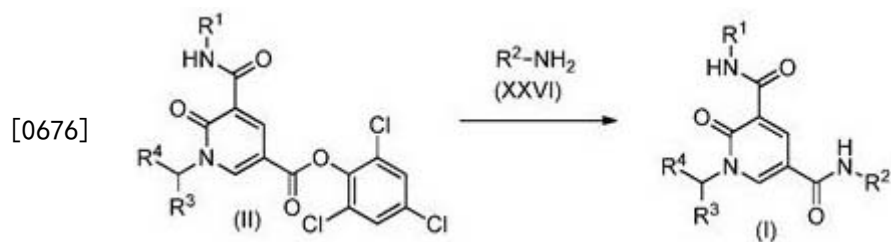
[0672] 步骤4:是用于裂解磺酰胺基团如甲苯磺酰基的任选的去保护步骤并且可以在合适的温度如70℃下,在合适的溶剂或溶剂混合物如甲醇和THF的存在下,使用无机碱如碳酸铯进行。

[0673] 步骤5:是用于除去保护基如BOC的任选的去保护步骤并且可以在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM的存在下使用合适的酸如TFA进行。

[0674] 式(VIII)、(XIII)、(XX)、(XXIII)和(XXIX)的化合物可商购得自例如Sigma Aldrich、Fluorochem、Apollo Scientific或CombiBlocks。式 R^1-NH_2 、 XOH 、 R^2-NH_2 、 $R^4CH(R^3)OH$ 、 $R^3CH(R^3)NH_2$ 和 $R^4CH(R^3)Hal$ 的化合物可商购得自上述供应商或者可以通过本领域公知的

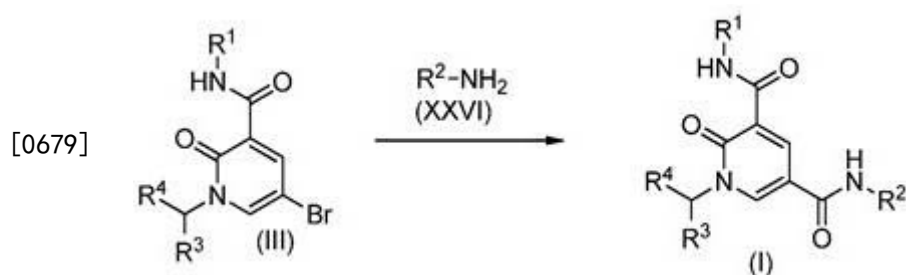
或本文描述的方法制备。

[0675] 因此,在一个实施方案中,提供了一种通过在合适的温度如45℃下,在合适的溶剂如THF的存在下,在亲核催化剂如DMAP的存在下,在叔胺如三乙基胺的存在下式(II)的化合物与式(XXVI)的胺的反应制备式(I)的化合物的方法



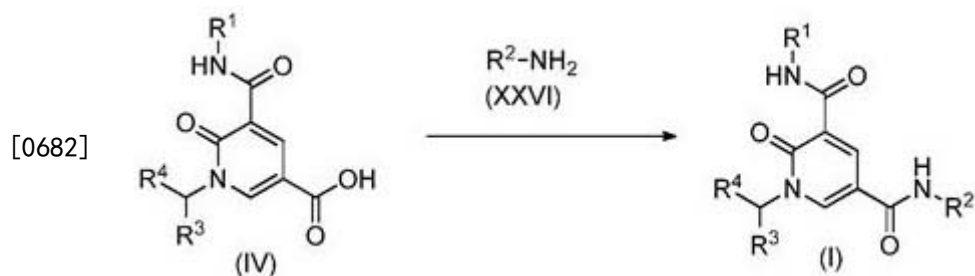
[0677] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所定义。如果需要,可以在该步骤之后除去任何保护基,随后如果需要的话制备盐。

[0678] 在第二个实施方案中,提供了一种通过在合适的温度如80℃下,在合适的溶剂如1,4-二噁烷或THF的存在下,在金属羰基络合物如八羰基二钴的存在下,在膦配位体如Xantphos或Catacxium A的存在下,在合适的亲核催化剂如DMAP的存在下式(III)的化合物与式(XXVI)的胺的反应制备式(I)的化合物的方法



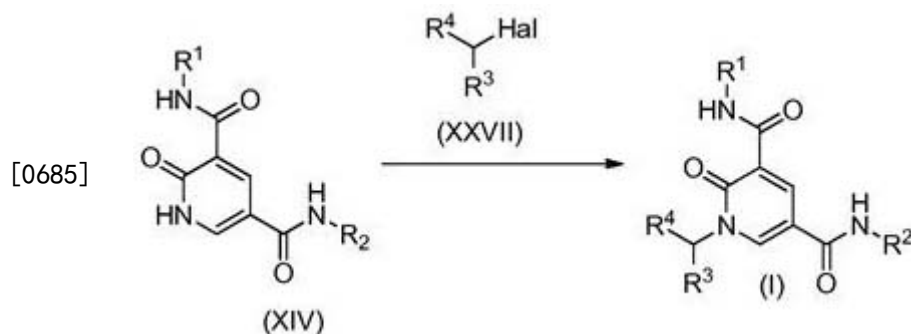
[0680] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所定义。如果需要,可以在该步骤之后除去任何保护基,随后如果需要的话制备盐。

[0681] 在第三个实施方案中,提供了一种通过在合适的温度如室温下,在合适的溶剂如DCM或DMF的存在下,在酰胺偶联试剂如HATU、叔胺如三乙基胺或DIPEA的存在下式(IV)的化合物与式(XXVI)的胺的反应制备式(I)的化合物的方法



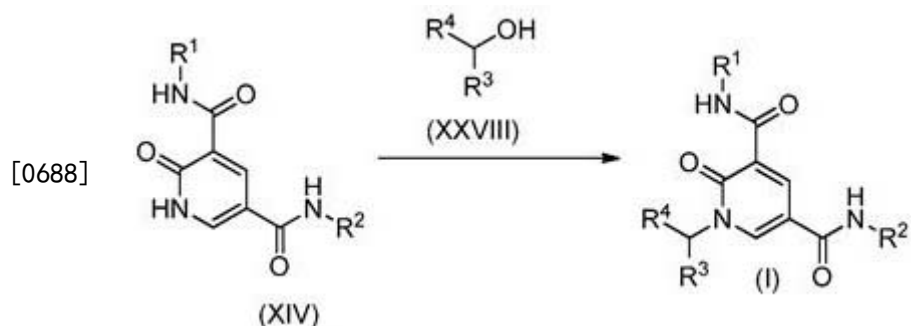
[0683] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所定义。如果需要,可以在该步骤之后除去任何保护基,随后如果需要的话制备盐。

[0684] 在第四个实施方案中,提供了一种通过在合适的温度如90℃下,在合适的溶剂如DMF中,在无机碱如碳酸钾的存在下式(XIV)的化合物与式(XXVII)的化合物的反应制备式(I)的化合物的方法



[0686] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所定义并且Hal是氯或溴。如果需要,可以在该步骤之后除去任何保护基,随后如果需要的话制备盐。

[0687] 在第五个实施方案中,提供了一种通过在合适的温度如 120°C 或室温下,在合适的溶剂如甲苯中,在Mitsunobu试剂如2-(三丁基亚正膦基)乙腈或DIAD的存在下,在膦如三苯基膦的存在下式的(XIV)化合物与式(XXVIII)的化合物的反应制备式(I)的化合物的方法



[0689] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上面所定义。如果需要,可以在该步骤之后除去任何保护基,随后如果需要的话制备盐。

[0690] 本领域技术人员将理解,可能有利的是保护上述化合物的一个或多个官能团。保护基的例子及其除去方式可以参见T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (第4版, J. Wiley和Sons, 2006), 通过引用并入本文(当它涉及这样的程序时)。

[0691] 合适的胺保护基包括酰基(例如乙酰基)、氨基甲酸酯(例如2', 2', 2'-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基或叔丁氧基羰基)和芳基烷基(例如苄基), 其可在适当时通过酸介导的裂解(例如使用酸诸如盐酸在二噁烷中的溶液或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液)或通过还原方式(例如苄基或苄氧基羰基的氢解, 或使用在乙酸中的锌还原性除去2', 2', 2'-三氯乙氧基羰基)除去。其它合适的胺保护基包括三氟乙酰基($-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$), 其可以通过碱催化的水解除去。

[0692] 应当理解, 在上述的任意途径中, 将各个基团和部分引入分子中的合成步骤的精确顺序可以变化。确保在所述方法的一个阶段中引入的基团或部分不会被随后的转化和反应影响, 并相应地选择合成步骤的顺序, 是在本领域技术人员的技能范围内。

[0693] 上述的某些中间体化合物形成本发明的另一个方面。

[0694] 关于在上文中描述的反应或方法中的任一种, 可以使用加热和冷却的常规方法, 分别例如控温油浴或控温热块和冰/盐浴或干冰/丙酮浴。可以使用常规分离方法, 例如从水性或非水性溶剂中萃取或萃取进水性或非水性溶剂中。可以使用干燥有机溶剂、溶液或

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

实施例

[0695] 一般方法

[0696] 一般实验细节

[0697] 提及的所有温度是以℃为单位。

[0698] 如在本文中使用的,用于这些方法、方案和实施例中的符号和惯例,与在当代科学文献(例如,*Journal of the American Chemical Society*)中使用的那些一致。除非另外指出,否则所有起始原料均从商业供应商得到,并未经进一步纯化而使用。具体地,以下缩写可用于实施例和整个说明书中:

[0699] 缩写

[0700]	AcOH	乙酸
[0701]	BBr ₃	三溴化硼
[0702]	Boc/Boc	叔丁基氧基羰基
[0703]	BuLi	丁基锂
[0704]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0705]	CHCl ₃	氯仿
[0706]	羰基钴	八羰基二钴
[0707]	CV	柱体积
[0708]	DMSO- d ₆	氘化的二甲基亚砷
[0709]	DCM	二氯甲烷
[0710]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0711]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0712]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0713]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0714]	DMF	二甲基甲酰胺
[0715]	DMSO	二甲基亚砷
[0716]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0717]	dppb	1,4-双(二苯基膦基)丁烷
[0718]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0719]	Et ₃ N	三乙胺
[0720]	EtOAc	乙酸乙酯
[0721]	h	小时
[0722]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0723]	HCl	盐酸
[0724]	HCO ₂ H	甲酸

[0725]	IPA	异丙醇
[0726]	Isolera	Biotage Flash纯化系统
[0727]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0728]	KOH	氢氧化钾
[0729]	LCMS	液相色谱法-质谱法
[0730]	LiOH	氢氧化锂
[0731]	M	摩尔(浓度)
[0732]	MDAP	质量定向的autoprep
[0733]	MeCN	乙腈
[0734]	MeI	碘代甲烷
[0735]	MeOH	甲醇
[0736]	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
[0737]	MgSO ₄	硫酸镁
[0738]	min	分钟
[0739]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0740]	N	标准(浓度)
[0741]	N ₂	氮气
[0742]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0743]	NaI	碘化钠
[0744]	NaH	氢化钠
[0745]	NaOH	氢氧化钠
[0746]	Na(OAc) ₃ BH	三乙酰氧基硼氢化钠
[0747]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0748]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0749]	NEt ₃	三乙胺
[0750]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
[0751]	NUT	睾丸中的核蛋白
[0752]	Pd/C	炭载钯
[0753]	PPh ₃	三苯基膦
[0754]	RBF	圆底烧瓶
[0755]	Rt	保留时间
[0756]	rt	室温
[0757]	sat	饱和的
[0758]	SCX	Isolute强阳离子交换吸附剂SPE
[0759]	SiO ₂	二氧化硅
[0760]	SNAP	Biotage (二氧化硅)快速色谱柱
[0761]	SP4	Biotage Flash纯化系统
[0762]	SPE	固相萃取
[0763]	TBME	叔丁基甲基醚

- [0764] Tf_2O 三氟甲烷磺酸酐
- [0765] TFA 三氟乙酸
- [0766] THF 四氢呋喃
- [0767] TMSCl/TMS-Cl 三甲基甲硅烷基氯
- [0768] TLC 薄层色谱法
- [0769] Ts 甲苯磺酰基
- [0770] UPLC 超高效液相色谱法
- [0771] Xantphos 1,1'-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双[1,1-二苯基膦]。
- [0772] 已经使用化合物命名程序“ACD Name Pro 6.02”或使用ChemDraw Ultra 12.0的命名功能得到以下化合物的名称。
- [0773] LCMS方法
- [0774] 甲酸方法
- [0775] LC条件
- [0776] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50 mm x 2.1 mm内径,1.7 μm 填充直径)上在40℃进行UPLC分析。
- [0777] 采用的溶剂是:
- [0778] A = 0.1%v/v的甲酸在水中的溶液
- [0779] B = 0.1%v/v的甲酸在乙腈中的溶液
- [0780] 采用的梯度是:

[0781]

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

- [0782] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。
- [0783] MS条件
- [0784] MS:Waters ZQ
- [0785] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾
- [0786] 扫描范围:100 -1000 AMU
- [0787] 扫描时间:0.27秒
- [0788] 扫描间延迟:0.10秒。
- [0789] 高pH方法
- [0790] LC条件
- [0791] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50mm x 2.1mm内径,1.7 μm 填充直径)上在40℃进行UPLC分析。
- [0792] 采用的溶剂是:
- [0793] A = 10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调至pH10

[0794] B = 乙腈

[0795] 采用的梯度是:

[0796]

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

[0797] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0798] MS条件

[0799] MS:Waters ZQ

[0800] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾

[0801] 扫描范围:100-1000 AMU

[0802] 扫描时间:0.27秒

[0803] 扫描间延迟:0.10秒。

[0804] TFA方法

[0805] LC条件

[0806] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填充直径)上在40℃进行UPLC分析。

[0807] 采用的溶剂是:

[0808] A = 0.1%v/v的三氟乙酸在水中的溶液

[0809] B = 0.1%v/v的三氟乙酸在乙腈中的溶液。

[0810] 采用的梯度是:

[0811]

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

[0812] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0813] MS条件

[0814] MS:Waters ZQ

[0815] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾

[0816] 扫描范围:100-1000 AMU

[0817] 扫描时间:0.27秒

[0818] 扫描间延迟:0.10秒。

[0819] 一般MDAP纯化方法

[0820] 下面列出了已经用在或可以用在化合物纯化中的质量定向的自动制备型色谱法(MDAP)方法的例子。

[0821] MDAP (高pH)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径, 5 μ m填充直径)上在环境温度进行HPLC分析, 用10 mM碳酸氢铵水溶液(其用氨溶液调至pH 10)(溶剂A)和乙腈(溶剂B)使用0-100%溶剂B的洗脱梯度历时15或25分钟洗脱。

[0822] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾, 在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0823] MDAP (甲酸)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径, 5 μ m填充直径)上在环境温度进行HPLC分析, 用0.1%的甲酸在水中的溶液(溶剂A)和0.1%的甲酸在乙腈中的溶液(溶剂B)使用0-100%溶剂B的洗脱梯度历时15或25分钟洗脱。

[0824] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾, 在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0825] MDAP (TFA)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径, 5 μ m填充直径)上在环境温度进行HPLC分析, 用0.1%v/v的三氟乙酸在水中的溶液(溶剂A)和0.1%v/v的三氟乙酸在乙腈中的溶液(溶剂B)使用0-100%溶剂B的洗脱梯度历时15或25分钟洗脱。

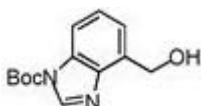
[0826] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾, 在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0827] NMR

[0828] 在400 MHz或600 MHz NMR仪器上在302 K或对于VT谱在392-393 K运行谱。

[0829] 中间体1: 4-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯

[0830]

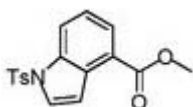


[0831] 向(1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲醇(200 mg, 1.350 mmol, 可商购得自, 例如, Apollo Scientific)于乙腈(10.799 mL)和水(2.70 mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(227 mg, 2.70 mmol)和Boc₂O(0.431 mL, 1.856 mmol)。将混合物在室温搅拌4 h。将反应混合物用乙酸乙酯(70 mL)稀释并用10%柠檬酸水溶液(3 x 25 mL)洗涤。LCMS显示酸洗液含有一些产物并将水相在真空中浓缩, 然后用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯部分用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 然后通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物。将产物在二氯甲烷中加载到50 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4色谱法(从15-60%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将相关的级分在真空中蒸发以得到黄色胶。将烧瓶用乙醚进行声处理并再一次蒸发。将产物在真空中进一步干燥以得到纯化的产物-4-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(262 mg, 1.055 mmol, 78 %收率), 为黄色胶。

[0832] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]⁺ = 249.0。

[0833] 中间体2: 1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

[0834]

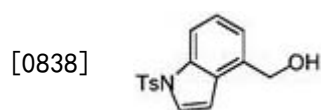


[0835] 在0℃在氮气下将1H-吡啶-4-甲酸甲酯(750 mg, 4.28 mmol, 可商购得自, 例如,

Sigma-Aldrich)溶解于DMF (13.591 mL)中。分批加入氢化钠(205 mg, 5.14 mmol, 60%于矿物油中的分散体)。将反应在0℃搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。加入甲苯磺酰基-Cl (979 mg, 5.14 mmol)并将反应混合物在室温搅拌10 min。将反应冷却至0℃并通过逐滴加入水(3.86 mL, 214 mmol)淬灭,然后倒在饱和氯化锂水溶液(140 mL)上。将产物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取并将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(2056 mg)。将残余物干燥加载到50g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从0-25%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- 1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1039 mg, 3.15 mmol, 73.7 %收率),为白色固体。

[0836] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.29 min, $[MH]^+ = 330.0$ 。

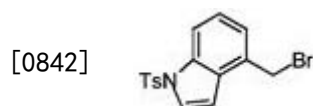
[0837] 中间体3: (1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇



[0839] 将1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1016 mg, 3.08 mmol)于DCM (30.361 mL)中的溶液冷却至-78℃并历经1 h逐滴加入DIBAL-H (1M于甲苯中的溶液, 13.57 mL, 13.57 mmol)。将反应混合物搅拌另外1.5 h,随后搅拌另外40 min。当仍在-78℃时将反应用甲醇(0.125 mL, 3.08 mmol)淬灭并且然后使其温热至环境温度。将反应用饱和Rochelle氏盐溶液(60 mL)稀释并搅拌16 h。分离各层,并将水相用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(913 mg)。将残余物在二氯甲烷中加载到50 g SNAP柱上并通过Biotage SP4(从15-75%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- (1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(901 mg, 2.84 mmol, 92 %收率),为白色固体。

[0840] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, $[M+Na]^+ = 324.0$ 。

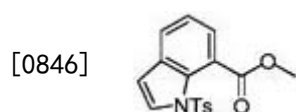
[0841] 中间体4: 4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶



[0843] 将(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(500 mg, 1.659 mmol)和HBr (3995 μ L, 48%于水中的溶液, 33.2 mmol)在80℃加热(通过LCMS监测)。初始的LCMS指示产物的形成并将反应加热另外4 h。将反应混合物倒在水(10 mL)上并将产物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物- 4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(564 mg, 1.316 mmol, 79 %收率),为紫色固体,将其未经进一步纯化地使用。

[0844] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.35 min, $[M-H]^- = 362.0, 364.0$ 。

[0845] 中间体5: 1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯

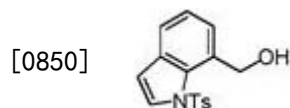


[0847] 在0℃在氮气下将1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1 g, 5.71 mmol, 可商购得自,例如,

Apollo Scientific)溶解于DMF (18.12 mL)中。分批加入氢化钠(0.251 g, 60%于矿物油中的分散体, 6.28 mmol)。将反应在0℃搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。加入甲苯磺酰基-Cl (1.197 g, 6.28 mmol)并将反应混合物搅拌2 h。将反应冷却回至0℃并分批加入另一部分的氢化钠(0.114 g, 60%于矿物油中的分散体, 2.85 mmol)。将反应混合物搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。在该点加入另一部分的甲苯磺酰基-Cl (0.544 g, 2.85 mmol)。将反应搅拌另外1.5 h。通过逐滴加入水(5.14 mL, 285 mmol)将反应淬灭。将反应倒在饱和氯化锂水溶液(100 mL)上并将产物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(2158 mg)。将残余物干燥加载到50g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从0 - 25%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- 1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1159 mg, 3.52 mmol, 61.6 %收率),为黄色固体。

[0848] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.18 min, $[MH]^+ = 330.0$ 。

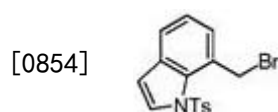
[0849] 中间体6: (1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲醇



[0851] 将1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1117 mg, 3.39 mmol)于DCM (33.913 mL)中的溶液冷却至-78℃并历经15 min逐滴加入DIBAL-H (14.92 mL, 1M于甲苯中的溶液, 14.92 mmol)。将反应混合物再搅拌1.5 h。当仍在-78℃时将反应用甲醇(6.04 mL, 149 mmol)淬灭并且然后使其温热至环境温度。将反应用Rochelle氏盐溶液(60 mL)稀释并搅拌16 h。分离各层,并将水相用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(1065 mg)。将残余物加载到二氯甲烷中并通过Biotage SP4(从10 - 50%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到澄清的油。将产物风干以得到- (1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲醇(901 mg, 2.84 mmol, 84 %收率)。

[0852] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, $[M-H]^- = 300.1$ 。

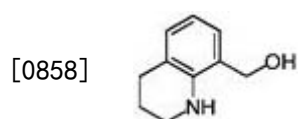
[0853] 中间体7: 7-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶



[0855] 将(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲醇(500 mg, 1.659 mmol)和HBr (3995 μ L, 48%于水中的溶液, 33.2 mmol)在80℃加热1 h。将反应混合物通过烧结漏斗过滤并用水洗涤。将合并的沉淀溶解于二氯甲烷(100 mL)中,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物- 7-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(602 mg, 1.322 mmol, 80 %收率),为深红色油,将其未经进一步纯化地使用。

[0856] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.34 min, $[MH]^+ = 364.0, 366.0$ 。

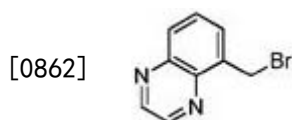
[0857] 中间体8: (1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲醇



[0859] 向1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲酸(500 mg, 2.82 mmol, 可商购得自,例如, Fluorochem)中加入硼烷四氢呋喃络合物(8.47 mL, 1M于THF中的溶液, 8.47 mmol)并将反应在室温搅拌18 h。加入另一部分的硼烷四氢呋喃络合物(2.82 mL, 1M于THF中的溶液, 2.82 mmol)并继续搅拌另外3 h。将反应用甲醇(10 mL, 247 mmol)和盐酸(10 mL, 1M, 10.00 mmol)淬灭并在室温搅拌2 h。将反应在真空中浓缩并溶解于EtOAc (20 mL)中并用NaHCO₃ (30 mL)洗涤。将水层用EtOAc (3 x 20 mL)萃取,将有机层用盐水(10 mL)洗涤,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物(约450 mg),为橙色油。将产物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到所需的产物- (1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲醇(185 mg, 1.077 mmol, 38.2 %收率)。

[0860] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.40 min, [MH]⁺ = 164.1。

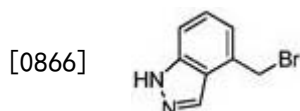
[0861] 中间体9: 5-(溴甲基)喹喔啉



[0863] 将5-甲基喹喔啉(0.180 mL, 1.387 mmol, 可商购得自,例如, Sigma-Aldrich)、NBS (289 mg, 1.624 mmol)、过氧化苯甲酰(37 mg, 0.153 mmol)和1,2-二氯乙烷(4 mL)在110℃搅拌2 h。加入另外部分的NBS (260 mg, 1.461 mmol)和过氧化苯甲酰(31 mg, 0.128 mmol)并将反应回流另外2 h。将溶液浓缩以得到1.1 g棕色固体,将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%乙醚/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到5-(溴甲基)喹喔啉(310 mg, 0.882 mmol, 63.6 %收率),为黄色油。

[0864] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.91 min, [MH]⁺ = 223, 225。

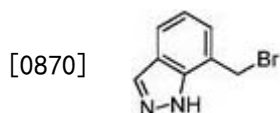
[0865] 中间体10: 4-(溴甲基)-1H-吡唑, 氢溴酸盐



[0867] 将1H-吡唑-4-基)甲醇(202 mg, 1.363 mmol, 可商购得自,例如, Apollo Scientific)和HBr (3.3 mL, 48%于水中的溶液, 27.4 mmol)在80℃加热2 h。使所得混悬液冷却至室温,在真空下过滤,用冷水洗涤并在真空烘箱中干燥以得到4-(溴甲基)-1H-吡唑, 氢溴酸盐(213 mg, 0.657 mmol, 48.2 %收率),为米色固体。

[0868] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.85 min, [MH]⁺ = 211, 213。

[0869] 中间体11: 7-(溴甲基)-1H-吡唑, 氢溴酸盐

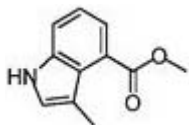


[0871] 将(1H-吡唑-7-基)甲醇(250 mg, 1.687 mmol, 可商购得自,例如 Fluorochem)和HBr (4 mL, 48%于水中的溶液, 33.2 mmol)在80℃加热1 h。使混悬液冷却至室温,在真空下过滤,用冷水洗涤并在真空烘箱中干燥以得到7-(溴甲基)-1H-吡唑, 氢溴酸盐(449 mg, 1.307 mmol, 77 %收率),为白色固体。

[0872] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.84 min, [MH]⁺ = 211, 213。

[0873] 中间体12: 甲基3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

[0874]

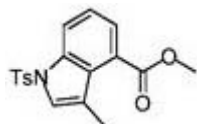


[0875] 向3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸(400 mg, 2.283 mmol, 可商购得自,例如,Apollo Scientific)于甲醇(20.757 mL)中的溶液中加入硫酸(0.127 mL, 2.260 mmol)并将反应在回流下(65°C)加热6 h。将反应冷却至环境温度并静置5天。将反应混合物在真空中蒸发并溶解于乙酸乙酯(100 mL)中并用水(2 x 10 mL)、饱和碳酸氢钠(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为橙色油(434 mg)。将样品于DCM中加载到25 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从0 - 50 %乙醚/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以分离纯产物。获得所需的产物3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(279 mg, 1.401 mmol, 61.4 %收率),为淡绿色固体。

[0876] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, [MH]⁺ = 190.1。

[0877] 中间体13: 3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

[0878]

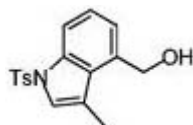


[0879] 在0°C在氮气下将3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(266 mg, 1.406 mmol)溶解于DMF(3.515 mL)中。分批加入氢化钠(60%于矿物油中的分散体)(73.1 mg, 1.828 mmol)。将反应在0°C搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。加入甲苯磺酰基-Cl(322 mg, 1.687 mmol)并将反应混合物在室温搅拌15 min。将反应冷却至0°C并通过小心地加入水(1 mL, 55.5 mmol)淬灭。注意到产物的沉淀并将反应混合物过滤,用水洗涤以回收淡绿色固体。将固体在真空中干燥以得到所需的产物- 3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(444 mg, 1.228 mmol, 87 %收率),为淡绿色固体。

[0880] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.31 min, [MH]⁺ = 344.0。

[0881] 中间体14: (3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇

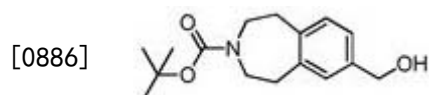
[0882]



[0883] 在氮气下将3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(430 mg, 1.252 mmol)于DCM(6.261 mL)中的溶液冷却至-78°C并历经30 min逐滴加入DIBAL-H(2355 µL, 5.51 mmol, 2.34 M于甲苯中的溶液)并将反应在-78°C搅拌2 h。当仍在-78°C时将反应用甲醇(1520 µL, 37.6 mmol)淬灭,之后使其温热至环境温度。将反应用Roche氏盐溶液(20 mL)稀释并搅拌16 h。分离各层,并将水相用DCM(3 x 20 mL)萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料干燥,然后在真空中蒸发以得到粗产物(481 mg)。将样品于DCM中加载到SNAP柱(25 g)上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10-62%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并各级分并在真空中蒸发以得到所需的产物(3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(311 mg, 0.966 mmol, 77%收率),为白色固体。

[0884] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.12 min,在正确的[MH]⁺下不离子化。

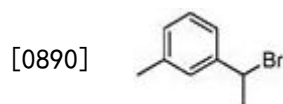
[0885] 中间体15: 7-(羟基甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯



[0887] 向3-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-7-甲酸(200 mg, 0.686 mmol, 可商购得自, 例如, Pharmablock)中加入硼烷四氢呋喃络合物(2.1 mL, 1M 于THF中的溶液, 2.100 mmol)并将反应在N₂下在室温搅拌1 h。将反应混合物用EtOAc (10 mL)稀释并用NaHCO₃ (10 mL)洗涤。将水层用EtOAc (2 x 10 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到7-(羟基甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯(184 mg, 0.597 mmol, 87 %收率), 为无色油。

[0888] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.03 min, [M+Na]⁺ = 300.1。

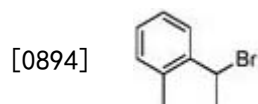
[0889] 中间体16: (+/-)-1-(1-溴乙基)-3-甲基苯



[0891] 将1-(间-甲苯基)乙醇(200 mg, 1.469 mmol, 可商购得自, 例如, Alfa Aesar)溶解于DCM (5.9 mL)中并在N₂下在0℃搅拌。逐滴加入PBr₃ (0.06 mL, 0.636 mmol)并将反应在0℃搅拌30 min, 然后使其缓慢地温热至室温。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭, 将水层用DCM (3 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到(+/-)-1-(1-溴乙基)-3-甲基苯(250 mg, 1.130 mmol, 77 %收率), 为无色油。

[0892] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.20 - 7.34 (m, 3 H) 7.11 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 5.44 (q, J=6.8 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 1.97 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。

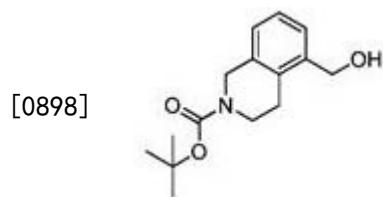
[0893] 中间体17: (+/-)-1-(1-溴乙基)-2-甲基苯



[0895] 将1-(邻-甲苯基)乙醇(513 mg, 3.77 mmol, 可商购得自, 例如, Alfa Aesar)溶解于DCM (5 mL)中并在N₂下在0℃搅拌。逐滴加入PBr₃ (0.142 mL, 1.507 mmol)并将反应在0℃搅拌30 min, 然后使其缓慢地温热至室温。在室温逐滴加入另一部分的PBr₃ (0.355 mL, 3.77 mmol)并将反应搅拌1.5 h。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭, 将水层用DCM (3 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到(+/-)-1-(1-溴乙基)-2-甲基苯(670 mg, 2.69 mmol, 71.5 %收率), 为无色油。

[0896] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 5.62 (q, J=6.8 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.03 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。

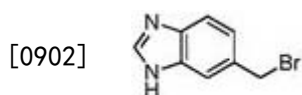
[0897] 中间体18: 5-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯



[0899] 向2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-甲酸(113 mg, 0.407 mmol, 可商购得自,例如,ASW MedChem)于THF (1 mL)中的溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物(1.2 mL, 1M于THF中的溶液, 1.200 mmol)并将反应在室温搅拌1.5 h。将反应用EtOAc (10 mL)稀释并用NaHCO₃ (10 mL)洗涤。将水层用EtOAc (2 x 10 mL)萃取并将有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到600 mg无色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到5-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(110 mg, 0.376 mmol, 92 %收率),为无色油。

[0900] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, [MH-tBu]⁺ = 208。

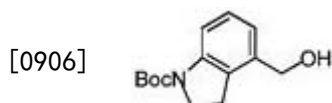
[0901] 中间体19: 6-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑



[0903] 将1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲醇(205 mg, 1.384 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)和HBr (3.4 mL, 48%于水中的溶液, 28.2 mmol)在80℃加热30 min。用碳酸氢钠溶液将溶液的pH调节至pH 9并用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到6-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑(90 mg, 0.341 mmol, 24.66 %收率),为无色油。

[0904] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.24 (s, 1 H) 7.55 - 7.67 (m, 2 H) 7.30 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H)。

[0905] 中间体20:4-(羟基甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯

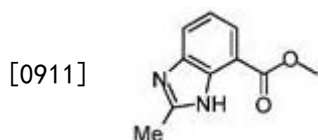


[0907] 将吡啶-4-基甲醇(301 mg, 2.018 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)溶解于DCM (5 mL)中,加入Boc-酸酐(660 mg, 3.03 mmol)并将反应在N₂下在室温搅拌2 h。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)稀释,用DCM (2 x 10 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到橙色油(776 mg)。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到4-(羟基甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(472 mg, 1.704 mmol, 84 %收率),为无色油。

[0908] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.00 min, [MH]⁺ = 194.1。

[0909] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 (br. s., 1 H) 7.12 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 4.42 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 3.91 (t, J=8.7 Hz, 2 H) 3.00 (t, J=8.7 Hz, 2 H) 1.50 (s, 9 H)。

[0910] 中间体21: 2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸甲酯

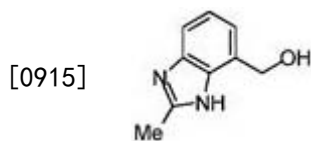


[0912] 向2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸(500 mg, 2.84 mmol, 可商购得自,例如Fluorochem)于甲醇(30 mL)中的溶液中加入硫酸(2.84 mL, 53.3 mmol)并将反应在65℃搅拌4 h。然后使反应在室温静置3天。在65℃将反应混合物用氨水碱化。将反应混合物用

DCM萃取并在真空下浓缩以得到标题化合物(410 mg, 2.156 mmol, 76%收率), 为黄色固体。

[0913] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.35$ min, $[MH]^+ = 191.2$ 。

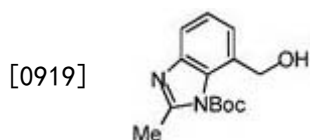
[0914] 中间体22: (2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基) 甲醇



[0916] 在氮气下, 将硼氢化锂(85 mg, 3.88 mmol)和甲醇(4 mL, 99 mmol)溶解于THF (20 mL)中。然后, 将2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸甲酯(410 mg, 2.156 mmol)于THF (5 mL)中的溶液加入至混合物中。然后将反应在惰性气氛下在50°C搅拌过夜。将反应混合物用水和2M盐酸淬灭。然后将反应混合物在水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)之间分配。然后将水层用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料并在真空下除去溶剂以主要得到未反应的SM。将DIBAL-H (1.812 mL, 25%于甲苯中的溶液, 2.69 mmol)逐滴加入至于冷却至0°C的无水DCM的溶液(20 mL)中的粗制的回收样品(500 mg)中。使反应在氮气下在0°C搅拌1 h。将另外的DIBAL-H (1.812 mL, 25%于甲苯中的溶液, 2.69 mmol)加入至溶液中并使反应混合物搅拌过夜。将甲醇(4 mL, 99 mmol)缓慢地加入至溶液中, 随后加入Rochelle氏盐溶液(40 mL)并使混合物搅拌40 min。将有机层分离并将水层用DCM (2 x 20 mL)萃取。将合并的有机物用水(40 mL)洗涤, 随后用盐水(40 mL)洗涤。将有机层通过疏水玻璃料并在真空下浓缩以得到标题化合物(250 mg, 1.541 mmol, 71.5%), 为白色固体。

[0917] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.48$ min, $[MH]^+ = 163.1$ 。

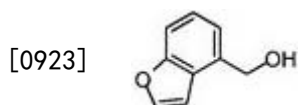
[0918] 中间体23: 7-(羟基甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯



[0920] 向(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基) 甲醇(250 mg, 1.541 mmol)于乙腈(11 mL)和水(2.75 mL)中的溶液中加入Boc₂O (0.501 mL, 2.158 mmol)和碳酸氢钠(259 mg, 3.08 mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(70 mL)稀释并用10 %柠檬酸水溶液(3 x 25 mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯部分用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 然后通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物。将产物在二氯甲烷中加载到SNAP柱(25 g)上并通过Biotage SP4快速色谱法(从0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将相关的级分在真空中蒸发以得到标题化合物(128 mg, 0.488 mmol, 31.7%收率), 为白色固体。

[0921] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.90$ min, $[MH]^+ = 263.1$ 。

[0922] 中间体24: 苯并呋喃-4-基甲醇



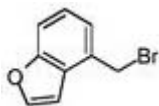
[0924] 向苯并呋喃-4-甲酸(50 mg, 0.308 mmol, 可商购得自, 例如, J&W PharmLab)于THF (1 mL)中的溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物(0.47 mL, 1M于THF中的溶液, 0.470

mmol)并将反应在室温搅拌1 h。将反应用 NaHCO_3 (20 mL)淬灭并用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。将有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到50 mg无色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱)纯化,浓缩适当的级分以得到苯并呋喃-4-基甲醇(37 mg, 0.225 mmol, 72.9 %收率),为白色固体。

[0925] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.72$ min, $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 131.1$ 。

[0926] 中间体25: 4-(溴甲基)苯并呋喃

[0927]

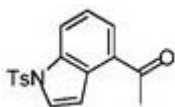


[0928] 在 0°C 在 N_2 下将苯并呋喃-4-基甲醇(35 mg, 0.236 mmol)溶解于乙醚(1 mL)和DCM (1 mL)中。逐滴加入 PBr_3 (0.04 mL, 0.424 mmol)并将反应在 N_2 下在室温搅拌。30 min后,TLC (用50:50 EtOAc:水洗脱)显示完全转化为非极性产物。将溶液用水(10 mL)淬灭并用乙醚(3 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到4-(溴甲基)苯并呋喃(41 mg, 0.117 mmol, 49.3 %收率),为白色固体。

[0929] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.15$ min, 产物在正确的 $[\text{MH}]^+$ 下不离子化。

[0930] 中间体26: 1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙酮

[0931]

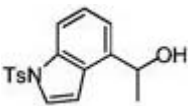


[0932] 在 0°C 在 N_2 下将1-(1H-吡啶-4-基)乙酮(505 mg, 3.17 mmol, 可商购得自,例如, Activate Scientific)溶解于DMF(5 mL)中。分批加入氢化钠(167 mg, 4.18 mmol, 60%于矿物油中的溶液)。将反应在 0°C 搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。加入甲苯磺酰基-Cl (726 mg, 3.81 mmol)并将反应混合物在室温搅拌30 min。加入另外的氢化钠(140 mg, 3.50 mmol, 60%于矿物油中的溶液)并将反应搅拌10 min,然后加入甲苯磺酰基-Cl (721 mg, 3.78 mmol)并将反应搅拌20 min。将反应用水(20 mL)淬灭并静置过夜。将其用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1.33 g棕色固体。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙酮(899 mg, 2.58 mmol, 81 %收率),为黄色固体。

[0933] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.23$ min, $[\text{MH}]^+ = 314.0$ 。

[0934] 中间体27: (+/-)-1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙醇

[0935]



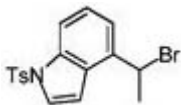
[0936] 在 0°C 在 N_2 下将1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙酮(899 mg, 2.87 mmol)溶解于甲醇(9 mL)中。加入硼氢化钠(170 mg, 4.49 mmol)并使反应温热至室温。搅拌1.5 h后,加入另外的硼氢化钠(121 mg, 3.20 mmol)并将反应搅拌过夜。将溶液浓缩以得到橙色固体。将其在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1.05 g 粗产物,为橙色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡

噪-4-基)乙醇(862 mg, 2.460 mmol, 86 %收率),为黄色油。

[0937] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.12 min, $[M-H]^- = 314.1$ 。

[0938] 中间体28: (+/-)-4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯

[0939]

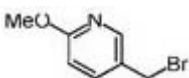


[0940] 在0℃在N₂下将1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-4-基)乙醇(160 mg, 0.507 mmol)溶解于乙醚(1 mL)和DCM (1 mL)中。逐滴加入PBr₃ (0.07 mL, 0.742 mmol)并将反应在N₂下在室温搅拌2 h。加入另外的PBr₃ (0.07 mL, 0.742 mmol)并将反应搅拌3 h。加入另外的PBr₃ (0.07 mL, 0.742 mmol)并将反应搅拌2 h。将反应用水(20 mL)淬灭,用Et₂O (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯(275 mg, 0.509 mmol, 100 %收率),为粉色固体,将其以粗品形式用于进一步合成。

[0941] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.32 min, 产物在正确的[MH]⁺下不离子化。

[0942] 中间体29: 5-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶

[0943]

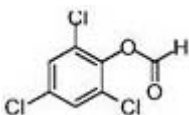


[0944] 将(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(250 mg, 1.797 mmol, 可商购得自,例如, Fluorochem)在对空气开放的50 mL圆底烧瓶中溶解于氯仿(20 mL)中并在0℃缓慢地加入三溴化磷(0.188 mL, 1.989 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1 h。将水层用DCM (3 x 30 mL)萃取并将有机层合并,用盐水(30 mL)洗涤,通过疏水玻璃料并在真空下蒸发。将所得油加载于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 25 g 二氧化硅色谱法(使用0-40%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将含有产物的级分合并以得到标题化合物(160 mg, 0.792 mmol, 44.1%收率),为无色油。

[0945] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.93 min, $[MH]^+ = 202$ 。

[0946] 中间体30: 甲酸2,4,6-三氯苯酯

[0947]

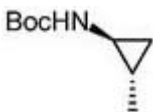


[0948] 将甲酸(57.3 mL, 1519 mmol)和乙酸酐(115 mL, 1216 mmol)搅拌并加热至60℃保持1.5 h,然后使其冷却至环境温度。将所得溶液倒入含有2,4,6-三氯苯酚(30 g, 152 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)和乙酸钠(12.46 g, 152 mmol)的烧瓶中。将混合物搅拌3.5 h,用甲苯(300 mL)稀释,用水(2 x 200 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发至干以得到白色针状晶体(32.45 g)。

[0949] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.15 min, $[M+Na]^+ = 249.8$ 。

[0950] 中间体31: ((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0951]

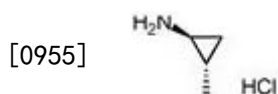


[0952] 将(1S,2S)-2-甲基环丙烷甲酸(200 mg, 1.998 mmol, 可商购得自,例如, Enamine)和三乙基胺(0.9 mL, 6.46 mmol)溶解于叔丁醇(4 mL)中。加入叠氮磷酸二苯酯

(0.47 mL, 2.181 mmol)并将反应在90℃加热。将反应用TLC(用50:50 EtOAc:环己烷洗脱,用茚三酮可视化)进行跟踪。2 h后,TLC显示形成极性较小的产物以及残余的SM。将反应搅拌3天。将溶液在EtOAc (10 mL)和碳酸氢钠溶液(10 mL)之间分配,用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1.08 g 黄色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(223 mg, 1.172 mmol, 58.7 %收率),为白色结晶固体。

[0953] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 1.43 (br. s., 9 H) 1.04 (d, J=5.9 Hz, 3 H) 0.78 (m, J=8.9, 6.0, 6.0, 3.1 Hz, 1 H) 0.59 (dt, J=8.9, 4.3 Hz, 1 H) 0.39 (q, J=6.0 Hz, 1 H)。

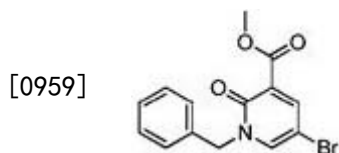
[0954] 中间体32: (1S,2S)-2-甲基环丙胺盐酸盐



[0956] 将((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(215 mg, 1.256 mmol)在4 M HCl于二噁烷(16 mL, 64.0 mmol)中的溶液中搅拌。将反应用TLC (50:50 EtOAc:环己烷,用茚三酮可视化)进行跟踪。30 min后,将溶液浓缩以得到(1S,2S)-2-甲基环丙胺盐酸盐(151 mg, 1.123 mmol, 89 %收率),为米色固体。

[0957] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.27 (br. s., 3 H) 2.25 (br. s., 1 H) 1.06 - 1.18 (m, 1 H) 0.99 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.85 (ddd, J=9.4, 5.6, 3.8 Hz, 1 H) 0.48 (dt, J=7.5, 5.9 Hz, 1 H)。

[0958] 中间体33: 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

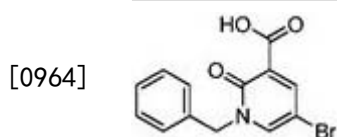


[0960] 在0℃将氢化钠(5.17 g, 60%于矿物油中的分散体, 129 mmol)加入至5-溴-2-氧代-1,2-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(25 g, 108 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)于DMF (200 mL)和THF (200 mL)中的溶液中并将混合物搅拌30 min,得到浓稠的混悬液。加入苄基溴(14.10 mL, 119 mmol)并将混合物搅拌另外2 h,使其温热至室温,然后将所得澄清棕色溶液加入至水(400 mL)中并用EtOAc (2 x 300 mL)萃取。将合并的有机物用水(2 x 200 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(31 g, 96 mmol, 89 %收率),为棕色固体。将该物质未经纯化地运用到下一步中。

[0961] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.98 min, [MH]⁺ = 322.0 & 324.1。

[0962] ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 8.16 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H)。

[0963] 中间体34: 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸

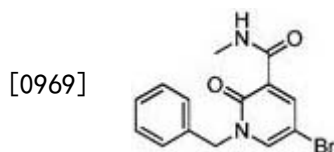


[0965] 将氢氧化锂(6.91 g, 289 mmol)于水(200 mL)中的溶液加入至1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(31 g, 96 mmol)、THF (200 mL)和甲醇(200 mL)的混合物中并将混合物在室温搅拌2 h,然后在真空中蒸发至约一半体积,得到浓稠的混悬液。将其用水(200 mL)稀释并用乙酸酸化至pH 5,然后用EtOAc (2 x 300 mL)萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥并在真空中蒸发以得到米色固体。将产物悬浮于乙醚(200 mL)中,声处理,用环己烷(100 mL)稀释并通过过滤收集以得到1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(23 g, 74.6 mmol, 78 %收率)。

[0966] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.01 min, $[MH]^+ = 308.0$ & 310.1 。

[0967] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 14.02 (br. s., 1 H) 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H)。

[0968] 中间体35: 1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

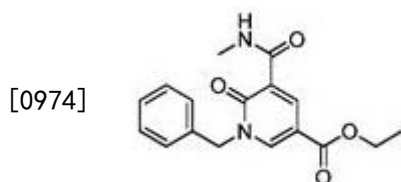


[0970] 将1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(28 g, 91 mmol)悬浮于DCM (300 mL)中并加入草酰氯(23.86 mL, 273 mmol)和DMF (0.352 mL, 4.54 mmol),然后将混合物在室温搅拌2 h。将溶剂在真空中蒸发以得到棕色残余物,然后将其溶解于THF (300 mL)中并加入 Et_3N (12.67 mL, 91 mmol)。将混合物在冰浴中冷却,然后历经30 min逐滴加入甲胺(91 mL, 2M于THF中的溶液, 182 mmol)并将混合物在0℃搅拌另外1 h。将溶剂在真空中蒸发并将固体残余物在水(300 mL)和DCM (300 mL)之间分配,将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(27.6 g, 86 mmol, 95 %收率),为棕色固体。

[0971] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, $[MH]^+ = 321.0$ & 323.1 。

[0972] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H) 8.60 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 3.00 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[0973] 中间体36: 1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯



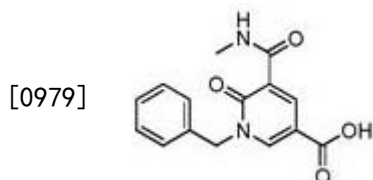
[0975] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(23 g, 71.6 mmol)、DMSO (60 mL)、乙醇(70 g, 1519 mmol)、 Et_3N (19.96 mL, 143 mmol)、dppb (3.05 g, 7.16 mmol)和乙酸钡(1.608 g, 7.16 mmol)置于钢制的Parr容器中,然后通过填充至50 psi将其用一氧化碳净化,然后释放压力,然后再填充至50 psi并在100℃加热过夜。将混合物用水(200 mL)稀释并用EtOAc (2 x 300 mL)萃取,将有机层用水(2 x 300 mL)洗涤,然后干燥并在真空中蒸发并将残余物与乙醚(200 mL)研磨并通过过滤收集固体以得到1-苄

基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(21.2 g, 67.4 mmol, 94 % 收率)。

[0976] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $[MH]^+ = 315.2$ 。

[0977] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H) 9.03 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 2.99 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

[0978] 中间体37: 1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

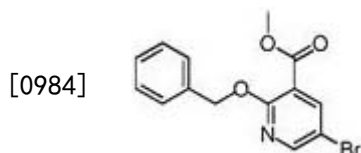


[0980] 将氢氧化钠(99 mL, 199 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(20.8 g, 66.2 mmol)于甲醇(100 mL)和THF (100 mL)的混合物中的溶液中并将所得溶液在室温搅拌2 h,然后在真空中蒸发至大约100 mL 体积。将混合物用水(200 mL)稀释,然后过滤以除去深灰色固体,将滤液用MTBE (200 mL)洗涤,然后用2M HCl酸化至pH 4并将所得混悬液搅拌2 h,然后过滤并将产物用水洗涤,然后在真空烘箱中干燥以得到1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(15.2 g, 53.1 mmol, 80 %收率)。

[0981] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.58 min, $[MH]^+ = 287.2$ 。

[0982] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13.19 (br. s., 1 H) 9.14 - 9.34 (m, 1 H) 8.88 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 5.33 (s, 2 H) 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

[0983] 中间体38: 2-(苄基氧基)-5-溴烟酸甲酯

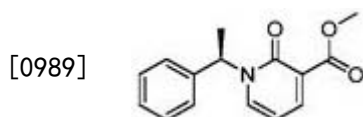


[0985] 将5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(5 g, 21.55 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)溶解于氯仿(100 mL)中,然后加入碳酸银(11.88 g, 43.1 mmol)和苄基溴(3.33 mL, 28.0 mmol)并将混合物在回流下加热过夜。将混合物过滤并将滤液在真空中蒸发以得到淡黄色液体。将其溶解于DCM (5 mL)中并加载到50 g二氧化硅柱上,然后用0-50%EtOAc/环己烷洗脱并将含产物的级分在真空中蒸发以得到2-(苄基氧基)-5-溴烟酸甲酯(4.65 g, 14.43 mmol, 67.0 %收率),为无色固体。

[0986] LCMS (2 min 高pH):Rt = 1.37 min, $[MH]^+ = 322.1, 324.1$ 。

[0987] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 8.35 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 7.38 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 5.51 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H)。

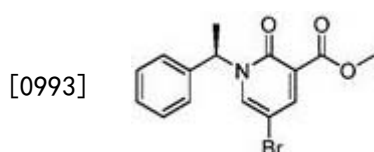
[0988] 中间体39: (R)-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0990] 将(R)-1-苯基乙胺(8.93 mL, 70.2 mmol)加入至2-氧代-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(10.3 g, 66.8 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)于干燥的DMF (43 mL)和干燥的THF (173 mL)的混合物中的搅拌的溶液中。将所得深红色溶液在N₂下搅拌30 min。加入EDC(16.66 g, 87 mmol)和DMAP (0.506 g, 4.14 mmol)并将所得混悬液搅拌过周末。将反应混合物在真空中蒸发成棕色浆液。将残余物在EtOAc和水之间分配并除去水层。将有机层洗涤(3x 2 M HCl水溶液, 1x盐水),经MgSO₄干燥并通过二氧化硅过滤(用EtOAc洗脱)。将滤液在真空中蒸发以得到产物,为棕色油(12.94 g)。

[0991] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.84 min, [MH]⁺ = 258.1。

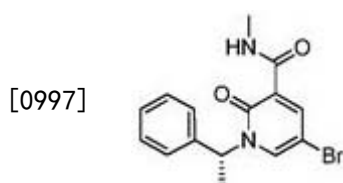
[0992] 中间体40: (R)-5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0994] 将NBS (10.74 g, 60.4 mmol)一次性加入至(R)-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(12.94 g, 50.3 mmol)于2-MeTHF (150 mL)中的深棕色溶液中。初始的混悬液变成淡棕色溶液并搅拌15 min,于是其成为深棕色溶液。将反应混合物洗涤[3x 饱和NaHCO₃水溶液(40 mL), 1x 10%硫代硫酸钠水溶液(20 mL), 1x盐水(10 mL)],经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成黑色油。将残余物溶解于甲苯(40 mL)中,通过西莱特过滤,用甲苯(80 mL)洗涤并在真空中蒸发以得到产物(19.62 g),为黑色油。

[0995] LCMS (2 min TFA):Rt = 1.02 min, [MH]⁺ = 336.0 & 337.9。

[0996] 中间体41: (R)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

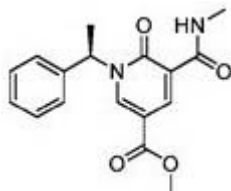


[0998] 将甲基胺溶液(74 mL, 40%水溶液, 855 mmol)加入至(R)-5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(19.2 g, 40.0 mmol)于甲醇(133 mL)中的溶液中。将所得溶液加热至50℃(将气囊安装在冷凝器的顶部)。将反应混合物搅拌90 min。将反应混合物在真空中蒸发成黑色胶,将其悬浮于EtOAc中。将混悬液通过二氧化硅过滤(用EtOAc洗脱)并将滤液蒸发以得到产物(13.1 g),为棕色胶。

[0999] LCMS (2 min TFA):Rt = 1.01 min, [MH]⁺ = 335.1 & 337.1。

[1000] 中间体42: (R)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[1001]

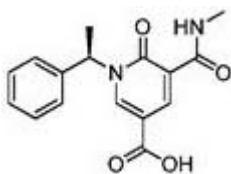


[1002] 将Xantphos (1.65 g, 2.85 mmol)和乙酸钯(II) (0.877 g, 3.91 mmol)加入至(R)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(13.1 g, 39.1 mmol)、三乙基胺(16.34 mL, 117 mmol)和甲醇(15.81 mL, 391 mmol)于DMF (220 mL)中的溶液中。将一氧化碳通过混合物鼓泡直到形成棕色混悬液。将反应保持在一氧化碳气囊下并加热至60℃保持4 h。将反应混合物冷却至室温并用N₂鼓泡以除去任何残留的一氧化碳。将反应混合物通过西莱特过滤,用EtOAc冲洗并将滤液在真空中蒸发成黑色浆液。将残余物在EtOAc (350 mL)和水(100 mL)之间分配。将水层除去,将有机层洗涤(2x 水[50 mL], 1x盐水[50 mL]),经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成黑色胶。将该胶溶解于甲苯(60 mL)中并加载到Biotage 340 g二氧化硅柱上。将该柱用环己烷:EtOAc (20 → 66%)洗脱。将含有产物的级分蒸发以得到产物(7.43 g),为棕色胶。

[1003] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.94 min, [MH]⁺ = 315.2。

[1004] 中间体43: (R)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1005]

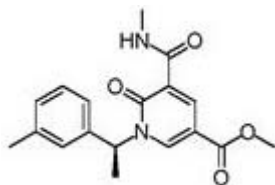


[1006] 将氢氧化钠(1.891 g, 47.3 mmol)加入至(R)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(7.43 g, 23.64 mmol)于甲醇(70 mL)中的溶液中。将水加入至搅拌的混悬液中并将所得溶液搅拌过夜。将反应混合物在真空中蒸发成淡棕色固体并用2M HCl水溶液(100 mL)酸化。加入丙酮(10 mL)并将混悬液搅拌15 min并过滤。将滤饼洗涤[水:丙酮(1:1, 20 mL)、丙酮(20 mL)]并在真空中干燥以得到产物(6.40 g),为棕色固体。

[1007] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.82 min, [MH]⁺ = 301.0。

[1008] 中间体44: (S*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[1009]



[1010] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(700 mg, 3.33 mmol)、1-(1-溴乙基)-3-甲基苯(800 mg, 4.02 mmol)、碳酸钾(1310 mg, 9.48 mmol)和DMF (5 mL)在90℃搅拌1 h。将混悬液浓缩,在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1.2 g 橙色油。将其通过

SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到(+/-)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(710 mg, 1.946 mmol, 58.4 %收率),为白色固体。提交677 mg外消旋体进行手性分离:

[1011] 分析方法:

[1012] 将外消旋体(~0.5 mg)溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L注射到柱上。(柱: 4.6 mmid x 25 cm Chiralpak IA, 批号IA00CE-MC024)。将其用50%EtOH/庚烷洗脱, f=1.0 mL/min, 检测器波长215 nm, 4. Ref 550,100。

[1013] 制备方法:

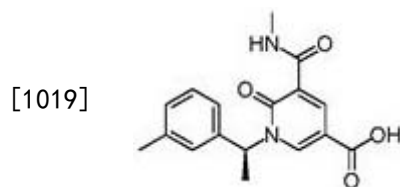
[1014] 将外消旋体(~80 mg)溶解于DCM (1 mL)和EtOH (2 mL)中。将3 mL溶液注射到柱上。(柱: 30 mm x 25 cm Chirapak IA (5 μ m), 批号IA11157-01)。将其用50%EtOH/庚烷洗脱, f=30 mL/min, 检测器波长= 215 nm, 4. Ref 550,100。

[1015] 共有14次注射。合并来自7-8 min的级分并标记为峰1,合并来自8-9 min的级分并标记为混合物,合并来自9-12 min的级分并标记为峰2。将合并的混合物级分抽真空并使用上述制备方法再处理。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中由上述分析方法所述进行最终的分析。

[1016] 首先洗脱的异构体: (S*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(289 mg, 0.792 mmol, 23.78 %收率)作为无色油获得。

[1017] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.05 min, [M-H]⁻ = 329.1。

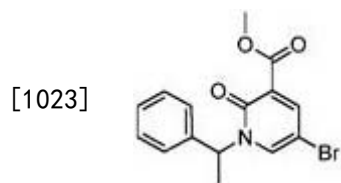
[1018] 中间体45: (S*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



[1020] 将(S*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(289 mg, 0.880 mmol)、氢氧化锂(66 mg, 2.76 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)和水(3 mL)在室温搅拌30 min。将溶液用乙酸(0.050 mL, 0.880 mmol)酸化至pH 4,然后在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,用EtOAc (20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到(S*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(277 mg, 0.705 mmol, 80 %收率)。

[1021] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.94 min, [M-H]⁻ = 313.2。

[1022] 中间体46: 5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

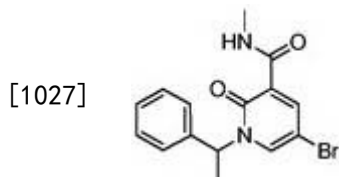


[1024] 将(1-溴乙基)苯(0.706 mL, 5.17 mmol)加入至5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(1.0 g, 4.31 mmol)和碳酸钾(0.715 g, 5.17 mmol)于DMF (10 mL)中的搅拌的

混悬液中。将白色混悬液搅拌过夜。将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将水层除去,将有机层洗涤(2x 水),经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成无色油。将残余物溶解于DCM中,加载到25 g Biotage二氧化硅SNAP柱上并用环己烷:EtOAc (5 -> 40%)洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发以得到产物(824 mg),为无色油。

[1025] LCMS (2 min TFA):Rt = 1.02 min, [MH]⁺ = 335.9 & 337.9。

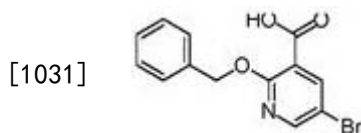
[1026] 中间体47: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[1028] 将甲基胺溶液(3.167 mL, 40%水溶液, 36.6 mmol)加入至5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(820 mg, 2.439 mmol)于甲醇(8 mL)中的溶液中。将所得溶液在安装了气囊的密封系统中加热至50℃保持4 h。将反应混合物在真空中蒸发以得到产物(793 mg),为无色胶。

[1029] LCMS (2 min TFA):Rt = 1.01 min, [MH]⁺ = 335.0 & 337.0。

[1030] 中间体48: 2-(苄基氧基)-5-溴烟酸

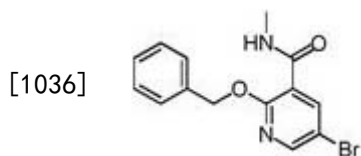


[1032] 将2-(苄基氧基)-5-溴烟酸甲酯(4.6 g, 14.28 mmol)溶解于THF (50 mL)和甲醇(50 mL)中,然后加入LiOH (1.368 g, 57.1 mmol)于水(50 mL)中的溶液并将混合物在室温搅拌2 h。将溶剂在真空中蒸发并将残余物悬浮于水(100 mL)中并用2M HCl酸化至pH 4,然后用10%MeOH/DCM (3 x 100 mL, 低溶解度)萃取并将有机层用水洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到2-(苄基氧基)-5-溴烟酸(4.15 g, 13.47 mmol, 94 %收率),为无色固体。

[1033] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.68 min, [MH]⁺ = 308.2, 310.0。

[1034] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 7.37 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 5.43 (s, 2 H)。

[1035] 中间体49: 2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基烟酰胺



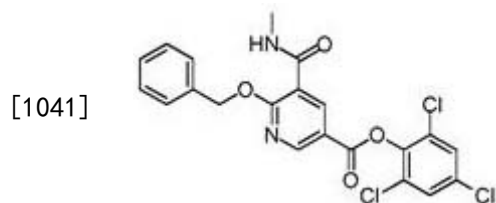
[1037] 将2-(苄基氧基)-5-溴烟酸(4.2 g, 13.63 mmol)悬浮于DCM (50 mL)中并加入草酰氯(2.386 mL, 27.3 mmol),随后加入DMF (0.053 mL, 0.682 mmol)并将反应混合物在室温搅拌2 h,然后在真空中蒸发。将残余物溶解于THF (50 mL)中,然后加入甲胺(13.63 mL, 2M于THF中的溶液, 27.3 mmol)并将所得混悬液在室温搅拌2 h,然后在真空中蒸发。将残余物溶解于THF (50 mL)中并加入甲胺(13.63 mL, 2M于THF中的溶液, 27.3 mmol),然后将所得混合物搅拌2 h,然后在真空中蒸发。将残余物在EtOAc (100 mL)和水(100 mL)

之间分配,将水层用另外的EtOAc (100 mL)萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到黄色胶状固体。艰难地将其溶解于DCM (20 mL)和甲醇(5 mL)的混合物中,然后加载到50 g二氧化硅柱上,然后将其用真空管抽干。将该柱用0-100%EtOAc/环己烷洗脱以得到2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基烟酰胺(2.35 g, 7.32 mmol, 53.7 %收率)。

[1038] LCMS (2 min 高pH):Rt = 1.19 min, $[MH]^+ = 321.1, 323.1$ 。

[1039] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 5.53 (s, 2 H) 2.94 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[1040] 中间体50: 6-(苄基氧基)-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸2,4,6-三氯苯酯



[1042] 将2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基烟酰胺(2 g, 6.23 mmol)、Xantphos (0.721 g, 1.245 mmol)、乙酸钯(0.140 g, 0.623 mmol)和 Et_3N (1.302 mL, 9.34 mmol)在3颈烧瓶中合并,所述烧瓶装配有滴液漏斗和冷凝器(在顶部具有氮气鼓泡器)。加入甲苯(30 mL)并将混合物在氮气下在80℃加热20 min,然后历经30 min逐滴加入甲酸2,4,6-三氯苯酯(2.106 g, 9.34 mmol)于甲苯(20 mL)中的溶液并继续加热18 h。

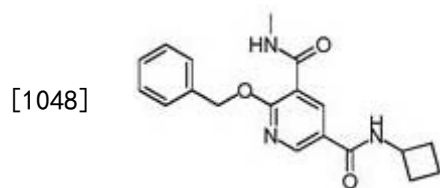
[1043] 单独地,将2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基烟酰胺(0.6 g, 1.868 mmol)、Xantphos (0.216 g, 0.374 mmol)、乙酸钯(0.042 g, 0.187 mmol)和 Et_3N (0.391 mL, 2.80 mmol)在3颈烧瓶中合并,所述烧瓶装配有滴液漏斗和冷凝器(在顶部具有氮气鼓泡器)。加入甲苯(30 mL)并将混合物在氮气下在80℃加热20 min,然后历经30 min逐滴加入甲酸2,4,6-三氯苯酯(0.632 g, 2.80 mmol)于甲苯(20 mL)中的溶液并继续加热2 h。

[1044] 合并两个单独的反应并用EtOAc (100 mL)稀释并用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到橙色油。将其溶解于DCM (10 mL)中并加载到50 g二氧化硅柱上,然后用0-50%EtOAc/环己烷洗脱并将含产物的级分在真空中蒸发以得到棕色固体。将产物在50 g二氧化硅柱上再次过柱(用0-50%EtOAc/环己烷洗脱),并收集纯级分并在真空中蒸发以得到6-(苄基氧基)-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸2,4,6-三氯苯酯(1.65 g, 3.54 mmol, 56.9 %收率)。

[1045] LCMS (2 min 高pH):Rt = 1.52 min, $[MH]^+ = 465.3$ 。

[1046] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 9.31 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 9.10 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.38 - 7.53 (m, 7 H) 5.68 (s, 2 H) 2.98 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

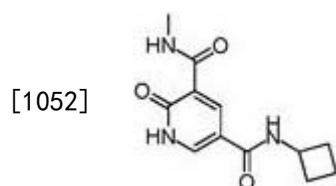
[1047] 中间体51: 2-(苄基氧基)-N5-环丁基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲酰胺



[1049] 将6-(苄基氧基)-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸2,4,6-三氯苯酯(1.65 g, 3.54 mmol)溶解于THF (20 mL)中并加入Et₃N (0.988 mL, 7.09 mmol)。加入环丁胺(0.605 mL, 7.09 mmol)和DMAP (0.022 g, 0.177 mmol)并将反应混合物在45℃加热15 min。将反应加热另外30 min,然后使其冷却并在真空中浓缩。然后将粗制的无色油在乙酸乙酯(30 mL)和水(30 mL)之间分配。将产物用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取并将合并的乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发。将粗制的残余物加载到二氯甲烷中并通过Biotage SP4快速色谱法(从20-100 %乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到产物-2-(苄基氧基)-N5-环丁基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲酰胺(1.025 g, 3.02 mmol, 85 %收率),为白色固体。

[1050] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.01 min, [MH]⁺ = 340.0。

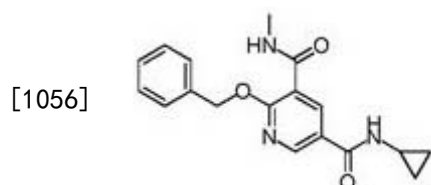
[1051] 中间体52: N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1053] 将TFA (2 mL, 26.0 mmol)加入2-(苄基氧基)-N5-环丁基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲酰胺(1.18 g, 3.48 mmol)中并将混合物在80℃加热1 h并且然后加热另外20 min并且然后使其冷却并在真空中蒸发以得到灰色固体。将粗产物与乙醚(5 mL)研磨并通过过滤收集产物以得到N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(718 mg, 2.88 mmol, 83 %收率),为白色固体。

[1054] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.55 min, [MH]⁺ = 250.0。

[1055] 中间体53: 2-(苄基氧基)-N5-环丙基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲酰胺



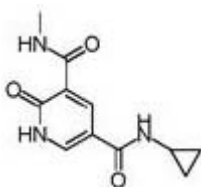
[1057] 将反应物6-(苄基氧基)-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸2,4,6-三氯苯酯(771 mg, 1.656 mmol)、环丙胺(327 mg, 5.73 mmol)、Et₃N (461 μL, 3.31 mmol)和DMAP (10.11 mg, 0.083 mmol)在2-甲基四氢呋喃(20 mL)中合并并加热至45℃过夜并且然后将反应冷却并在真空中浓缩。将粗产物在最小量的DCM中施加于50 g SNAP二氧化硅柱上并用5-50% (3:1 EtOAc:EtOH)于环己烷中的溶液洗脱。将合适的级分在真空中浓缩以得到2-(苄基氧基)-N5-环丙基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲酰胺(485.2 mg, 1.417 mmol, 86 %收率),为奶油色固体。

[1058] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, [MH]⁺ = 326.3。

[1059] ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 8.88 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 5 H) 6.40 (br. s., 1 H) 5.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.99 (m, 4 H) 0.82 - 0.95 (m, 2 H) 0.57 - 0.70 (m, 2 H)。

[1060] 中间体54: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1061]



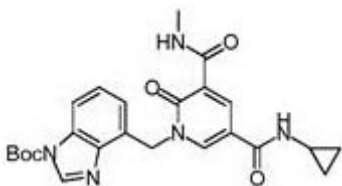
[1062] 将2-(苄基氧基)-N5-环丙基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲酰胺(485 mg, 1.491 mmol)溶解于TFA (5 mL, 64.9 mmol)中并加热至90℃保持3 h并将反应在真空中浓缩。将残余物在Et₂O (20 mL)中搅拌30 min并且然后静置过周末。通过过滤收集所得沉淀以得到N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(364.9 mg, 1.474 mmol, 99 %收率),为奶油色固体。

[1063] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.45 min, [MH]⁺ = 236.2。

[1064] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H) 9.41 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 2.76 - 2.87 (m, 4 H) 0.64 - 0.71 (m, 2 H) 0.51 - 0.57 (m, 2 H)。

[1065] 中间体55:4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1066]

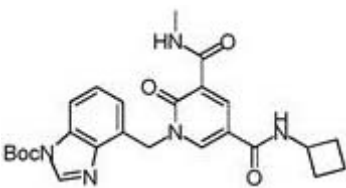


[1067] 将N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(192 mg, 0.815 mmol)、4-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(184 mg, 0.741 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(612 μL, 2.334 mmol)在甲苯(3.7 mL)中合并并将反应混合物在5mL微波小瓶中在Biotage引发器微波中在120℃加热30 min。将小瓶送回到微波中在120℃加热另外30 min。加入另一部分的2-(三丁基亚正膦基)乙腈(428 μL, 1.630 mmol),并将反应送回到微波中在120℃加热30 min。将反应混合物倒在水(30 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物。将残余物在二氯甲烷中加载到50 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10 - 70%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到产物-4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(91 mg, 0.195 mmol, 26.4 %收率),为棕色玻璃状物,将其未经进一步纯化地用于后续反应。

[1068] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.03 min, [MH]⁺ = 466.2。

[1069] 中间体56:4-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯

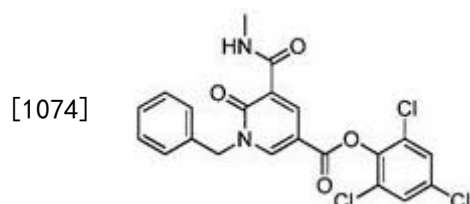
[1070]



[1071] 将N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(55 mg, 0.221 mmol)、4-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(69 mg, 0.278 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.182 mL, 0.695 mmol)在甲苯(1.5 mL)中合并并将反应混合物在5mL微波小瓶中在Biotage引发器中在120℃加热30 min。将反应送回至微波中在120℃加热20 min。将反应混合物倒在水(20 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10 - 50%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到产物4-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(54 mg, 0.113 mmol, 51.0 %收率),为棕色玻璃状物,将其未经进一步纯化地使用。

[1072] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.12 min, $[MH]^+ = 480.2$ 。

[1073] 中间体57: 1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯

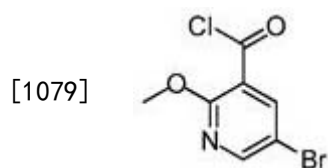


[1075] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(2 g, 6.23 mmol)、Xantphos (0.360 g, 0.623 mmol)、乙酸钯(0.070 g, 0.311 mmol)和Et₃N (1.302 mL, 9.34 mmol)在3颈烧瓶中合并,所述烧瓶装配有滴液漏斗和冷凝器(在顶部具有氮气鼓泡器)。加入甲苯(30 mL)并将混合物在氮气下在80℃加热20 min,然后历经30 min逐滴加入甲酸2,4,6-三氯苯酯(2.106 g, 9.34 mmol)于甲苯(20 mL)中的溶液并继续加热2 h。将反应混合物用EtOAc (50 mL)稀释并用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到橙色油。将其溶解于DCM (10 mL)中并加载到50 g二氧化硅柱上,然后用0-50% EtOAc/环己烷洗脱并将含产物的级分在真空中蒸发以得到1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(2.52 g, 5.41 mmol, 87 %收率),为驼色固体。

[1076] LCMS (2 min甲酸): Rt=1.36min, $[MH]^+ = 465, 467$ 。

[1077] ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 9.32 (br. d, J=4.4 Hz, 1 H) 9.20 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.30 - 7.50 (m, 7 H) 5.29 (s, 2 H) 3.01 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[1078] 中间体58: 5-溴-2-甲氧基烟酰氯

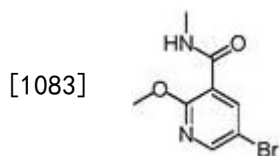


[1080] 将5-溴-2-甲氧基烟酸(15 g, 64.6 mmol, 可商购得自,例如 Apollo Scientific)悬浮于DCM (100 mL)中并且然后加入草酰氯(16.98 mL, 194 mmol),随后加入DMF (5.01 mL, 64.6 mmol)并将混合物在室温搅拌18 h。将溶剂在真空中蒸发并将残余

物再溶解于DCM (100 mL) 中并蒸发至干以得到5-溴-2-甲氧基烟酰氯 (16.33 g, 65.2 mmol, 101 %收率), 将其立即用于下一步。

[1081] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 8.49 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.44 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H)。

[1082] 中间体59: 5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺

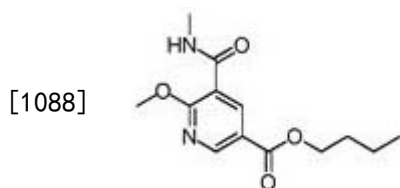


[1084] 将5-溴-2-甲氧基烟酰氯 (16 g, 63.9 mmol) 溶解于2-甲基四氢呋喃 (100 mL) 中并加入 Et_3N (8.90 mL, 63.9 mmol), 随后加入甲胺 (31.9 mL, 2M于THF中的溶液, 63.9 mmol) 并将混合物在室温搅拌3 h, 然后加入至水 (200 mL) 中并用EtOAc (200 mL) 萃取。将有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 干燥并在真空中蒸发以得到5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (14.8 g, 60.4 mmol, 95 %收率), 为淡黄色固体。

[1085] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.83$ min, $[\text{MH}]^+ = 245.1, 247.1$ 。

[1086] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.80 (br. s., 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.02 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H)。

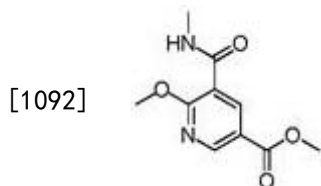
[1087] 中间体60: 6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸丁酯



[1089] 将(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦) (2.479 g, 4.28 mmol)、三乙基胺 (18.58 g, 184 mmol)、二乙酰氧基钯 (0.962 g, 4.28 mmol) 和5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (15 g, 61.2 mmol) 在500 mL RBF中合并, 然后加入DMF (100 mL) 和1-丁醇 (28.0 mL, 306 mmol) 并将混合物用一氧化碳净化10 min, 然后加入含有大约1.5升 CO 的气囊并将混合物在90℃加热过夜。然后将混合物冷却, 用水 (500 mL) 稀释并用EtOAc (2 x 500 mL) 萃取。将有机物用水 (200 mL) 洗涤, 干燥并在真空中蒸发并将所得黑色油通过340 g二氧化硅柱上的色谱法 (用0-100%EtOAc/环己烷洗脱) 纯化以得到6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸丁酯 (11 g, 41.3 mmol, 67.5 %收率), 为淡黄色结晶固体。

[1090] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 1.04$ min, $[\text{MH}]^+ = 267.2$ 。

[1091] 中间体61: 6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯



[1093] 将一氧化碳轻轻地鼓泡通过5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (10.6 g, 43.3 mmol)、xantphos (1.502 g, 2.60 mmol)、三乙基胺 (12.06 mL, 87 mmol)、乙酸钯 (II) (0.486 g, 2.163 mmol) 和甲醇 (17.50 mL, 433 mmol) 于DMF (150 mL) 中的混合物, 直到

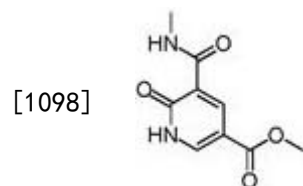
产生黄色/绿色混悬液。将混悬液保持在一氧化碳气囊下并加热至60℃ 保持5 h。LCMS显示大量SM,于是将反应静置过夜(16 h)。然后使反应混合物冷却至室温。将溶液用水(300 mL)稀释并用EtOAc (3 x 300 mL)萃取,并将合并的有机物用盐水(3 x 100 mL)反萃取。然后将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发成棕色固体。将残余物溶解于DCM中,加载到340 g Biotage二氧化硅SNAP柱上并用20 → 80%EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发成黄色固体- 6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(4 g, 17.84 mmol, 41.2 %收率)。

[1094] 由于收率低于预期,通过LCMS分析保留的水层并发现含有另外的产物。因此将其用DCM (3 x 100 mL)进一步萃取,将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩(延长的时间段以除去DMF)。通过LCMS重新分析水层并发现不再含有产物。将来自有机相的粗产物黄色固体溶解于DCM中并加入至SNAP二氧化硅柱(100 g)中并用20 → 80%EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发成黄色固体- 6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(1.9 g, 8.47 mmol, 19.59 %收率)。

[1095] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.67$ min, $[\text{MH}]^+ = 225.1$ 。

[1096] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.30 (br. d, $J=3.9$ Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H)。

[1097] 中间体62: 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

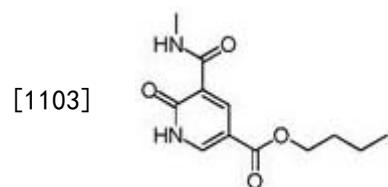


[1099] 将碘化钠(4.88 g, 32.6 mmol)加入至6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(3.65 g, 16.28 mmol)于乙腈(100 mL)中的溶液中并将该溶液在氮气下搅拌10 min。逐滴加入TMS-Cl (10.40 mL, 81 mmol),并将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应用水(100 mL)淬灭并将混合物用DCM/MeOH的混合物萃取5次并将合并的有机相经疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将粗制物溶解于DCM中并加载到100 g SNAP二氧化硅柱上并用0-100%乙醇于EtOAc中的溶液洗脱。将合适的级分在真空中蒸发,并获得所需的产物 - 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g, 7.14 mmol, 43.8 %收率)。

[1100] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.47$ min, $[\text{MH}]^+ = 211.1$ 。

[1101] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.25 (br. s, 1 H) 9.55 (br. d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H)。

[1102] 中间体63: 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

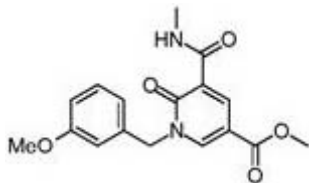


[1104] 在室温将TMSCl (15.84 mL, 124 mmol)和碘化钠(18.58 g, 124 mmol)加入至6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸丁酯(11 g, 41.3 mmol)于乙腈(200 mL)中的溶液中,并将混合物搅拌1 h,然后在真空中蒸发并将残余物在EtOAc (200 mL)和饱和硫代硫酸钠溶液(200 mL)之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(6.5 g, 25.8 mmol, 62.4 %收率),为淡黄色固体。

[1105] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.66 min, $[MH]^+ = 253.2$ 。

[1106] 中间体64: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[1107]



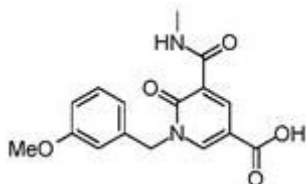
[1108] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(580 mg, 2.76 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.580 mL, 4.14 mmol)、碳酸钾(770 mg, 5.57 mmol)和DMF (5 mL)在90℃搅拌1 h。将其用LiCl (20 mL)洗涤,在EtOAc (40 mL)和水(40 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到无色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(683 mg, 1.861 mmol, 67.4 %收率),为白色固体。

[1109] LCMS (2 min 甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 331.0$ 。

[1110] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (br. d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.92 (m, J=1.7 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H)。

[1111] 中间体65: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1112]



[1113] 将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(670 mg, 2.028 mmol)、氢氧化锂(146 mg, 6.08 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)和水(3 mL)在室温搅拌30 min。加入乙酸(1 mL, 17.47 mmol)并将溶液在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(641 mg, 1.824 mmol, 90%收率),为白色固体。

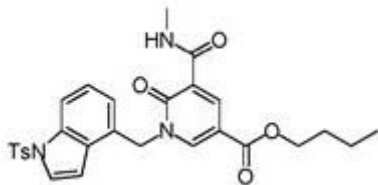
[1114] LCMS (2 min 甲酸):Rt = 0.81 min, $[MH]^+ = 317.0$ 。

[1115] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.09 (br. s, 1 H) 9.26 (br. q, J=4.4,

4.4, 4.4 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[1116] 中间体66: 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1117]

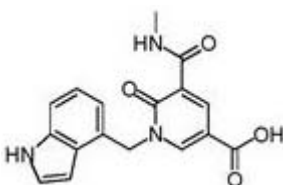


[1118] 向5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(447 mg, 1.772 mmol)于DMF (11.8 mL)中的溶液中加入碳酸钾(490 mg, 3.54 mmol)和4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(1033 mg, 2.84 mmol)。将混合物在室温搅拌2 h。将反应用水(1.596 mL, 89 mmol)淬灭并倒在水(100 mL)和饱和氯化锂水溶液(20 mL)上。将水相用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取并将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(1.74 g)。将残余物在二氯甲烷中加载到50 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从20 - 100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(907 mg, 1.609 mmol, 91 %收率),为白色固体。

[1119] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.34 min, $[MH]^+ = 536.1$ 。

[1120] 中间体67: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1121]

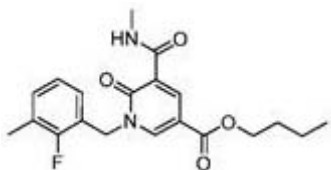


[1122] 向在氮气下在室温搅拌的5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(821 mg, 1.533 mmol)于甲醇(1.703 mL)和THF(3.406 mL)中的溶液中一次性加入固体碳酸铯(3995 mg, 12.26 mmol)。将反应混合物在70℃搅拌3 h。将反应混合物在真空中浓缩,然后用1,4-二噁烷(1.703 mL)和水(1.703 mL)稀释。将混合物在70℃搅拌4.5 h。将反应混合物倒在饱和碳酸氢钠(30 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将水相用2M HCl酸化并用乙酸乙酯(8 x 30 mL)萃取。萃取后,固体沉淀残留在有机相中,将其滤出以得到一些所需的粗产物(251 mg)。将来自后处理的滤液通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到棕色固体。将固体与乙醚(30 mL)研磨并过滤以得到另外的产物(539 mg)。将该残余物悬浮于水(20 mL)中并用2M HCl调至pH 4。将混悬液过滤,用水(2 x 5 mL)和乙醚(2 x 10 mL)洗涤。将合并的固体(213 mg)悬浮于二氯甲烷(10 mL)中并与先前批次的粗产物合并。将合并的混悬液声处理并在氮气流下吹扫(blow down)并在真空中干燥以得到最终的产物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(432 mg, 1.222 mmol, 80 %收率)。

[1123] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, $[MH]^+ = 326.2$ 。

[1124] 中间体68: 1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1125]

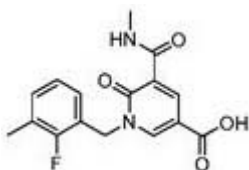


[1126] 在室温向5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(695.9 mg, 2.76 mmol)和碳酸钾(769.4 mg, 5.57 mmol)于DMF (4 mL)中的搅拌的混悬液中加入1-(溴甲基)-2-氟-3-甲基苯(607.4 mg, 2.99 mmol)于DMF (6 mL)中的溶液。将混合物在氮气下在室温搅拌73 h,然后在水(20 mL)和乙酸乙酯(25 mL)之间分配。将有机相用另外的水(20 mL)洗涤并将合并的水相用乙酸乙酯(25 mL)反萃取。通过安装了疏水玻璃料的柱过滤将合并的有机相干燥并将溶剂在真空中蒸发以得到淡黄色油,其在静置过夜后结晶成淡黄色固体。如下将固体纯化:再溶解于二氯甲烷(约5 mL)中并施加于50 g SNAP二氧化硅柱上,其用20-60%乙酸乙酯于环己烷中的梯度洗脱。将所需的级分合并并在真空中蒸发,得到所需产物,为白色固体(958.7 mg)。

[1127] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.26 min, $[MH]^+ = 375.2$ 。

[1128] 中间体69: 1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1129]

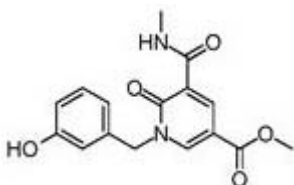


[1130] 在氮气下向1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(953.7 mg, 2.55 mmol)于乙腈(10 mL)和THF (10 mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化锂(1.0 M水溶液) (5.1 mL, 5.10 mmol)并将混合物在室温搅拌2.5 h。将挥发物在真空中从混合物中蒸发并将残余物在真空中干燥,然后在2 M盐酸水溶液(20 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配[固体在两相中难溶]。将水相用另外的乙酸乙酯(75 mL)萃取并将合并的有机相用水(20 mL)和饱和盐水溶液(30 mL)洗涤。通过安装了疏水玻璃料的柱过滤将有机相干燥并将溶剂在真空中蒸发。将固体残余物与甲醇(10 mL + 5 mL)研磨两次并将固体在真空中干燥,得到所需产物,为白色固体(621.7 mg)。

[1131] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 319.1$ 。

[1132] 中间体70: 1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[1133]



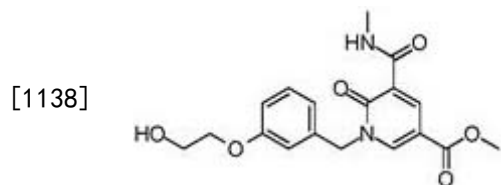
[1134] 在N₂下将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲

酸甲酯(0.990 g, 3.00 mmol)于DCM (5 mL)中的溶液冷却至0℃并逐滴加入 BBr_3 (15 mL, 1 M于DCM中的溶液, 15 mmol)并将反应搅拌1.5 h。将反应用水(30 mL)淬灭,用DCM (2 x 30 mL)萃取,然后将水层用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到675 mg 黄色固体。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用40-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(473 mg, 1.346 mmol, 44.9 %收率),为白色固体。

[1135] LCMS (2 min甲酸): R_t = 0.74 min, $[\text{MH}]^+ = 317.0$ 。

[1136] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.46 (br. s, 1 H) 9.23 (br. d, $J=4.6$ Hz, 1 H) 8.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 6.65 - 6.76 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 3.78 - 3.90 (m, 3 H) 2.82 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H)。

[1137] 中间体71: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

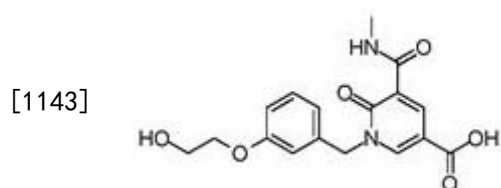


[1139] 将1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(450 mg, 1.423 mmol)、1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(475 mg, 5.39 mmol)、碳酸钾(600 mg, 4.34 mmol)和DMF (10 mL)在90℃加热5 h。将溶液在EtOAc (40 mL)和LiCl溶液(40 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到900 mg 黄色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(446 mg, 1.114 mmol, 78 %收率),为无色油。

[1140] LCMS (2 min甲酸): R_t = 0.74 min, $[\text{MH}]^+ = 361.1$ 。

[1141] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.22 (br. q, $J=4.9, 4.9, 4.9$ Hz, 1 H) 8.94 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.82 - 6.94 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.81 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 3.95 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.69 (q, $J=5.3$ Hz, 2 H) 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H)。

[1142] 中间体72: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



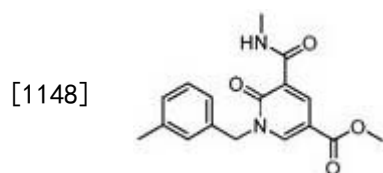
[1144] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(440 mg, 1.221 mmol)、氢氧化锂(86 mg, 3.59 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)和水

(3 mL)在室温搅拌1 h。加入乙酸(1 mL, 17.47 mmol)并将溶液在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(343 mg, 0.891 mmol, 73.0 %收率),为白色固体。

[1145] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.66 min, [MH]⁺ = 347.0。

[1146] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (br. q, J=4.2, 4.2, 4.2 Hz, 1 H) 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.82 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 3.96 (app. t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.70 (ABq, J=5.1 Hz, 2 H) 2.83 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

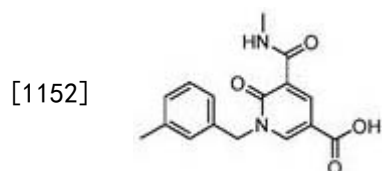
[1147] 中间体73: 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[1149] 在氮气下将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(500.2 mg, 2.380 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲基苯(0.354 mL, 2.62 mmol)和碳酸钾(140 mg, 1.013 mmol)在无水DMF (10 mL)中在室温搅拌4 h。将反应混合物在真空中浓缩,然后在水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)之间分配。将水相用另外的乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取并通过安装了疏水玻璃料的柱过滤将合并的有机相干燥。将溶剂蒸发并在真空中干燥以得到所需的产物,为淡黄色胶(588.2 mg)。将产物未经进一步纯化地用于后续反应中。

[1150] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.00 min, [MH]⁺ = 315.2。

[1151] 中间体74: 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



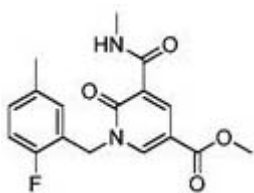
[1153] 将1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(583.9 mg, 1.858 mmol)和氢氧化锂(92.4 mg, 3.86 mmol)于THF (10 mL)和水(5.00 mL)中的混合物在氮气下在室温搅拌16.75 h。然后用2M盐酸溶液(2 mL)将混合物酸化至pH 0。加入水(30 mL)并将所得沉淀用乙酸乙酯(20 mL)萃取。分离各层并将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)进一步萃取。将有机层合并并通过含有疏水玻璃料的柱过滤,然后在真空中浓缩。将残余物作为于乙酸乙酯中的混悬液施加于25 g SNAP二氧化硅柱上。去除保留在柱顶部的沉淀并保留为所需的产物的一部分。将柱用0-7.5%乙醇(含有0.3%乙酸)于乙酸乙酯中的梯度洗脱。将所需的级分与先前获得的固体合并,蒸发并在真空中干燥,得到所需产物,为白色固体(355.4 mg)。

[1154] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, [MH]⁺ = 301.2。

[1155] 中间体75: 1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-

3-甲酸甲酯

[1156]

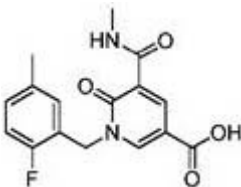


[1157] 将2-(溴甲基)-1-氟-4-甲基苯(412 mg, 2.027 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(426 mg, 2.027 mmol)和碳酸钾(560 mg, 4.05 mmol)于DMF (15 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空下浓缩,加载于DCM (3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化硅色谱法使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(310 mg),为白色固体。

[1158] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.00 min, $[MH]^+ = 333.0$ 。

[1159] 中间体76: 1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1160]

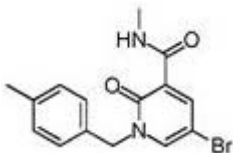


[1161] 将1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(310 mg, 0.933 mmol)溶解于THF (4 mL)和水(4 mL)中。将氢氧化锂(44.7 mg, 1.866 mmol)加入至溶液中并将反应在室温搅拌过夜。加入2M HCl水溶液(1.399 mL, 2.80 mmol)并将所得固体用水洗涤以得到产物(290 mg),为白色固体。

[1162] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.89 min, $[MH]^+ = 319.0$ 。

[1163] 中间体77: 5-溴-N-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1164]

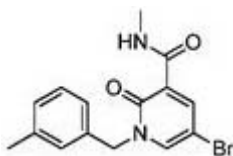


[1165] 向5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(136 mg, 0.589 mmol)于甲醇(1 mL)中的溶液中加入碳酸钾(285 mg, 2.060 mmol)和1-(溴甲基)-4-甲基苯(327 mg, 1.766 mmol)。将混合物加热至65℃保持3 h。将反应用水(530 μ L, 29.4 mmol)淬灭并倒在水(10 mL)上。将产物用乙酸乙酯(4 x 10 mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(414 mg)。将残余物加载到二氯甲烷中并通过Biotage SP4快速色谱法(从15 - 75%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- 5-溴-N-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(120 mg, 0.358 mmol, 60.8 %收率),为白色固体。

[1166] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.04 min, $[MH]^+ = 335.0, 337.0$ 。

[1167] 中间体78: 5-溴-N-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1168]

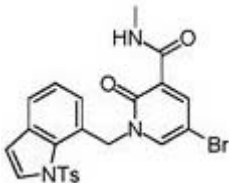


[1169] 将1-(溴甲基)-3-甲基苯(0.263 mL, 1.948 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(300 mg, 1.298 mmol)和碳酸钾(359 mg, 2.60 mmol)于甲醇(4 mL)中的混悬液中。将反应混合物加热至65℃保持2 h,之后加入另外的1-(溴甲基)-3-甲基苯(0.263 mL, 1.948 mmol)和碳酸钾(359 mg, 2.60 mmol)并将反应混合物加热至65℃保持另外1 h。将反应混合物在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配并将有机层用水(2 x 20 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得黄色油溶解于DCM中并通过25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱上的快速色谱法(使用0 - 70%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥过夜以得到5-溴-N-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(205.8 mg, 0.614 mmol, 47.3 %收率),为白色固体。

[1170] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.05 min, $[MH]^+ = 335.0$ & 337.0 。

[1171] 中间体79: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1172]

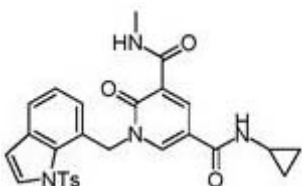


[1173] 向5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(300 mg, 1.298 mmol)于甲醇(2.164 mL)中的溶液中加入碳酸钾(359 mg, 2.60 mmol)和7-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(568 mg, 1.558 mmol)。将混合物加热至65℃保持总共5 h。将反应用水(1.170 mL, 64.9 mmol)淬灭并溶解于二氯甲烷(30 mL)中。将溶液用水(20 mL)洗涤,并将水相用二氯甲烷(2 x 10 mL)反萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(700 mg)。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-65%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到橙色油。将残余物在真空中进一步干燥以得到- 5-溴-N-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(326 mg, 0.570 mmol, 43.9 %收率),为橙色固体。

[1174] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.22 min, $[MH]^+ = 513.9$, 515.9 。

[1175] 中间体80: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1176]



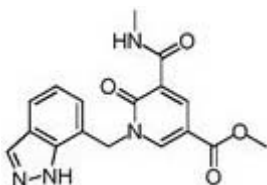
[1177] 向干燥的微波小瓶中加入5-溴-N-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-

基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(297 mg, 0.577 mmol)和Pd(OAc)₂ (12.96 mg, 0.058 mmol)并溶解于干燥的1,4-二噁烷(3.849 mL)中。加入Xantphos (33.4 mg, 0.058 mmol)、DMAP (141 mg, 1.155 mmol)和环丙基胺(81 μ L, 1.155 mmol),随后加入八羰基二钴(59.2 mg, 0.173 mmol)。立即将小瓶密封并在微波照射下在80℃加热40 min。将反应混合物通过西莱特过滤,在真空中浓缩,溶解于二氯甲烷(30 mL)中并用2M HCl (30 mL)洗涤。将酸层用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将粗制的残余物(396 mg)在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10-50%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到- N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(251 mg, 0.290 mmol, 50.3 %收率),为橙色固体,其在随后的化学法中不经进一步纯化而使用。

[1178] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.09 min, [MH]⁺ = 519.0。

[1179] 中间体81: 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[1180]

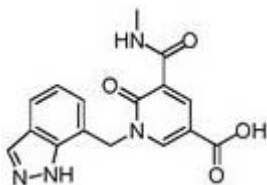


[1181] 将DIAD (0.185 mL, 0.952 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(100 mg, 0.476 mmol)、(1H-吡啶-7-基)甲醇(106 mg, 0.714 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)和三苯基膦(250 mg, 0.952 mmol)于甲苯(4 mL)中的混悬液中。将反应在N₂下在室温搅拌1.5 h。加入另外部分的(1H-吡啶-7-基)甲醇(106 mg, 0.715 mmol)、DIAD (0.185 mL, 0.950 mmol)和三苯基膦(250 mg, 0.953 mmol)并将反应混合物在室温继续搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到~1.2 g 粗产物,为橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化以得到1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(76 mg, 0.167 mmol, 35.2 %收率),为淡黄色油。

[1182] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.80 min, [MH]⁺ = 341.1。

[1183] 中间体82: 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1184]

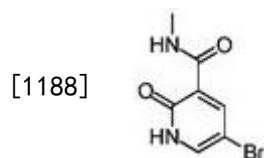


[1185] 将1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(76 mg, 0.223 mmol)溶解于1,4-二噁烷(2 mL)中。加入水(2 mL),随后加入LiOH (11 mg, 0.459 mmol)并将反应混合物在室温搅拌1.5 h。在真空中除去二噁烷并将残余物在乙酸乙酯和饱和NaHCO₃溶液之间分配。将水层分离。用乙酸(4 mL, 69.9 mmol)将水层酸化至pH 5并用乙酸乙酯(5 x 30 mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩以得到640

mg白色固体。将其再溶解于水(5 mL)中并用2M HCl溶液将pH调节至pH 5。然后将其用乙酸乙酯萃取并将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩以得到544 mg白色固体。将其溶解于水(加入少量DMSO和MeOH以溶解所有物质)中并加载到反相30 g C18柱上。将其用0-95%MeCN/水(含有0.1%甲酸)历经10个柱体积洗脱并将含有所需的产物的级分在真空中浓缩以得到1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(17 mg, 0.047 mmol, 21%收率),为白色固体。

[1186] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.72 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 327.1$ 。

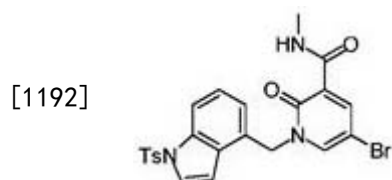
[1187] 中间体83: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[1189] 将5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(2 g, 8.62 mmol, 可商购得自,例如,CombiBlocks)和2M甲基胺于THF (13 mL, 26.0 mmol)中的溶液在 N_2 下回流。4 h后,已经形成白色沉淀。加入THF (15 mL)并将溶液回流另外1 h。加入2M 甲基胺于THF (13 mL, 26.0 mmol)中的溶液并将反应回流另外2 h。加入另外的2M 甲基胺于THF (22 mL, 44.0 mmol)中的溶液并将反应回流过夜。将溶液浓缩以得到黄色固体。用2M甲基胺于THF (15 mL, 30.0 mmol)中的溶液和THF (15 mL)将其转移至2 x 20 mL微波小瓶中并将两者在80 °C加热1 h。将来自第一个微波小瓶的混悬液浓缩,并从乙醚中研磨以得到5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(880 mg)。将来自第二个微波小瓶的混悬液浓缩并从乙醚中研磨以得到另外的5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(880 mg)。

[1190] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.50 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 231.0, 233.0$ 。

[1191] 中间体84: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



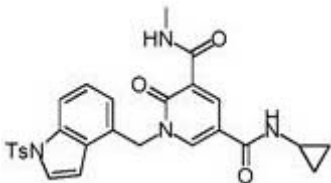
[1193] 向5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(300 mg, 1.298 mmol)于甲醇(2.164 mL)中的溶液中加入碳酸钾(359 mg, 2.60 mmol)和4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(568 mg, 1.559 mmol)。将混合物加热至65 °C保持2 h。将反应用水(1.170 mL, 64.9 mmol)淬灭并溶解于二氯甲烷(30 mL)中。将溶液用水(20 mL)洗涤,并将水相用二氯甲烷(2 x 10 mL)反萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(607 mg)。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从20 - 100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到5-溴-N-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(312 mg, 0.546 mmol, 42.0 %收率),为白色固体。

[1194] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.24 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 513.9, 515.9$ 。

[1195] 中间体85: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲

基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1196]

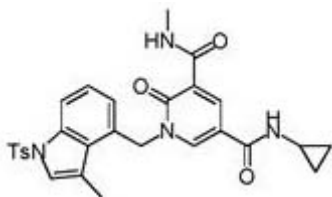


[1197] 向干燥的微波小瓶中加入5-溴-N-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(301 mg, 0.585 mmol)和Pd(OAc)₂ (13.14 mg, 0.059 mmol)并溶解于干燥的1,4-二噁烷(2.5 mL)中。加入Xantphos (33.9 mg, 0.059 mmol)、DMAP (143 mg, 1.170 mmol)和环丙基胺(82 μ L, 1.170 mmol),随后加入八羰基二钴(60.0 mg, 0.176 mmol)。立即将小瓶密封并在微波照射下在80℃加热40 min。将反应混合物通过西莱特过滤,在真空中浓缩,溶解于二氯甲烷(30 mL)中并用2M HCl (30 mL)洗涤。将酸层用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将粗制的残余物(361 mg)在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10-50%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到黄色固体-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(255 mg, 0.320 mmol, 54.6 %收率)。

[1198] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.10 min, [MH]⁺ = 519.1。

[1199] 中间体86: N5-环丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1200]

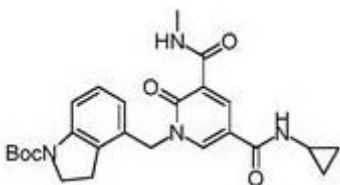


[1201] 向N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(80 mg, 0.340 mmol)和(3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(161 mg, 0.510 mmol)于甲苯(2.267 mL)中的溶液中加入三苯基膦(268 mg, 1.020 mmol)和DIAD (198 μ L, 1.020 mmol)。将反应在氮气下在室温搅拌。加入另一部分的作为于甲苯(1 mL)中混悬液的(3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(90 mg, 0.285 mmol)。将反应搅拌4天。加入另外部分的三苯基膦(89 mg, 0.340 mmol)和DIAD (66 μ L, 0.340 mmol)并将反应搅拌1.5 h。将反应混合物倒在水(30 mL)上。将水相用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取并将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色油(1.376 g)。将该油在二氯甲烷中加载到SNAP柱(50 g)上并将其通过Biotage SP4快速色谱法(从0-50%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到N5-环丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(61 mg, 0.097 mmol, 28.6 %收率),为白色固体。

[1202] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.15 min, [MH]⁺ = 533.3。

[1203] 中间体87:4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1204]



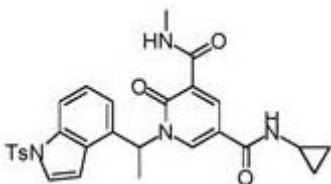
[1205] 将DIAD (0.09 mL, 0.463 mmol)加入至N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.213 mmol)、4-(羟基甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(79 mg, 0.319 mmol)和三苯基膦(117 mg, 0.446 mmol)于甲苯(2 mL)中的混悬液中。将反应在N₂下在室温搅拌2 h。加入4-(羟基甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(79 mg, 0.319 mmol)、DIAD (0.09 mL, 0.463 mmol)和三苯基膦(122 mg, 0.465 mmol)并将反应搅拌2 h。将反应搅拌过夜。将反应浓缩以得到橙色油(926 mg)。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(41 mg, 0.075 mmol, 35.1 %收率),为无色油。

[1206] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.08 min, [MH]⁺ = 467.2。

[1207] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.83 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 1 H) 7.14 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 4.00 (t, J=8.7 Hz, 2 H) 3.14 (t, J=8.7 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.80 (tt, J=7.3, 3.7 Hz, 1 H) 1.56 (s, 9 H) 0.74 - 0.82 (m, 2 H) 0.58 - 0.65 (m, 2 H)。

[1208] 中间体88: (+/-)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1209]

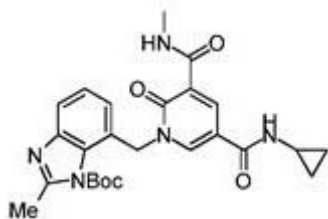


[1210] 将N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(53 mg, 0.225 mmol)、4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(102 mg, 0.270 mmol)、碳酸钾(52 mg, 0.376 mmol)和DMF (2 mL)在90℃搅拌5 h并且然后搅拌过夜。单独地,将N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42 mg, 0.179 mmol)、4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(102 mg, 0.270 mmol)、碳酸钾(45.0 mg, 0.326 mmol)和DMF (1.5 mL)在90℃搅拌8 h。合并所得混悬液,在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,用EtOAc (20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分,得到所需产物(66 mg),为黄色油。将其通过MDAP (高pH, 以1 mL注射, 1:1 DMSO:MeOH)纯化。浓缩适当的级分以得到(+/-)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42 mg, 0.071 mmol, 31.5 %收率)。

[1211] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.15 min, [MH]⁺ = 533.1。

[1212] 中间体89:7-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1213]

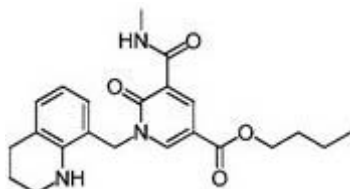


[1214] 将DIAD (0.087 mL, 0.446 mmol)加入至N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.213 mmol)、4-(羟基甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(66.9 mg, 0.255 mmol)和三苯基膦(117 mg, 0.446 mmol)于甲苯(2 mL)中的混悬液中。将反应在N₂下在室温搅拌过夜。加入另外的DIAD (0.087 mL, 0.446 mmol)和三苯基膦(117 mg, 0.446 mmol)并将反应搅拌3 h。将反应浓缩,加载于DCM中并通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到粗产物。将其通过MDAP (高pH)进一步纯化。将合适的级分合并以得到标题化合物(14 mg, 0.029 mmol, 13.7%收率)。

[1215] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, [MH]⁺ = 480.2。

[1216] 中间体90: 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1217]

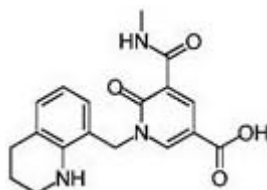


[1218] 将DIAD (324 μ l, 1.665 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(140 mg, 0.555 mmol)、(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲醇(136 mg, 0.832 mmol)和三苯基膦(437 mg, 1.665 mmol)于甲苯(3.7 mL)中的混悬液中。将反应在氮气下在室温搅拌1 h。将反应混合物倒在水(30 mL)上并将水相用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色油(1.3704 g)。将该油在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯化的产物- 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(112 mg, 0.248 mmol, 44.7 %收率),为黄色玻璃状物。

[1219] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.27 min, [MH]⁺ = 398.3。

[1220] 中间体91: 5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1221]

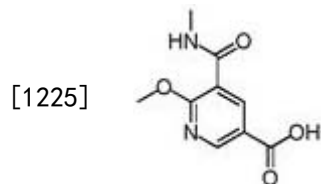


[1222] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(104 mg, 0.262 mmol)悬浮于1,4-二噁烷(534 μ L)中。加入水(534 μ L),

随后加入氢氧化锂(15 mg, 0.626 mmol)并将反应混合物在室温搅拌2.5 h。加入HCl (2M, 0.313 mL)并将溶剂在真空中蒸发以得到所需的产物5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(134 mg),为黄色玻璃状物。然而,该样品含有来自后处理的LiCl。假定定量收率,估计纯度为66%(基于重量)。

[1223] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.84 min, $[MH]^+ = 342.1$ 。

[1224] 中间体92: 6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸

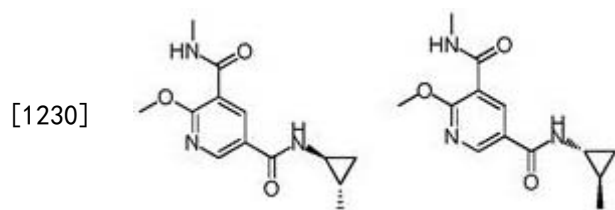


[1226] 将6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(1.9 g, 8.47 mmol)溶解于THF (16 mL)和水(16 mL)中。加入氢氧化锂(0.223 g, 9.32 mmol)并将反应在室温搅拌16 h。加入2M HCl(水溶液) (4.66 mL, 9.32 mmol)并形成白色沉淀,将其过滤并用另外的THF/水(40 mL, 1:1)洗涤。通过LCMS分析残余物和滤液二者并发现含有产物,因此将它们重新合并(用MeOH洗涤)并在真空中浓缩以得到为白色固体的所需的产物- 6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸(2.84 g)。样品被假定为约60%的纯度,其余质量归因于无机杂质(LiCl)。将该物质在后续反应中以粗品形式使用。

[1227] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.54 min, $[MH]^+ = 211.1$ 。

[1228] 中间体93: 2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺和

[1229] 中间体94: 2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺



[1231] 将6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸(710 mg, 2.027 mmol)、HATU (1002 mg, 2.63 mmol)和DIPEA (0.708 mL, 4.05 mmol)于DMF (6 mL)中的溶液搅拌5 min,然后加入(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(159 mg, 2.229 mmol)。将反应在室温搅拌1 h。将反应用EtOAc (30 mL)稀释并且然后加入水(30 mL)并分离各层。将水层用EtOAc (4 x 20 mL)进一步萃取并分析水层并发现仅有少量产物。将合并的有机物用水(2 x 10 mL)和盐水(10 mL)反萃取并且然后将有机相干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩以得到粗产物。将其溶解于DCM中并加入至SNAP二氧化硅柱(25 g)中并通过SP4快速色谱法纯化,用0-60%(25%EtOH/EtOAc)/环己烷洗脱。收集合适的级分并在真空中浓缩以得到为黄色油的粗产物-(+/-)-2-甲氧基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(695 mg, 1.980 mmol, 98 %收率)。提交收集的固体用于手性分离。

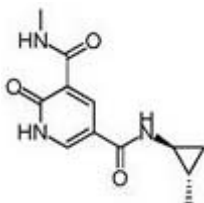
[1232] 分析方法:

[1233] 柱: Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm)

[1234] 流速: 1 mL/min

- [1235] 检测：在280 nm处的UV二极管阵列(带宽140 nm,参照400 nm带宽100 nm)
- [1236] 流动相A：庚烷
- [1237] 流动相B：丙-2-醇
- [1238] 等度方法 - 90:10 流动相A : 流动相B
- [1239] 运行时间-30 min。
- [1240] 制备方法:
- [1241] 样品制备 - 在声处理下将总样品溶解于30 mL乙醇中。
- [1242] 柱: Chiralpak AD-H (250 x30 mm, 5微米)
- [1243] 流速: 42.5 mL/min (压强85巴)
- [1244] 检测：在280 nm处的UV二极管阵列(带宽140 nm,参照400 nm带宽100 nm)
- [1245] 流动相A：庚烷
- [1246] 流动相B：丙-2-醇
- [1247] 等度方法 - 90:10 流动相A:流动相B
- [1248] 运行时间- 30 min
- [1249] 0.3 mL手动注射(通过Rheodyne阀)。
- [1250] 将含有首先洗脱的异构体的级分在12分钟和13分钟之间收集在1L 杜兰瓶中。将含有第二洗脱的异构体的级分在14分钟和16分钟之间收集在1L杜兰瓶中。将异构体级分蒸发至干(Rotavapor, 30°C浴温),然后溶于乙醇(3×4mL)中并转移至配衡的20mL玻璃小瓶中。取50μL样品进行最终的手性hplc分析,并将合并的样品在氮气流下吹扫至干。最终的手性HPLC分析显示首先洗脱的异构体为99.3%手性纯(通过UV测定)的2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(190 mg, 0.722 mmol, 35.6 %收率)。
- [1251] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.66 min, $[MH]^+ = 264.1$ 。
- [1252] 第二洗脱的异构体的手性HPLC分析显示存在3.1%(通过UV测定)的首先洗脱的异构体,肩峰在主要异构体峰上明显,因此样品中的首先洗脱的异构体的精确比例不能准确地评估- 2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(216 mg, 0.820 mmol, 40.5 %收率)。
- [1253] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.66 min, $[MH]^+ = 264.1$ 。
- [1254] 中间体95: N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1255]

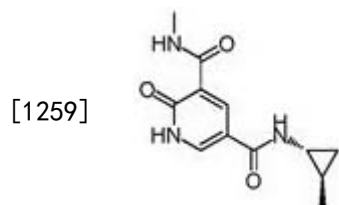


- [1256] 将碘化钠(166 mg, 1.109 mmol)加入至2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(146 mg, 0.555 mmol)和TMS-Cl (0.354 mL, 2.77 mmol)于乙腈(3 mL)中的溶液中并将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应混合物在真空中浓缩并溶解于DCM (作为混悬液)中并加入至SNAP二氧化硅(25 g)柱中,将该柱用0-50%(20%MeOH/DCM)/DCM洗脱。将所需的级分合并并在真空中浓缩以得到所需的产物,为棕色固体- N3-甲

基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(187 mg, 0.548 mmol, 99 %收率)。

[1257] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.54 min, $[MH]^+ = 250.1$ 。

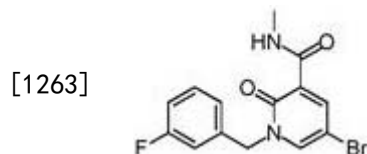
[1258] 中间体96: N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1260] 将碘化钠(56.9 mg, 0.380 mmol)加入至2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.190 mmol)和TMS-Cl (0.121 mL, 0.950 mmol)于乙腈(1 mL)中的溶液中并将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应混合物在真空中浓缩并溶解于DCM (作为混悬液)中并加入至SNAP二氧化硅10 g柱中,将该柱用0-50% (20%MeOH/DCM)/DCM洗脱。将所需的级分合并并在真空中浓缩以得到所需的产物,为黄色固体- N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60 mg)。由于额外的质量,假定产物被无机杂质污染,假定79%纯度。

[1261] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.54 min, $[MH]^+ = 250.1$ 。

[1262] 中间体97: 5-溴-1-(3-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

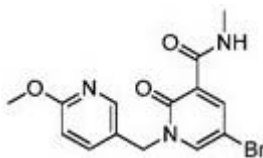


[1264] 向5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.649 mmol)于甲醇(1 mL)中的溶液中加入碳酸钾(179 mg, 1.298 mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(116 μ L, 0.946 mmol)。将混合物加热至65℃保持6 h。加入另一部分的碳酸钾(90 mg, 0.649 mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(119 μ L, 0.974 mmol),并继续搅拌另外2.7 h。将反应用水(585 μ L, 32.5 mmol)淬灭,在真空中浓缩并倒在水(15 mL)上。将产物用乙酸乙酯(10 mL)和二氯甲烷(3 x 10 mL, 由于在乙酸乙酯中不溶)萃取。将乙酸乙酯层用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。向残余物中加入(玻璃料干燥的) DCM 部分,然后再次在真空中蒸发以得到粗产物(286 mg)。将残余物在二氯甲烷中干燥地加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15 - 75%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- 5-溴-1-(3-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(135 mg, 0.398 mmol, 61.3 %收率),为白色固体。

[1265] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.96 min, $[MH]^+ = 338.9, 340.9$ 。

[1266] 中间体98: 5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1267]

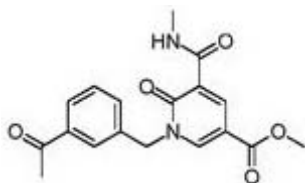


[1268] 将5-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶(144 mg, 0.714 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(165 mg, 0.714 mmol)和碳酸钾(197 mg, 1.428 mmol)于DMF (5 mL)中的溶液中。使反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机溶液在真空下浓缩,加载于DCM (3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法使用0-100%环己烷/乙酸乙酯的梯度纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(152 mg),为白色固体。

[1269] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.83 min, $[MH]^+ = 352.0$ & 353.9 。

[1270] 中间体99: 1-(3-乙酰基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[1271]

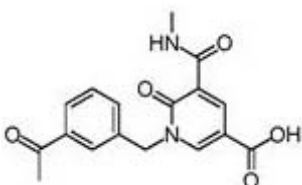


[1272] 向5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(350 mg, 1.665 mmol)于DMF (8.326 mL)中的溶液中加入碳酸钾(460 mg, 3.33 mmol)和1-(3-(氯甲基)苄基)乙酮(371 μ L, 2.498 mmol)。将混合物在室温搅拌1.3 h。加入另一部分的1-(3-(氯甲基)苄基)乙酮(124 μ L, 0.833 mmol)并将反应继续搅拌3.75 h。将反应倒在饱和氯化锂水溶液(100 mL)上。将水相用乙酸乙酯(4 x 20 mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为橙色胶。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到产物(431 mg),为无色胶。将其溶解于乙酸乙酯(60 mL)中并用水(2 x 20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。将水层用乙醚(2 x 20 mL)反萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到- 1-(3-乙酰基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(420 mg, 1.165 mmol, 70.0 %收率),为白色固体。

[1273] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 343.1$ 。

[1274] 中间体100: 1-(3-乙酰基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1275]



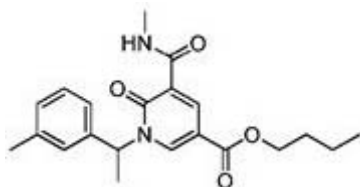
[1276] 将1-(3-乙酰基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(355 mg, 1.037 mmol)悬浮于1,4-二噁烷(3.116 mL)中。加入水(2.116 mL),随后加入氢氧化锂(62.1 mg, 2.59 mmol)并将反应混合物在室温搅拌1 h。加入HCl (2M, 1.295 mL)

并将溶剂在真空中蒸发以得到所需的产物- 1-(3-乙酰基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(503 mg),为白色固体。然而,样品含有来自后处理的LiCl。假定定量收率,估计纯度为67 %(基于重量)。

[1277] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.72 min, $[MH]^+ = 329.1$ 。

[1278] 中间体101: 外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1279]

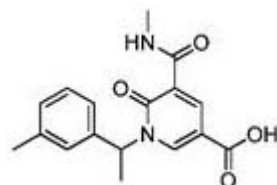


[1280] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(158 mg, 0.626 mmol)、1-(1-溴乙基)-3-甲基苯(197 mg, 0.990 mmol)、碳酸钾(172 mg, 1.245 mmol)和DMF (1.4 mL)在90℃搅拌1 h。加入LiCl溶液(20 mL)并将反应混合物在EtOAc (40 mL)和水(40 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到299 mg 黄色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(193 mg, 0.469 mmol, 74.9 %收率),为白色固体。

[1281] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.28 min, $[MH]^+ = 371$ 。

[1282] 中间体102: 外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1283]

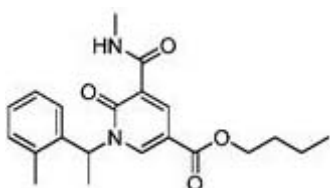


[1284] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(200 mg, 0.540 mmol)、氢氧化锂(39 mg, 1.629 mmol)、1,4-二噁烷(2 mL)和水(2 mL)在室温搅拌1 h。加入乙酸(1 mL, 17.47 mmol)并将溶液在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(188 mg, 0.538 mmol, 100 %收率),为白色固体。

[1285] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.94 min, $[MH]^+ = 315$ 。

[1286] 中间体103: 外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

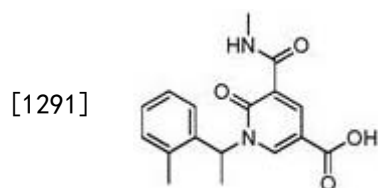
[1287]



[1288] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(300 mg, 1.189 mmol)、1-(1-溴乙基)-2-甲基苯(670 mg, 3.37 mmol)、碳酸钾(329 mg, 2.378 mmol)和DMF (4 mL)在90℃搅拌1 h。将反应混合物用LiCl溶液(20 mL)洗涤并在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到790 mg橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(410 mg, 0.996 mmol, 84 %收率),为无色油。

[1289] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.28 min, [MH]⁺ = 371。

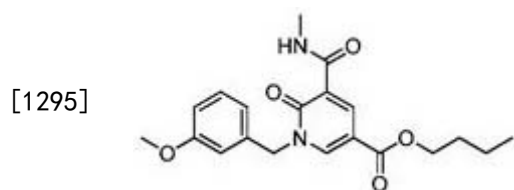
[1290] 中间体104: 外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



[1292] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(410 mg, 1.107 mmol)、氢氧化锂(82 mg, 3.42 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)和水(3 mL)在室温搅拌1 h。加入乙酸(1 mL, 17.47 mmol)并将溶液在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到外消旋-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(438 mg, 1.254 mmol, 113 %收率),为无色油。

[1293] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, [MH]⁺ = 315。

[1294] 中间体105: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

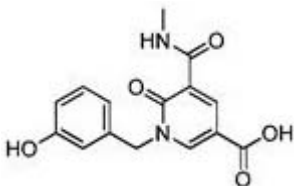


[1296] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(198 mg, 0.785 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.165 mL, 1.177 mmol)、碳酸钾(220 mg, 1.592 mmol)和DMF (2 mL)在90℃搅拌1 h。将反应混合物用LiCl溶液(20 mL)洗涤,在EtOAc (40 mL)和水(40 mL)之间分配并将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取。将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到680 mg橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-80%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(266 mg, 0.643 mmol, 82 %收率),为白色固体。

[1297] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.15 min, [MH]⁺ = 373。

[1298] 中间体106: 1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1299]

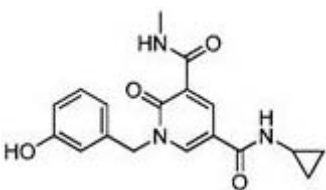


[1300] 在 N_2 下将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(135 mg, 0.362 mmol)于DCM (0.6 mL)中的溶液冷却至0℃并逐滴加入 BBr_3 (1.8 mL, 1M于DCM中的溶液, 1.800 mmol)。2 h后,将反应温热至室温并加入更多的 BBr_3 (1.8 mL, 1M于DCM中的溶液, 1.800 mmol)。搅拌另外2 h后,将反应用甲醇(20 mL)淬灭并浓缩。将该过程重复三次以得到粗制的1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(157 mg, 0.390 mmol, 107 %收率),为橙色固体。

[1301] LCMS (2 min甲酸): R_t = 0.66 min, $[MH]^+$ = 303。

[1302] 中间体107: N5-环丙基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1303]

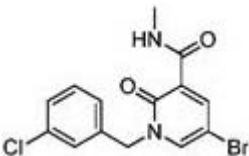


[1304] 将1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(158 mg, 0.392 mmol)、HATU (222 mg, 0.584 mmol)、DIPEA (0.28 mL, 1.603 mmol)、环丙胺(0.054 mL, 0.784 mmol)和DMF (2 mL)在 N_2 下在室温搅拌1 h。加入LiCl溶液(20 mL)并将反应混合物在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到476 mg 黄色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到147 mg白色固体。将其通过MDAP (甲酸)进一步纯化。浓缩适当的级分以得到N5-环丙基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(46 mg, 0.121 mmol, 30.9 %收率),为所需的产物。

[1305] LCMS (2 min甲酸): R_t = 0.69 min, $[MH]^+$ = 342。

[1306] 中间体108: 5-溴-1-(3-氯苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1307]

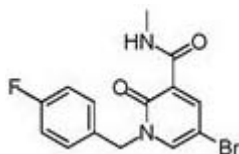


[1308] 将1-(溴甲基)-3-氯苯(0.097 mL, 0.736 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(170 mg, 0.736 mmol)和碳酸钾(203 mg, 1.472 mmol)于DMF (5 mL)中的混悬液中。使反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空下浓缩,加载于DCM (3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(220 mg),为白色固体。

[1309] LCMS (2 min甲酸): R_t = 1.06 min, $[MH]^+$ = 354.9 & 356.9。

[1310] 中间体109: 5-溴-1-(4-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1311]

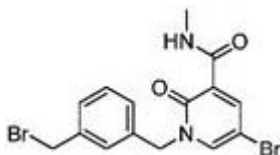


[1312] 向5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.649 mmol)于甲醇(3 mL)中的溶液中加入碳酸钾(179 mg, 1.298 mmol)和1-(溴甲基)-4-氟苯(118 μ L, 0.947 mmol)。将混合物加热至65℃保持10.5 h。暂停加热过周末。之后,加入另一部分的1-(溴甲基)-4-氟苯(81 μ L, 0.649 mmol)和碳酸钾(90 mg, 0.649 mmol)并将加热持续另外5 h。加入另一部分的1-(溴甲基)-4-氟苯(81 μ L, 0.649 mmol)并将反应继续2.5 h。将反应用水(585 μ L, 32.5 mmol)淬灭,在真空中浓缩并倒在水(20 mL)上。将产物用乙酸乙酯(4 x 10 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(336 mg)。将残余物加载到二氯甲烷中并通过Biotage SP4快速色谱法(从15 - 75%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯产物- 5-溴-1-(4-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(127 mg, 0.374 mmol, 57.7 %收率),为白色固体。

[1313] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.96 min, $[MH]^+ = 339.0, 341.0$ 。

[1314] 中间体110: 5-溴-1-(3-(溴甲基)苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1315]

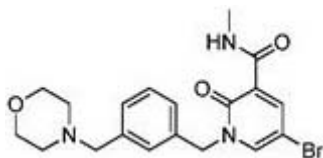


[1316] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(118 mg, 0.511 mmol)、1,3-双(溴甲基)苯(162 mg, 0.613 mmol)和碳酸钾(106 mg, 0.766 mmol)悬浮于乙腈(2 mL)中并将反应混合物在N₂下在65℃搅拌2 h。将反应在80℃进一步加热过夜。将反应混合物未经进一步纯化地以粗品形式用于后续反应中。

[1317] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, $[MH]^+ = 415.0$ 。

[1318] 中间体111: 5-溴-N-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1319]



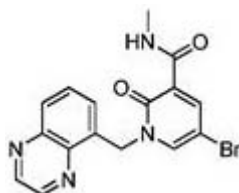
[1320] 加入5-溴-1-(3-(溴甲基)苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(118 mg, 0.285 mmol) (得自前述步骤的估计纯度的假定的投入质量,含有未反应的SM和其它杂质)于乙腈(2 mL)中的粗制溶液和吗啉(124 mg, 1.425 mmol)。将反应混合物在N₂下在70℃加热。将反应混合物浓缩并悬浮于MeOH中。将其加载到2 g SCX柱(用MeOH预洗脱)上并用MeOH (40 mL)洗脱,随后用2M NH₃于MeOH (40 mL)中的溶液洗脱。合并所有级分并浓缩以得到318 mg粗制的淡黄色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-

100%(25%乙醇/乙酸乙酯)/环己烷历经330 mL洗脱)纯化。合并含有所需的产物的级分并在真空中浓缩以得到5-溴-N-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(79 mg, 0.188 mmol, 66.0 %收率),为无色油。

[1321] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.45$ min, $[MH]^+ = 420, 422$ 。

[1322] 中间体112: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1323]

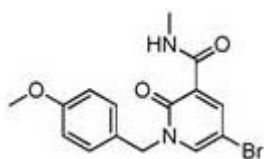


[1324] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(213 mg, 0.922 mmol)、5-(溴甲基)喹啉(308 mg, 1.383 mmol)、碳酸钾(254 mg, 1.838 mmol)和甲醇(2 mL)在65℃搅拌1 h。将所得溶液浓缩以得到815 mg橙色固体。将其在EtOAc (10 mL)和水(10 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到400 mg棕色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(127 mg, 0.306 mmol, 33.2 %收率),为橙色固体。

[1325] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.87$ min, $[MH]^+ = 373, 375$ 。

[1326] 中间体113: 5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1327]

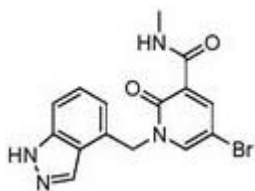


[1328] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(205 mg, 0.887 mmol)、1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(274 mg, 1.363 mmol)、碳酸钾(250 mg, 1.809 mmol)和甲醇(2 mL)在N₂下在65℃搅拌1.5 h。加入另一部分的1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(324 mg, 1.611 mmol)并将反应混合物搅拌过夜。将所得溶液浓缩以得到橙色固体。将其在EtOAc (10 mL)和水(10 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到650 mg橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%乙醚/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(85 mg, 0.218 mmol, 24.55 %收率),为白色固体。

[1329] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.97$ min, $[MH]^+ = 351, 353$ 。

[1330] 中间体114: 1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1331]



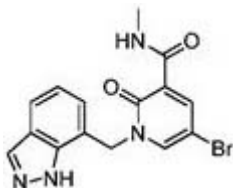
[1332] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(130 mg, 0.563 mmol)、4-(溴

甲基)-1H-吡唑, 氢溴酸盐(214 mg, 0.731 mmol)、碳酸钾(223 mg, 1.614 mmol)和DMF (4 mL)在90℃搅拌2 h。加入LiCl溶液(20 mL)并将反应混合物在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到430 mg 橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(234 mg, 0.453 mmol, 81 %收率),为无色油。

[1333] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.78 min, [MH]⁺ = 361, 363。

[1334] 中间体115: 1-((1H-吡唑-7-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1335]

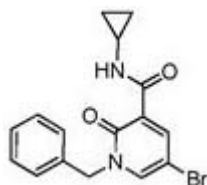


[1336] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(312 mg, 1.350 mmol)、7-(溴甲基)-1H-吡唑, 氢溴酸盐(415 mg, 1.421 mmol)、碳酸钾(558 mg, 4.04 mmol)和DMF (5 mL)在90℃搅拌1 h。加入LiCl溶液(20 mL)并将反应混合物在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到奶油色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-60%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-((1H-吡唑-7-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(396 mg, 0.877 mmol, 65.0 %收率),为米色固体。

[1337] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.86 min, [MH]⁺ = 361, 363。

[1338] 中间体116: 1-苄基-5-溴-N-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1339]

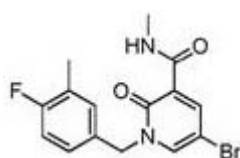


[1340] 将1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(1.09 g, 3.54 mmol)溶解于DCM (10 mL)中并加入草酰氯(0.929 mL, 10.61 mmol)和DMF (0.014 mL, 0.177 mmol),然后将混合物在室温搅拌1 h。将溶液在真空下浓缩并溶解于THF (10 mL)中,将环丙胺(0.735 mL, 10.61 mmol)加入至该溶液中。将混合物搅拌2 h,然后在真空中蒸发并将残余物在DCM (50 mL)和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到产物(1.07 g),为橙色固体。

[1341] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.07 min, MH⁺ = 346.9 & 348.9。

[1342] 中间体117: 5-溴-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

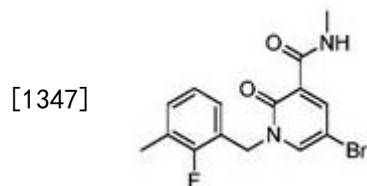
[1343]



[1344] 将于DMF的溶液(5 mL)中的5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(195 mg, 0.844 mmol)、碳酸钾(233 mg, 1.688 mmol)在室温搅拌并逐滴加入4-(溴甲基)-1-氟-2-甲基苯(257 mg, 1.266 mmol)。使反应混合物在室温搅拌3 h。将反应混合物在真空下浓缩,再溶解于乙酸乙酯(30 mL)中并用水(30 mL)洗涤。将溶液在真空下浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法(使用0-55%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(188 mg)。

[1345] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, $[MH]^+ = 353.0$ & 355.0 。

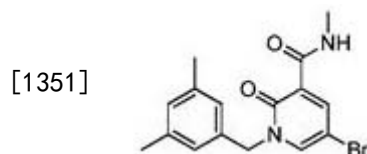
[1346] 中间体118: 5-溴-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[1348] 将1-(溴甲基)-2-氟-3-甲基苯(176 mg, 0.866 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(200 mg, 0.866 mmol)和碳酸钾(239 mg, 1.731 mmol)于DMF(5 mL)中的混悬液中。使反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM(20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机溶液在真空下浓缩,加载于DCM(3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(200 mg)。

[1349] LCMS (2 min甲酸):Rt =1.08 min, $MH^+ = 353.0$ & 354.9 。

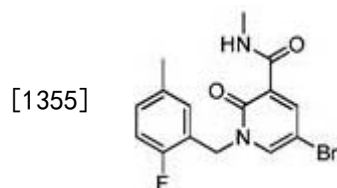
[1350] 中间体119: 5-溴-1-(3,5-二甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[1352] 将1-(溴甲基)-3,5-二甲基苯(155 mg, 0.779 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(180 mg, 0.779 mmol)和碳酸钾(215 mg, 1.558 mmol)于DMF(5 mL)中的溶液中。使反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM(20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机溶液在真空下浓缩,加载于DCM(3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(160 mg),为固体。

[1353] LCMS (2 min甲酸):Rt =1.14 min, $[MH]^+ = 349.0$ & 351.0 。

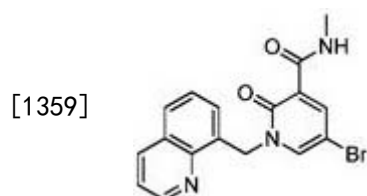
[1354] 中间体120: 5-溴-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[1356] 将2-(溴甲基)-1-氟-4-甲基苯(0.264 mL, 1.948 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(300 mg, 1.298 mmol)和碳酸钾(359 mg, 2.60 mmol)于DMF (5 mL)中的混悬液中。将反应混合物在氮气下搅拌1 h。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将有机层用2x水洗涤。将有机层通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将黄色油溶解于DCM中并加载到在环己烷:乙酸乙酯(0 - 75%)中洗脱的25 g Biotage SNAP柱上。将含有产物的级分合并并在减压下除去溶剂以得到产物(330 mg),为淡黄色固体。

[1357] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, $[MH]^+ = 352.9$ & 354.9 。

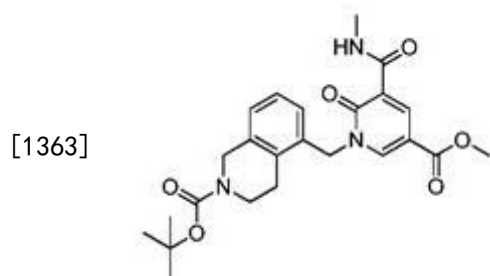
[1358] 中间体121: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[1360] 将8-(溴甲基)喹啉(288 mg, 1.298 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(200 mg, 0.866 mmol)和碳酸钾(239 mg, 1.731 mmol)于DMF (5 mL)中的溶液中。使反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空下浓缩,加载于DCM (3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法(使用0-80%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(220 mg)。

[1361] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.01 min, $[MH]^+ = 372.1$ & 374.1 。

[1362] 中间体122:5-((5-(甲氧基羰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

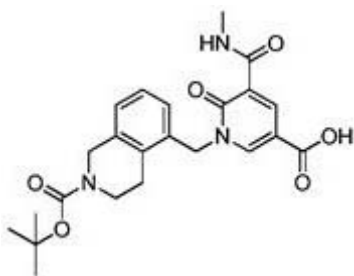


[1364] 将DIAD (0.11 mL, 0.566 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(60 mg, 0.285 mmol)、5-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(110 mg, 0.418 mmol)和三苯基膦(152 mg, 0.580 mmol)于甲苯(2 mL)中的混悬液中。将反应在N₂下在室温搅拌1 h。加入另外部分的DIAD (0.11 mL, 0.566 mmol)和三苯基膦(150 mg, 0.571 mmol)并将反应混合物搅拌另外1 h。加入另外部分的DIAD (0.11 mL, 0.566 mmol)和三苯基膦(150 mg, 0.571 mmol)并将反应混合物搅拌另外1 h。将反应在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1.3 g橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到5-((5-(甲氧基羰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(522 mg, 0.236 mmol, 83 %收率),为白色固体。

[1365] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.13 min, [MH]⁺ = 456.3。

[1366] 中间体123: 1-((2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1367]

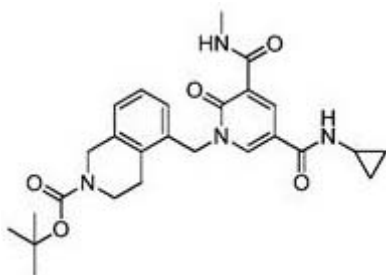


[1368] 将5-((5-(甲氧基羰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(522 mg, 0.241 mmol)、氢氧化锂(25 mg, 1.044 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)和水(3 mL)在室温搅拌1 h。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,然后用乙酸将水层酸化至pH 4并且然后用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1-((2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(71 mg, 0.145 mmol, 60.1 %收率)。

[1369] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.03 min, [MH]⁺ = 442。

[1370] 中间体124:5-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

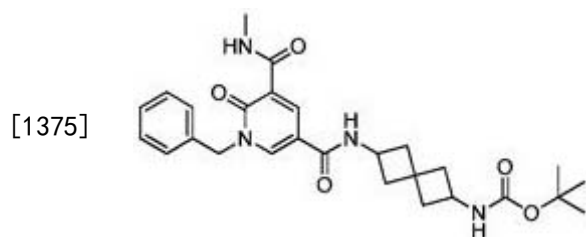
[1371]



[1372] 将1-((2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(67 mg, 0.152 mmol)、HATU (88 mg, 0.231 mmol)、DIPEA (0.08 mL, 0.458 mmol)、环丙胺(0.03 mL, 0.433 mmol)和DMF (1 mL)在N₂下在室温搅拌2 h。加入另外部分的HATU (92 mg, 0.242 mmol)、DIPEA (0.08 mL, 0.458 mmol)和环丙胺(0.03 mL, 0.433 mmol)并将反应在室温搅拌另外3 h。加入另外部分的HATU (84 mg, 0.221 mmol)、DIPEA (0.08 mL, 0.458 mmol)和环丙胺(0.03 mL, 0.426 mmol)并将反应混合物在室温搅拌另外1 h。将反应混合物用水(20 mL)洗涤,在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到橙色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱,随后用25%EtOH于EtOAc中的溶液洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到31 mg无色油。将其通过MDAP (甲酸)进一步纯化。浓缩适当的级分以得到5-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(4.2 mg, 7.87 μmol, 5.18 %收率),为无色油。

[1373] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.04 min, [MH]⁺ = 481。

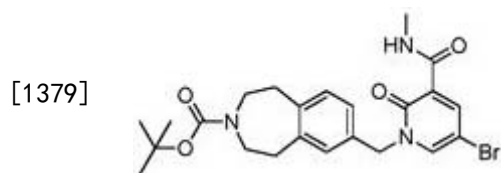
[1374] 中间体125: (6-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1376] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(80 mg, 0.172 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(5 mg, 0.041 mmol)、(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(78 mg, 0.344 mmol)、三乙基胺(0.08 mL, 0.574 mmol)和THF (1 mL)在N₂下在45℃搅拌3 h。将反应混合物浓缩以得到200 mg米色固体,将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-60%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到(6-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(86 mg, 0.148 mmol, 86 %收率),为无色油。

[1377] LCMS (2 min甲酸): Rt=1.09 min, [MH]⁺ = 495。

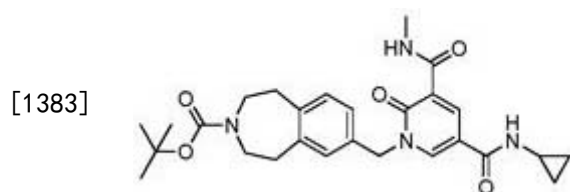
[1378] 中间体126: 7-((5-溴-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯



[1380] 将DIAD (0.1 mL, 0.514 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(100 mg, 0.433 mmol)、7-(羟基甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯(180 mg, 0.649 mmol)和三苯基膦(134 mg, 0.511 mmol)于甲苯(3 mL)中的混悬液中。将反应在N₂下在室温搅拌1 h。加入另外部分的DIAD (0.1 mL, 0.514 mmol)和三苯基膦(136 mg, 0.519 mmol)并将反应混合物搅拌另外1 h。将反应混合物在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用更多的EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到1.06 g黄色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到7-((5-溴-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯(193 mg, 0.354 mmol, 82 %收率),为无色油。

[1381] LCMS (2 min甲酸): Rt=1.22 min, [MH]⁺ = 490, 492。

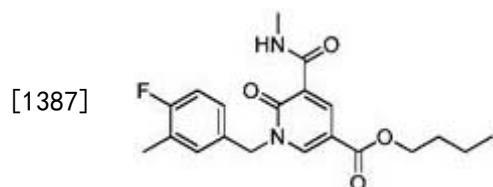
[1382] 中间体127: 7-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯



[1384] 将7-((5-溴-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯(190 mg, 0.387 mmol)、羰基钴(40 mg, 0.117 mmol)、环丙胺(0.054 mL, 0.775 mmol)、DMAP(97 mg, 0.794 mmol)、乙酸钯(5 mg, 0.022 mmol)和xantphos(13 mg, 0.022 mmol)在微波小瓶中合并并脱气,加入1,4-二噁烷(3.5 mL)并将小瓶在80℃加热40 min。将反应混合物通过西莱特过滤并在水和EtOAc之间分配,用2M HCl洗涤并用EtOAc(2 x 30 mL)萃取。将有机层合并并经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到240 mg 绿色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到175 mg黄色油。将其通过MDAP(甲酸)进一步纯化。浓缩适当的级分以得到7-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯(99 mg, 0.160 mmol, 41.3 %收率),为无色油。

[1385] LCMS (2 min甲酸): Rt=1.06 min, [MH]⁺ = 495。

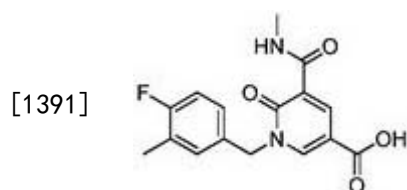
[1386] 中间体128: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯



[1388] 将4-(溴甲基)-1-氟-2-甲基苯(0.805 g, 3.96 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(1 g, 3.96 mmol)和碳酸钾(1.096 g, 7.93 mmol)于DMF(20 mL)中的溶液中。使反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空中浓缩并在DCM(20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空中浓缩,加载于DCM(3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到产物(900 mg),为白色固体。

[1389] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.24 min, [MH]⁺ = 375.1。

[1390] 中间体129: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

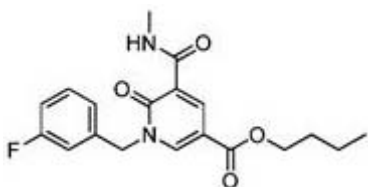


[1392] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(900 mg, 2.404 mmol)溶解于THF(10 mL)和水(10 mL)中。将氢氧化锂(115 mg, 4.81 mmol)加入至溶液中并将反应在室温搅拌过夜。加入2M HCl水溶液(3.61 mL, 7.21 mmol)并将所得固体用水洗涤以得到产物(1 g),为白色固体。

[1393] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]⁺ = 319.0。

[1394] 中间体130: 1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1395]

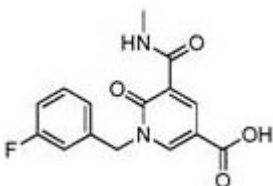


[1396] 将1-(溴甲基)-3-氟苯(0.729 mL, 5.95 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(1 g, 3.96 mmol)和碳酸钾(1.096 g, 7.93 mmol)于DMF (20 mL)中的搅拌的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌1 h并在乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL)之间分配。将有机层用水(2 x 40 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得黄色油溶解于DCM中并通过100 g Biotage SNAP 二氧化硅柱(使用0 - 75%乙酸乙酯/环己烷的梯度)纯化。将干净的、含有产物的级分合并并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥2 h以得到1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(1.23 g, 3.41 mmol, 86 %收率),为白色固体。

[1397] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.16 min, $[MH]^+ = 361.1$ 。

[1398] 中间体131: 1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1399]

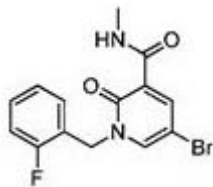


[1400] 将氢氧化钠(3.41 mL, 2.5 M, 8.53 mmol)于水中的溶液加入至1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(1.23 g, 3.41 mmol)于甲醇(10 mL)和THF (10 mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1 h并静置过夜。用2M HCl将反应混合物中和至pH 7并在减压下除去溶剂。将其在乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL)之间分配并将有机层用水(2 x 40 mL)萃取;将水层放入圆底烧瓶中并在减压下除去溶剂。使固体在真空中干燥3 h以得到1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(1.252 g, 3.29 mmol, 96 %收率),为白色固体(含有12 mol%NaCl杂质)。将杂质运用到进一步的合成中。

[1401] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 305.0$ 。

[1402] 中间体132: 5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

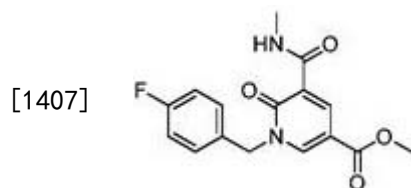
[1403]



[1404] 将1-(溴甲基)-2-氟苯(0.392 mL, 3.25 mmol)加入至5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(500 mg, 2.164 mmol)和碳酸钾(598 mg, 4.33 mmol)于DMF (8 mL)中的混悬液中。将反应混合物在氮气下在室温搅拌2 h,在乙酸乙酯和水之间分配并将有机层用2x水洗涤。将有机层通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将黄色油溶解于DCM中并加载到在环己烷:乙酸乙酯(0 - 75%)中洗脱的50 g Biotage SNAP柱上。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥过夜以得到产物(536.3 mg),为淡黄色固体。

[1405] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.98 min, $[MH]^+ = 338.9$ & 340.9。

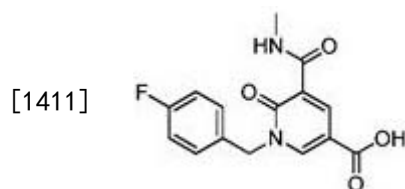
[1406] 中间体133: 1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[1408] 将1-(溴甲基)-4-氟苯(0.207 mL, 1.665 mmol)加入至5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(350 mg, 1.665 mmol)和碳酸钾(460 mg, 3.33 mmol)于DMF (15 mL)中的溶液中。使反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分离。将有机溶液在真空下浓缩,加载于DCM (3 mL)中并通过Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(428 mg),为白色固体。

[1409] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, $[MH]^+ = 319.0$ 。

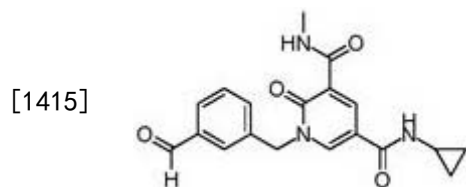
[1410] 中间体134: 1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



[1412] 将1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(330 mg, 1.037 mmol)溶解于THF (4 mL)和水(4.00 mL)中。将氢氧化锂(49.7 mg, 2.074 mmol)加入至溶液中并将反应在室温搅拌过夜。加入2M HCl水溶液(1.555 mL, 3.11 mmol)并将反应混合物在水(10 mL)和10%MeOH/DCM (10 mL)之间分配。将水层用10%MeOH/DCM (2 x 10 mL)进一步洗涤。将有机层合并,通过疏水玻璃料并在真空下浓缩以得到产物(123.5 mg),为白色固体。

[1413] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 305.0$ 。

[1414] 中间体135: N5-环丙基-1-(3-甲酰基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

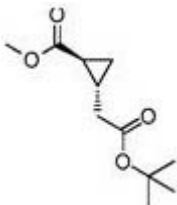


[1416] 向在氮气下在室温的N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(300 mg, 1.275 mmol)和碳酸钾(353 mg, 2.55 mmol)于DMF (5.101 mL)中的搅拌的溶液中加入3-(溴甲基)苯甲醛(381 mg, 1.913 mmol)并将反应搅拌2 h。将反应混合物倒在饱和氯化锂水溶液(60 mL)上,此时有产物沉淀。将混悬液用乙酸乙酯(150 mL,然后2 x 50 mL)萃取以溶解难溶的沉淀。将合并的有机物用盐水(2 x 20 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色油(588 mg)。将该油干燥地加载到SNAP柱(25 g)

上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75 % (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到所需的产物- N5-环丙基-1-(3-甲酰基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(369 mg, 0.992 mmol, 78 %收率)。

[1417] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.72 min, $[MH]^+ = 354.1$ 。

[1418] 中间体136: (+/-) - (反式) - 2- (2- (叔丁氧基) - 2-氧代乙基) 环丙烷甲酸甲酯



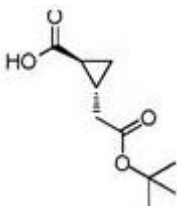
[1419]

[1420] 将在氮气下的二异丙基胺(5.70 mL, 40 mmol)于THF (25 mL)中的溶液在-78℃用正丁基锂(25 mL, 40.0 mmol, 1.6M于己烷中的溶液)处理。将所得混合物搅拌5 min,然后在0℃搅拌30 min,然后再次冷却至-78℃。将溶液通过逐滴加入乙酸叔丁酯(5.37 mL, 40.0 mmol)于THF (10 mL)中的溶液进行处理并将所得混合物在该温度搅拌30 min,然后用(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(7.16 g, 40 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)于THF (15 mL)中的溶液处理。将混合物搅拌1 h (橙色溶液)并且然后取1个等分试样,将其用DCM稀释,用水洗涤,使用相分离器干燥并在真空中浓缩。总共1.5 h后,将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液处理并温热至室温。将混合物在水和AcOEt之间分配并分离各层。将水层用AcOEt萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在真空中浓缩以得到(+/-) - (反式) - 2- (2- (叔丁氧基) - 2-氧代乙基) 环丙烷甲酸甲酯(8.30 g, 38.7 mmol, 97 %收率),为黄色油。

[1421] 将被(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(25%,通过NMR测定)污染的(+/-) - (反式) - 2- (2- (叔丁氧基) - 2-氧代乙基) 环丙烷甲酸甲酯(8.30 g, 38.7 mmol)于甲醇(140 mL)中的溶液用碳载钯(1.5 g, 1.41 mmol, 50%湿,10%w/w)处理并将所得混合物在氢气下(1巴)搅拌4 h。然后将钯滤出并用AcOEt冲洗。加入三乙基胺(2.70 mL, 19.37 mmol)并将混合物在真空中浓缩。将残余物在AcOEt和水之间分配并分离各层。将水相用AcOEt萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在真空中浓缩以得到(+/-) - (反式) - 2- (2- (叔丁氧基) - 2-氧代乙基) 环丙烷甲酸甲酯(7 g, 32.7 mmol, 84 %收率),为橙色/红色油,将其直接用于下一反应中。

[1422] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (s, 3 H) 2.23 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 1.67 (dq, J=8.9, 6.8, 6.8, 6.8, 4.2 Hz, 1 H) 1.43 - 1.53 (m, 10 H) 1.23 - 1.29 (m, 1 H) 0.81 (ddd, J=8.3, 6.3, 4.5 Hz, 1 H)。

[1423] 中间体137: (+/-) - (反式) - 2- (2- (叔丁氧基) - 2-氧代乙基) 环丙烷甲酸



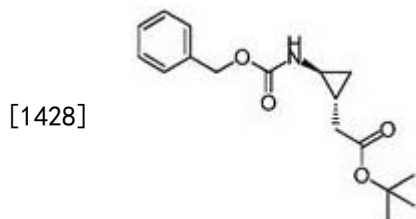
[1424]

[1425] 将(+/-) - (反式) - 2- (2- (叔丁氧基) - 2-氧代乙基) 环丙烷甲酸甲酯(1071 mg, 5 mmol)于THF (15 mL)中的溶液在室温用NaOH (5 mL, 10.00 mmol, 2M 水溶液)处理并将

所得混合物搅拌3 h。由于其仍然为两相混合物,加入MeOH (5 mL)并将反应搅拌过夜。然后将溶剂在真空中浓缩。将残余物溶解于水中并用HCl (2N 水溶液)处理并且然后用AcOEt萃取两次。将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在真空中浓缩,在与Et₂O研磨后得到(+/-)-(反式)-2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)环丙烷甲酸(720 mg, 3.60 mmol, 72 %收率),为白色固体。

[1426] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.26 (ABq, J=7.1, 5.6 Hz, 2 H) 1.70 - 1.83 (m, 1 H) 1.43 - 1.57 (m, 10 H) 1.29 - 1.39 (m, 1 H) 0.87 - 0.95 (m, 1 H)。未观察到可交换的质子。

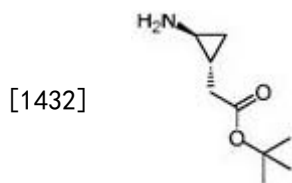
[1427] 中间体138: (+/-)-2-((反式)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)环丙基)乙酸叔丁酯



[1429] 将(+/-)-(反式)-2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)环丙烷甲酸(720 mg, 3.60 mmol)于甲苯(12 mL)中的溶液用三乙基胺(1.50 mL, 10.79 mmol)处理,然后用叠氮磷酸二苯酯(0.930 mL, 4.32 mmol)处理,2 min后用苄醇(0.748 mL, 7.19 mmol)处理。将所得混合物在110℃搅拌,随后进行LCMS。起泡极其迅速地发生。4 h后,将混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配,并分离各层。然后将水相用EtOAc萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。通过在Biotage SP4 (50 g二氧化硅柱, 30%EtOAc /己烷)上的快速色谱法进行粗产物(约1.6 g)的纯化以得到(+/-)-2-((反式)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)环丙基)乙酸叔丁酯(660 mg, 2.16 mmol, 60 %收率),为黄色油,将其未经进一步纯化地使用。

[1430] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.20 min, [M+Na]⁺ = 328.2。

[1431] 中间体139: (+/-)-2-((反式)-2-氨基环丙基)乙酸叔丁酯



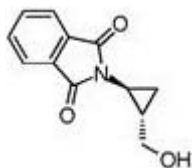
[1433] 在室温将(+/-)-2-((反式)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)环丙基)乙酸叔丁酯(660 mg, 2.16 mmol)于甲醇(40 mL)中的溶液用碳载钯(150 mg, 0.14 mmol) (50%湿,10%w/w)处理并将所得混合物在氢气(1巴)的气氛下搅拌5 h。通过西莱特垫除去催化剂并用甲醇冲洗。将合并的有机物在真空中浓缩以得到(+/-)-2-((反式)-2-氨基环丙基)乙酸叔丁酯(380 mg, 2.219 mmol, 103 %收率),为淡黄色油。另外的实验显示该产物被直链胺(以2:1的比率以有利于所需的产物)污染。将该混合物以粗品形式用于后续反应中。

[1434] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.08 - 2.17 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 10 H) 0.92 - 1.05 (m, 1 H) 0.54 - 0.62 (m, 1 H) 0.34 - 0.42 (m, 1 H)。未观察到可交换的质子。

[1435] 中间体140: 2-((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1436] 中间体141: 2-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1437]



[1438] 将2-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.2 g)通过手性HPLC纯化。在加热下将外消旋体(300 mg)溶解于EtOH (2 mL)中。注射: 将2 mL溶液注射到柱(50% EtOH/庚烷, 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100, 柱30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H (5 μ m), 批号 ADH12143-01)上。注射的总数 = 11。合并来自11-15.5 min的级分并标记为峰1。合并来自18-28 min的级分并标记为峰2。在真空中浓缩合并的级分并且然后转移至称重的烧瓶中。从DCM和庚烷回收最终的化合物以获得固体。

[1439] 收集相应于峰1的级分以得到中间体140 (1.38 g)。

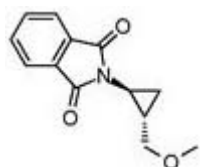
[1440] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.65 min, $[M-OH]^+ = 200.2$ 。

[1441] 收集相应于峰2的级分以得到中间体141 (1.36 g)。

[1442] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.65 min, $[M-OH]^+ = 200.2$ 。

[1443] 中间体142: 2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1444]

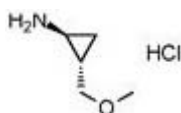


[1445] 将2-((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(200 mg, 0.92 mmol)和N¹,N¹,N⁸,N⁸-四甲基萘-1,8-二胺(592 mg, 2.76 mmol)溶解于DCM (8 mL)中。缓慢地加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(409 mg, 2.76 mmol)并将反应混合物在氮气下搅拌1 h。将反应混合物在DCM和水之间分配,然后将水层用DCM (2 x 20 mL)萃取,并将有机层用水(20 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并浓缩至~5 mL。将溶液通过快速色谱法(使用Biotage SNAP柱(25 g)(使用0 - 100%乙酸乙酯/环己烷的梯度))纯化。浓缩含有产物的级分并在真空中除去溶剂。将产物在氮气流下干燥以得到2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(193 mg, 0.709 mmol, 77 %收率),为黄色固体。

[1446] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, $[MH]^+ = 232.4$ 。

[1447] 中间体143: (1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐

[1448]



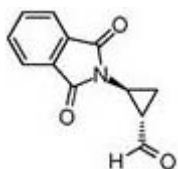
[1449] 将水合肼(0.023 mL, 0.745 mmol)缓慢地加入至2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(193 mg, 0.71 mmol)于乙醇(7 mL)中的混悬液中。将反应混合物在氮气下加热至40℃保持2天,之后加入另外的水合肼(0.023 mL, 0.75 mmol)。将反应混合物在氮气下加热至50℃过夜并加入另外的水合肼(0.023 mL, 0.75 mmol)。在氮气下持续加热4 h。将混悬液在冰浴中冷却,过滤,并用乙醇洗涤。用2M HCl将滤液酸化至pH 1并将溶剂浓缩至~10 mL。滤出白色沉淀并用DCM洗涤。将滤液放入圆底烧瓶中并将溶剂浓缩至~3 mL。注意到一些白色沉淀,于是加入乙酸乙酯并将混悬液通过疏水玻璃料以滤出剩余的

固体。使产物在氮气流下干燥以得到粗制的 (1S,2S) -2- (甲氧基甲基) 环丙胺, HCl 盐 (106 mg, 0.51 mmol, 71 % 收率), 为橙色油。

[1450] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.28 (dd, $J=10.4, 6.5$ Hz, 1 H) 2.57 - 2.65 (m, 1 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 1.27 - 1.35 (m, 1 H) 0.81 - 0.89 (m, 1 H)。没有观察到可交换的质子。

[1451] 中间体144: (1S,2S) -2- (1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 环丙烷甲醛

[1452]

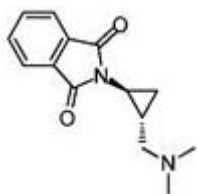


[1453] 将2-((1S,2S)-2- (羟基甲基) 环丙基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (287 mg, 1.32 mmol) 在DCM (10 mL) 中搅拌并在氮气下缓慢地加入戴斯-马丁过碘烷 (616 mg, 1.45 mmol)。将反应混合物在氮气下在室温搅拌90 min。将反应混合物用硫代硫酸钠溶液 (10% 于水中的溶液, 50 mL) 淬灭并在DCM和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤并通过疏水玻璃料。将溶剂在真空中浓缩至~5 mL并将所得油通过快速色谱法 (使用25 g Biotage SNAP柱和0 - 70% 乙酸乙酯/环己烷的梯度) 纯化。浓缩含有产物的级分并使产物在氮气流下干燥以得到 (1S,2S) -2- (1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 环丙烷甲醛 (235 mg, 1.092 mmol, 83 % 收率), 为白色固体。

[1454] LCMS (2 min 甲酸): $R_t = 0.75$ min, $[\text{MH}]^+ = 216.4$ 。

[1455] 中间体145: 2-((1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1456]

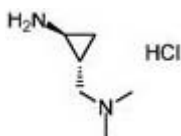


[1457] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (370 mg, 1.75 mmol) 加入至 (1S,2S) -2- (1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 环丙烷甲醛 (235 mg, 1.09 mmol) 和二甲基胺 (2M 于 THF 中的溶液, 0.573 mL, 1.15 mmol) 于 DCM (6 mL) 中的溶液中。将反应混合物在氮气下在室温搅拌90 min。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用 DCM (2 x 20 mL) 萃取。将有机层通过疏水玻璃料并浓缩至~5 mL。将其通过快速色谱法 (使用25 g Biotage SNAP柱和0 - 75% (20% 氨的甲醇溶液于 DCM 中的溶液)/DCM 的梯度) 纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂。使产物在氮气流下干燥以得到2-((1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (76.1 mg, 0.31 mmol, 29 % 收率), 为黄色油。

[1458] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.81$ min, $[\text{MH}]^+ = 245.3$ 。

[1459] 中间体146: (1S,2R) -2-((二甲基氨基)甲基)环丙胺, 盐酸盐

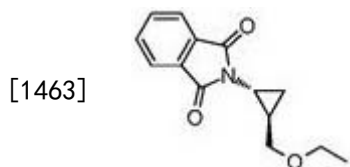
[1460]



[1461] 将水合肼 (15 μL , 0.478 mmol) 加入至2-((1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (76 mg, 0.31 mmol) 于乙醇 (5 mL) 中的溶液中。将反应混合物在氮

气下加热至50℃保持90 min,之后加入另外的水合肼(15 μ L, 0.48 mmol)并在氮气下持续加热过夜。将混悬液在冰浴中冷却,过滤,并用乙醇洗涤。用2M HCl将滤液酸化至pH 1并将其浓缩至~ 10 mL。通过过滤除去所得白色沉淀并用乙醇洗涤,并将滤液浓缩至~5 mL。将其通过疏水玻璃料并在氮气流下干燥以得到不纯的(1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙胺盐酸盐(95.8 mg, 0.19 mmol, 61 %收率),为黄色固体。粗产物为~30%纯度并在进一步的合成中未经进一步纯化地使用。

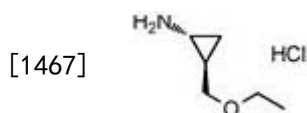
[1462] 中间体147: 2-((1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮



[1464] 将Meerwein氏试剂(525 mg, 2.76 mmol)缓慢地加入至2-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(200 mg, 0.921 mmol)和N¹,N¹,N⁸,N⁸-四甲基萘-1,8-二胺(592 mg, 2.76 mmol)于DCM (5 mL)中的混悬液中。将反应混合物搅拌90 min。然后将反应混合物在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配并将水层用DCM (20 mL)萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)洗涤并通过疏水玻璃料。在真空中除去溶剂并将所得油溶解于DCM中。将其通过快速色谱法(使用10 g Biotage SNAP柱和0 - 100%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂。将所得油通过MDAP (甲酸)纯化并浓缩含有产物的级分。将产物在氮气流下干燥以得到2-((1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(145 mg, 0.59 mmol, 64 %收率),为白色固体。

[1465] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.94 min, [MH]⁺ = 246.4。

[1466] 中间体148: (1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐

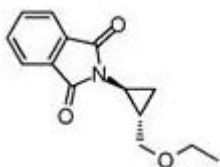


[1468] 将一水合肼(0.029 mL, 0.59 mmol)加入至2-((1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(145 mg, 0.59 mmol)于乙醇(8 mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气下加热至40℃过夜,之后加入另外的一水合肼(0.029 mL, 0.59 mmol)并将温度增加至50℃。继续加热4 h。然后将反应混合物冷却至室温,过滤,并用乙醇洗涤。用2M HCl将滤液酸化至pH 1并将溶剂浓缩至~10 mL。滤出所得白色沉淀并用DCM洗涤。在滤液中形成另外的白色沉淀,于是将其通过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。使产物在氮气流下干燥以得到(1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙胺盐酸盐(160 mg, 0.42 mmol, 71 %收率),为米色固体。

[1469] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.70 (dd, J=10.3, 6.1 Hz, 1 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 3.40 (dd, J=10.5, 6.8 Hz, 1 H) 2.67 (dt, J=7.6, 3.8 Hz, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 1.23 - 1.32 (m, 4 H) 1.04 - 1.11 (m, 1 H)。未观察到可交换的质子。

[1470] 中间体149: 2-((1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1471]

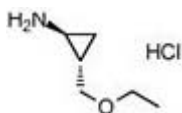


[1472] 将Meerwein氏试剂(350 mg, 1.84 mmol)缓慢地加入至2-((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(200 mg, 0.92 mmol)和 N^1,N^1,N^8,N^8 -四甲基萘-1,8-二胺(395 mg, 1.84 mmol)于DCM (5 mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气下在室温搅拌1 h。然后将反应混合物在DCM (30 mL)和水(30 mL)之间分配。将有机层用水(20 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤,通过疏水玻璃料,并将溶剂浓缩至~10 mL。将其通过快速色谱法(使用25 g Biotage SNAP柱和0 - 100%乙酸乙酯/环己烷的梯度)纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂。使产物在氮气流下干燥过夜以得到2-((1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(188 mg, 0.74 mmol, 80 %收率),为淡黄色固体。

[1473] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.94$ min, $[MH]^+ = 246.2$ 。

[1474] 中间体150: (1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙胺盐酸盐

[1475]

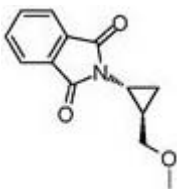


[1476] 将水合肼(0.072 mL, 0.81 mmol)加入至2-((1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(188 mg, 0.77 mmol)于乙醇(7 mL)中的混悬液中。将反应混合物在氮气下加热至40℃保持6 h。然后将反应混合物在冰浴中冷却,过滤,并用冷乙醇洗涤。用2M HCl将滤液酸化至pH 1并将溶剂浓缩至~5 mL。滤出剩余的白色沉淀并用DCM洗涤,并将滤液放入圆底烧瓶中。在真空中除去溶剂并观察到大量白色沉淀。将其滤出并用DCM洗涤,并将滤液的溶剂在真空中除去。使产物在氮气流下干燥2 h以得到(1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙胺,盐酸盐(21 mg, 0.04 mmol, 5 %收率),为黄色油。

[1477] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.70 (dd, $J=10.5, 5.9$ Hz, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.40 (dd, $J=10.5, 6.6$ Hz, 1 H) 2.67 (dt, $J=7.6, 3.8$ Hz, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.22 - 1.32 (m, 4 H) 1.04 - 1.11 (m, 1 H)。没有观察到可交换的质子。

[1478] 中间体151: (±)-2-((反式)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1479]

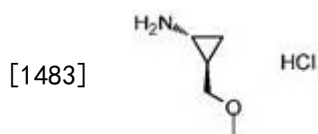


[1480] 将(±)-2-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(150 mg, 0.69 mmol)和 N^1,N^1,N^8,N^8 -四甲基萘-1,8-二胺(443 mg, 2.07 mmol)溶解于DCM (7 mL)中并缓慢地加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(320 mg, 2.16 mmol),将反应在 N_2 下在室温搅拌。30 min后,将混悬液在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配,用DCM (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到520 mg黄色固体。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-50%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到(±)-2-((反式)-2-(甲氧基

基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(62 mg, 0.24 mmol, 35 %收率)。

[1481] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.84 min, $[MH]^+ = 232.2$ 。

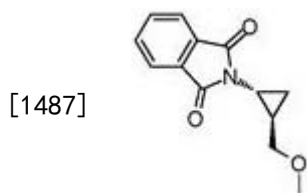
[1482] 中间体152: (±)-(反式)-2-(甲氧基甲基)环丙胺盐酸盐



[1484] 将(±)-2-((反式)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(68 mg, 0.29 mmol)加入至甲基胺(33%于乙醇中的溶液, 0.5 mL, 4.02 mmol)中并且然后将该溶液在微波中在120℃加热1 h。已经形成白色沉淀, 将其在真空下过滤。将滤液在真空中蒸发(250毫巴, 室温)。加入4 M HCl于二噁烷(1.25 mL, 5.00 mmol)中的溶液, 将其浓缩以得到(±)-(反式)-2-(甲氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐(147 mg, 0.267 mmol, 91 %收率), 为白色结晶固体。

[1485] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35 (br. s., 3 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.13 (dd, $J=10.5, 7.1$ Hz, 1 H) 2.41 - 2.47 (m, 1 H) 1.44 (td, $J=6.6, 3.7$ Hz, 1 H) 0.93 (ddd, $J=9.8, 5.7, 4.0$ Hz, 1 H) 0.66 (dt, $J=7.6, 6.0$ Hz, 1 H)。

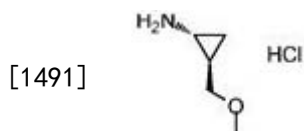
[1486] 中间体153: 2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮



[1488] 将2-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(205 mg, 0.94 mmol)和 N^1, N^1, N^8, N^8 -四甲基萘-1,8-二胺(602 mg, 2.81 mmol)溶解于DCM (10 mL)中并缓慢地加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(410 mg, 2.77 mmol), 将反应在 N_2 下在室温搅拌。1.5 h后, 将混悬液在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配, 用DCM (2 x 20 mL)萃取, 经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物(863 mg), 为黄色固体。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱, 用0-50%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(193 mg, 0.75 mmol, 80 %收率), 为白色固体。

[1489] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.84 min, $[MH]^+ = 232.4$ 。

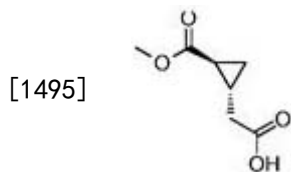
[1490] 中间体154: (1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐



[1492] 将水合肼(0.043 mL, 0.88 mmol)缓慢地加入至2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(194 mg, 0.84 mmol)于乙醇(7 mL)中的混悬液中。将反应混合物在 N_2 下加热至50℃过夜。将白色沉淀在真空下过滤。用4M HCl于二噁烷(5 mL, 20.00 mmol)中的溶液将滤液酸化至pH 1并浓缩以得到(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐(240 mg, 0.84 mmol, 100 %收率), 为白色固体。

[1493] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (br. s., 3 H) 3.30 (dd, $J=10.5$, 6.1 Hz, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.13 (dd, $J=10.6$, 7.2 Hz, 1 H) 2.45 (dd, $J=8.1$, 3.7 Hz, 1 H) 1.44 (dt, $J=6.4$, 3.4 Hz, 1 H) 0.92 (ddd, $J=9.8$, 5.7, 4.0 Hz, 1 H) 0.67 (dt, $J=7.6$, 6.1 Hz, 1 H)。

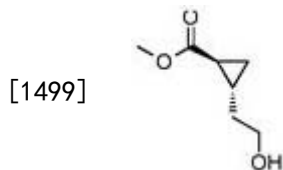
[1494] 中间体155: (+/-)-2-((反式)-2-(甲氧基羰基)环丙基)乙酸



[1496] 在0℃将(+/-)-(反式)-2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)环丙烷甲酸甲酯(321 mg, 1.50 mmol)于DCM (2 mL)中的溶液用TFA (2 mL)逐滴处理并将所得混合物在该温度搅拌1.5 h。将1个等分试样在真空中浓缩并显示完全转化。将剩余的溶液在真空中浓缩并先后与 Et_2O 和DCM共蒸发以得到(+/-)-2-((反式)-2-(甲氧基羰基)环丙基)乙酸(200 mg, 1.27 mmol, 84 %收率),为极淡棕色的油。

[1497] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 2.40 - 2.46 (m, 2 H) 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 1.55 - 1.61 (m, 1 H) 1.31 - 1.37 (m, 1 H) 0.85 - 0.92 (m, 1 H)。没有观察到可交换的质子。

[1498] 中间体156: (+/-)-(反式)-2-(2-羟基乙基)环丙烷甲酸甲酯

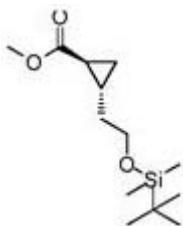


[1500] 在0℃将(+/-)-2-((反式)-2-(甲氧基羰基)环丙基)乙酸(967 mg, 6.11 mmol)于THF (20 mL)中的溶液用硼烷四氢呋喃络合物(1M于THF中的溶液, 15.29 mL, 15.29 mmol)处理并将所得混合物在该温度搅拌1.5 h。总共2 h后,将所得混合物用甲醇(4.95 mL, 122.0 mmol)处理并且在5 min后在真空中浓缩。通过SP4快速色谱法(使用50 g 二氧化硅柱并用50%GLOBAL梯度(AcOEt 于己烷中的溶液)洗脱)进行该残余物的纯化以在真空中浓缩后得到- 为无色油的(+/-)-(反式)-2-(2-羟基乙基)环丙烷甲酸甲酯(1.6 g, 11.10 mmol, 60 %收率),然后得到另外一批的(+/-)-(反式)-2-(2-羟基乙基)环丙烷甲酸甲酯(404 mg, 2.80 mmol, 15 %收率)。

[1501] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.74 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H) 3.65 - 3.69 (m, 3 H) 1.51 - 1.67 (m, 2 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.17 - 1.24 (m, 1 H) 0.73 - 0.81 (m, 1 H)。没有观察到可交换的质子。

[1502] 中间体157: (+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙烷甲酸甲酯

[1503]

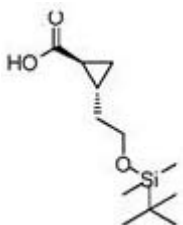


[1504] 在室温将(+/-)-(反式)-2-(2-羟基乙基)环丙烷甲酸甲酯(404 mg, 2.80 mmol)于DCM (15 mL)中的溶液先后用咪唑(286 mg, 4.20 mmol)、TBDMS-Cl (507 mg, 3.36 mmol)和DMAP (34.2 mg, 0.28 mmol)处理并将所得混合物在该温度搅拌16 h。非常快速地形成白色沉淀。将混合物用DCM和水稀释并分离各层。将水相用DCM萃取并将合并的有机物使用相分离器干燥,然后在真空中浓缩以得到(+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙烷甲酸甲酯(724 mg, 2.80 mmol, 100 %收率),为无色油。

[1505] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.65 - 3.71 (m, 5 H) 1.39 - 1.59 (m, 4 H) 1.14 - 1.21 (m, 1 H) 0.90 (s, 9 H) 0.71 - 0.77 (m, 1 H) 0.05 (s, 6 H)。

[1506] 中间体158: (+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙烷甲酸

[1507]

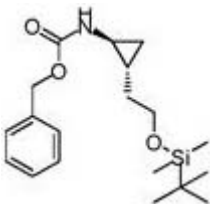


[1508] 在室温将(+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙烷甲酸甲酯(724 mg, 2.80 mmol)于甲醇(8 mL)中的溶液用NaOH (2.80 mL, 5.60 mmol, 2N于水中的溶液)处理并将所得混合物在该温度搅拌16 h,然后在真空中浓缩。将残余物在AcOEt和水之间分配并将混合物用HCl (2.80 mL, 5.60 mmol, 2M 水溶液)处理。分离各层并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩以得到(+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙烷甲酸(549 mg, 2.25 mmol, 80 %收率),为淡黄色固体。

[1509] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.66 - 3.72 (m, 2 H) 1.51 - 1.56 (m, 3 H) 1.42 (ddd, $J=8.2, 4.6, 3.5$ Hz, 1 H) 1.21 - 1.29 (m, 1 H) 0.90 (s, 9 H) 0.81 - 0.86 (m, 1 H) 0.06 (s, 6 H)。没有观察到可交换的质子。

[1510] 中间体159: (+/-)-((反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙基)氨基甲酸苄酯

[1511]

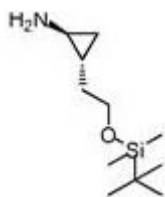


[1512] 将(+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙烷甲酸(2.31 g, 9.45 mmol)于甲苯(40 mL)中的溶液用三乙基胺(3.95 mL, 28.4 mmol)处理,然后用叠

氮磷酸二苯酯(2.444 mL, 11.34 mmol)处理, 2 min后用苄醇(1.966 mL, 18.90 mmol)处理。将所得混合物在110℃搅拌。6 h后, 将混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物在EtOAc和水之间分配, 并分离各层。将水相用EtOAc萃取并将合并的有机物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。通过SP4快速色谱法(使用100 g二氧化硅柱, 并用50%GLOBAL梯度(EtOAc于己烷中的溶液)洗脱)进行粗品(约4 g)的纯化以在真空中浓缩后得到(+/-) - ((反式) - 2 - (2 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙基)氨基甲酸苄酯(1.57 g, 4.49 mmol, 48 %收率), 为黄色油。

[1513] LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.55 min, [MH]⁺ = 350.3。

[1514] 中间体160: (+/-) - (反式) - 2 - (2 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙胺

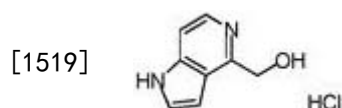


[1515]

[1516] 在室温将(+/-) - ((反式) - 2 - (2 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙基)氨基甲酸苄酯(1.4 g, 4.01 mmol)于甲醇(30 mL)中的溶液用碳载钯(300 mg, 0.28 mmol, 10%w/w, 50%湿)处理并将所得混悬液在氢气(1巴)的气氛下在该温度搅拌16 h。滤出催化剂并用甲醇冲洗。将合并的有机物在真空中浓缩以得到(+/-) - (反式) - 2 - (2 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙胺(920 mg, 4.27 mmol, 107 %收率), 为无色油。

[1517] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 - 3.67 (m, 2 H) 1.40 - 1.55 (m, 2 H) 1.33 (dt, J=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 0.91 (s, 9 H) 0.70 - 0.77 (m, 1 H) 0.45 - 0.51 (m, 1 H) 0.29 (dt, J=6.8, 5.3 Hz, 1 H) 0.07 (s, 6 H)。没有观察到可交换的质子。

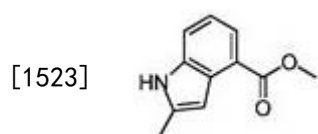
[1518] 中间体161: (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲醇, 盐酸盐



[1520] 在室温向1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸(400 mg, 2.47 mmol, 可商购得自, 例如, Sigma-Aldrich)于THF (16 mL)中的溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物(1 M于THF中的溶液, 4.93 mL, 4.93 mmol)。将反应在室温搅拌3 h。然后将反应用甲醇(0.998 mL, 24.67 mmol)和盐酸(1M, 3.08 mL, 6.17 mmol)淬灭并在室温搅拌1 h。将反应混合物静置过夜。在反应混合物中注意到沉淀, 将其滤出以得到(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲醇, 盐酸盐(306 mg, 1.33 mmol, 54 %收率), 为米色固体, 将其未经进一步纯化地使用。

[1521] LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.43 min, [MH]⁺ = 149.1。

[1522] 中间体162: 2-甲基-1H-吡咯-4-甲酸甲酯

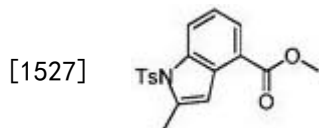


[1524] 向硫酸(0.127 mL, 2.26 mmol)于甲醇(20.8 mL)中的溶液中加入2-甲基-1H-吡咯-4-甲酸(400 mg, 2.28 mmol, 可商购得自, 例如, Apollo Scientific)并将反应在回流

下(65℃)加热18 h。然后将反应混合物用碳酸氢钠中和,在真空中蒸发并溶解于二氯甲烷(40 mL)中。将有机层用水(20 mL)洗涤并将水层用二氯甲烷(2 x 20 mL)反萃取。将有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到所需的产物,为橙色固体- 2-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(430 mg, 2.16 mmol, 95 %收率)。

[1525] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.94 min, $[MH]^+ = 190.2$ 。

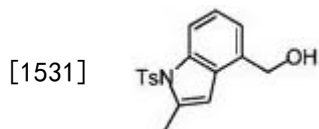
[1526] 中间体163: 2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯



[1528] 在氮气下在0℃将2-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(430 mg, 2.273 mmol)溶解于DMF (5.7 mL)中。分批加入氢化钠(60 %于矿物油中的分散体, 136 mg, 3.41 mmol)。将反应在0℃搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。加入甲苯磺酰基-Cl (563 mg, 2.95 mmol)并将反应混合物在室温搅拌。完成后,将反应冷却至0℃并用水(8 mL)淬灭。在反应混合物中注意到沉淀,将其滤出并用水(2 x 10 mL)洗涤。将固体在真空中干燥以得到2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(680 mg, 1.88 mmol, 83 %收率),为棕色固体。

[1529] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.36 min, $[MH]^+ = 344.1$ 。

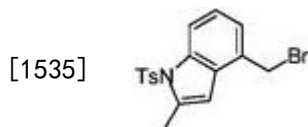
[1530] 中间体164: (2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇



[1532] 将2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(675 mg, 1.97 mmol)于DCM (9.8 mL)中的溶液在氮气下冷却至-78℃并历经30 min逐滴加入DIBAL-H (2.34 M于甲苯中的溶液, 3.70 mL, 8.65 mmol)并将反应在-78℃搅拌2 h。然后当仍在-78℃时将反应用甲醇(795 μL, 19.66 mmol)淬灭并且然后使其温热至环境温度。将反应用Rochelle氏盐溶液(50 mL)稀释并搅拌16 h。分离各层并将水层用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到为棕色油的粗产物(692 mg)。将样品在二氯甲烷中加载到25 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(用15 - 65 %乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到所需的产物(2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(535 mg, 1.61 mmol, 82 %收率),为无色胶。

[1533] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.12 min, $[MH]^+ = 316.1$ 。

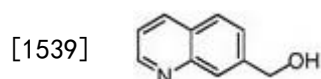
[1534] 中间体165: 4-(溴甲基)-2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶



[1536] 将(2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲醇(254 mg, 0.81 mmol)溶解于DCM (1611 μL)中并在N₂下在0℃搅拌。逐滴加入PBr₃ (114 μL, 1.21 mmol)并将反应在0℃搅拌1 h。然后将反应用碳酸氢钠水溶液(1 mL)淬灭,倒在水(25 mL)上并用二氯甲烷(3 x 25 mL)萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物4-(溴甲基)-2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(351 mg, 0.56 mmol, 69.1 %收率),为紫色胶。

[1537] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.40 min, $[MH]^+ = 378.1, 380.0$ 。

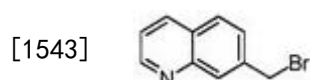
[1538] 中间体166: 喹啉-7-基甲醇



[1540] 向喹啉-7-甲酸(200 mg, 1.16 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)于THF (1 mL)中的溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物(1M于THF中的溶液, 3.46 mL, 3.46 mmol)并将反应在室温搅拌1 h。然后将反应用EtOAc (10 mL)稀释,用NaHCO₃溶液(10 mL)洗涤,将水层用EtOAc (2 x 10 mL)萃取,将有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到271 mg 黄色油。将其通过在SiO₂上的快速色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化,浓缩适当的级分以得到喹啉-7-基甲醇(140 mg, 0.79 mmol, 69 %收率),为黄色固体。

[1541] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.71 min, $[MH]^+ = 160.1$ 。

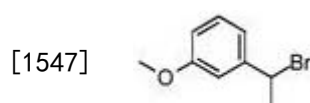
[1542] 中间体167: 7-(溴甲基)喹啉



[1544] 将喹啉-7-基甲醇(63 mg, 0.40 mmol)于HBr (48%于水中的溶液, 1 mL, 8.84 mmol)中的溶液加热至80℃保持2.5 h。然后将反应混合物在真空中蒸发以得到粗产物7-(溴甲基)喹啉(115 mg, 0.26 mmol, 65 %收率, 50%纯度),为棕色固体。将其以粗品形式用于接下来的反应中。

[1545] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.60 min, $[MH]^+ = 222.1, 224.1$ 。

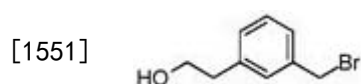
[1546] 中间体168: 1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯



[1548] 将1-(3-甲氧基苯基)乙醇(1000 mg, 6.57 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)溶解于DCM (6.6 mL)中并在N₂下在0℃搅拌。逐滴加入PBr₃ (273 μL, 2.89 mmol)并将反应在0℃搅拌1.5 h。加入另一部分的PBr₃ (62.0 μL, 0.657 mmol)并将反应温热至室温并搅拌过夜。将反应冷却回至0℃并加入另一部分的PBr₃ (186 μL, 1.971 mmol)。18.5 h后,将反应用水(3 mL)淬灭,用碳酸氢钠中和并用水稀释至50 mL。将水层用DCM (3 x 20 mL)萃取,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯(1384 mg, 5.79 mmol, 88 %收率),为无色油。

[1549] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.18 min,没有在正确的 $[MH]^+$ 下电离。

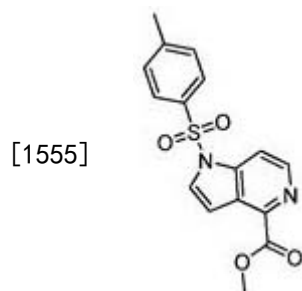
[1550] 中间体169: 2-(3-(溴甲基)苯基)乙醇



[1552] 在0℃将硼烷四氢呋喃络合物(1M于THF中的溶液, 4.37 mL, 4.37 mmol)逐滴加入至2-(3-(溴甲基)苯基)乙醇(500 mg, 2.18 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)的THF (20 mL)溶液中。使混合物温热至室温并搅拌2 h。通过在0℃缓慢加入MeOH淬灭过量的试剂。将反应混合物在真空中浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 25 g二氧化硅柱并用0-100%EtOAc/环己烷的梯度洗脱)纯化以在真空中浓缩后得到2-(3-(溴甲基)苯基)乙醇(440 mg, 2.05 mmol, 94%收率),为棕色残余物。

[1553] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.87 min, $[MH]^+ = 216$ 。

[1554] 中间体170: 1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯

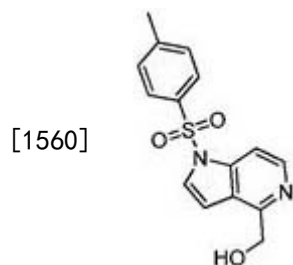


[1556] 在氮气下在冰浴中将1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯(501.7 mg, 2.85 mmol;可商购得自,例如,Matrix Scientific)于DMF (10 mL)中的溶液冷却至大约0℃。向该搅拌的混合物中分批加入氢化钠(60%于矿物油中的分散体, 179.1 mg, 4.48 mmol)以得到亮黄色溶液。将其在0℃搅拌大约10 min,之后加入4-甲苯磺酰氯(700.1 mg, 3.67 mmol)。使混合物在搅拌下温热至室温并搅拌另外2.25 h。向反应混合物中加入水(10 mL)并将其搅拌另外5 min。向该混合物中加入饱和氯化锂水溶液(25 mL)和水(25 mL)。将所得浑浊的黄色溶液用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合并有机相并通过安装了疏水玻璃料的柱过滤。将滤液在真空中蒸发以得到淡黄色固体;1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯(837.9 mg, 2.54 mmol, 89 %收率)。

[1557] LCMS (2 min 高pH)Rt = 1.07 min, $m/z = 331([MH]^+)$ 。

[1558] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.09 (dd, $J=5.6$, 0.7 Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.73 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H)。

[1559] 中间体171: (1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲醇



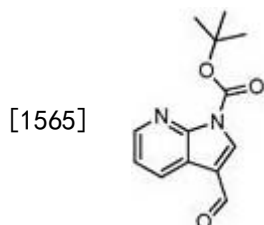
[1561] 当在氮气下搅拌时将1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯(836.7 mg, 2.53 mmol)和氯化钙(560.1 mg, 5.05 mmol)于乙醇(10.0 mL)和2-甲基四氢呋喃(10.0 mL)中的混合物在冰浴中冷却至0℃。向该混合物中分批加入硼氢化钠(148.1 mg, 3.91 mmol),之后将混合物从冰浴中除去并使其温热至室温。将混合物在室温搅拌28 h。将反应混合物温热至 40℃并搅拌另外19 h,然后使其冷却至室温。向混合物中加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)并将混合物搅拌10 min。将所得混合物在真空中浓缩以除去有机溶剂。向其中加入盐水(10 mL)、水(25 mL)和乙酸乙酯(30 mL)并分离各层。将水层用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取并将合并的有机相合并并用水(2 x 30 mL)洗涤。将有机相通过安装了疏水玻璃料的柱过滤并将该柱用甲醇(大约50 mL)和二氯甲烷(大约30 mL)洗涤。将滤液在真空中蒸发以得到白色固体,将其悬浮于甲醇中并直接施加于20 g Isolute氨基丙基离子交换柱的顶部。将该柱用6个柱体积的甲醇洗脱。将所需的级分合并并在氮气流下蒸发以得到玻璃

状橙色固体；(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲醇(605.2 mg, 1.60 mmol, 63 %收率)。

[1562] LCMS (2 min 高pH) Rt = 0.94 min, m/z = 303([MH]⁺)。

[1563] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 6.71 (d, J=3.2 Hz, 1 H) 4.95 (s, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 2.38 (s, 3 H)。

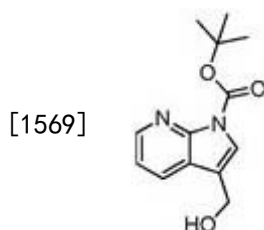
[1564] 中间体172:3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1566] 向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(304 mg, 2.08 mmol;可商购得自,例如, Enamine)和二碳酸二叔丁酯(0.580 mL, 2.50 mmol)于乙腈(5 mL)中的混悬液中加入DMAP (28 mg, 0.23 mmol)并将反应混合物在氮气下在室温搅拌6.5 h,然后静置过夜。将反应混合物在真空中浓缩以得到棕色固体,将其溶解于二氯甲烷(3 mL)中并加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过快速色谱法(用30-50%乙酸乙酯于环己烷中的梯度洗脱)纯化。将所需的级分合并并在真空中浓缩,然后将残余物溶解于二氯甲烷(6 mL)中,转移至配衡的(tarred)小瓶中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到白色固体;3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(420.7 mg, 1.71 mmol, 82 %收率)。

[1567] LCMS (2 min 高pH) Rt = 0.97 min, m/z = 247([MH]⁺)。

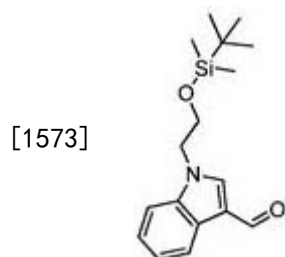
[1568] 中间体173:3-(羟基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1570] 当在氮气下搅拌时将3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(420 mg, 1.71 mmol)于乙醇(10 mL)中的溶液冷却至0℃,然后加入硼氢化钠(126.6 mg, 3.35 mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌1.25 h。加入盐酸水溶液(2 M, 4滴),随后立即加入碳酸氢钠饱和溶液(1 mL)。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)之间分配。分离各相并将水相用乙酸乙酯(2 x 50 mL)进一步萃取。将有机相合并,通过含有疏水玻璃料的柱过滤并将溶剂在真空中蒸发。将残余物溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(10 mL)中,在氮气流下浓缩,并在真空中干燥以得到白色固体,将其溶解于二氯甲烷(5 mL)中并加载到25 g SNAP二氧化硅柱上,其通过快速色谱法纯化,用50-100%乙酸乙酯于环己烷中的梯度洗脱。将所需的级分在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(10 mL)中,转移至配衡的小瓶中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到白色固体;3-(羟基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(199.7 mg, 0.80 mmol, 47 %收率)。

[1571] LCMS (2 min甲酸) $R_t = 0.72$ min, $m/z = 249$ ($[MH]^+$)。

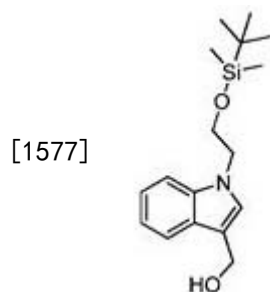
[1572] 中间体174: 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-甲醛



[1574] 向1H-吡啶-3-甲醛(49.7 mg, 0.34 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)和碳酸钾(72.7 mg, 0.53 mmol)于DMF (2 mL)中的混悬液中加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(0.088 mL, 0.41 mmol;可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)并将反应混合物在氮气下在80℃搅拌20.5 h。使反应混合物冷却至室温并静置2天。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)并将混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取。分离各相并将水相用乙酸乙酯(2 x 10 mL)进一步萃取。将有机相合并,通过含有疏水玻璃料的柱过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(5 mL)中,转移至配衡的小瓶中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到橙色油。将该油溶解于二氯甲烷(3 mL)中并加载到10 g SNAP二氧化硅柱上,将其用20-70%乙酸乙酯于环己烷中的梯度洗脱。将所需的级分在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷(6 mL)中,转移至配衡的小瓶中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到黄色油;1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-甲醛(98.8 mg, 0.33 mmol, 95 %收率)。

[1575] LCMS (2 min甲酸) $R_t = 1.38$ min, $m/z = 304$ ($[MH]^+$)。

[1576] 中间体175: (1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲醇

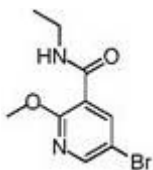


[1578] 当在氮气下搅拌时将1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-甲醛(97.5 mg, 0.32 mmol)于乙醇(2 mL)中的溶液冷却至0℃,然后加入硼氢化钠(25 mg, 0.66 mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌6 h。加入水(3 mL)并将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)之间分配。分离各相并将水相用另外的乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。将有机相合并,通过含有疏水玻璃料的柱过滤并在真空中浓缩。所得油溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(6 mL)中,转移至配衡的小瓶中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到黄色油; (1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲醇(88.5 mg, 0.29 mmol, 90 %收率)。

[1579] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1 H) 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1 H) 7.25 (dt, $J=7.1\text{Hz}$, 1.2Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.16 (dt, $J=7.1\text{Hz}$, 1.0Hz, 1 H) 4.88 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2 H) 4.23 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2 H) 3.93 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2 H) 1.37 (br t, $J=5.4\text{Hz}$ 1 H) 0.86 (s, 9 H) -0.09 (2, 6 H)。

[1580] 中间体176: 5-溴-N-乙基-2-甲氧基烟酰胺

[1581]



[1582] 向冷却至0℃的5-溴-2-甲氧基烟酸(15 g, 64.6 mmol, 可商购得自,例如, Combiblocks)于DCM (100 mL)中的溶液中加入草酰氯(16.98 mL, 194.0 mmol),随后在0℃缓慢加入DMF (5.01 mL, 64.6 mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌18 h。取反应混合物的1小份等分试样并用MeOH淬灭,TLC显示SM的完全转化。然后将反应混合物浓缩并再溶解于DCM (150 mL)中并用乙胺盐酸盐(7.91 g, 97 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌3 h。反应后,加入水并将有机物用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过在硅胶100-200柱上的柱色谱法纯化并用16% EtOAc/正己烷洗脱。将合并的纯级分在减压下浓缩以得到所需的产物5-溴-N-乙基-2-甲氧基烟酰胺(11 g, 41.0 mmol, 64 %收率),为米色固体。

[1583] LCMS (10 min RND-FA-10-MIN):Rt = 4.22 min, [MH]⁺ = 261。

[1584] LCMS条件: RND-FA-10-MIN:

[1585] 柱: Acquity BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

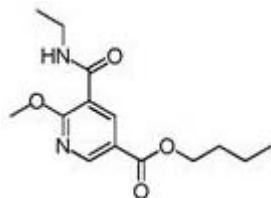
[1586] 流动相: A: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;B: 0.05%甲酸于水中的溶液

[1587] 时间(min) /%B: 0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

[1588] 柱温: 35℃, 流速: 0.45 mL/min。

[1589] 中间体177: 5-(乙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸丁酯

[1590]



[1591] 于钢制反应釜中向5-溴-N-乙基-2-甲氧基烟酰胺(11 g, 41.0 mmol)于DMF (100 mL)中的溶液中加入三乙基胺(17.16 mL, 123 mmol)、1-丁醇(11.98 mL, 205 mmol)和 xantphos (1.662 g, 2.87 mmol)。将反应混合物用氩气脱气10 min。然后加入乙酸钯(II) (0.921 g, 4.10 mmol)并将反应在一氧化碳气氛下在室温搅拌。然后关闭钢制反应釜并将反应在一氧化碳气氛下(100 psi)在110℃搅拌18 h。冷却后,将反应混合物通过西莱特垫过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在乙酸乙酯和冷水之间分配。将有机相用饱和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过在硅胶100-200柱上的柱色谱法纯化,该柱用25%EtOAc/正己烷洗脱。将合并的纯级分在减压下浓缩,得到所需产物- 5-(乙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸丁酯(4.4 g, 12.57 mmol, 30.6 %收率)。

[1592] LCMS (10 min RND-ABC-10-MIN-V):Rt = 4.70 min, [MH]⁺ = 281.1。

[1593] LCMS条件: RND-ABC-10-MIN-V

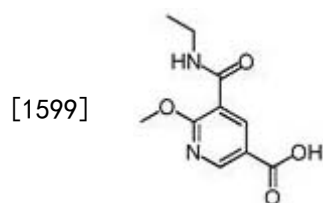
[1594] 柱: Xbridge C18 (50 mm x 4.6 mm, 2.5 μm),

[1595] 流动相: A: 5 mM 碳酸氢铵于水中的溶液(pH 10);B: ACN

[1596] 时间(min) /%ACN: 0/5, 0.5/5, 1/15, 6/98, 9/98, 9.5/5, 10/5

[1597] 柱温: 35℃, 流速: 1.3 mL。

[1598] 中间体178: 5-(乙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸



[1600] 在室温向5-(乙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸丁酯(4.4 g, 12.56 mmol)于THF(40 mL)、乙腈(40 mL)和水(40 mL)中的溶液中加入LiOH(0.601 g, 25.1 mmol)。将反应混合物在室温搅拌16 h。反应后,将溶剂在真空中蒸发,加入水并将反应用1N HCl酸化(直到pH = 2)并且然后用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其用正戊烷(2 x 10 mL)洗涤以得到纯产物-5-(乙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸(3 g, 12.13 mmol, 97 %收率),为白色固体。

[1601] LCMS (10 min RND-FA-10-MIN): Rt = 2.83 min, [MH]⁺ = 225.1。

[1602] LCMS条件: RND-FA-10-MIN:

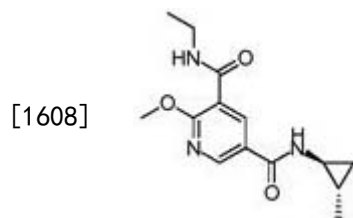
[1603] 柱: Acquity BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

[1604] 流动相: A: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;B: 0.05%甲酸于水中的溶液

[1605] 时间(min) /%B: 0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

[1606] 柱温: 35℃, 流速: 0.45 mL/min。

[1607] 中间体179: (+/-)-N³-乙基-2-甲氧基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺



[1609] 向在氮气下在0℃搅拌的5-(乙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸(2.8 g, 11.24 mmol)于DMF(24 mL)中的溶液中加入DIPEA(5.89 mL, 33.7 mmol)和HATU(8.55 g, 22.48 mmol)并将反应在室温搅拌30 min。在0℃将(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(0.959 g, 13.49 mmol, 可商购得自,例如,ChemBridge corporation)加入至反应混合物中并将反应在室温搅拌16 h。反应完成后,将反应混合物用水(50 mL)稀释并用EtOAc(2 x 250 mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩以得到(+/-)-N³-乙基-2-甲氧基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(6 g, 8.22 mmol, 73 %收率)。将其未经纯化地运用到下一步中。

[1610] LCMS (10 min RND-FA-10-MIN): Rt = 3.36 min, [MH]⁺ = 278.1。

[1611] LCMS条件: RND-FA-10-MIN:

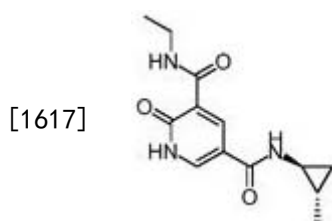
[1612] 柱: Acquity BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

[1613] 流动相: A: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;B: 0.05%甲酸于水中的溶液

[1614] 时间(min) /%B: 0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

[1615] 柱温: 35℃, 流速: 0.45 mL/min。

[1616] 中间体180: (+/-)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1618] 将(+/-)-N³-乙基-2-甲氧基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(6 g, 8.22 mmol)、TMSCl (3.15 mL, 24.66 mmol)和碘化钠(3.70 g, 24.66 mmol)于乙腈(30 mL)中的溶液在氮气下在室温搅拌1 h。反应完成后,将反应混合物用EtOAc (300 mL)稀释并用硫代硫酸钠溶液(50 mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速色谱法(使用用0-10%MeOH于DCM中的溶液洗脱的100-200目硅胶柱)纯化。收集纯级分,浓缩并干燥以得到(+/-)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(2 g, 7.22 mmol, 88 %收率),为米色固体。

[1619] LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):Rt = 1.37 min, [MH]⁺ = 264.3。

[1620] LCMS条件: RND-FA-4.5-MIN

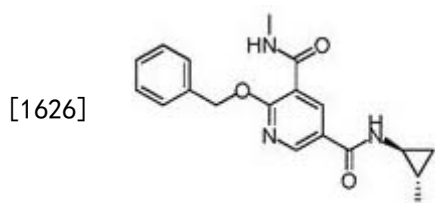
[1621] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

[1622] 流动相: A: 0.05%甲酸于水中的溶液;B: 0.05%甲酸于ACN中的溶液

[1623] 时间(min) /%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

[1624] 柱温: 35℃, 流速: 0.6 mL/min。

[1625] 中间体181: 2-(苄基氧基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺



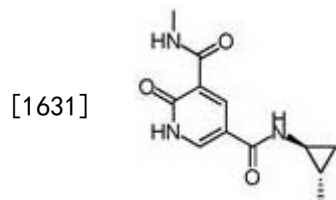
[1627] 将6-(苄基氧基)-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸2,4,6-三氯苯酯(1022 mg, 2.19 mmol)、(1S,2S)-2-甲基环丙胺盐酸盐(260 mg, 2.42 mmol)、DMAP (39 mg, 0.319 mmol)、三乙基胺(0.92 mL, 6.60 mmol)和THF (10 mL)在N₂下在45℃搅拌。搅拌4 h后,加入DMAP (22 mg, 0.18 mmol)和三乙基胺(0.3 mL, 2.15 mmol)并将反应搅拌过夜。然后将混悬液在EtOAc (20 mL)和碳酸氢钠溶液(20 mL)之间分配,用EtOAc (20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物(1.57 g),为奶油色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到2-(苄基氧基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(321 mg, 0.85 mmol, 39 %收率)。

[1628] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.98 min, [MH]⁺ = 340.2。

[1629] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.53 (br. d,

J=3.9 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.24 - 8.32 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.38 (t, J=7.2 Hz, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 2.80 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 1 H) 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.87 - 0.98 (m, 1 H) 0.74 (dt, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H) 0.48 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1 H)。

[1630] 中间体182: N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

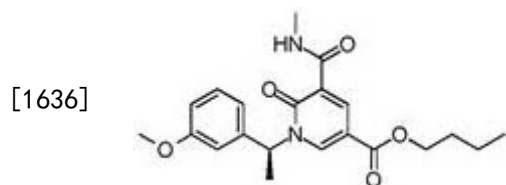


[1632] 将2-(苄基氧基)- N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)吡啶-3,5-二甲酰胺(320 mg, 0.94 mmol)在TFA (3 mL, 38.9 mmol)中在90℃搅拌。1 h后,将样品浓缩以得到粗产物(633 mg),为红色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-50%(25% EtOH于EtOAc中的溶液)/EtOAc洗脱)纯化。将所需的级分浓缩并在真空中干燥以得到 N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(297 mg, 0.94 mmol, 100 %收率),为奶油色固体。

[1633] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.54 min, [MH]⁺ = 250.1。

[1634] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.77 (br. d, J=5.9 Hz, 1 H) 9.37 - 9.45 (m, 1 H) 8.76 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=3.9 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=6.8, 2.7 Hz, 1 H) 2.83 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 2.47 - 2.53 (obs, 1 H) 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.84 - 0.95 (m, 1 H) 0.71 (dt, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H) 0.46 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1 H)。

[1635] 中间体183: (S*)-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯



[1637] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(200 mg, 0.79 mmol)和碳酸钾(219 mg, 1.59 mmol)在氮气下在室温于DMF (4.0 mL)中搅拌,然后加入1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯(286 mg, 1.33 mmol)。将反应在室温搅拌24 h。将反应混合物倒在3:1盐水:水(50 mL)上并将水层用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为DMF中的橙色溶剂合物。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15 - 75 %乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到所需的产物(+/-)-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(268 mg, 0.66 mmol, 83 %收率),为橙色胶。

[1638] 将外消旋体(257 mg)在加热下溶解于EtOH (~8-10 mL)中。注射: 通过Rheodyne

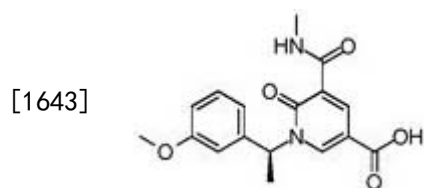
阀将0.3 mL手动注射到柱上(10%EtOH (含有0.2%v/v 异丙基胺)/庚烷(含有0.2%v/v 异丙基胺), 流速= 42.5 mL/min (压强: 83巴), 检测: 在280 nm处的UV二极管阵列(带宽140 nm,参照400 nm,带宽100 nm),柱Chiralpak AD-H (250 x 30 mm, 5 μ m)。合并来自19-21 min的级分并标记为峰1。合并来自22-24 min的级分并标记为峰2。将合并的级分在真空中浓缩,然后溶解于EtOH中并转移至称重的烧瓶中,将其在氮气流下吹扫至干。

[1639] 收集相应于峰1的级分以得到中间体183 (102 mg, 0.25 mmol, 32 %)。

[1640] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.22 min, $[MH]^+ = 387.2$ 。

[1641] 也收集相应于峰2的级分以得到不需要的对映异构体(115 mg, 0.28 mmol, 36 %收率)。

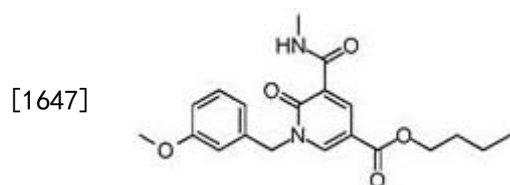
[1642] 中间体184: (S*)-1-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



[1644] 将(S*)-1-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(100 mg, 0.26 mmol)悬浮于1,4-二噁烷(863 μ L)中。加入水(863 μ L),随后加入氢氧化锂(17 mg, 0.71 mmol)并将反应混合物在室温搅拌1.5 h。然后将反应混合物用2M HCl中和并在真空中蒸发以得到(S*)-1-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(121 mg, 0.22 mmol, 85 %收率),为白色固体。估计纯度为60%(基于残余物中的NaCl的设计的量)。

[1645] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.87 min, $[MH]^+ = 331.1$ 。

[1646] 中间体185: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

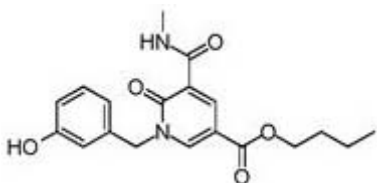


[1648] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(2 g, 7.93 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(1.6 mL, 11.43 mmol)、碳酸钾(2.2 g, 15.92 mmol)和DMF (10 mL)在90℃搅拌1 h。然后将反应混合物用LiCl (20 mL)洗涤并在EtOAc (40 mL)和水(40 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取并将合并的有机物经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物(~2.49 g),为橙色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用10-75%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(2.01 g, 4.86 mmol, 61 %收率),为米色固体。

[1649] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.16 min, $[MH]^+ = 373.2$ 。

[1650] 中间体186: 1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1651]

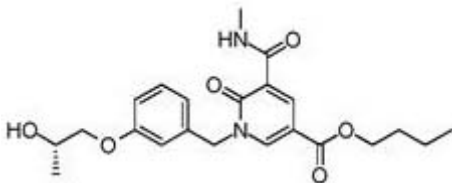


[1652] 在 N_2 下将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(500 mg, 1.34 mmol)于DCM (8 mL)中的溶液冷却至0℃并逐滴加入 BBr_3 (1M于DCM中的溶液, 6.71 mL, 6.71 mmol)。10 min后,将反应用水(40 mL)淬灭并用DCM (3 x 20 mL)萃取。然后将有机萃取物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以得到1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(328 mg, 0.82 mmol, 61%收率),为米色固体。

[1653] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.00$ min, $[MH]^+ = 359.2$ 。

[1654] 中间体187: (S)-1-(3-(2-羟基丙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[1655]



[1656] 在2 mL微波小瓶中将1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(100 mg, 0.28 mmol)、(S)-2-甲基环氧乙烷(0.098 mL, 1.40 mmol, 可商购得自,例如,Alfa Aesar)和 Et_3N (0.078 mL, 0.56 mmol)的混合物溶解于DMF (1 mL)中并将反应混合物在150℃加热30 min。

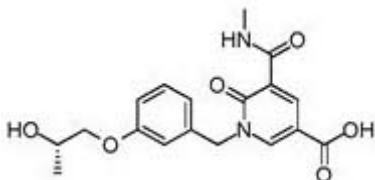
[1657] 单独地,在2 mL微波小瓶中将1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(35 mg, 0.10 mmol)、(S)-2-甲基环氧乙烷(0.034 mL, 0.49 mmol)和 Et_3N (0.027 mL, 0.20 mmol)的混合物溶解于DMF (0.5 mL)中并将反应混合物在150℃加热30 min。

[1658] 合并两个反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)进一步萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩以得到粗产物(148 mg),为淡黄色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到(S)-1-(3-(2-羟基丙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(115 mg, 0.25 mmol, 89%收率),为无色油。

[1659] ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.64 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 3 H) 5.27 (s, 2 H) 4.28 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 4.01 - 4.13 (m, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.37 - 1.50 (m, 2 H) 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。未观察到可交换的质子。

[1660] 中间体188: (S)-1-(3-(2-羟基丙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1661]

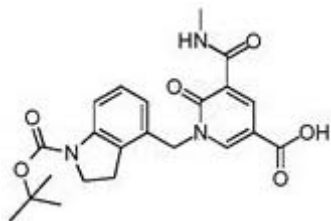


[1662] 将(S)-1-(3-(2-羟基丙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(115 mg, 0.28 mmol)溶解于1,4-二噁烷(3 mL)中。加入水(3 mL),随后加入LiOH (14 mg, 0.59 mmol)并将反应混合物在室温搅拌2 h。在真空中除去二噁烷并加入乙酸(0.032 mL, 0.55 mmol)。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离并将水层用另外的乙酸乙酯(4 x 20 mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩以得到(S)-1-(3-(2-羟基丙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(106 mg, 0.27 mmol, 96 %收率),为无色油。

[1663] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.72$ min, $[\text{MH}]^+ = 361.2$ 。

[1664] 中间体189: 1-((1-(叔丁氧基羰基)吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[1665]

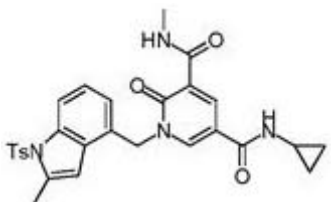


[1666] 将4-((5-(丁氧基羰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(380 mg, 0.79 mmol)溶解于THF (3 mL)和水(3 mL)中。将LiOH (37.6 mg, 1.57 mmol)加入至溶液中并将反应在室温搅拌过夜。加入HCl (2M, 水溶液)以将溶液酸化至~pH 5。然后将反应混合物用DCM萃取。将有机层合并,通过疏水玻璃料并在真空中浓缩以得到1-((1-(叔丁氧基羰基)吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(312 mg, 0.73 mmol, 93%收率)。

[1667] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.07$ min, $[\text{MH}]^+ = 428$ 。

[1668] 中间体190: N^5 -环丙基- N^3 -甲基-1-((2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1669]



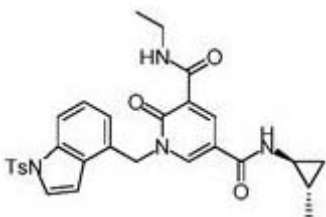
[1670] 向在氮气下在室温的 N^5 -环丙基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60 mg, 0.26 mmol)和碳酸钾(106 mg, 0.77 mmol)于DMF (2.3 mL)中的搅拌的溶液中加入作为于DMF (2.3 mL)中的溶液的4-(溴甲基)-2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(322 mg, 0.51 mmol, 60%wt)并将反应搅拌3 h。加入另一部分的碳酸钾(70.5 mg, 0.51 mmol)。将反应搅拌19 h。加入另外部分的 N^5 -环丙基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(20 mg, 0.09 mmol)和碳酸钾(35.3 mg, 0.26 mmol)。22.5 h后,加入另一部分的 N^5 -环丙

基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (30 mg, 0.13 mmol)。24 h后,将反应混合物倒在饱和LiCl水溶液 (25 mL) 上并用乙酸乙酯 (20 mL, 然后2 x 10 mL) 萃取。将合并的乙酸乙酯部分用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物 (379 mg)。将样品在二氯甲烷中加载到50 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法纯化,用0 - 50 % (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱。合并相关的级分并在真空中蒸发。将残余物用乙醚进行声处理并在真空中再次蒸发以得到 N^5 -环丙基- N^3 -甲基-1-((2-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (78 mg, 0.14 mmol, 30 %收率), 为白色固体。

[1671] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.17$ min, $[MH]^+ = 533.4$ 。

[1672] 中间体191: (+/-)- N^3 -乙基- N^5 -((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1673]



[1674] 将(+/-)- N^3 -乙基- N^5 -((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (100 mg, 0.36 mmol)、4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶 (201 mg, 0.54 mmol) 和 K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) 于DMF (2 mL) 中的溶液在氮气下在90℃搅拌2 h。16 h后,将反应混合物冷却至室温,用水 (50 mL) 稀释并用EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液浓缩以得到粗产物。将其通过快速色谱法 (使用用0-5%MeOH于DCM中的溶液洗脱的100-200目硅胶柱) 纯化。收集纯级分,浓缩并干燥以得到(+/-)- N^3 -乙基- N^5 -((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (150 mg, 0.24 mmol, 67 %收率), 为黄色固体。

[1675] LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50): $R_t = 3.10$ min, $[MH]^+ = 547.3$ 。

[1676] LCMS条件: RND-FA-5-5 -MIN-50

[1677] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m)

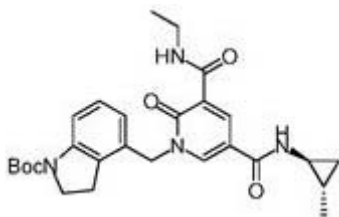
[1678] 流动相: B: 0.05%甲酸于ACN中的溶液; A: 0.05%甲酸于水中的溶液

[1679] 时间(min) /%A: 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

[1680] 柱温: 35℃, 流速: 0.45 mL/min。

[1681] 中间体192: (+/-)-4-((3-(乙基氨基甲酰基)-5-(((反式)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1682]



[1683] 向在氮气下在室温搅拌的(+/-)- N^3 -乙基- N^5 -((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (150 mg, 0.541 mmol)、三苯基膦 (426 mg, 1.624 mmol) 和

DIAD (0.316 mL, 1.624 mmol) 于甲苯 (5 mL) 中的溶液中加入 4-(羟基甲基) 吡啶-1-甲酸叔丁酯 (215 mg, 0.812 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16 h。将反应混合物用水淬灭并用 DCM (2 x 100 mL) 萃取。将有机相用饱和盐水 (25 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中蒸发以得到 (+/-)-4-((3-(乙基氨基甲酰基)-5-((反式)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 0.259 mmol, 47.8 % 收率), 为棕色固体。将化合物以粗品形式用于接下来的反应

[1684] LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50): Rt = 3.06 min, $[MH]^+ = 395.2$ 。

[1685] LCMS 条件: RND-FA-5-5 -MIN-50

[1686] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m)

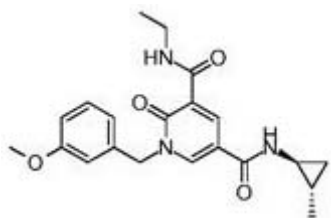
[1687] 流动相: B: 0.05% 甲酸于 ACN 中的溶液; A: 0.05% 甲酸于水中的溶液

[1688] 时间(min) /%A: 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

[1689] 柱温: 35°C, 流速: 0.45 mL/min。

[1690] 中间体 193: (+/-)-N³-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1691]



[1692] 将 (+/-)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (300 mg, 1.08 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯 (326 mg, 1.62 mmol) 和 K₂CO₃ (299 mg, 2.17 mmol) 于 DMF (2 mL) 中的溶液在氮气下在 60°C 搅拌 1 h。然后将反应混合物用 EtOAc (100 mL) 稀释并用水 (50 mL) 洗涤。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并将滤液浓缩以得到粗产物。将其通过快速色谱法 (使用 100-200 目硅胶柱并用 0-10% MeOH 于 DCM 中的溶液洗脱) 纯化。收集纯级分, 浓缩并干燥以获得 (+/-)-N³-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (320 mg, 0.69 mmol, 64 % 收率), 为米色固体。

[1693] LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50): Rt = 2.54 min, $[MH]^+ = 384.1$ 。

[1694] LCMS 条件: RND-FA-5-5 -MIN-50

[1695] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m)

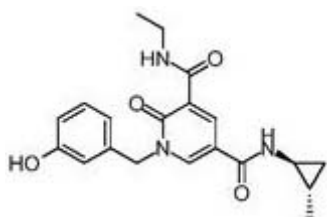
[1696] 流动相: B: 0.05% 甲酸于 ACN 中的溶液; A: 0.05% 甲酸于水中的溶液

[1697] 时间(min) /%A: 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

[1698] 柱温: 35°C, 流速: 0.45 mL/min。

[1699] 中间体 194: (+/-)-N³-乙基-1-(3-羟基苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1700]



[1701] 向在氮气下在-10℃搅拌的(+/-)-N³-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(320 mg, 0.69 mmol)于DCM (2 mL)中的溶液中加入BBr₃ (1.385 mL, 1.39 mmol, 1M于DCM中的溶液)。将反应混合物在0℃搅拌30 min。然后将反应混合物用水淬灭并用DCM (2 x 100 mL)萃取。将有机相用饱和盐水(25 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物。将其通过快速色谱法纯化,使用100-200目硅胶柱并用0-10%MeOH于DCM中的溶液洗脱。收集纯级分,浓缩并干燥以获得(+/-)-N³-乙基-1-(3-羟基苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(150 mg, 0.40 mmol, 57 %收率),为米色固体。

[1702] LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50):Rt = 2.19 min, [MH]⁺ = 370.1。

[1703] LCMS条件: RND-FA-5-5 -MIN-50

[1704] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

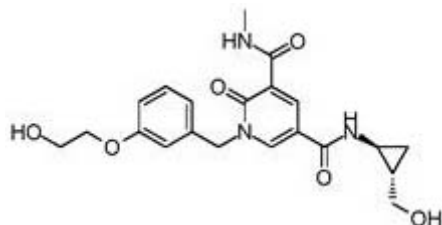
[1705] 流动相: B: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;A: 0.05%甲酸于水中的溶液

[1706] 时间(min) /%A: 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

[1707] 柱温: 35℃, 流速: 0.45 mL/min。

[1708] 中间体195: (+/-)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((反式)-2-羟基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1709]

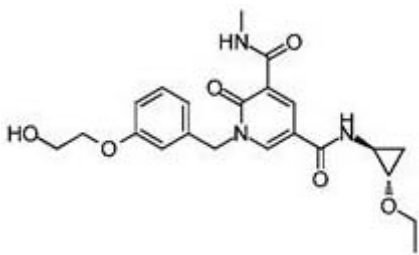


[1710] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(120 mg, 0.35 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并加入HATU (145 mg, 0.38 mmol),随后加入DIPEA (0.121 mL, 0.69 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(+/-)-((反式)-2-氨基环丙基)甲醇(30.2 mg, 0.35 mmol)并使反应搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到(+/-)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(51 mg, 0.12 mmol, 35%收率),为橙色固体。

[1711] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.62 min, [MH]⁺ = 416

[1712] 中间体196: (+/-)-N⁵-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1713]

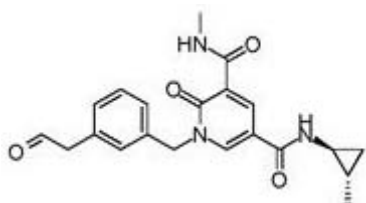


[1714] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.43 mmol)溶解于DMF (4 mL)中并加入HATU (181 mg, 0.48 mmol),随后加入DIPEA (0.151 mL, 0.87 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(+/-)-(反式)-2-乙氧基环丙胺,盐酸盐(65.6 mg, 0.48 mmol)并使反应搅拌过夜。将反应混合物通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到(+/-)-N⁵-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(130 mg, 0.30 mmol, 70%收率),为白色固体。

[1715] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, [MH]⁺ = 430。

[1716] 中间体197: N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1717]

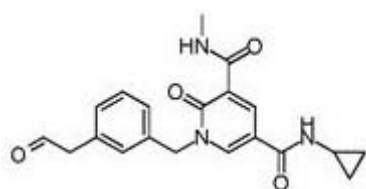


[1718] 在0℃将戴斯-马丁过碘烷(237 mg, 0.56 mmol)加入至1-(3-(2-羟基乙基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(165 mg, 0.43 mmol)于DCM (4 mL)中的溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用DCM萃取。将有机层通过疏水玻璃料并在真空中浓缩以得到粗制的N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(150 mg, 0.20 mmol, 46%收率),为白色固体。

[1719] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.78 min, [MH]⁺ = 382。

[1720] 中间体198: N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1721]

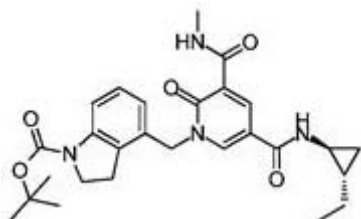


[1722] 在0℃将戴斯-马丁过碘烷(149 mg, 0.35 mmol)加入至N⁵-环丙基-1-(3-(2-羟基乙基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.27 mmol)于DCM (2.5 mL)中的溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌48 h。将反应用水淬灭并用DCM萃取。将有机层通过疏水玻璃料并在真空中浓缩以得到N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.27 mmol, 101%收率),为白色固体,将其以粗品形式用于接下来的步骤中。

[1723] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.70 min, $[MH]^+ = 368$ 。

[1724] 中间体199: (+/-)-4-((5-(((反式)-2-乙基环丙基)氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1725]

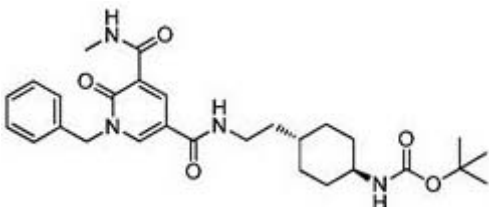


[1726] 将1-((1-(叔丁氧基羰基)吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(70 mg, 0.16 mmol)溶解于DMF (1.5 mL)中并加入HATU (68.5 mg, 0.18 mmol),随后加入DIPEA (0.086 mL, 0.491 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(+/-)-反式-2-乙基环丙胺(15.34 mg, 0.18 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)并使反应搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并在EtOAc (15 mL)和柠檬酸溶液(水溶液, 15 mL, 10%w/v)之间分配。然后将EtOAc层用饱和NaHCO₃ (水溶液)、水和盐水洗涤。将EtOAc层在真空中浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 10 g二氧化硅柱并用0-70%EtOAc/环己烷的梯度洗脱)纯化。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到(+/-)-4-((5-(((反式)-2-乙基环丙基)氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(54mg, 0.11 mmol, 67%收率),为无色残余物。

[1727] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.21 min, $[MH]^+ = 495$ 。

[1728] 中间体200:(反式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

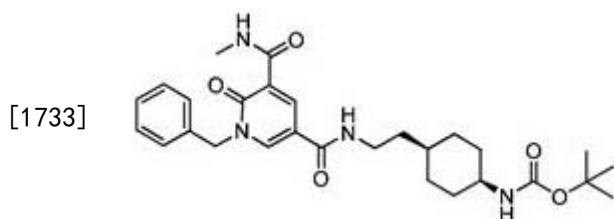
[1729]



[1730] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50.4 mg, 0.18 mmol)、HATU (87.3 mg, 0.23 mmol)和(反式-4-(2-氨基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(52.3 mg, 0.22 mmol;可商购得自Matrix Scientific)于DMF (1 mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.061 mL, 0.35 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1 h,然后在氮气流下浓缩。将残余物用二甲基亚砜/甲醇的1:1混合物补足至2 mL并通过MDAP (2 x 1 mL 注射;高pH)直接纯化。合并来自两次注射的所需的级分并在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(10 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到白色固体:(反式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(78.4 mg, 0.15 mmol, 87 %收率)。

[1731] LCMS (2 min甲酸)Rt = 1.16 min, $m/z = 511([MH]^+)$ 。

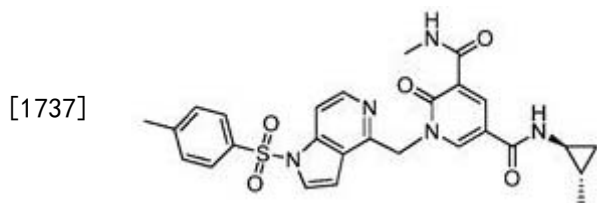
[1732] 中间体201:(顺式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1734] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(51 mg, 0.18 mmol)、HATU (89.2 mg, 0.24 mmol)和顺式-4-(2-氨基乙基)环己基氨基甲酸叔丁酯(52.2 mg, 0.22 mmol, 可商购得自,例如,Matrix Scientific)于DMF (1 mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.062 mL, 0.36 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1 h,然后在氮气流下浓缩。将残余物用二甲基亚砜补足至1 mL并通过MDAP(1 mL 注射;高pH)直接纯化。将所需的级分合并并在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(10 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到白色固体;顺式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)环己基氨基甲酸叔丁酯(74.4 mg, 0.15 mmol, 82 %收率)。

[1735] LCMS (2 min甲酸) $R_t = 1.16$ min, $m/z = 511$ ($[MH]^+$)。

[1736] 中间体202: N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



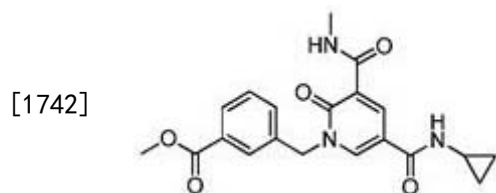
[1738] 向于微波小瓶中的(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲醇(143.5 mg, 0.38 mmol)和 N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(77.1 mg, 0.31 mmol)于甲苯(1.5 mL)中的混合物中加入2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.162 mL, 0.62 mmol)。将小瓶密封并将混合物在微波反应器中在100℃加热总共40 min。将反应混合物在氮气流下蒸发以得到粘稠的黑色油,将其再溶解于二氯甲烷(大约3 mL)中,直接施加到25 g SNAP柱的顶部并通过SP4快速柱色谱法纯化。将该柱用0-40%乙酸乙酯:乙醇(3:1)于环己烷中的梯度洗脱。将所需的级分合并并在真空中蒸发以得到橙色胶,将其再溶解于DMSO (大约1 mL)中并通过MDAP (1 mL 注射, 高pH)进一步纯化。将注射小瓶中的剩余的样品(大约0.5 mL)在DMSO中补足至1 mL并且也通过MDAP(1 mL 注射, 高pH)纯化。合并来自两次注射的所需的级分并在真空中蒸发以得到无色胶; N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(36.5 mg, 0.07 mmol, 22 %收率)。

[1739] LCMS (2 min 高pH) $R_t = 1.09$ min, $m/z = 534$ ($[MH]^+$)。

[1740] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.48 (br. d, $J=3.4$ Hz, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H) 8.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.92 (m, 3 H) 7.63 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 6.99 - 7.19 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 2.90 (d, $J=4.2$ Hz, 3 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H)

2.37 (s, 3 H) 1.10 (d, J=5.9 Hz, 3 H) 0.86 - 1.00 (m, 1 H) 0.68 - 0.79 (m, 1 H) 0.54 - 0.65 (m, 1 H)。

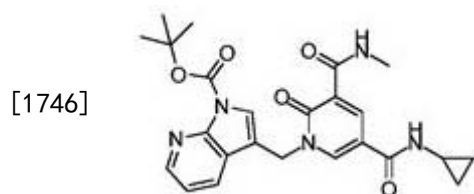
[1741] 中间体203: 3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯



[1743] 将N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42.1 mg, 0.18 mmol)、3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(45.9 mg, 0.20 mmol;可商购得自,例如,Alfa Aesar)和碳酸钾(52.1 mg, 0.38 mmol)在氮气下在室温在无水DMF (1 mL)中搅拌2.5 h。将反应混合物在水(5 mL)和乙酸乙酯(5 mL)之间分配。将水相用另外的乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取并将合并的有机相通过安装了疏水玻璃料的柱过滤。将溶剂在氮气流下蒸发并将残余物溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(6 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到白色固体;3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(65.5 mg, 0.17 mmol, 95 %收率)。

[1744] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.82 min, m/z = 384([MH]⁺)。

[1745] 中间体204: 3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

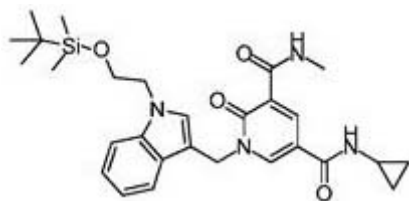


[1747] 向于微波小瓶中的N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(53 mg, 0.23 mmol)和3-(羟基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(69.2 mg, 0.28 mmol)于甲苯(1.5 mL)中的混悬液中加入2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.186 mL, 0.71 mmol;可商购得自,例如,TCI)。将小瓶密封并在微波反应器中在80℃加热总共60 min。使用二氯甲烷(2 mL)将反应混合物转移至小瓶中并在氮气流下浓缩以得到深棕色油。用二甲基亚砜/甲醇的1:1混合物(3 mL)将其补足至3 mL并通过MDAP(3 x 1 mL 注射, 高pH)直接纯化。将所需的级分合并并在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(10 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到黄色固体;3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(44.3 mg, 0.10 mmol, 42 %收率)。

[1748] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.90 min, m/z = 466([MH]⁺)。

[1749] 中间体205: 1-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1750]

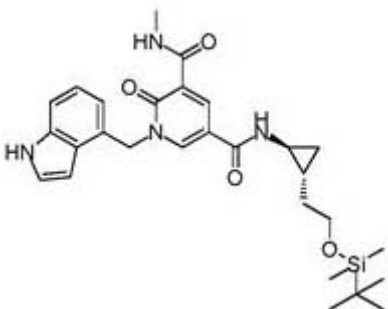


[1751] 向于微波小瓶中的N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(57 mg, 0.24 mmol)和1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲醇(85.1 mg, 0.28 mmol)于甲苯(1.5 mL)中的混悬液中加入2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.200 mL, 0.76 mmol;可商购得自,例如,TCI)。将小瓶密封并在微波反应器中在80℃加热30 min并且然后在微波反应器中在120℃加热30 min。用二氯甲烷(1 mL)将反应混合物转移至小瓶中并将其在氮气流下浓缩以得到深棕色油。用二甲基亚砜/甲醇的1:1混合物将其补足至3 mL并通过MDAP(1 x 3 mL 注射: 高pH)直接纯化。将所需的级分在氮气流下浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(2 x 4 mL)中,合并,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到淡棕色固体;1-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(34.3 mg, 0.07 mmol, 27 %收率)。

[1752] LCMS (2 min 高pH) Rt = 1.37 min, m/z = 521([M-H]⁻)。

[1753] 中间体206: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1754]

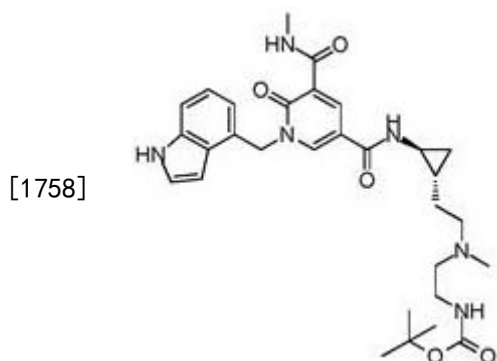


[1755] 将1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(400 mg, 1.230 mmol)溶解于DMF (5 mL)中。加入DIPEA (0.644 mL, 3.69 mmol),然后加入HATU (701 mg, 1.84 mmol)并将反应在室温搅拌10 min。加入(+/-)-(反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙胺(318 mg, 1.48 mmol)并将反应在室温搅拌过夜。将反应在真空中浓缩并将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃ (各25 mL)之间分配。将水层用EtOAc (25 mL)再萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,通过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩以得到橙色油。将粗产物在最小量的DCM中施加于25 g ULTRA SNAP柱上并通过快速色谱法纯化,用10-60%(3:1 EtOAc:EtOH)/环己烷洗脱。浓缩适当的级分以得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(203.1 mg, 0.35 mmol, 28 %收率),为奶油色固体。

[1756] LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.33 min, [MH]⁺ = 523.4。

[1757] 中间体207: (+/-)-(2-((2-((反式)-2-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基

甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丙基)乙基)(甲基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

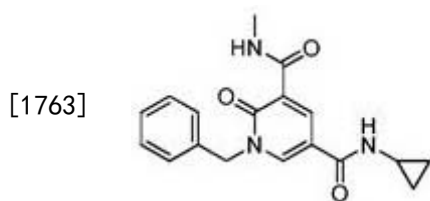


[1759] 将(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.12 mmol)在氮气下悬浮于DCM (5 mL)中。加入Et₃N (0.034 mL, 0.25 mmol),然后加入甲磺酰基-Cl (10.49 μL, 0.14 mmol)并将反应在室温搅拌。45 min后,将反应用DCM (5 mL)稀释,然后用水(10 mL)洗涤,然后通过疏水玻璃料洗脱并在真空中浓缩以得到红色油。将该油溶解于乙腈(5 mL)中。加入Et₃N (0.034 mL, 0.245 mmol),然后加入(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(32.0 mg, 0.18 mmol)并将反应加热至80℃过夜。加入另一部分的 Et₃N (0.034 mL, 0.245 mmol)和(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(32.0 mg, 0.18 mmol)并在80℃继续搅拌过周末。反应已经被煮干,于是将残余物在最小量的DCM中施加于10 g ULTRA SNAP柱上并通过快速色谱法纯化,用1-10%(2M NH₃于甲醇中的溶液)于DCM中的溶液洗脱。将合适的级分在真空中浓缩以得到(+/-)-(2-((2-((1S,2S)-2-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丙基)乙基)(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(44 mg, 0.07 mmol, 54 %收率),为棕色油。

[1760] LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.03 min, $[MH]^+ = 565.5$.

[1761] 实施例:

[1762] 实施例1: 1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1764] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(5.5 g, 19.21 mmol)悬浮于DCM (100 mL)中并加入Et₃N (3.21 mL, 23.05 mmol)、HATU (9.50 g, 24.98 mmol)和环丙基胺(1.625 mL, 23.05 mmol),然后将混合物在室温搅拌2 h。将混合物用水(100 mL)、0.5 M HCl (100 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)洗涤并将有机层干燥并在真空中蒸发以得到淡黄色固体。将固体悬浮于乙醚(20 mL)中并进行声处理,然后过滤并将固体在真空烘箱中干燥以得到1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(5.25 g, 16.14 mmol, 84 %收率),为无色固体。

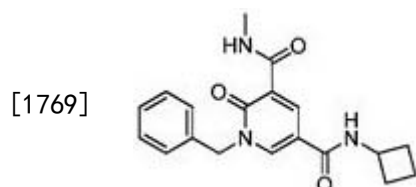
[1765] 将产物与通过类似方法制备的另一批次(2.4 g)合并,通过于乙醇(200 mL)中回流20 min将合并的物质溶解,然后加入Silicycle硫脲钯清除树脂(10 g)并将混合物加热

另外30 min。将混合物过滤到Buchner烧瓶中并历经1 h使其冷却至室温,然后在冰浴中冷却1 h并将所得固体通过过滤收集并在真空烘箱中干燥以得到1-苄基-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(6.76 g, 20.78 mmol),为无色固体。

[1766] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.84$ min, $[MH]^+ = 326$ 。

[1767] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H) 8.80 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 5.29 (s, 2 H) 2.75 - 2.89 (m, 4 H) 0.65 - 0.72 (m, 2 H) 0.53 - 0.59 (m, 2 H)。

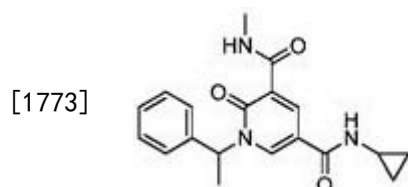
[1768] 实施例2: 1-苄基-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1770] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(401 mg, 0.861 mmol)、环丁胺(0.15 mL, 1.757 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(23 mg, 0.188 mmol)、三乙基胺(0.48 mL, 3.44 mmol)和THF (8 mL)在 N_2 下在45℃搅拌3 h。将反应混合物浓缩以得到600 mg米色固体,将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到1-苄基-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(295 mg, 0.782 mmol, 91 %收率),为米色固体。

[1771] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.91$ min, $[MH]^+ = 340$ 。

[1772] 实施例3: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

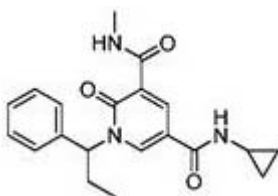


[1774] 将THF (1.5 mL)加入至含有5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(100 mg, 0.298 mmol)、八羰基二钴(28.3 mg, 0.075 mmol)、DMAP (109 mg, 0.895 mmol)、xantphos (10.36 mg, 0.018 mmol)和乙酸钯(II) (3.35 mg, 0.015 mmol)的密封的微波小瓶中并用 N_2 吹扫。加入环丙基胺(0.042 mL, 0.597 mmol)并将反应混合物通过微波照射加热至80℃保持30 min。将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将水层除去,将有机层洗涤(1x 水, 2x 2 M HCl水溶液, 1x盐水),经 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发成黄色残余物。将残余物溶解于DCM中,加载到10 g Biotage二氧化硅SNAP柱上并用环己烷:EtOAc (50 - 100%)洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发成棕色胶。将该胶与TBME搅拌并在真空中蒸发以得到产物(41 mg),为白色固体。

[1775] LCMS (2 min TFA): $R_t = 0.85$ min, $[MH]^+ = 340.1$ 。

[1776] 实施例4: 外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苄基丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1777]

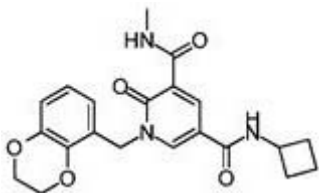


[1778] 向N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(40 mg, 0.170 mmol)、(1-溴丙基)苯(41 mg, 0.206 mmol)于DMF (1 mL)中的混悬液中加入 K_2CO_3 (29 mg, 0.210 mmol)并将反应在氮气下在室温搅拌2 h。将反应混合物通过MDAP (甲酸)纯化并浓缩含有所需的产物的级分以得到外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(25 mg, 0.064 mmol, 37.4 %收率),为无色油。

[1779] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.97$ min, $[MH]^+ = 354$ 。

[1780] 实施例5: N5-环丁基-1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1781]

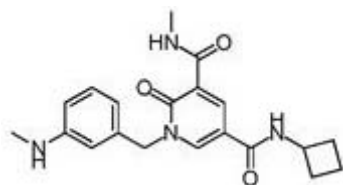


[1782] 将N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.201 mmol)、(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲醇(50.0 mg, 0.301 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.166 mL, 0.632 mmol)在甲苯(1.5 mL)中合并并将反应混合物在Biotage引发器微波中在5mL微波小瓶中在120℃加热30 min。将反应混合物倒在水(20 mL)上,并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分在真空中蒸发以得到作为棕色油的粗产物。将产物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从50 - 100 %乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发- 得到76 mg 产物。将样品溶解于MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (甲酸)纯化。将溶剂在真空中蒸发以得到所需的产物 - N5-环丁基-1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(40 mg, 0.096 mmol, 47.7 %收率)。

[1783] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.95$ min, $[MH]^+ = 398.1$ 。

[1784] 实施例6: N5-环丁基-N3-甲基-1-(3-(甲基氨基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1785]



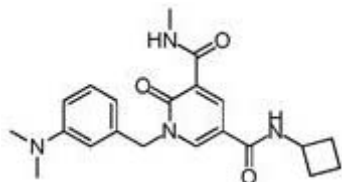
[1786] 将N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(25 mg, 0.100 mmol)、(3-(甲基氨基)苄基)甲醇(20.64 mg, 0.150 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.083 mL, 0.316 mmol)在甲苯(0.75 mL)中合并并将反应混合物在5mL微波小瓶中在120℃加热30 min。将反应混合物倒在水(10 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 8 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(170

mg)。将残余物溶解于MeOH/DMSO (1:1, 2 x 1 mL)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以留下白色粉末。在二氯甲烷中合并各级分,在真空中蒸发,用乙醚进行声处理并再一次蒸发以得到产物-N5-环丁基-N3-甲基-1-(3-(甲基氨基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(17 mg, 0.046 mmol, 46.0 %收率),为米色固体。

[1787] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.72 min, $[MH]^+ = 369.1$ 。

[1788] 实施例7: N5-环丁基-1-(3-(二甲基氨基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1789]

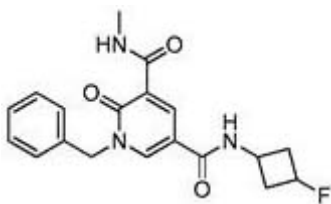


[1790] 将N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(40 mg, 0.160 mmol)、(3-(二甲基氨基)苄基)甲醇(0.034 mL, 0.241 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.133 mL, 0.505 mmol)在甲苯(1.2 mL)中合并并将反应混合物在5mL微波小瓶中在120℃加热30 min。将反应送回到微波中在120℃加热另外30 min。将反应混合物倒在水(20 mL)上,并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分在真空中蒸发以得到作为棕色油的粗产物。将样品加载到甲醇中并通过在磺酸(SCX) 5 g上的SPE(使用以下顺序的溶剂:甲醇、2M氨/甲醇)纯化。将合适的级分合并并在真空中蒸发以得到粗产物(78 mg),为棕色玻璃状物。将样品溶解于MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在真空中蒸发以得到淡黄色固体(8.1 mg)。将其在二氯甲烷中加载到10 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10-40%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到N5-环丁基-1-(3-(二甲基氨基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(6.3 mg, 0.016 mmol, 10.27 %收率),为淡黄色固体。

[1791] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, $[MH]^+ = 383.4$ 。

[1792] 实施例8: 1-苄基-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1793]



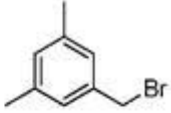
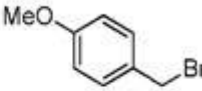
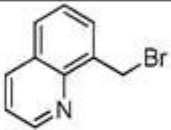
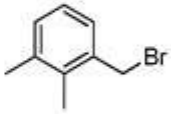
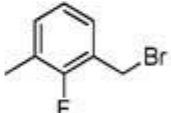
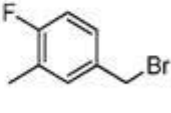
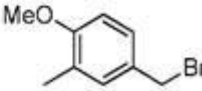
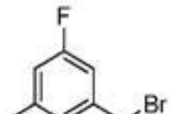
[1794] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(53 mg, 0.114 mmol)、3-氟环丁胺盐酸盐(29 mg, 0.231 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3 mg, 0.025 mmol)、三乙基胺(0.063 mL, 0.455 mmol)和THF (1 mL)在N₂下在45℃加热过夜。将所得米色混悬液浓缩以得到100 mg米色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到1-苄基-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(32 mg, 0.076 mmol, 66.9 %收率),为无色油。

[1795] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.90 min, $[MH]^+ = 358$ 。

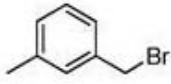
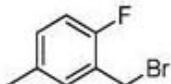
[1796] 实施例9-18: N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的酰胺阵列

[1797] 单体

[1798]

实施例 编号	试剂名称	结构	MW	试剂 质量(g)	试剂 体积 (mL)	mmol
9	1-(溴甲基)-3,5-二甲基苯		199.09	0.060	-	0.301
10	1-(溴甲基)-4-甲氧基苯		201.06	0.061	-	0.301
11	8-(溴甲基)喹啉		222.08	0.067	-	0.301
12	1-(溴甲基)-2,3-二甲基苯		199.08	0.060	-	0.301
13	1-(溴甲基)-2-氟-3-甲基苯		203.05	0.061	-	0.301
14	4-(溴甲基)-1-氟-2-甲基苯		203.05	0.061	-	0.301
15	4-(溴甲基)-1-甲氧基-2-甲基苯		170.64	0.051	-	0.301
16	1-(溴甲基)-3-氟-5-甲基苯		203.05	0.061	-	0.301

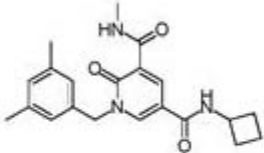
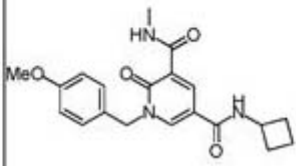
[1799]

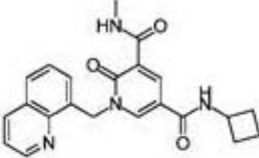
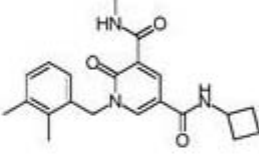
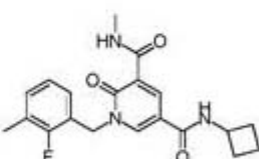
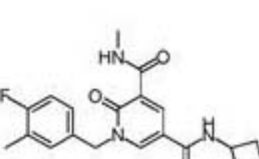
17	1-(溴甲基)-3-甲基苯		185.06	0.056	-	0.301
18	2-(溴甲基)-1-氟-4-甲基苯		203.05	0.061	-	0.301

[1800] 配制溶解于DMSO (11.4 mL)中的N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(475 mg)的储备溶液。将0.6 mL该溶液加入至各个列出的溴化物单体(0.301 mmol)中。将碳酸钾(41.6 mg, 0.301 mmol)加入至各个反应容器中并使反应搅拌过夜。然后将样品过滤,然后纯化。(N.B. 溶解度问题出现在几乎所有样品中。通过首先将50 μ L氨加入到各样品中解决问题。对于未能解决该问题的样品,加入1滴甲酸并将溶液再过滤。)然后将样品溶解于DMSO (0.8 mL)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到如下表中列出的所需的产物。

[1801] 实施例

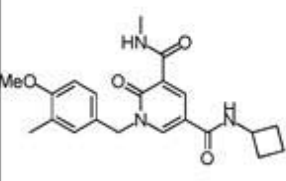
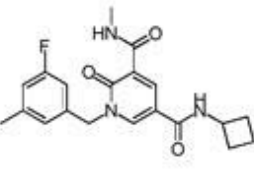
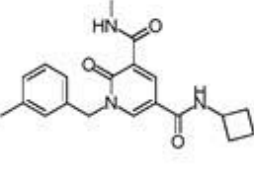
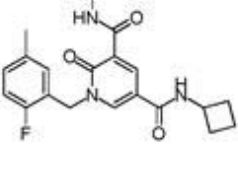
[1802]

实施例编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)*
9	N5-环丁基-1-(3,5-二甲基苯基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		15	37	368	1.08
10	N5-环丁基-1-(4-甲氧基苯基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢		15	36	370	0.94

	吡啶-3,5-二甲酰胺					
11	N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		12	27	391	0.97
12	N5-环丁基-1-(2,3-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		9	23	368	1.06
13	N5-环丁基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		8	19	372	1.02
14	N5-环丁基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		11	27	372	1.03

[1803]

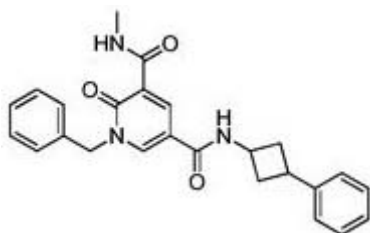
[1804]

15	N5-环丁基 -1-(4-甲氧基-3- 甲基苄基)-N3- 甲基-2-氧代 -1,2-二氢吡啶 -3,5-二甲酰胺		22	50	383	1.03
16	N5-环丁基 -1-(3-氟-5-甲基 苄基)-N3-甲基 -2-氧代-1,2-二 氢吡啶-3,5-二 甲酰胺		11	27	372	1.03
17	N5-环丁基-N3- 甲基-1-(3-甲基 苄基)-2-氧代 -1,2-二氢吡啶 -3,5-二甲酰胺		10	26	354	1.01
18	N5-环丁基 -1-(2-氟-5-甲基 苄基)-N3-甲基 -2-氧代-1,2-二 氢吡啶-3,5-二 甲酰胺		7	17	372	1.02

[1805] * 所有LCMS使用2 min高pH进行。

[1806] 实施例19: 1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(3-苯基环丁基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1807]

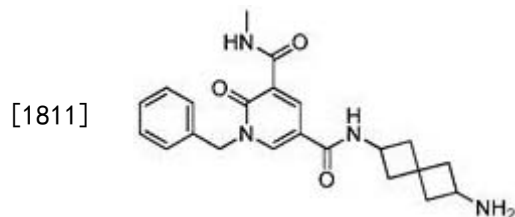


[1808] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯

(53 mg, 0.114 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3 mg, 0.025 mmol)、3-苯基环丁胺盐酸盐(39 mg, 0.212 mmol)、三乙基胺(0.06 mL, 0.430 mmol)和THF (1 mL)在N₂下在45℃搅拌3 h。将反应混合物浓缩以得到140 mg米色固体,将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(3-苯基环丁基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(40 mg, 0.087 mmol, 76 %收率),为白色固体。

[1809] LCMS (2 min甲酸): Rt=1.12 min, [MH]⁺ = 416。

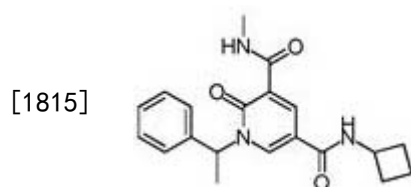
[1810] 实施例20: N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-苄基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1812] 将(6-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(75 mg, 0.152 mmol)溶解于DCM (5 mL)中,加入TFA (1 mL, 12.98 mmol)并将反应在N₂下在室温搅拌30 min。将反应混合物浓缩并加载到2 g SCX柱(用MeOH预处理)上并用MeOH (40 mL)洗脱,随后用2M NH₃于MeOH (40 mL)中的溶液洗脱。合并含有产物的氨级分并浓缩以得到N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-苄基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(49.6 mg, 0.113 mmol, 74.6 %收率),为无色油。

[1813] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.55 min, [MH]⁺ = 395。

[1814] 实施例21: (+/-)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

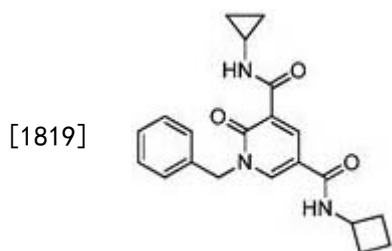


[1816] 将N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.201 mmol)、1-苯基乙醇(0.036 mL, 0.301 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.166 mL, 0.632 mmol)在甲苯(1.5 mL)中合并并将反应混合物在Biotage引发器微波中在5mL微波小瓶中在120℃加热30 min。将反应混合物倒在水(20 mL)上,并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分在真空中蒸发以得到作为棕色油的粗产物。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10 - 40%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发。将残余物溶解于MeOH/DMSO (2 x 1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH,2次注射)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发。将残余物在二氯甲烷中加载到10 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从20-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(16 mg, 0.045 mmol,

22.57 %收率),为白色固体。

[1817] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, $[MH]^+ = 354.0$ 。

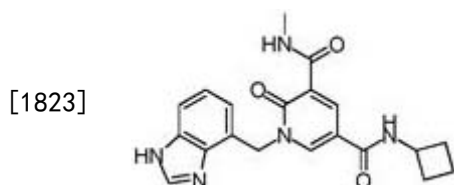
[1818] 实施例22: 1-苄基-N5-环丁基-N3-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1820] 将1-苄基-5-溴-N-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (250 mg, 0.720 mmol)、羰基钴 (61.6 mg, 0.180 mmol)、DMAP (176 mg, 1.440 mmol)、乙酸钪(II) (8.08 mg, 0.036 mmol)、环丁胺 (0.123 mL, 1.440 mmol) 和 xantphos (20.83 mg, 0.036 mmol) 加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入 THF (3.3 mL) 并将反应在 Biotage 引发器微波中在 80°C 加热 40 min。将所得混合物用水 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。将有机层干燥并在真空下浓缩以得到橙色残余物。将残余物溶解于 DCM 中并通过 Biotage Isolera SNAP 50g 二氧化硅快速色谱法 (使用 0-100% 环己烷/乙酸乙酯的梯度) 纯化。将合适的级分合并,在真空下浓缩并通过 MDAP (高 pH) 纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩以得到产物 (40 mg),为白色固体。

[1821] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.02 min, $[MH]^+ = 366.3$ 。

[1822] 实施例23: 1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

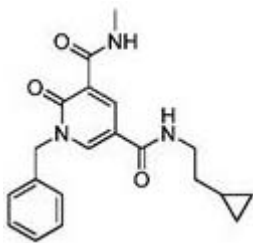


[1824] 将4-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯 (54 mg, 0.113 mmol) 溶解于 DCM (2 mL) 中并谨慎地加入三氟乙酸 (500 μ L, 6.49 mmol)。将混合物在室温搅拌 90 min。将反应混合物加载到 SCX 柱上,用 MeOH (2 个 CV) 洗涤并且然后用氨的甲醇溶液 (2M) (4 个 CV) 洗脱。将合适的级分合并并在减压下蒸发以得到棕色固体。将样品溶解于 MeOH/DMSO (1 mL, 1:1) 中并通过 MDAP (高 pH) 纯化。将溶剂在真空中蒸发以得到所需的产物 - 1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (24 mg, 0.063 mmol, 56.2 %收率),为白色固体。

[1825] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, $[MH]^+ = 354.0$ 。

[1826] 实施例24: 1-苄基-N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1827]

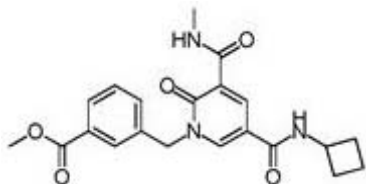


[1828] 将三乙基胺(0.060 mL, 0.429 mmol)、DMAP (6.56 mg, 0.054 mmol)、1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(50 mg, 0.107 mmol)和2-环丙基乙胺(18.28 mg, 0.215 mmol)溶解于THF (1.5 mL)中并在氮气下在45℃搅拌1 h。然后将反应混合物在真空下浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 25g二氧化硅快速色谱法(使用0-100%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(35 mg),为白色固体。

[1829] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, MH⁺ = 354.0。

[1830] 实施例25: 3-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1831]

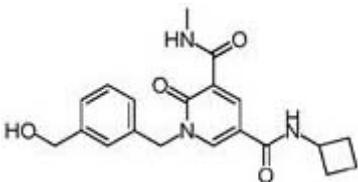


[1832] 将N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.401 mmol)、3-(羟基甲基)苯甲酸甲酯(100 mg, 0.602 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.416 mL, 1.586 mmol)在甲苯(3 mL)中合并并将反应混合物在微波小瓶中的120℃加热30 min。将反应混合物倒在水(20 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物。将残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10 - 50%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到淡棕色固体(91 mg)。将残余物溶解于MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在真空中蒸发以得到所需的产物 - 3-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(44 mg, 0.111 mmol, 27.6 %收率),为白色固体。

[1833] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, [MH]⁺ = 398.0。

[1834] 实施例26: N5-环丁基-1-(3-(羟基甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1835]



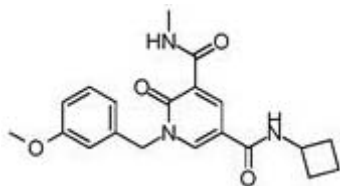
[1836] 将3-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(35 mg, 0.088 mmol)于DCM (881 μL)中的溶液冷却至-78℃并历经1 h逐滴加入DIBAL-H (1M于甲苯中的溶液, 299 μL, 0.299 mmol)。在-78℃保持另外1 h后,历

经20 min逐滴加入追加部分的DIBAL-H (1M于甲苯中的溶液, 88 μ L, 0.088 mmol)。将反应混合物再搅拌70 min。当仍在-78℃时将反应用甲醇(157 μ L, 3.87 mmol)淬灭并且然后使其温热至环境温度。将反应用二氯甲烷(3 mL)和Rochelle氏盐溶液(3 mL)稀释并搅拌过夜。分离各层,并将水相用二氯甲烷(2 x 5 mL)萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(38 mg)。将残余物在二氯甲烷中加载到10 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到-N5-环丁基-1-(3-(羟基甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(7 mg, 0.019 mmol, 21.52 %收率),为白色固体。

[1837] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.75 min, $[MH]^+ = 370.3$ 。

[1838] 实施例27: N5-环丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1839]

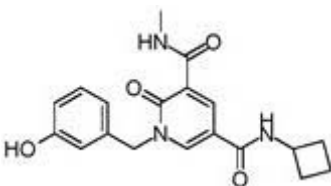


[1840] 向N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.401 mmol)于甲醇(535 μ L)中的溶液中加入碳酸钾(111 mg, 0.802 mmol)和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(84 μ L, 0.602 mmol)。将混合物加热至65℃保持3 h。将反应烧瓶静置过夜,在此期间溶剂蒸发。将残余物用H₂O (10 mL)稀释并用EtOAc (4 x 10 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(188 mg)。将残余物加载到二氯甲烷中并通过Biotage SP4(从15 - 75%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。再次合并相关的级分并在真空中蒸发。获得残余物N5-环丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(142 mg, 0.384 mmol, 96 %收率),为米色固体。

[1841] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.93 min, $[MH]^+ = 370.3$ 。

[1842] 实施例28: N5-环丁基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1843]



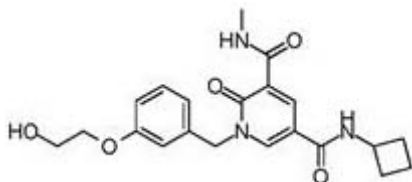
[1844] 在氮气气氛下在0℃向N5-环丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(75 mg, 0.134 mmol)于干燥的二氯甲烷中的溶液中缓慢地加入BBr₃ (1M在二氯甲烷中的溶液, 402 μ L, 0.402 mmol)。将混合物搅拌过夜,同时温热至室温。加入另一部分的BBr₃ (1M在二氯甲烷中的溶液, 402 μ L, 0.402 mmol)并将反应搅拌另外3 h。通过小心地加入盐水将反应淬灭,并用碳酸氢钠中和。将混合物用水(10 mL)稀释并将水层用二氯甲烷(12 x 10 mL)萃取。在萃取过程中形成稠的乳液并且LCMS指示水相中存在产物。将水相用乙酸乙酯(3 x 15 mL)进一步萃取。将合并的二氯甲烷级分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将合并的乙酸乙酯部分用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥,加入至来自二氯甲烷级分的残余物中并在真空中蒸发。将粗制的残余物(86 mg)于甲醇中干燥地加载

到10 g SNAP二氧化硅柱上并将其通过Biotage SP4快速色谱法(从10 - 50%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到N5-环丁基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(41 mg, 0.115 mmol, 86 %收率),为白色固体。

[1845] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.76 min, $[MH]^+ = 356.2$ 。

[1846] 实施例29: N5-环丁基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1847]

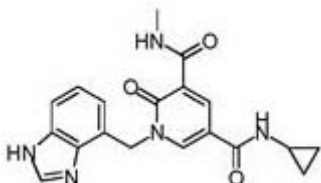


[1848] 将1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(28.6 mg, 0.325 mmol)、碳酸钾(40.8 mg, 0.295 mmol)和N5-环丁基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(35 mg, 0.098 mmol)于DMF (0.985 mL)中的溶液在135℃搅拌6 h。将反应溶液在水(30 mL)和乙酸乙酯(10 mL)之间分配。将水相用乙酸乙酯(3 x 10 mL)进一步萃取,并将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将样品溶解于DMSO (1 mL)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物 - N5-环丁基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(28 mg, 0.070 mmol, 71.2 %收率),为白色固体。

[1849] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, $[MH]^+ = 400.2$ 。

[1850] 实施例30: 1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1851]

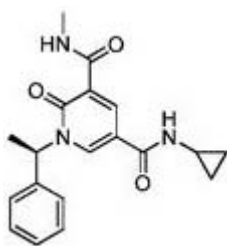


[1852] 将4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(83 mg, 0.178 mmol)溶解于DCM (3.2 mL)中并谨慎地加入三氟乙酸(783 μ L, 10.16 mmol)。将混合物在室温搅拌90 min。将反应混合物加载到SCX柱上,用MeOH (2个CV)洗涤并用氨的甲醇溶液(2M) (4个CV)洗脱。将合适的级分合并并在减压下蒸发以得到棕色固体- 1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60 mg, 0.164 mmol, 92 %收率)。将19 mg产物溶解于甲醇(1 mL)中并通过MDAP(高pH)纯化。将相关的级分在氮气流下吹扫以得到1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(9 mg, 0.025 mmol, 13.81 %收率)。

[1853] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.43 min, $[MH]^+ = 366.1$ 。

[1854] 实施例31: - (R)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1855]

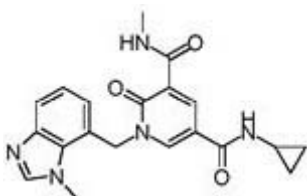


[1856] 将HATU (95 mg, 0.250 mmol)加入至(R)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苄基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.166 mmol)和DIPEA (0.058 mL, 0.333 mmol)于DMF (0.5 mL)中的溶液中。将溶液搅拌5 min并加入环丙基胺(0.014 mL, 0.200 mmol)。将所得溶液搅拌1 h。将反应混合物通过MDAP (甲酸)纯化。将含有产物的级分与EtOH在真空中共沸至干以得到白色固体(50 mg)。

[1857] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.85 min, $[MH]^+ = 340.1$ 。

[1858] 实施例32: N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1859]



[1860] 在氮气下在室温将KOH (15.2 mg, 0.271 mmol)加入至1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42 mg, 0.115 mmol)于DCM (2.5 mL)中的溶液中。在剧烈搅拌下逐滴加入甲基碘(7.91 μ L, 0.126 mmol)。1 h后加入另一部分的甲基碘(7.19 μ L, 0.115 mmol)和KOH (14.6 mg, 0.260 mmol)。将反应搅拌23 h。将反应用水(20.71 μ L, 1.149 mmol)淬灭,用水(10 mL)稀释并将产物用二氯甲烷(4 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并蒸发至干。将残余物溶解于MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到: N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(2.1 mg, 5.53 μ mol, 4.82 %收率),为白色固体。

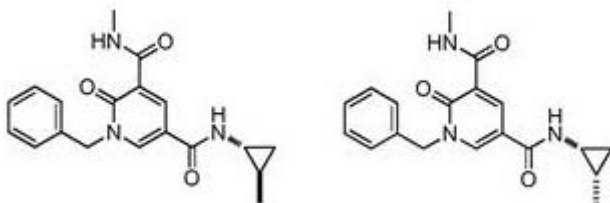
[1861] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.40 min, $[MH]^+ = 380.2$ 。

[1862] 实施例33: (+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1863] 和

[1864] 实施例114: (+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1865]



[1866] 将DIPEA (0.275 mL, 1.572 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-

1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.524 mmol)、2-甲基环丙胺(74.5 mg, 1.048 mmol, 可商购得自,例如 UkrOrgSyntez)和HATU (299 mg, 0.786 mmol)于DMF (4 mL)中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌30 min,之后加入另外的HATU (299 mg, 0.786 mmol)和DIPEA (0.275 mL, 1.572 mmol)。将反应搅拌另外20 min。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将有机层用2x水洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得橙色油溶解于1:1 DMSO:甲醇中并通过MDAP纯化。从MDAP获得两种非对映异构体产物。在减压下除去溶剂并使产物在真空中干燥4 h以得到:

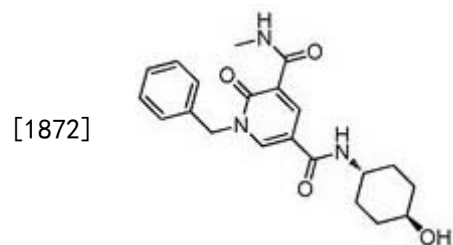
[1867] (+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(22.5 mg, 0.066 mmol, 12.65 %收率),为白色固体。

[1868] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.87 min, $[MH]^+ = 340.1$ 。

[1869] (+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(120 mg, 0.354 mmol, 67.5 %收率),为淡黄色固体。

[1870] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 340.1$ 。

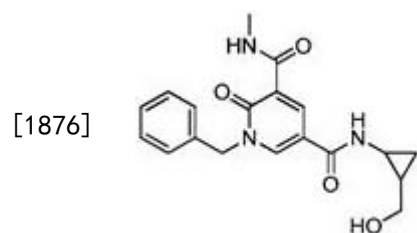
[1871] 实施例34: 1-苄基-N5-((反式)-4-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1873] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(48 mg, 0.168 mmol)、4-氨基环己醇(44.1 mg, 0.383 mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V) (HATU) (81 mg, 0.213 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA) (0.059 mL, 0.335 mmol)。将混合物在室温搅拌1.25 h,然后在氮气流下浓缩。用甲醇将溶液补足至1 mL并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需的级分在氮气流下蒸发,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(4 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥,得到所需产物,为淡黄色固体;1-苄基-N5-((反式)-4-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(61.8 mg, 0.161 mmol, 96 %收率)。

[1874] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, $[MH]^+ = 384.3$ 。

[1875] 实施例35: (+/-)-1-苄基-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

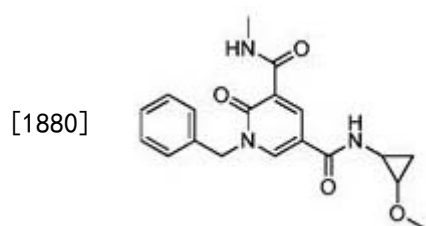


[1877] 将DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.175 mmol)、(2-氨基环丙基)甲醇(30.4 mg, 0.349

mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和HATU (100 mg, 0.262 mmol)于DMF (2 mL)中的混悬液中。将橙色溶液在氮气下搅拌1 h并使其反应过夜。加入另外的(2-氨基环丙基)甲醇(30.4 mg, 0.349 mmol)、HATU (100 mg, 0.262 mmol)和DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)并将反应混合物在氮气下搅拌另外2 h。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配: 将水层用2x乙酸乙酯萃取并将有机层用2x水洗涤并通过疏水玻璃料。在减压下除去溶剂并将所得橙色油溶解于DCM中。将其加载到10 g Biotage SNAP柱上,将其在乙酸乙酯:甲醇(0 - 20%)中洗脱。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。然后使产物在真空中干燥5 h以得到1-苄基-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(19.4 mg, 0.055 mmol, 31.3 %收率),为黄色固体。

[1878] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.73 min, $[MH]^+ = 356.1$ 。

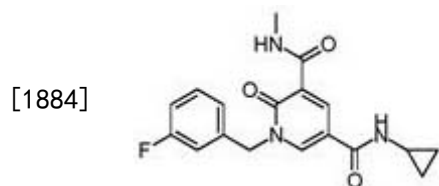
[1879] 实施例36: (+/-)-1-苄基-N5-(2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1881] 将2-甲氧基环丙胺, HCl盐(30.4 mg, 0.349 mmol, 可商购得自,例如,ZereneX)于DMF (2 mL)中的溶液加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.175 mmol)、HATU (100 mg, 0.262 mmol)和DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)的混合物中。将所得棕色溶液在氮气下搅拌2 h。加入另外的2-甲氧基环丙胺, HCl盐(30.4 mg, 0.349 mmol)、HATU (100 mg, 0.262 mmol)和DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)并将反应混合物在氮气下搅拌另外1 h并使其反应过夜。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将水层用2x乙酸乙酯萃取。将有机层用2x水和1x盐水洗涤,通过疏水玻璃料,并在减压下除去溶剂。将所得橙色油溶解于DCM中并加载到10 g Biotage SNAP柱上,将该柱用环己烷:乙酸乙酯(50 - 100%)洗脱。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。将固体溶解于DMSO:甲醇(1:1)中并通过MDAP (甲酸)纯化。在减压下除去溶剂并使其在真空中干燥2天以得到1-苄基-N5-(2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(13.6 mg, 0.038 mmol, 21.91 %收率),为淡黄色固体。

[1882] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 356.1$ 。

[1883] 实施例37: N5-环丙基-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

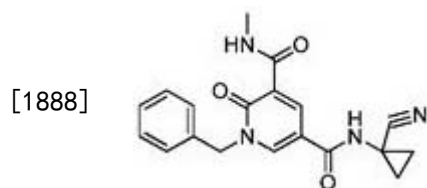


[1885] 向干燥的微波小瓶中加入Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.036 mmol)、xantphos (14.5mg, 0.025 mmol)和DMAP (88 mg, 0.719 mmol),随后加入八羰基二钴(36.9 mg, 0.108 mmol)和环丙基胺(50.7 μL, 0.719 mmol)。立即将小瓶密封并放置于氮气下。加入作为在1,4-二

噁烷 (2.5 mL) 中的溶液的5-溴-1-(3-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (122 mg, 0.360 mmol) 并将小瓶在微波照射下在80℃加热40 min。将反应混合物通过西莱特过滤,在真空中浓缩,溶解于乙酸乙酯 (30 mL) 中并用2M HCl (10 mL) 洗涤。将酸层用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取。将合并的有机部分用盐水 (10 mL) 洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将粗制的残余物 (163 mg) 在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法纯化,用15-75% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到黄色玻璃状物。将样品溶解于DMSO (1 mL) 中并通过MDAP (高pH) 纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到-N5-环丙基-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (38 mg, 0.105 mmol, 29.2 %收率),为白色固体。

[1886] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 344.1$ 。

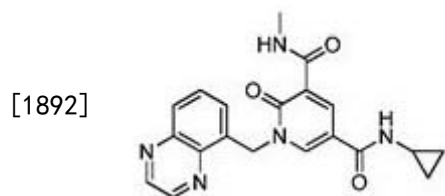
[1887] 实施例38: (+/-)-1-苄基-N5-(1-氰基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1889] 将DIPEA (0.183 mL, 1.048 mmol) 加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (100 mg, 0.349 mmol)、1-氨基环丙烷甲腈, HCl盐 (57.4 mg, 0.699 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich) 和HATU (199 mg, 0.524 mmol) 于DMF (2 mL) 中的混悬液中。将反应混合物在氮气下搅拌2 h。然后将其在乙酸乙酯和水之间分配,将水层用2x 乙酸乙酯萃取,并将有机层用2x水洗涤。然后将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得棕色-橙色油溶解于DCM中并加载到10 g Biotage SNAP柱上,将该柱用环己烷:乙酸乙酯 (20 - 80%) 洗脱。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使固体在真空中干燥过夜以得到1-苄基-N5-(1-氰基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (100 mg, 0.285 mmol, 82 %收率),为白色固体。

[1890] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.83 min, $[MH]^+ = 351.1$ 。

[1891] 实施例39: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

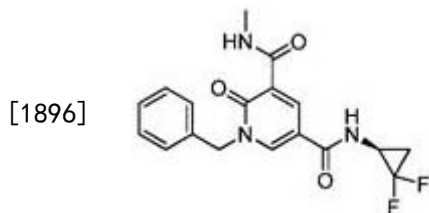


[1893] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (50 mg, 0.134 mmol)、羰基钴 (14 mg, 0.041 mmol)、环丙胺 (0.019 mL, 0.268 mmol)、DMAP (33 mg, 0.270 mmol)、乙酸钡 (2 mg, 8.91 μmol) 和Catagxium A (3 mg, 8.37 μmol) 在微波小瓶中合并并脱气。加入1,4-二噁烷 (1.5 mL) 并将小瓶在80℃加热40 min。将所得溶液通过西莱特过滤,在水和EtOAc之间分配,用2M HCl洗涤,用EtOAc (2 x 30 mL) 萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到70 mg 绿色油。将其通过SiO₂上的色谱法 (Biotage SNAP 50 g

柱,用0-100%(25%乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到10 mg 黄色油。将其通过MDAP (甲酸)进一步纯化并浓缩适当的级分以得到标题产物4 mg,为白色固体。

[1894] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.72$ min, $[MH]^+ = 376$ 。

[1895] 实施例40: (S*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1897] 将DIPEA (0.183 mL, 1.048 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.349 mmol)、2,2-二氟环丙胺, HCl盐(65.0 mg, 0.699 mmol, 可商购得自,例如,Manchester Organics)和HATU (199 mg, 0.524 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气下搅拌3 h。在减压下除去溶剂并将所得橙色油溶解于DMSO/甲醇(1:1)中。将溶液通过MDAP (甲酸)纯化并合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥过夜以得到(+/-)-1-苄基-N5-(2,2-二氟环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(29 mg, 0.080 mmol, 22.98 %收率),为淡黄色固体。将外消旋混合物通过非手性和手性制备型HPLC分离:

[1898] 非手性制备纯化:

[1899] 将样品溶解于DMSO (3 mL)中。使用以下色谱条件向CSH C18 150 x 30 mm, 5 μ m.柱上进行3000 μ L注射:溶剂A: 用氨溶液调节至pH 10的10 mM 碳酸氢铵于水中的溶液, 溶剂B: 乙腈, 流速: 40 mL/min。梯度: 如下:

[1900]

时间 /min	%B	%A
0	10	90
3.5	10	90
25	30	70
32	30	70
35	99	1

[1901] 通过二极管阵列和质谱信号的混合来确定分级分离: UV 检测: 来自波长210nm到350nm的累加信号。MS: Waters ZQ, 电离模式: Alt Pos/Neg 电喷雾, 扫描范围: 100至1000 AMU, 扫描时间: 0.5 s, 扫描间延迟: 0.2 s。流量和梯度由两个泵提供(在注射期间具有减少的通过注射器的流量)。剩余流量在柱的头部引入,使得总体流量保持不变。合并各级分并在于40℃吹扫的氮气流下干燥并通过手性纯化进一步纯化。

[1902] 手性分析方法:

[1903] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射;将20 μ L样品溶液注射到柱(4.6 mm id x 25 cm Chiralpak IC 批号IC00CE-OG021)上,该柱以1 mL/min的速

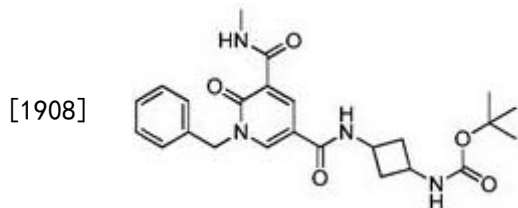
率用30%EtOH/庚烷洗脱并在215 nm的波长分析。

[1904] 手性制备方法:

[1905] 将大约30 mg外消旋体溶解于EtOH (2 mL)中。注射;将2 mL样品溶液注射到柱(30 mm x 25 cm Chiralpak IC 批号IC10028-01)上,该柱以30 mL/min的速率用30%EtOH/庚烷洗脱并在215 nm的波长分析。合并来自16-20 min的级分并标记为峰1。这得到所需的单一(未知)对映异构体,为白色固体(6 mg)。

[1906] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, $[MH]^+ = 362.1$ 。

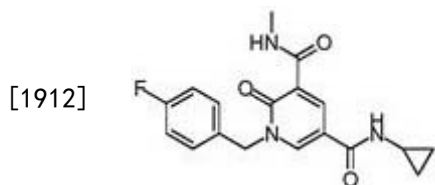
[1907] 实施例41: (3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1909] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(400 mg, 1.397 mmol)溶解于DMF (9 mL)中并加入HATU (584 mg, 1.537 mmol),随后加入DIPEA (0.488 mL, 2.79 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(260 mg, 1.397 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 25 g二氧化硅柱,使用0-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩。将获得的固体溶解于最少量的DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 25 g二氧化硅柱,使用0-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(530 mg, 1.166 mmol, 83%收率),为白色固体。

[1910] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.00 min, $[MH]^+ = 455.2$ 。

[1911] 实施例42: N5-环丙基-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

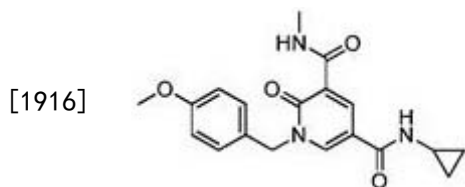


[1913] 向干燥的微波小瓶中加入5-溴-1-(4-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(123 mg, 0.363 mmol)和Pd(OAc)₂ (6.0 mg, 0.027 mmol)并溶解于干燥的1,4-二噁烷(2.5 mL)中。加入Xantphos (13.3 mg, 0.023 mmol)、DMAP (89 mg, 0.725 mmol)和环丙基胺(51.1 μL, 0.725 mmol),随后加入八羰基二钴(37.2 mg, 0.109 mmol)。立即将小瓶密封并在微波照射下在80℃加热40 min。将反应混合物通过西莱特过滤,在真空中浓缩,溶解于乙酸乙酯(30 mL)中并用2M HCl(10 mL)洗涤。将酸层用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将粗制的残余物(195 mg)在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-65%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸

发以得到黄色玻璃状物。将样品溶解于DMSO (1 mL)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到白色固体。将固体在真空中进一步干燥过夜以得到-N5-环丙基-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(47 mg, 0.130 mmol, 35.9 %收率),为白色固体。

[1914] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.84$ min, $[MH]^+ = 344.2$ 。

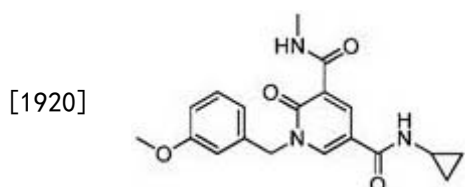
[1915] 实施例43: N5-环丙基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1917] 将5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(100 mg, 0.285 mmol)、羰基钴(27 mg, 0.079 mmol)、环丙胺(0.04 mL, 0.577 mmol)、DMAP (66 mg, 0.540 mmol)、乙酸钯(3 mg, 0.013 mmol)和xantphos (8 mg, 0.014 mmol)在微波小瓶中合并并脱气。加入1,4-二噁烷(3 mL)并将小瓶在80℃加热40 min。将溶液通过西莱特过滤,在水和EtOAc之间分配,用2M HCl洗涤,用EtOAc (2 x 30 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到120 mg 绿色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%(25%乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到60 mg棕色油。将其通过MDAP (甲酸)纯化并浓缩适当的级分以得到N5-环丙基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(37 mg, 0.094 mmol, 32.9 %收率),为白色固体。

[1918] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.82$ min, $[MH]^+ = 356$ 。

[1919] 实施例44: N5-环丙基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

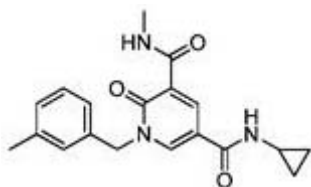


[1921] 向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(70 mg, 0.221 mmol)于DMF (2 mL)中的溶液中加入HATU (126 mg, 0.332 mmol),随后加入环丙胺(26 mg, 0.455 mmol)和DIPEA (0.155 mL, 0.885 mmol)。将所得反应混合物在N₂下在室温搅拌7 h。将反应混合物浓缩以得到277 mg黄色油并通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用40-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到N5-环丙基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(97 mg, 0.232 mmol, 100 %收率),为无色油。

[1922] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.84$ min, $[MH]^+ = 356$ 。

[1923] 实施例45: N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1924]



[1925] 将环丙胺(0.041 mL, 0.597 mmol)于THF (1.5 mL)中的溶液加入至含有5-溴-N-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(100 mg, 0.298 mmol)、DMAP (109 mg, 0.895 mmol)、xantphos (8.63 mg, 0.015 mmol)、乙酸钯(3.34 mg, 0.015 mmol)和羰基钴(25.5 mg, 0.075 mmol)的密封的微波小瓶中。通过微波照射将所得混悬液加热至80℃保持30 min。将蓝色反应混合物在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取并将有机层用水(2 x 20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。将其经MgSO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。将黄色固体溶解于DCM中并通过10 g Biotage SNAP 二氧化硅柱(使用20 - 100%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥过夜以得到N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(52.7 mg, 0.155 mmol, 52.0 %收率),为黄色固体。

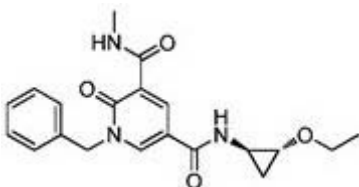
[1926] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, [MH]⁺ = 340.1。

[1927] 实施例46: 1-苄基-N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1928] 和

[1929] 实施例47: 1-苄基-N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1930]



[1931] 将DIPEA (0.549 mL, 3.14 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(300 mg, 1.048 mmol)、2-乙氧基环丙胺, HCl盐(212 mg, 2.096 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和HATU (598 mg, 1.572 mmol)于DMF (5 mL)中的混悬液中。将所得红色溶液在氮气下搅拌1.5 h。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,将水层用2x乙酸乙酯萃取,并将有机层用2x水和1x盐水洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得红色油溶解于DCM中并加载到25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱上,将该柱用环己烷:乙酸乙酯(30 - 100%)洗脱。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥24 h以得到(+/-)-(反式)-1-苄基-N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(213.4 mg, 0.578 mmol, 55.1 %收率),为淡黄色固体。将该外消旋混合物通过手性HPLC纯化:

[1932] 分析方法:

[1933] 将大约0.5 mg非对映异构体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射;将20 μL样品溶液注射到柱(4.6 mm id x 25 cm Chiralpak IC 批号IC00CE-OG021)上,该柱以1 mL/min

的速率用30%EtOH/庚烷洗脱并在215 nm的波长分析。

[1934] 制备方法:

[1935] 将大约200 mg非对映异构体溶解于EtOH (4 mL)中。注射: 将2 mL样品溶液注射到柱(30 mm x 25 cm Chiralpak IC 批号IC10028-01)上,该柱以30 mL/min的速率用30% EtOH/庚烷洗脱并在215 nm的波长分析。合并来自17-19 min的级分并标记为峰1。合并来自21-25 min的级分并标记为峰2。

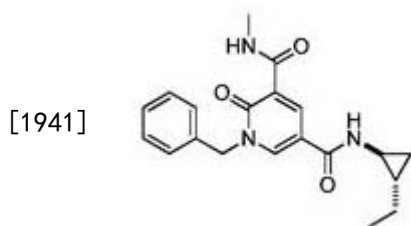
[1936] 这得到单一对映异构体1 (实施例46),为白色固体(87 mg)。

[1937] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, $[MH]^+ = 370.1$ 。

[1938] 这得到单一对映异构体2 (实施例47),为白色固体(71 mg)。

[1939] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, $[MH]^+ = 370.2$ 。

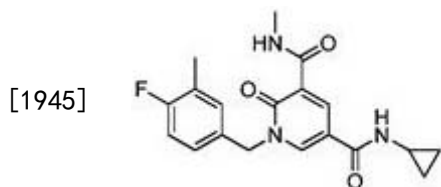
[1940] 实施例48: (+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1942] 将DIPEA (0.275 mL, 1.572 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.524 mmol)、HATU (299 mg, 0.786 mmol)和(+/-)-(反式)-2-乙基环丙胺(89 mg, 1.048 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)于DMF (3 mL)中的混悬液中。将反应混合物搅拌20 min。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将有机层用2x水和1x盐水洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将该油溶解于1:1 DMSO:甲醇中并通过MDAP (TFA)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥4 h以得到(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(150.7 mg, 0.426 mmol, 81 %收率),为淡黄色固体。

[1943] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $[MH]^+ = 354.1$ 。

[1944] 实施例49: N5-环丙基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

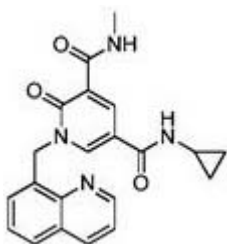


[1946] 将5-溴-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(180 mg, 0.510 mmol)、羰基钴(43.6 mg, 0.127 mmol)、DMAP (125 mg, 1.019 mmol)、乙酸钯(II) (5.72 mg, 0.025 mmol)、环丙基胺(0.036 mL, 0.510 mmol)和xantphos (14.74 mg, 0.025 mmol)加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入THF (3.3 mL)并且然后将反应混合物在Biotage引发器微波中在90℃加热30 min。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(70 mg)。

[1947] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.92$ min, $MH^+ = 358.1$ 。

[1948] 实施例50: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1949]

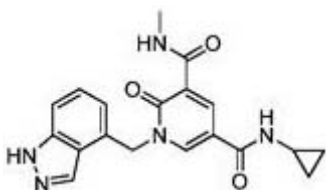


[1950] 将5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (220 mg, 0.591 mmol)、羰基钴 (50.5 mg, 0.148 mmol)、DMAP (144 mg, 1.182 mmol)、乙酸钡(II) (6.63 mg, 0.030 mmol)、环丙基胺 (0.042 mL, 0.591 mmol) 和 xantphos (17.10 mg, 0.030 mmol) 加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入 THF (3.3 mL) 并将反应混合物在 Biotage 引发器微波中在 80°C 加热 30 min。将所得混合物用水 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。将有机层干燥, 在真空下浓缩并通过 MDAP (高 pH) 纯化。将合适的级分合并, 得到所需产物 (100 mg), 为白色泡沫。

[1951] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.82$ min, $[MH]^+ = 377.1$ 。

[1952] 实施例51: 1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1953]

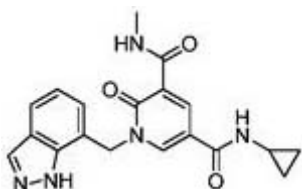


[1954] 将1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (140 mg, 0.388 mmol)、羰基钴 (39 mg, 0.114 mmol)、环丙基胺 (0.05 mL, 0.722 mmol)、DMAP (93 mg, 0.761 mmol)、乙酸钡 (5 mg, 0.022 mmol) 和 xantphos (11 mg, 0.019 mmol) 在微波小瓶中合并并脱气。加入 1,4-二噁烷 (3 mL) 并将小瓶在 80°C 加热 40 min。将溶液通过西莱特过滤, 在水和 EtOAc 之间分配, 用 2M HCl 洗涤, 用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取, 经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到 560 mg 绿色/蓝色油。将其通过 SiO₂ 上的色谱法 (Biotage SNAP 50 g 柱, 用 0-100% (25% 乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/环己烷洗脱) 纯化。浓缩适当的级分以得到 27 mg 白色固体。将其通过 MDAP (甲酸) 进一步纯化并浓缩适当的级分以得到 1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (10 mg, 0.025 mmol, 6.35 % 收率), 为白色固体。

[1955] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.67$ min, $[MH]^+ = 366$ 。

[1956] 实施例52: 1-((1H-吡唑-7-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1957]

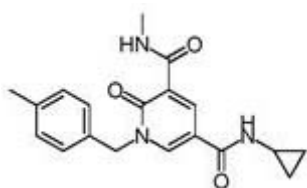


[1958] 将1-((1H-吲唑-7-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(204 mg, 0.565 mmol)、羰基钴(54 mg, 0.158 mmol)、环丙胺(0.08 mL, 1.155 mmol)、DMAP(147 mg, 1.203 mmol)、乙酸钼(6 mg, 0.027 mmol)和xantphos(14 mg, 0.024 mmol)在微波小瓶中合并并脱气。加入1,4-二噁烷(4 mL)并将小瓶在80℃加热40 min。将溶液通过西莱特过滤,在水和EtOAc之间分配,用2M HCl洗涤,用EtOAc(2 x 30 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到250 mg 绿色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-60%(25%乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到114 mg 黄色固体。将其通过MDAP(甲酸)进一步纯化并浓缩适当的级分以得到1-((1H-吲唑-7-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(38 mg, 0.094 mmol, 16.57 %收率),为白色固体。

[1959] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.75 min, [MH]⁺ = 366。

[1960] 实施例53: N5-环丙基-N3-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1961]



[1962] 向干燥的微波小瓶中加入5-溴-N-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(120 mg, 0.358 mmol)和Pd(OAc)₂(4.5 mg, 0.020 mmol)并溶解于干燥的1,4-二噁烷(2.5 mL)中。加入Xantphos(15 mg, 0.026 mmol)、DMAP(87 mg, 0.716 mmol)和环丙基胺(50.5 μL, 0.716 mmol),随后加入八羰基二钴(36.7 mg, 0.107 mmol)。立即将小瓶密封并在微波照射下在80℃加热40 min。将小瓶送回到微波中加热另外20 min。将反应混合物通过西莱特过滤,在真空中浓缩,溶解于乙酸乙酯(30 mL)中并用2M HCl(10 mL)洗涤。将酸层用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。将合并的有机部分用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将粗制的残余物在二氯甲烷中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-65%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到黄色玻璃状物。将样品溶解于DMSO(1 mL)中并通过MDAP(高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到白色固体(68 mg)。提交样品以用于非手性纯化色谱法:

[1963] 将样品溶解于3 mL DMSO中。向CSH C18 150 x 30 mm, 5 μm柱上进行1500 μL注射。溶剂A: 用氨溶液调节至pH 10的10 mM碳酸氢铵于水中的溶液,溶剂B: 乙腈, 流速: 40 mL/min。梯度: 如下:

[1964]

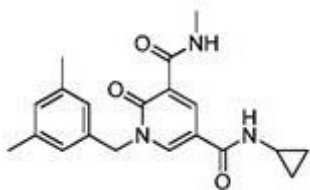
时间 /min	%B	%A
0	20	80
3	20	80
4	20	80
25	40	60
26	40	60

[1965] 通过二极管阵列和质谱信号的混合来确定分级分离: UV 检测: 来自波长210nm到350nm的累加信号。MS: Waters QDA, 电离模式: 正性电喷雾, 扫描范围: 120至800 AMU, 扫描时间: 0.5 s, 扫描间延迟: 0.1 s。流量和梯度由两个泵提供(在注射期间具有减少的通过注射器的流量)。剩余流量在柱的头部引入, 使得总体流量保持不变。合并各级分并在于40℃吹扫的氮气流下干燥以得到N5-环丙基-N3-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(51 mg, 0.150 mmol, 42.0 %收率), 为白色固体。

[1966] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.89 min, [MH]⁺ = 340.1。

[1967] 实施例54: N5-环丙基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1968]

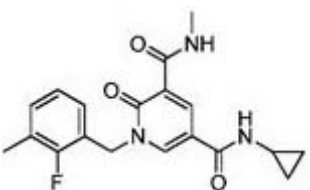


[1969] 将5-溴-1-(3,5-二甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(160 mg, 0.458 mmol)、羰基钴(39.2 mg, 0.115 mmol)、DMAP (112 mg, 0.916 mmol)、乙酸钯(II) (5.14 mg, 0.023 mmol)、环丙基胺(0.032 mL, 0.458 mmol)和xantphos (13.26 mg, 0.023 mmol)加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入THF (3.3 mL)并将反应混合物在Biotage引发器微波中在80℃加热30 min。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将所得产物加载于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 10g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(49 mg),为白色固体。

[1970] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.98 min, [MH]⁺ = 354.1。

[1971] 实施例 55: N5-环丙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1972]

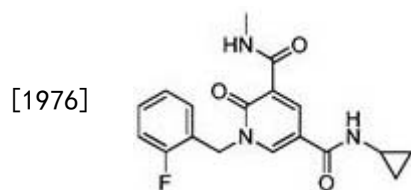


[1973] 将5-溴-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(200

mg, 0.566 mmol)、羰基钴(48.4 mg, 0.142 mmol)、DMAP (138 mg, 1.133 mmol)、乙酸铯(II) (6.36 mg, 0.028 mmol)、环丙基胺(0.040 mL, 0.566 mmol)和xantphos (16.38 mg, 0.028 mmol)加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入THF (3.3 mL)并且然后将反应混合物在Biotage引发器微波中在80℃加热30 min。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化,将合适的级分合并并在真空下浓缩。将所得产物加载于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 10 g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(50 mg),为白色固体。

[1974] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 358.1$ 。

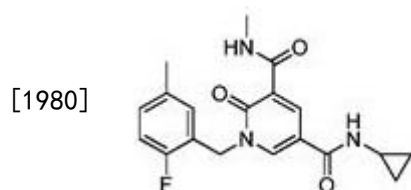
[1975] 实施例56: N5-环丙基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1977] 将环丙胺(0.061 mL, 0.885 mmol)于THF (2 mL)中的溶液加入至含有5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.442 mmol)、羰基钴(42.0 mg, 0.111 mmol)、xantphos (12.80 mg, 0.022 mmol)、DMAP (162 mg, 1.327 mmol)和乙酸铯(4.95 mg, 0.022 mmol)的密封的微波小瓶中。通过微波照射将反应混合物加热至80℃保持30 min。通过微波照射将反应混合物加热至80℃保持另外15 min。然后通过微波照射将其加热至80℃保持另外20 min。然后将其在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取并且然后将合并的有机层用水(2 x 20 mL)洗涤。将有机层通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得橙色油溶解于DCM中并通过快速色谱法(使用25g Biotage SNAP 二氧化硅柱和0 - 100%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥2天以得到N5-环丙基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(59.6 mg, 0.174 mmol, 39.2 % 收率),为淡黄色固体。

[1978] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 344.1$ 。

[1979] 实施例57: N5-环丙基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

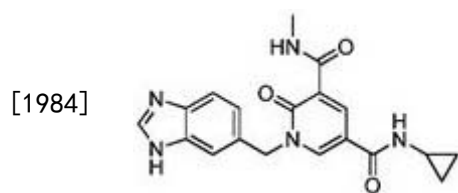


[1981] 将环丙胺(0.059 mL, 0.849 mmol)于THF (2 mL)中的溶液加入至含有5-溴-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.425 mmol)、羰基钴(40.3 mg, 0.106 mmol)、xantphos (12.29 mg, 0.021 mmol)、乙酸铯(4.76 mg, 0.021 mmol)和DMAP (156 mg, 1.274 mmol)的密封的微波小瓶中。通过微波照射将反应混

合物加热至80℃保持30 min。通过微波照射将其加热至80℃保持另外30 min。将反应混合物在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取并将有机层用水(2 x 20 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将棕色油溶解于DCM中并通过快速色谱法(使用25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱和0 - 100%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。合并含有产物的级分,在减压下除去溶剂,并将固体溶解于DMSO/甲醇(1:1)中。将其通过MDAP (甲酸)纯化并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥4 h以得到N5-环丙基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(41.2 mg, 0.115 mmol, 27.1 %收率),为白色固体。

[1982] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 358.1$ 。

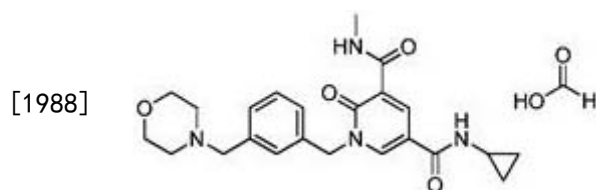
[1983] 实施例58: 1-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1985] 将N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60 mg, 0.255 mmol)、6-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑(88 mg, 0.417 mmol)、碳酸钾(75 mg, 0.543 mmol)和DMF (2 mL)在N₂下在90℃搅拌过夜,随后搅拌另外3 h。将所得混悬液浓缩并在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到83 mg无色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g 柱,用0-100%(20% 2M NH₃于MeOH中的溶液于DCM中的溶液)/DCM洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到12 mg白色固体。将其通过MDAP (甲酸)进一步纯化。浓缩适当的级分以得到1-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(7 mg, 0.017 mmol, 6.76 %收率),为白色固体。

[1986] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.40 min, $[MH]^+ = 366$ 。

[1987] 实施例59: N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 甲酸盐



[1989] 向干燥的微波小瓶中加入5-溴-N-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(79 mg, 0.188 mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(46 mg, 0.377 mmol)并悬浮于干燥的1,4-二噁烷(2 mL)中。加入二乙酰氧基钡(3 mg, 0.013 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦) (8 mg, 0.014 mmol)和环丙基胺(0.027 mL, 0.385 mmol),随后加入八羰基二钴(20 mg, 0.058 mmol)。将小瓶密封并在微波照射下在80℃加热40 min,随后在80℃加热另外30min。将反应混合物通过西莱特柱(2.5 g)过滤并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,干燥(Na₂SO₄)并浓缩以得到~82 mg粗制的黄色油。将其

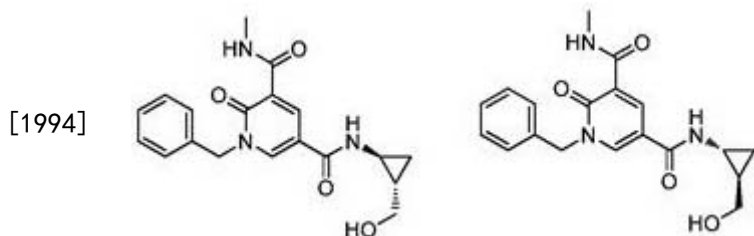
通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-10% 2M NH₃于MeOH中的溶液/DCM历经330 mL洗脱)纯化。将含有产物的级分在真空中浓缩以得到10 mg 淡黄色油。将其溶解于MeOH (2 mL)中并加载到2 g SCX柱(用MeOH预洗脱)上并用MeOH (40 mL)洗脱,随后用2M NH₃于MeOH (40 mL)中的溶液洗脱。将含有所需的产物的氨级分在真空中浓缩以得到8 mg 淡黄色油。将其通过MDAP(高pH)进一步纯化并将含有所需的产物的级分浓缩以得到N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 甲酸盐(4 mg, 7.65 μmol, 4.07 %收率),为白色固体。

[1990] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.80 min, [MH]⁺ = 425。

[1991] 实施例60: 1-苄基-N5-((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1992] 和

[1993] 实施例84: 1-苄基-N5-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1995] 将DIPEA (0.842 mL, 4.82 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(897 mg, 3.13 mmol)、(2-氨基环丙基)甲醇(210 mg, 2.410 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和HATU (1283 mg, 3.37 mmol)于DMF (10 mL)中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌90 min,之后加入另外的HATU (1283 mg, 3.37 mmol)和DIPEA (0.842 mL, 4.82 mmol)。将反应在溶液中静置2天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将水层用2x 乙酸乙酯萃取。将有机层用2x水和1x盐水洗涤并且然后通过疏水玻璃料。在减压下除去溶剂并将所得红色油溶解于DCM中。将其加载到在环己烷/乙酸乙酯(0 - 100%)中洗脱的25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱上。在各级分中没有见到产物,于是将该柱用乙酸乙酯/甲醇(0 - 20%)冲洗。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。将所得淡橙色固体溶解于DMSO:甲醇(1:1)中并通过MDAP (TFA)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥1 h并提交用于手性分离。

[1996] 分析方法:

[1997] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射;将20 μL样品溶液注射到柱(4.6 mmid x 25 cm Chiralpak IA 批号IA00CE-KL030)上,该柱以1 mL/min的速率用40%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。

[1998] 制备方法:

[1999] 在加热下将大约266 mg外消旋体溶解于EtOH (4 mL)中。注射;将2 mL样品溶液注射到柱(30 mm x 25 cm Chiralpak IA 批号 IA11321-01)上,该柱以30 mL/min的速率用40%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。合并来自17-22 min的级分并标记为峰1。该异构体含有在该异构体前面运行的相关的杂质。合并来自25.5-38 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中以由上述分析方法所

述进行最终的分析。

[2000] 峰1:这得到单一对映异构体,为淡黄色固体(129 mg),但是显示其是不纯的。

[2001] 峰2:这得到单一对映异构体(实施例60),为淡黄色固体(86 mg)。

[2002] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.73$ min, $[MH]^+ = 356.1$ 。

[2003] 将相应于峰1的样品通过非手性制备型HPLC进一步纯化:

[2004] 非手性纯化

[2005] 将样品溶解于DMSO (6 mL)中。使用以下色谱条件向Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm, 5 μ m)柱上进行3000 μ L注射:溶剂A: 0.1%v/v甲酸于水中的溶液,溶剂B: 0.1%v/v甲酸于乙腈中的溶液,流速: 40 mL/min。梯度: 如下:

时间 /min	%B	%A
0	10	90
3.5	10	90
25	30	70
32	30	70
35	99	1

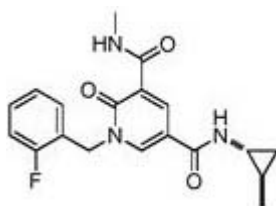
[2006]

[2007] 通过二极管阵列和质谱信号的混合来确定分级分离: UV 检测: 来自波长210nm到350nm的累加信号。MS: Waters SQ, 电离模式: Alt Pos/Neg 电喷雾, 扫描范围: 100至1000 AMU, 扫描时间: 0.5 s, 扫描间延迟: 0.2 s。流量和梯度由两个泵提供(在注射期间具有减少的通过注射器的流量)。剩余流量在柱的头部引入,使得总体流量保持不变。合并各级分并在于40℃吹扫的氮气流下干燥。这得到单一对映异构体(实施例84),为白色固体(89 mg)。

[2008] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.73$ min, $[MH]^+ = 356.1$ 。

[2009] 实施例61: (+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2010]

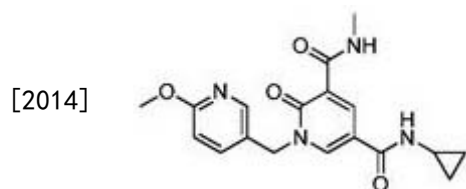


[2011] 将THF (2.5 mL)加入至含有5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.442 mmol)、乙酸钯(4.95 mg, 0.022 mmol)、羰基钴(42.0 mg, 0.111 mmol)、(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(62.9 mg, 0.885 mmol, 可商购得自,例如, Fluorochem)、xantphos (12.80 mg, 0.022 mmol)和DMAP (162 mg, 1.327 mmol)的密封的微波小瓶中。通过微波照射将反应混合物加热至80℃保持40 min。通过微波照射将反应混合物加热至80℃保持另外35 min。将反应混合物在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取,并将有机层用水(2 x 20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得橙色油溶解于DCM中并通过快速色谱

法(使用25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱和10 - 100%乙酸乙酯/环己烷的梯度)纯化。合并各级分,在真空中除去溶剂,并将产物溶解于DMSO:甲醇(1:1)中并通过MDAP (甲酸)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥2 h以得到1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60.2 mg, 0.168 mmol, 38.1 %收率),为白色固体。

[2012] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 358.1$ 。

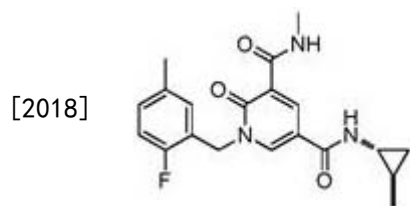
[2013] 实施例62: 5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[2015] 将5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.426 mmol)、羰基钴(36.4 mg, 0.106 mmol)、DMAP (104 mg, 0.852 mmol)、乙酸钯(II) (4.78 mg, 0.021 mmol)、环丙胺(24.32 mg, 0.426 mmol)和xantphos (12.32 mg, 0.021 mmol)加入到微波小瓶中。将小瓶密封,加入THF (3.3 mL)并将反应混合物在Biotage引发器微波中在80℃加热30 min。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化,将合适的级分合并并在真空下浓缩。将所得产物加载于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 10g二氧化硅快速色谱法(使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(64 mg),为白色固体。

[2016] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.72 min, $[MH]^+ = 357.1$ 。

[2017] 实施例63: (+/-)1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2019] 将5-溴-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg, 0.425 mmol)、羰基钴(36.3 mg, 0.106 mmol)、DMAP (104 mg, 0.849 mmol)、乙酸钯(II) (4.77 mg, 0.021 mmol)、(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(30.2 mg, 0.425 mmol, 可商购得自,例如,UkrOrgSynthesis Ltd.)和xantphos (12.29 mg, 0.021 mmol)加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入THF (3.3 mL)并将反应混合物在Biotage引发器微波中在80℃加热30 min。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(67 mg),为棕色固体。

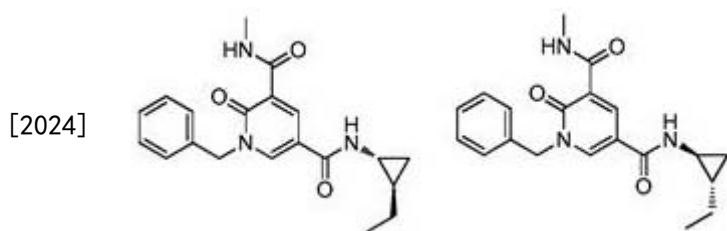
[2020] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $MH^+ = 372.1$ 。

[2021] 实施例64: 1-苄基-N5-((1R,2R)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡

啉-3,5-二甲酰胺

[2022] 和

[2023] 实施例65: 1-苄基-N5-((1S,2S)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺



[2025] 提交1-苄基-N5-((+/-)-反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺(例如,实施例48, ~148 mg)用于手性分离:

[2026] 分析方法:

[2027] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射;将20 μ L样品溶液注射到柱(4.6 mmid x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号OJHOCE-QL055)上,该柱以1 mL/min的速率用15%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。

[2028] 制备方法:

[2029] 在加热下将大约144 mg外消旋体溶解于EtOH (3 mL)中。注射;将1.5 mL样品溶液注射到柱(2 cm x 25 cm Chiralcel OJ 批号 OJ00CJ-PD002)上,该柱以15 mL/min的速率用15%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。合并来自8-11 min 的级分并标记为峰1;合并来自11-13 min的级分并标记为混合物;合并来自13-20 min的级分并标记为峰2。收集混合物级分,抽真空并使用上述制备方法再处理。

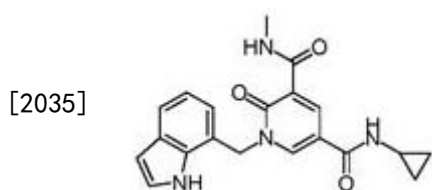
[2030] 这得到对映异构体1 (实施例64),为淡黄色固体(67 mg)。

[2031] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $[MH]^+ = 354.1$ 。

[2032] 这得到对映异构体2 (实施例65),为淡黄色固体(65 mg)。

[2033] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $[MH]^+ = 354.1$ 。

[2034] 实施例66: 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺



[2036] 向在氮气下在室温搅拌的N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1-甲磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啉-3,5-二甲酰胺(124 mg, 0.120 mmol)于甲醇(399 μ L)和THF (797 μ L)中的溶液中一次性加入固体碳酸铯(117 mg, 0.359 mmol)。将反应混合物在70°C搅拌1 h。将反应混合物在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷(20 mL)和水(15 mL)中。将水相用2M HCl (1 mL)酸化并用二氯甲烷(5 x 10 mL)萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(99 mg)。将样品溶解于MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (甲酸)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到白色固体(55 mg)。将样品溶解于9

mL DMSO中。使用列出的色谱条件向CSH C18 150 x 30 mm, 5 μ m.柱上进行3000 μ L注射。
溶剂A: 0.1%TFA 酸于水中的溶液,溶剂B: 0.1%TFA于乙腈中的溶液, 流速: 40 mL/min。
梯度: 如下:

[2037]

时间 /min	%B	%A
0	20	80
3.5	20	80
25	40	60
32	40	60
35	99	1

[2038] 通过二极管阵列和质谱信号的混合来确定分级分离: UV 检测: 来自波长210nm到350nm的累加信号。MS: Waters ZQ, 电离模式: 正性电喷雾, 扫描范围: 100至1000 AMU, 扫描时间: 0.5 s, 扫描间延迟: 0.2 s。流量和梯度由两个泵提供(在注射期间具有减少的通过注射器的流量)。剩余流量在柱的头部引入,使得总体流量保持不变。合并各级分并在于40℃吹扫的氮气流下干燥以提供两种仍不纯的样品。

[2039] 样品1 = 11.8 mg (纯度: 80%), 样品2 = 57 mg (纯度: 83%)。

[2040] 将不纯的样品再次合并并通过手性制备型HPLC纯化:

[2041] 分析方法:

[2042] 将大约0.5 mg样品溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L注射到柱(柱4.6 mmid x 25 cm Chiralpak IC, 批号IC00CE-OG021)上,该柱用40%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。

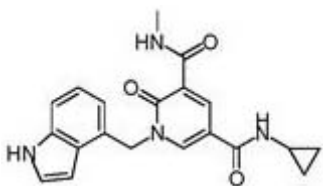
[2043] 制备方法:

[2044] 将大约68 mg样品溶解于EtOH (4 mL)中。注射;将2 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralpak, 批号IC10028-01))上,该柱用40%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺)洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测波长, 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数 = 2。合并来自10-11 min的级分并标记为峰1。合并来自15-18 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中以由上述分析方法所述进行最终的分析。将峰2——所需的产物在真空中进一步干燥以得到- 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(18.8 mg, 0.049 mmol, 41.0 %收率),为白色固体。

[2045] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 365.1$ 。

[2046] 实施例67: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2047]



[2048] 向在氮气下在室温搅拌的N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡

噪-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(208 mg, 0.160 mmol)于甲醇(535 μ L)和THF (1.070 mL)中的溶液中一次性加入固体碳酸铯(157 mg, 0.481 mmol)。将反应混合物在室温搅拌40 min。将温度增加至70℃并继续搅拌1 h。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物溶解于水(15 mL)和二氯甲烷(10 mL)中。将水层用二氯甲烷(8 x 10 mL)萃取,并将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。LCMS显示残余的产物在水相中,将其用2M HCl (1 mL)酸化并用二氯甲烷(3 x 10 mL)进一步萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。提交粗制的残余物(136 mg)用于手性纯化色谱法。

[2049] 分析方法:

[2050] 将大约0.5 mg样品溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L注射到柱(柱: 4.6 mm id x 25 cm Chiralpak IC, 批号IC00CE-0G021)上,该柱用40%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。

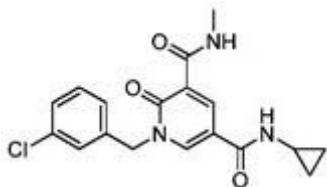
[2051] 制备方法:

[2052] 在加热下将大约135 mg样品溶解于EtOH (5 mL)中并离心。注射: 将2.5 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralpak, 批号IC10028-01)上,该柱用40%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺)洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测波长, 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数 = 2。合并来自9.5-10.5 min的级分并标记为峰1。合并来自12.5-14 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中由上述分析方法所述进行最终的分析。峰2为所需的产物并在真空中干燥以得到- 1-((1H-吡噪-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(52.8 mg, 0.138 mmol, 86 %收率),为白色固体。

[2053] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.79 min, $[MH]^+ = 365.1$ 。

[2054] 实施例68: 1-(3-氯苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2055]



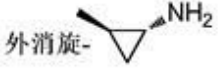
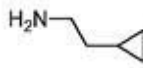
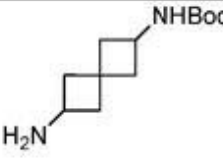
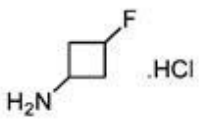
[2056] 将5-溴-1-(3-氯苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(220 mg, 0.619 mmol)、羰基钴(52.9 mg, 0.155 mmol)、DMAP (151 mg, 1.237 mmol)、乙酸钯(II) (6.94 mg, 0.031 mmol)、环丙胺(0.044 mL, 0.619 mmol)和xantphos (17.90 mg, 0.031 mmol)加入到微波小瓶中。将小瓶密封并加入THF (3 mL)并将反应混合物在Biotage引发器微波中在80℃加热30 min。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将含有产物的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(81mg),为白色固体。

[2057] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, $[MH]^+ = 360.0$ 。

[2058] 实施例69-74: 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[2059] 单体

[2060]

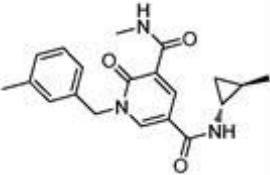
实施例 编号	试剂名称	结构	MW	试剂 质量(g)	试剂 体积 (mL)	mmol
69	外消旋-反式-2- 甲基环丙胺		45.08	0.0085	-	0.120
70	2-环丙基乙胺		85.15	0.0102	-	0.120
71	(6-氨基螺[3.3] 庚烷-2-基)氨基 甲酸叔丁酯		226.32	0.016	-	0.071
72	3-氟环丁胺 盐酸盐		125.57	0.0151	-	0.120
73	2-(乙氧基甲基) 环丙胺		101.15	0.0121	-	0.120
74	(2-氨基环丙基) 甲醇		87.12	0.0105	-	0.120

[2061] 向溶解于DMF (5 mL)中的1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(300 mg, 1.0 mmol)和HATU (380 mg, 1.0 mmol)的储备溶液中加入DIPEA (520 μ L, 3.0 mmol)。将混合物振摇并进行声处理以帮助分散。将该混合物的1个等分试样(0.5 mL)加入至于小瓶中的合适的胺(0.12 mmol)中,该小瓶随后被密封。注意:向含有用于制备实施例72的单体胺的反应中加入额外的DIPEA (50 μ L, 0.286 mmol)。振摇每个小瓶,然后使其在室温静置18 h。注意:向含有用于制备实施例71的单体胺的反应中加入另外的HATU (0.038 g, 0.100 mmol)和DIPEA (0.052 mL, 0.300 mmol),然后将该混合物在室温静置1 h。将样品原样注射并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在板式吹扫装置中在氮气流下干燥以得到所需的产物。确定衍生自用于制备实施例69的单体胺的产物仍然具有杂质存在,于是如下将其再纯化:溶解于MeOH:DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH)纯化。将

溶剂在氮气流下蒸发以得到所需的产物。将衍生自用于制备实施例71的胺单体的产物溶解于DCM (0.5 mL)中,加入TFA (0.5 mL)并将小瓶盖帽并进行声处理以帮助分散。将混合物在室温静置2 h并且然后除去溶剂。将残余物再溶解于MeOH (0.5 mL)中并施加到SCX-2 SPE柱(100 mg, 用MeOH (1 mL)预处理)的顶部。将该柱用另外的MeOH (1 mL)洗脱,随后用2M NH_3 /MeOH (1 mL)洗脱。将溶剂在板式吹扫装置中在氮气流下干燥以得到如下表所示的所需的产物。

[2062] 实施例

[2063]

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] +	Rt (min)*
69	外消旋-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.7	7.9	354	0.94

[2064]

70	N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		13.6	28	368	1.00
71	N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		12.7	40	409	0.58
72	N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20.8	42	372	0.92
73	N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20.9	41	384	0.92
74	N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		11.5	28	370	0.77

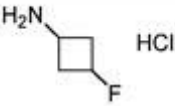
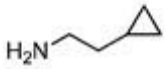
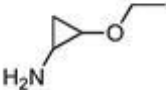
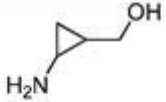
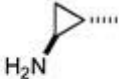
[2065] * 所有LCMS使用2 min甲酸进行。

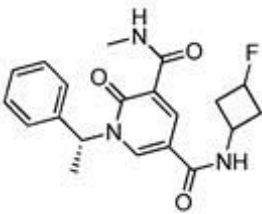
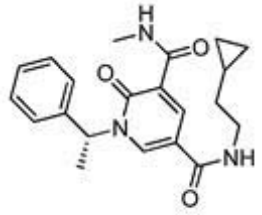
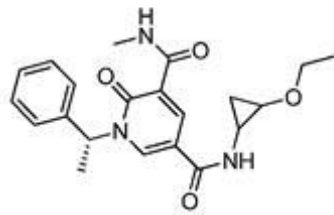
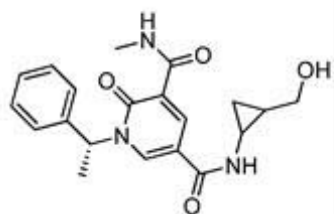
[2066] 实施例75 - 79: (R)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[2067] 向(R)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(30

mg, 0.1 mmol) 和 HATU (380 mg) 于 DMF (5 mL) 中的储备溶液中加入 DIPEA (520 μ L)。将混合物振摇并进行声处理以帮助分散。取混合物的等分试样 (0.5 mL) 至一组于 micronic 小瓶中的预称重的胺 (0.100 mmol) 中。将这些盖帽并振摇并在室温静置 18 h。将样品通过 MDAP (高 pH) 纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。对于实施例 75, 在加入 DIPEA 后, 将额外的 DIPEA (50 μ L) 加入至反应混合物中。

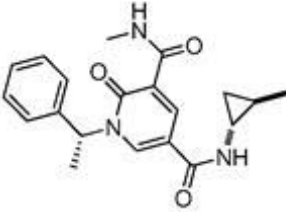
[2068]

实施例 编号	试剂名称	结构	MW	试剂 质量 (g)	试剂 体积 (mL)	mmol
75	3-氟环丁胺盐酸盐		125.57	0.015	-	0.100
76	2-环丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.100
77	外消旋-2-乙氧基环丙胺		101.15	0.012	-	0.100
78	外消旋- (2-氨基环丙基)甲醇		87.12	0.010	-	0.100
79	(+/-)-(反式)-2- 甲基环丙胺		71.12	0.007		0.100

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)
75	(R)-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		11	26.7	371.9	0.91
76	(R)-N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		22.4	54.9	368.0	0.99
77	N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20.8	48.8	383.9	0.90
78	N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.2	7.8	369.9	0.75

[2069]

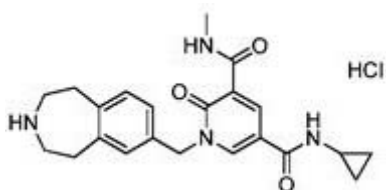
[2070]

79	N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		19.6	49.9	354.0	0.92
----	---	---	------	------	-------	------

[2071] 所有LCMS使用2 min甲酸方法进行。

[2072] 实施例80: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐

[2073]

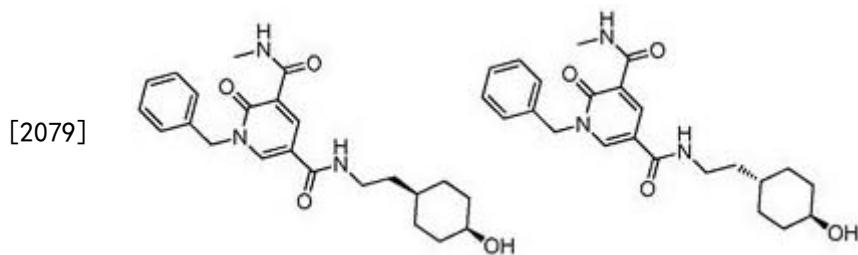


[2074] 将7-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-3(2H)-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.202 mmol)和TFA(1 mL, 12.98 mmol)在室温于DCM(4 mL)中搅拌30 min。将反应混合物浓缩并加载到5 g SCX柱(用MeOH预处理)上并用MeOH(20 mL)洗脱,随后用2M NH₃于MeOH(20 mL)中的溶液洗脱。合并含有产物的氨级分并浓缩以得到79 mg无色油。将其通过MDAP(甲酸)进一步纯化。将合适的级分在DCM(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)之间分配,将水层用DCM(2 x 30 mL)萃取并用5%MeOH于DCM(3 x 30 mL)中的溶液进一步萃取,将合并的有机层经疏水玻璃干燥并浓缩以得到104 mg白色固体。将其通过MDAP(高pH)进一步纯化。浓缩适当的级分以得到N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(44 mg, 0.100 mmol, 49.7 %收率),为无色油。将其溶解于MeOH(1 mL)中并加入1M HCl于乙醚(0.11 mL, 0.110 mmol)中的溶液并将样品吹扫以得到N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐(42 mg, 0.088 mmol, 43.4 %收率),为橙色固体。

[2075] LCMS(2 min甲酸):Rt = 0.46 min, [MH]⁺ = 395。[2076] 实施例81: 1-苄基-N5-(2-((顺式)-4-羟基环己基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2077] 和

[2078] 实施例85: 1-苄基-N5-(2-((反式)-4-羟基环己基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2080] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50.1 mg, 0.175 mmol)、4-(2-氨基乙基)环己醇(53.9 mg, 0.376 mmol, 可商购得自,例如,TCI)和HATU(80.5 mg, 0.212 mmol)于DMF(1 mL)中的溶液中加入DIPEA(0.061 mL, 0.350 mmol)。将混合物在室温搅拌1.25 h。加入另外的HATU(43 mg, 0.113 mmol)和DIPEA(0.0305 mL, 0.175 mmol)并继续搅拌1 h。然后将反应混合物在氮气流下浓缩,然后用DMSO/甲醇的2:1混合物补足至2 mL并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将两种非对映异构体产物的所需的级分分别地在氮气流下浓缩。

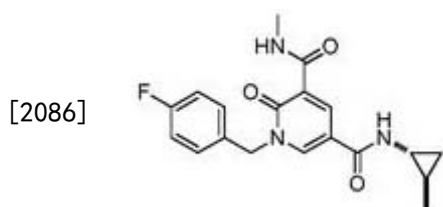
[2081] 顺式-异构体: 将其在真空中进一步干燥以得到白色固体1-苄基-N5-(2-((顺式)-4-羟基环己基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(33.9 mg, 0.082 mmol, 47.1 %收率)。

[2082] LCMS(2 min甲酸): $R_t = 0.86$ min, $[MH]^+ = 412.2$ 。

[2083] 反式-异构体: 将其溶解于DMSO(1 mL)中并通过MDAP(甲酸)再纯化。将所需的级分在氮气流下浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为白色固体的1-苄基-N5-(2-((反式)-4-羟基环己基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(19.9 mg, 0.048 mmol, 27.6 %收率)。

[2084] LCMS(2 min甲酸): $R_t = 0.84$ min, $[MH]^+ = 412.2$ 。

[2085] 实施例82: (+/-)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

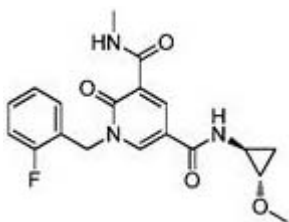


[2087] 将1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.657 mmol)溶解于DMF(5 mL)中并加入HATU(275 mg, 0.723 mmol),随后加入DIPEA(0.230 mL, 1.315 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(46.7 mg, 0.657 mmol)并使反应搅拌1 h。将反应混合物溶解于乙酸乙酯(20 mL)中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)和水(20 mL)洗涤。将有机层合并并在真空下浓缩。将固体溶解于DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 25 g二氧化硅柱,使用0-60%EtOAc/环己烷的梯度)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(152 mg),为白色固体。

[2088] LCMS(2 min甲酸): $R_t = 0.92$ min, $[MH]^+ = 358.1$ 。

[2089] 实施例83: 1-(2-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2090]



[2091] 将THF (2.3 mL)加入至含有5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(120 mg, 0.354 mmol)、2-甲氧基环丙胺, HCl盐(46.2 mg, 0.531 mmol, 可商购得自,例如,ZereneX)、乙酸钯(3.96 mg, 0.018 mmol)、羰基钴(33.6 mg, 0.088 mmol)、xantphos (10.24 mg, 0.018 mmol)和DMAP (130 mg, 1.061 mmol)的密封的微波小瓶中。通过微波照射将反应混合物加热至80℃保持35 min。然后通过微波照射将反应混合物加热至80℃保持20 min,并通过微波照射加热至80℃保持另外20 min。将反应混合物在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取,并将有机层用水(2 x 20 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得橙色固体溶解于DMSO:甲醇(1:1)中并通过MDAP (TFA)纯化。将含有产物的级分置于圆底烧瓶中并在减压下除去溶剂。使其在真空中干燥4 h以得到1-(2-氟苄基)-N5-(2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(23 mg, 0.062 mmol, 17.41 %收率),为淡橙色固体,将其通过手性制备型HPLC纯化:

[2092] 分析方法:

[2093] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射;将20 μ L样品溶液注射到柱(4.6 mmid x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号0JH0CE-RK007)上,该柱以1 mL/min的速率用15%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。

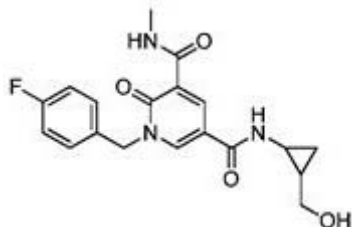
[2094] 制备方法:

[2095] 将大约20 mg外消旋体溶解于EtOH (2 mL)中。注射: 将2 mL样品溶液注射到柱(30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号0JH10027-01)上,该柱以30 mL/min的速率用15% EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。合并来自23.5-26 min的级分并标记为峰2。这得到单一一对映异构体(实施例83),为淡黄色固体(9 mg)。

[2096] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.83 min, $[MH]^+ = 374.1$ 。

[2097] 实施例86: 1-(4-氟苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2098]

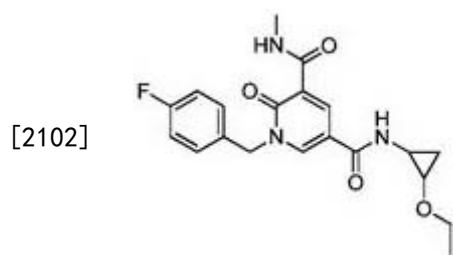


[2099] 将1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.657 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并加入HATU (275 mg, 0.723 mmol),随后加入DIPEA (0.230 mL, 1.315 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(2-氨基环丙基)甲醇(57.3 mg, 0.657 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物(152 mg),为

白色固体。

[2100] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.75$ min, $[MH]^+ = 374.1$ 。

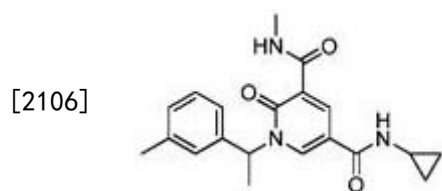
[2101] 实施例87: N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2103] 将1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (200 mg, 0.657 mmol) 溶解于DMF (5 mL) 中并加入HATU (275 mg, 0.723 mmol), 随后加入DIPEA (0.230 mL, 1.315 mmol)。使反应混合物搅拌5 min, 然后加入2-乙氧基环丙胺 (66.5 mg, 0.657 mmol, 可商购得自, 例如, Enamine) 并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到产物 (102 mg), 为黄色固体。

[2104] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.90$ min, $[MH]^+ = 388.1$ 。

[2105] 实施例88: 外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2107] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (185 mg, 0.589 mmol)、HATU (338 mg, 0.889 mmol)、DIPEA (0.308 mL, 1.766 mmol)、环丙胺 (0.082 mL, 1.177 mmol) 和DMF (2 mL) 在 N_2 下在室温搅拌1 h。加入LiCl溶液 (20 mL) 并将反应混合物在EtOAc (20 mL) 和水 (20 mL) 之间分配, 将水相用EtOAc (2 x 20 mL) 萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到686 mg黄色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法 (Biotage SNAP 50 g柱, 用0-100%EtOAc/环己烷洗脱) 纯化。浓缩适当的级分以得到376 mg橙色油。将其通过MDAP (TFA) 进一步纯化并浓缩适当的级分以得到外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (61 mg, 0.155 mmol, 26.4 %收率), 为无色油。

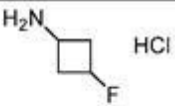
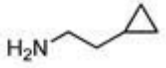
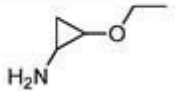
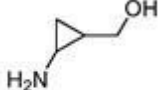
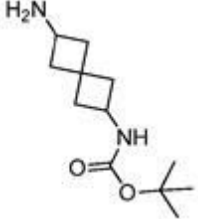
[2108] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.96$ min, $[MH]^+ = 354$ 。

[2109] 实施例89-94: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

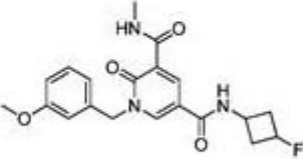
[2110] 向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (316 mg, 1 mmol) 和HATU (380 mg) 于DMF (5 mL) 中的储备溶液中加入DIPEA (520 μ L)。将混合物振摇并进行声处理以帮助分散。取混合物的等分试样 (0.55 mL) 至一组预称重的胺 (如下表中所示) 中。将这些盖帽并振摇并在室温静置18 h。将样品通过MDAP (高pH) 纯化。将溶剂

在氮气流下干燥以得到所需的产物。将实施例93溶解于DCM (0.5 mL)中并用TFA (0.5 mL)处理并将溶液在盖帽的小瓶中在室温静置2 h。将反应混合物蒸发并将残余物溶解于MeOH (0.5 mL)中。将溶液施加于MeOH-预处理的100 mg SCX-2柱上,然后将该柱用MeOH (1 mL)洗涤,随后用2M氨于MeOH中的溶液 (1 mL) 洗涤。将碱性洗涤液蒸发至干以得到作为游离碱的最终的去保护的化合物(如下表中所示)。

[2111] 单体

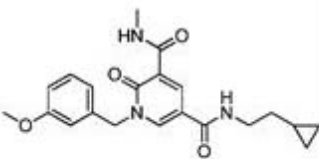
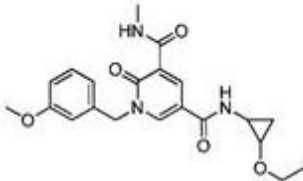
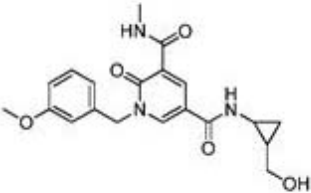
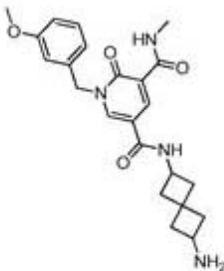
实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
89	3-氟环丁胺盐酸盐		125.57	0.015	-	0.120
90	2-环丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.120
91	外消旋-2-乙氧基环丙胺		101.15	0.012	-	0.120
92	外消旋-(2-氨基环丙基) 甲醇		87.12	0.010	-	0.120
93	(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯		226.32	0.027	-	0.120
94	外消旋-(反式)-2-甲基环丙胺		71.12	0.009	-	0.120

[2113] 实施例

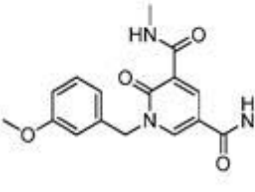
实施例编号	名称	结构	质量(mg)	收率(%)	[MH] ⁺	Rt (min)
89	N5-(3-氟环丁基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		24.9	57.8	388	0.89

[2114]

[2115]

90	N5-(2-环丙基乙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		21.6	50.7	384	0.97
91	外消旋-N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20.1	45.3	400	0.89
92	外消旋-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		6	14.0	386	0.74
93	N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		11.7	24.8	425	0.56

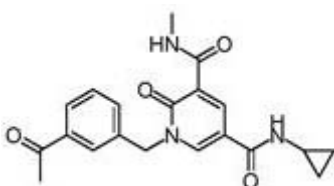
[2116]

94	外消旋-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		19.8	48.2	370	0.91
----	--	---	------	------	-----	------

[2117] 所有LCMS使用2 min甲酸方法进行。

[2118] 实施例95: 1-(3-乙酰基苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2119]

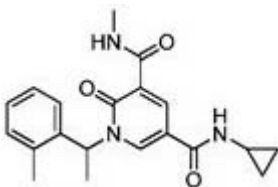


[2120] 向在室温搅拌的1-(3-乙酰基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(250 mg, 0.510 mmol)和HATU (291 mg, 0.765 mmol)于DMF (2041 μ L)中的溶液中加入环丙基胺(71.9 μ L, 1.020 mmol)和DIPEA (178 μ L, 1.020 mmol)。并将反应搅拌~18 h。另一部分的HATU (194 mg, 0.510 mmol)并将反应搅拌另外1 h。将反应混合物倒在水(45 mL)上并将水层用乙酸乙酯(3 x 20 mL)和乙醚(2 x 20 mL)萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为橙色油(425 mg)。将该油在二氯甲烷/甲醇中加载到25 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75%(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并纯级分并在真空中蒸发以得到所需的产物(203 mg),为透明的胶。将产物溶解于乙酸乙酯(50 mL)中并用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到- 1-(3-乙酰基苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(148 mg, 0.383 mmol, 75 %收率)。也合并来自SP4色谱法的混合的级分并在真空中蒸发以得到透明的胶,将其溶解于乙酸乙酯(50 mL)中并用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到另外的- 1-(3-乙酰基苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(38 mg, 0.095 mmol, 18.65 %收率),为透明的玻璃状物。

[2121] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.75 min, $[MH]^+ = 368.2$ 。

[2122] 实施例96: 外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

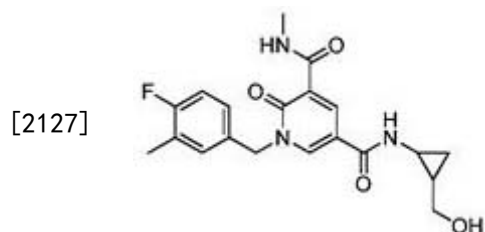
[2123]



[2124] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(190 mg, 0.604 mmol)、HATU (355 mg, 0.934 mmol)、DIPEA (0.32 mL, 1.832 mmol)、环丙胺(0.084 mL, 1.209 mmol)和DMF (2 mL)在N₂下在室温搅拌2 h。将反应混合物用LiCl溶液(20 mL)洗涤并在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到449 mg红色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(183 mg, 0.466 mmol, 77 %收率)。

[2125] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.93 min, [MH]⁺ = 354。

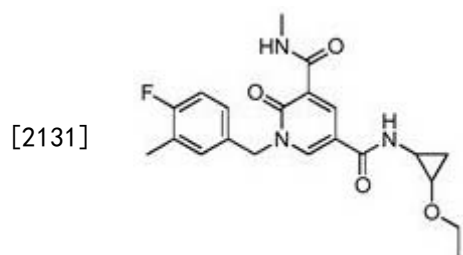
[2126] 实施例97: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2128] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并加入HATU (263 mg, 0.691 mmol),随后加入DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(2-氨基环丙基)甲醇(54.7 mg, 0.628 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到粗产物。将其通过MDAP (高pH)进一步纯化。将含有产物的级分合并以得到产物(140 mg),为白色固体。

[2129] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.83 min, [MH]⁺ = 388.1。

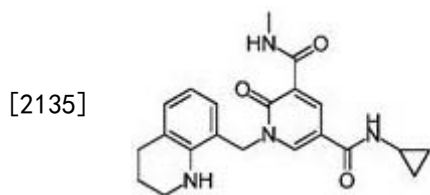
[2130] 实施例98: N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2132] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并加入HATU (263 mg, 0.691 mmol),随后加入DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入2-乙氧基环丙胺(63.6 mg, 0.628 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(141 mg, 0.351 mmol, 55.9%收率),为白色固体。

[2133] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.98 min, [MH]⁺ = 402.2。

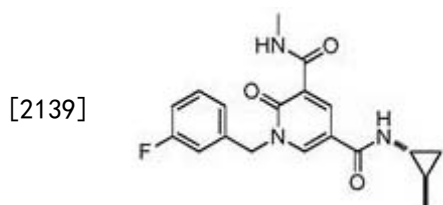
[2134] 实施例99: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2136] 向5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(132 mg, 0.255 mmol)和HATU (146 mg, 0.383 mmol)于DMF (1 mL) (在室温搅拌)中的溶液中加入环丙基胺(54.0 μ L, 0.766 mmol)和DIPEA (89 μ L, 0.510 mmol)。将反应搅拌16 h。加入另一部分的HATU (48.5 mg, 0.128 mmol)并将反应继续17 h。加入另一部分的HATU (48.5 mg, 0.128 mmol)并将反应搅拌20.5 h。将反应混合物倒在饱和氯化锂水溶液(15 mL)上并将水相用乙酸乙酯(4 x 10 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为橙色油(311 mg)。将样品在二氯甲烷中加载到25 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从10 - 50 %(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到黄色固体(99 mg)。将样品溶解于1:1 MeOH:DMSO (2 x 1 mL)中并通过MDAP(高pH)纯化。将溶剂在真空中蒸发以得到N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(47 mg, 0.117 mmol, 46.0 %收率),为黄色固体。

[2137] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.86 min, $[MH]^+ = 381.2$ 。

[2138] 实施例100: (+/-)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



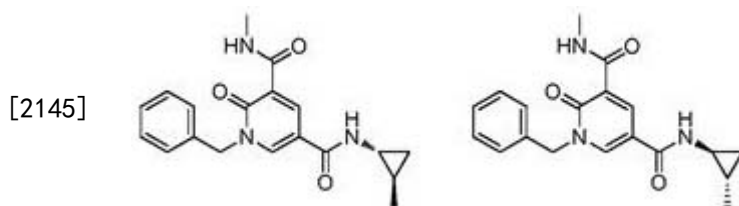
[2140] 将DIPEA (0.276 mL, 1.578 mmol)加入至1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.526 mmol)、(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(74.8 mg, 1.052 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)和HATU (300 mg, 0.789 mmol)于DMF (4 mL)中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌4 h,之后加入另外的(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(74.8 mg, 1.052 mmol)、HATU (300 mg, 0.789 mmol)和DIPEA (0.276 mL, 1.578 mmol)。将反应混合物在溶液中静置过夜。将所得橙色油溶解于1:1 DMSO:甲醇中并通过MDAP (TFA)纯化。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥2 h以得到(+/-)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(72 mg, 0.201 mmol, 38.3 %收率),为深橙色固体。

[2141] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.93 min, $[MH]^+ = 358.2$ 。

[2142] 实施例101: 1-苄基-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2143] 和

[2144] 实施例102: 1-苄基-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2146] 将(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(149 mg, 2.096 mmol, 可商购得自,例如, Fluorochem)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(300 mg, 1.048 mmol)、HATU (598 mg, 1.572 mmol)和DIPEA (0.549 mL, 3.14 mmol)于DMF (6 mL)中的混悬液中。将反应混合物搅拌1 h并使其反应过周末。加入另外的(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(149 mg, 2.096 mmol)、HATU (598 mg, 1.572 mmol)和DIPEA (0.549 mL, 3.14 mmol)并将反应搅拌1 h。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将水层用2x 乙酸乙酯萃取。将有机层用2x水和1x盐水洗涤并在减压下除去溶剂。将所得橙色油溶解于DCM中并加载到用环己烷:乙酸乙酯(0 - 80%)洗脱的25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱上。合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥2天。将产物通过MDAP (甲酸)进一步纯化并在减压下除去溶剂。使干净的产物在真空中干燥1天以得到(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(70 mg, 0.206 mmol, 19.68 %收率),为淡黄色固体。将外消旋混合物通过手性HPLC纯化:

[2147] 分析方法:

[2148] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射;将20 μ L样品溶液注射到柱(4.6 mm id x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号OJH0CE-QL055)上,该柱以1 mL/min的速率用5%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。

[2149] 制备方法:

[2150] 将大约70 mg外消旋体溶解于EtOH (0.5 mL)中。注射: 将0.5 mL样品溶液注射到柱(30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号OJH10027-01)上,该柱以30 mL/min的速率用5% EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺)洗脱并用215 nm的波长分析。

[2151] 合并来自34-41 min的级分并标记为峰1。

[2152] 这得到单一对映异构体1 (实施例101),为白色固体(20 mg)。

[2153] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 340.1$ 。

[2154] 合并来自44-54 min的级分并标记为峰2。

[2155] 这得到单一对映异构体2 (实施例102),为白色固体(23 mg)。

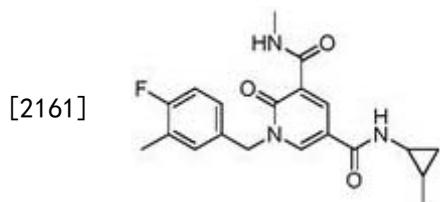
[2156] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 340.1$ 。

[2157] ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 9.52 (br. s., 1 H) 8.66 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 6.39 (br. s., 1 H) 5.25 (s, 2 H) 2.99 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.55 (dd, J=7.1, 3.7 Hz, 1 H) 1.14 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.97 (app. dquind, J=9.2, 6.0, 6.0, 6.0, 6.0, 3.3 Hz, 1 H) 0.77 (ddd, J=9.3, 5.5, 3.8 Hz, 1 H) 0.61 - 0.67 (m, 1 H)。

[2158] 用于制备实施例102的替代性的方法:

[2159] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(1.7 g)和(1S, 2S)-2-甲基环丙胺, 盐酸盐(0.639 g, 1 eq)于二氯甲烷(25.5 mL)中的混悬液中加入三乙基胺(2.48 mL, 3 eq)。在冷却以保持温度低于20℃的条件下逐滴加入丙基膦酸酐(50%于乙酸乙酯中的溶液, 3.53 mL, 1.1 eq)。然后将混合物在室温搅拌1 h。一旦通过HPLC确定完成, 加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)。搅拌10 min后, 分离各层并将水相用DCM (5体积)反萃取。将合并的DCM层用水(2x 10 mL)洗涤。然后将DCM层经硫酸钠干燥并以120 mL/min泵送通过2 lenticle R55SP ζ 碳库诺(cuno)柱。将该柱用DCM(17 mL)洗涤并将合并的DCM溶液浓缩至干以得到黄色泡沫。将泡沫溶解于乙酸乙酯(34 mL)中, 在搅拌30 min后, 固体从溶液中沉淀出来并将浆液冷却至5 $\pm$ 3℃并老化至少2 h。然后在真空下将固体滤出并用冷乙酸乙酯(3.4 mL)洗涤。然后将产物在真空中在40℃干燥至恒定的探测温度。收率: 52.6%。

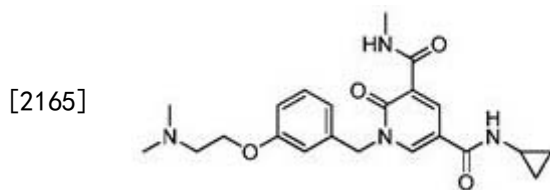
[2160] 实施例103: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-(2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2162] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并加入HATU (263 mg, 0.691 mmol), 随后加入DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。使反应混合物搅拌5 min, 然后加入2-甲基环丙胺(44.7 mg, 0.628 mmol, 可商购得自, 例如, Enamine)并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩, 得到所需产物(166 mg, 0.447 mmol, 71.1%收率), 为白色固体。

[2163] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.00 min, [MH]⁺ = 372.1。

[2164] 实施例104: N5-环丙基-1-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

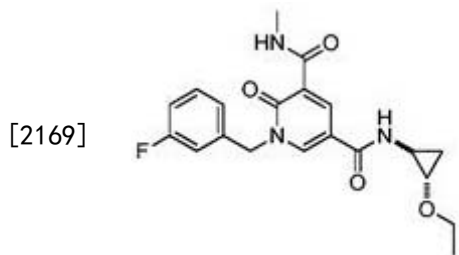


[2166] 在N₂下在室温将2-溴-N,N-二甲基乙胺(23 mg, 0.151 mmol, 可商购得自, 例如, City Chemical LLC)加入至N5-环丙基-1-(3-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(46 mg, 0.135 mmol)和氢化钠(11 mg, 60%于矿物油中的分散体, 0.275 mmol)于DMF (1 mL)中的混悬液中。1.5 h后加入另外部分的氢化钠(10 mg, 60%于矿物油中的分散体, 0.25 mmol)和2-溴-N,N-二甲基乙胺(40 mg, 0.263 mmol)。搅拌另外1 h后, 加入另外部分的2-溴-N,N-二甲基乙胺(102 mg, 0.674 mmol)和氢化钠(20 mg, 60%于矿物油中的分散体, 0.50 mmol)并将反应混合物搅拌过夜。将反应用水(20 mL)淬灭, 用EtOAc (3 x 20 mL)萃取并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到193 mg白色固

体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50%(25%EtOH于EtOAc中的溶液)/EtOAc洗脱,随后用20%2M NH₃于MeOH中的溶液于DCM中的溶液洗脱)纯化,并收集合适的级分以得到N5-环丙基-1-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(6 mg, 0.012 mmol, 9.18 %收率),为无色油。

[2167] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.46 min, [MH]⁺ = 413。

[2168] 实施例105: N5-(((+/-)-反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2170] 将DIPEA (0.276 mL, 1.578 mmol)加入至1-(3-氟苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.526 mmol)、2-乙氧基环丙胺, HCl盐(106 mg, 1.052 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和HATU (300 mg, 0.789 mmol)于DMF (4 mL)中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌90 min。将反应混合物在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)之间分配并将有机层用水(2 x 20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。将其通过疏水玻璃料并在减压下除去溶剂。将所得橙色油溶解于DCM中并通过快速色谱法(使用25 g Biotage SNAP 二氧化硅柱和0 - 100%乙酸乙酯/环己烷的梯度)纯化。发现级分不纯,于是合并含有产物的级分,在减压下除去溶剂,并将所得橙色油溶解于DMSO/甲醇(1:1)中。然后将其通过MDAP (TFA)纯化- 合并含有产物的级分并在减压下除去溶剂。使产物在真空中干燥2天以得到为淡橙色固体的N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(200 mg, 0.516 mmol, 98%收率),其为非对映异构体的混合物,将这些通过非手性HPLC拆分:

[2171] 将样品溶解于9 mL DMSO中。使用列出的色谱条件向CSH C18 150 x 30 mm, 5 μm.柱上进行3000 μL注射。溶剂A: 0.1%v/v甲酸于水中的溶液,溶剂B: 0.1%v/v甲酸于乙腈中的溶液,流速: 40 mL/min。梯度: 如下:

[2172]

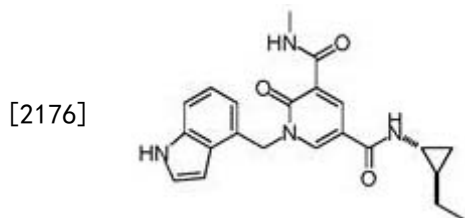
时间 /min	%B	%A
0	20	80
3.5	20	80
25	40	60
32	40	60
35	99	1

[2173] 通过二极管阵列和质谱信号的混合来确定分级分离: UV 检测: 来自波长210nm到350nm的累加信号。MS: Waters SQ, 电离模式: Alt. Pos./Neg. 电喷雾, 扫描范围: 100至1000 AMU, 扫描时间: 0.5 s, 扫描间延迟: 0.2 s。流量和梯度由两个泵提供(在注

射期间具有减少的通过注射器的流量)。剩余流量在柱的头部引入,使得总体流量保持不变。将分级分离收集的样品放置于多个容器中并将合适的级分合并并使用Biotage V10蒸发器干燥。这得到反式-非对映异构体(实施例105),为白色固体(106 mg)。

[2174] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 388.1$ 。

[2175] 实施例106: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2177] 向在室温搅拌的1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(25 mg, 0.077 mmol)和HATU (35.1 mg, 0.092 mmol)于DMF (500 μ L)中的溶液中加入(+/-)-(反式)-2-乙基环丙胺, 盐酸盐(18.69 mg, 0.154 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和DIPEA (26.8 μ L, 0.154 mmol)并将反应搅拌30 min。将反应混合物用DMSO (0.5 mL)稀释并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在真空中蒸发以得到纯产物(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(15 mg, 0.036 mmol, 47.2 %收率),为米色固体。

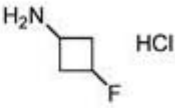
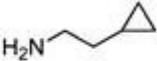
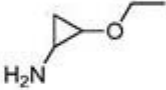
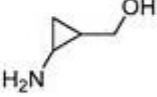
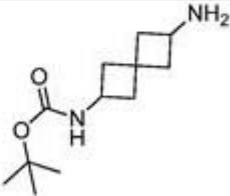
[2178] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.93 min, $[MH]^+ = 393.2$ 。

[2179] 实施例107-112: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[2180] 向1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(337 mg, 0.97 mmol)和HATU (374 mg)于DMF (5.5 mL)中的储备溶液中加入DIPEA (550 μ L)。将溶液振摇并进行声处理以帮助分散并取等分试样(0.55 mL)至一组预称重的胺(如下表中所示)中。将额外的DIPEA (55 μ L)加入至实施例107 反应混合物中以补偿胺单体的HCl盐。在室温18 h后,将样品原样注射并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。将实施例111溶解于DCM (0.5 mL)中并用TFA (0.5 mL)处理并将溶液在盖帽的小瓶中在室温静置2 h。将反应混合物蒸发并将实施例111溶解于MeOH (0.5 mL)中。将溶液施加于MeOH-预处理的100 mg SCX-2柱上,然后将该柱用MeOH (1 mL)洗涤,随后用2 M 氨于MeOH中的溶液(1 mL)洗涤。将碱性洗涤液蒸发至干以得到作为游离碱的最终的去保护的化合物(如下表中所示)。将实施例111通过MDAP(高pH)再纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。

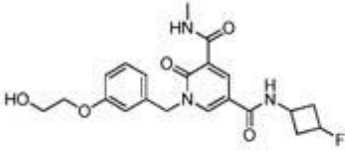
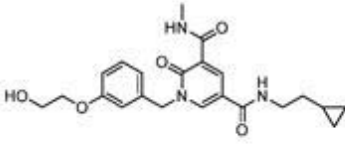
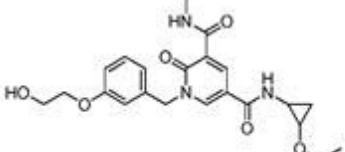
[2181] 单体

[2182]

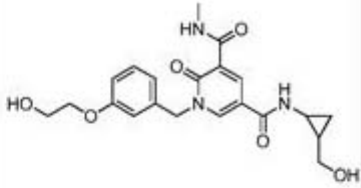
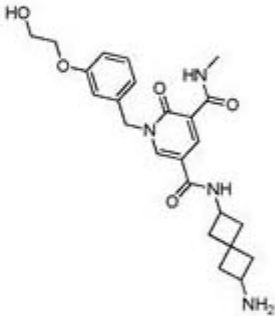
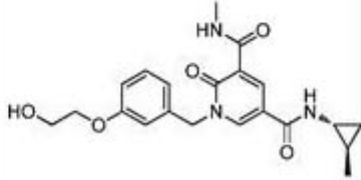
实施例 编号	试剂名称	结构	MW	试剂 质量(g)	试剂 体积 (mL)	mmol
107	3-氟环丁胺盐酸盐		125.57	0.014	-	0.120
108	2-环丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.114
109	外消旋-2-乙氧基环丙胺		101.15	0.012	-	0.114
110	外消旋-2-氨基环丙基)甲醇		87.12	0.010	-	0.114
111	(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯		226.32	0.026	-	0.114
112	外消旋-(反式)-2-甲基环丙胺		71.12	0.008	-	0.114

[2183] 实施例

[2184]

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)
107	N5-(3-氟环丁基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		18.7	45.0	418	0.74
108	N5-(2-环丙基乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		19.5	47.4	414	0.82
109	外消旋-N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		17.3	40.5	430	0.74

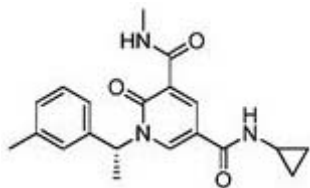
[2185]

110	外消旋-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		12.6	30.5	416	0.62
111	N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		5.9	13.1	455	0.47
112	外消旋-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		8.4	21.1	400	0.75

[2186] 所有LCMS使用2 min甲酸方法进行。

[2187] 实施例113: (R*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体1

[2188]



[2189] 将外消旋-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如,实施例88, 117 mg)溶解于EtOH (3 mL)中并通过手性色谱法纯化:

[2190] 分析方法:

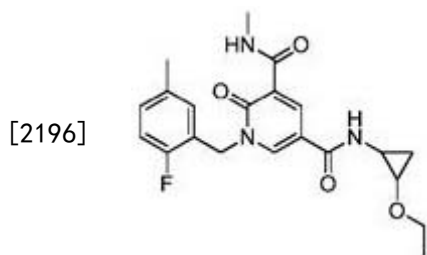
[2191] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L注射到柱(柱: 4.6 mmid x 25 cm Chiralpak AD-H, 批号ADH0CE-PC014)上。将其用25%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。

[2192] 制备方法:

[2193] 将大约117 mg外消旋体溶解于3 mL EtOH中。注射;将1 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H, 批号ADH12143-01)上。将其用25%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数: 3。合并来自10.5-13.5 min的级分并标记为峰1。合并来自15.5-24 min的级分并标记为峰2。将峰1的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体1,为白色固体(51 mg)。

[2194] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.96 min, [MH]⁺ = 354。

[2195] 实施例115: N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



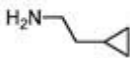
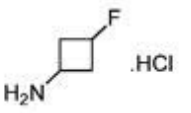
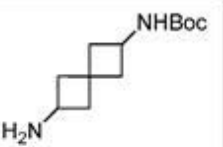
[2197] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并先后HATU (263 mg, 0.691 mmol)和DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入2-乙氧基环丙胺(47.7 mg, 0.471 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物(100 mg, 0.249 mmol, 52.9%收率),为白色固体。

[2198] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, [MH]⁺ = 402.2。

[2199] 实施例116-118和130: 1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[2200] 单体

[2201]

实施例 编号	试剂名称	结构	MW	试剂 质量 (g)	试剂 体积 (mL)	mmol
116	2-环丙基乙胺		85.15	0.0102	-	0.120
117	2-(乙氧基甲基) 环丙胺		101.15	0.0121	-	0.120
118	3-氟环丁胺盐酸盐		125.57	0.0107	-	0.085
130	(6-氨基螺[3.3] 庚烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯		226.32	0.0272	-	0.120

[2202] 向溶解于DMF (5.5 mL)中的1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(350 mg, 1.1 mmol)的储备溶液中加入HATU (502 mg, 2.13 mmol)和DIPEA (570 μ L, 3.3 mmol)。将混合物进行声处理以帮助分散并加入另外的DMF (5.5 mL)。将该混合物的1个等分试样(1.0 mL)加入至于小瓶中的合适的胺(0.12 mmol)于DMF (0.3 mL)中的溶液中,随后将小瓶密封,声处理并在室温静置3 h。将样品减少至1 mL,然后原样注射并通过MDAP (高pH)纯化。使用板式干燥器除去溶剂以得到如下表中所示的所需的产物。

[2203] 将DCM (0.5 mL)和TFA (0.5 mL)加入至衍生自用于制备实施例130的胺单体的产物中并将小瓶盖帽并在室温静置2 h。使用板式干燥器除去溶剂。将残余物再溶解于MeOH (0.5 mL)中并施加到SCX-2 SPE柱(1 g, 用MeOH (1 mL)预处理)的顶部。将该柱用另外的MeOH (1 mL)洗脱,随后用2M NH_3 /MeOH (1 mL)洗脱。将溶剂在氮气流下从样品中蒸发。将残余物溶解于DCM (1 mL)中并施加于氨基丙基柱(100 mg) (用 CHCl_3 预处理)上,并将其用另外的 CHCl_3 (1 mL)洗脱并浓缩以提供所需的实施例130。

[2204] 实施例

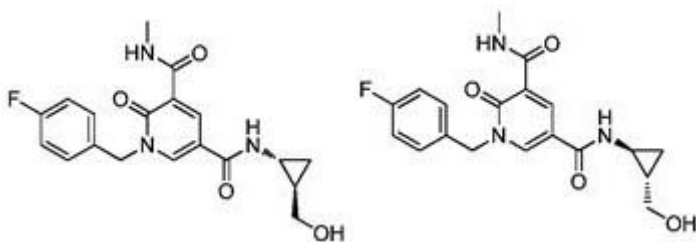
实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)*
116	N5-(2-环丙基乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		22.5	53	386	1.05
117	N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		26.6	50	402	0.96
118	1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		25.7	59	389	0.97
130	N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.4	6.0	346	0.90

[2206] 实施例119: 1-(4-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体1

[2207] 和

[2208] 实施例120: 1-(4-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体2

[2209]



[2210] 将1-(4-氟苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如,实施例86, 145 mg)溶解于EtOH (9 mL)中并通过手性色谱法纯化:

[2211] 分析方法:

[2212] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L注射到柱(柱4.6 mmid x 25 cm Chiralpak AD-H, 批号ADH0CE-PC014)上并用60%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 215 nm, 4. Ref 550, 100。

[2213] 制备方法:

[2214] 在加热下将大约145 mg外消旋体溶解于9 mL EtOH中。注射;将3 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H, 批号ADH12143-01)上并用60%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 25 mL/min, 检测波长 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数 = 3。合并来自14-19 min的级分并标记为峰1。合并来自22-31 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中以由上述分析方法所述进行最终的分析。将来自峰1的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体1, 为无色固体(72 mg)。

[2215] HPLC-UV: RT~11.0分钟, > 99.5%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2216] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.75 min, $[MH]^+ = 374.1$

[2217] 将来自峰2的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体2, 为无色固体(65 mg)。

[2218] HPLC-UV:RT~19.0分钟, 98.3%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

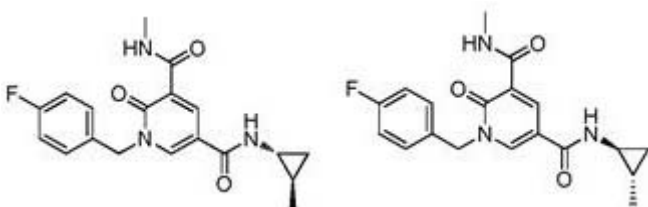
[2219] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.76 min, $[MH]^+ = 374.2$ 。

[2220] 实施例121: 1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体1

[2221] 和

[2222] 实施例122: 1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体2

[2223]



[2224] 将(+/-)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如实施例82, 90 mg)溶解于EtOH (2 mL)中并通过手性色谱法纯化:

[2225] 分析方法:

[2226] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L样品注射到柱

(柱: 4.6 mmid x 25 cm Chiralcel OJ-H, 批号0JH0CE-QL055)上并将其用5%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。

[2227] 制备方法:

[2228] 在加热下将大约90 mg外消旋体溶解于2 mL EtOH中。注射:将1 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H, 批号0JH10027-01)上。将其用5%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺)洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数 = 3。合并来自31-38 min的级分并标记为峰1。合并来自38-43 min的级分并标记为混合物。合并来自43-54 min的级分并标记为峰2。收集混合物级分, 抽真空并使用上述制备方法再处理。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中以由上述分析方法所述进行最终的分析。将峰1的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体1, 为无色固体(44 mg)。

[2229] HPLC-UV:RT~30分钟, > 99.5%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2230] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, $[MH]^+ = 358.2$ 。

[2231] 将峰2的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体2, 为无色固体(43 mg)。

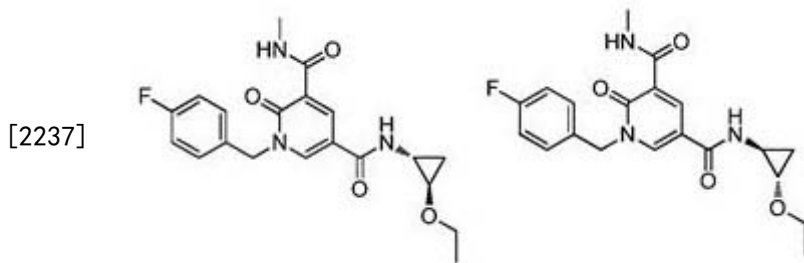
[2232] HPLC-UV:RT~40分钟, 97%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2233] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, $[MH]^+ = 358.1$ 。

[2234] 实施例123: N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体1

[2235] 和

[2236] 实施例124: N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体1



[2238] 将N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如,实施例87, 98 mg)溶解于EtOH (2 mL)中并通过手性色谱法纯化:

[2239] 分析方法:

[2240] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L样品注射到柱(柱: 4.6 mmid x 25 cm Chiralcel OJ-H, 批号0JH0CE-QL055)上。将其用40%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。

[2241] 制备方法:

[2242] 在加热下将大约98 mg外消旋体溶解于2 mL EtOH中。注射: 将2 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H, 批号0JH10027-01)上。将其用40%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数 = 1。合并来自7.5-11 min的级分并标记为峰1。合并来自13.5-21 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中以由上述分析方法所述进行最终的

分析。将来自峰1的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体1,为无色固体(45 mg)。

[2243] HPLC-UV:RT~7.5分钟, > 99.5%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2244] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 388.2$ 。

[2245] 将峰2的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体2,为无色固体(44 mg)。

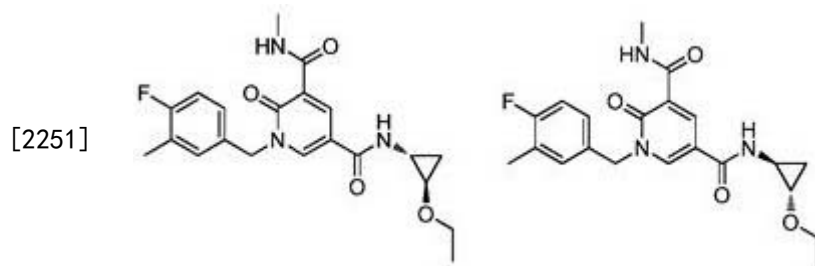
[2246] HPLC-UV:RT~13.5分钟, > 99.5%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2247] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.92 min, $[MH]^+ = 358.1$ 。

[2248] 实施例125: N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体1

[2249] 和

[2250] 实施例126: N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-对映异构体2



[2252] 将N5-(2-乙氧基环丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如,实施例98, 144 mg)溶解于EtOH (2 mL)中并通过手性色谱纯化:

[2253] 分析方法:

[2254] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L样品注射到柱(柱: 4.6 mm id x 25 cm Chiralcel OJ-H, 批号OJH0CE-QL055)上。将其用25%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 1.0 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。

[2255] 制备方法:

[2256] 在加热下将大约144 mg外消旋体溶解于2 mL EtOH中。注射;将1 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H, 批号OJH10027-01)上。将其用25%EtOH/庚烷洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数 = 2。合并来自8-9.5 min的级分并标记为峰1。合并来自12-17 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中由上述分析方法所述进行最终的分析。将峰1的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体1,为无色固体(56 mg)。

[2257] HPLC-UV:RT~7.0分钟, > 99.5%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2258] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.98 min, $[MH]^+ = 402.2$ 。

[2259] 将峰2的合并的级分在真空中蒸发以得到纯对映异构体2,为无色固体(66 mg)。

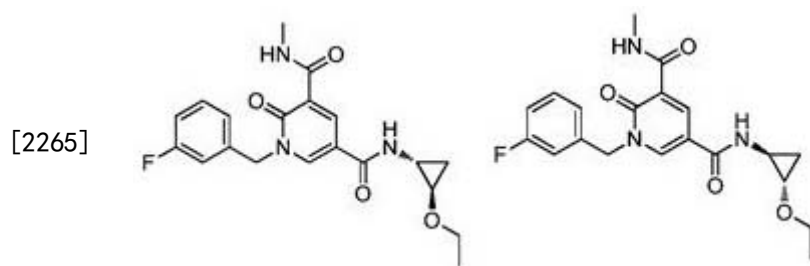
[2260] HPLC-UV:RT~11.5分钟, > 99.5%异构体纯度(通过在215 nm的HPLC面积测定)。

[2261] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $[MH]^+ = 402.3$ 。

[2262] 实施例127: N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2263] 和

[2264] 实施例128: N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2266] 提交(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如,实施例105, ~ 100 mg)用于手性分离:

[2267] 分析方法:

[2268] 将大约0.5 mg非对映异构体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射: 将20 μ L样品溶液注射到柱(4.6 mm id x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号OJH0CE-QL055)上,该柱以1 mL/min的速率用20%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。

[2269] 制备方法:

[2270] 在加热下将大约100 mg非对映异构体溶解于EtOH (1 mL)中。注射: 将1 mL样品溶液注射到柱(30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H 批号OJH10027-01)上,该柱以30 mL/min的速率用20%EtOH/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。合并来自10-14 min的级分并标记为峰1。合并来自15.5-21 min的级分并标记为峰2。

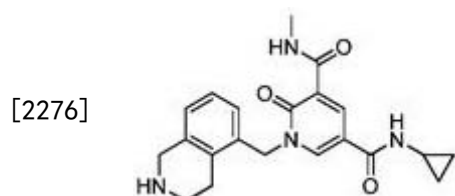
[2271] 峰1:这得到单一对映异构体(实施例127),为白色固体(40 mg)。

[2272] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 388.2$ 。

[2273] 峰2:这得到单一对映异构体(实施例128),为白色固体(40 mg)。

[2274] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 388.2$ 。

[2275] 实施例129: N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

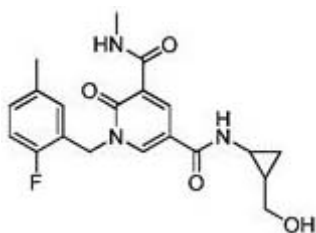


[2277] 在室温将5-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(5 mg, 10.40 μ mol)和TFA (0.1 mL, 1298 μ mol)于DCM (0.4 mL)中搅拌30 min。将反应混合物浓缩并加载到500 mg SCX柱(用MeOH预处理)上并用MeOH (5 mL)洗脱,随后用2M NH_3 于MeOH (5 mL)中的溶液洗脱。合并含有产物的氨级分并浓缩以得到N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(4 mg, 9.46 μ mol, 91 %收率),为无色油。

[2278] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.42 min, $[MH]^+ = 381$ 。

[2279] 实施例131: 1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2280]

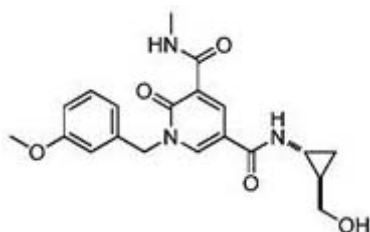


[2281] 将1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (120 mg, 0.377 mmol) 溶解于DMF (3 mL) 中并加入HATU (158 mg, 0.415 mmol), 随后加入DIPEA (0.132 mL, 0.754 mmol)。使反应混合物搅拌5 min, 然后加入(2-氨基环丙基) 甲醇 (32.8 mg, 0.377 mmol, 可商购得自, 例如, Enamine) 并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到标题化合物 (90 mg, 0.232 mmol, 61.6% 收率), 为橙色-白色固体。

[2282] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.81 min, $[MH]^+ = 388.2$ 。

[2283] 实施例132: (+/-)-N5-((反式)-2-(羟基甲基) 环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2284]



[2285] 将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (200 mg, 0.632 mmol) 溶解于DMF (3 mL) 中并加入HATU (264 mg, 0.696 mmol), 随后加入DIPEA (0.221 mL, 1.265 mmol)。使反应混合物搅拌5 min, 然后加入(2-氨基环丙基) 甲醇 (55.1 mg, 0.632 mmol, 可商购得自, 例如, Enamine) 并使反应搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到标题化合物 (161 mg, 0.418 mmol, 66.1% 收率), 为白色固体。

[2286] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.74 min, $[MH]^+ = 386.2$ 。

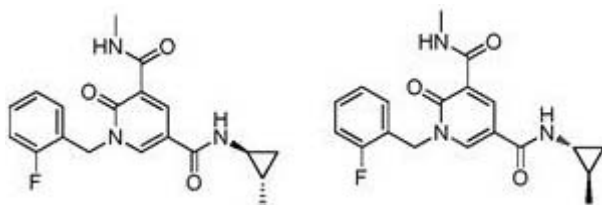
[2287] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (br. q, J=4.5, 4.5, 4.5 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (br. d, J=4.2 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 4.48 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.30 - 3.42 (m, 2 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.71 (m, J=7.3, 3.4 Hz, 1 H) 1.22 (dq, J=9.1, 6.1, 6.1, 6.1, 3.4 Hz, 1 H) 0.64 - 0.72 (m, 2 H)。

[2288] 实施例133: 1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2289] 和

[2290] 实施例134: 1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2291]



[2292] 提交(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(例如,实施例61, ~30 mg)用于手性分离:

[2293] 分析方法:

[2294] 将大约0.5 mg外消旋体溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。注射:将20 μ L样品溶液注射到柱(4.6 mm id x 25 cm Chiralpak IA 批号IA00CE-MC024)上,该柱以1 mL/min的速率用10%EtOH(+0.2%异丙基胺)/庚烷洗脱并用215 nm的波长分析。

[2295] 制备方法:

[2296] 将大约30 mg外消旋体溶解于EtOH (2 mL)中。注射:将0.5 mL样品溶液注射到柱(2 cm x 25 cm Chiralpak IA (5 μ m) 批号 IA00CJ-KF008)上,该柱以20 mL/min的速率用10%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺)洗脱并用215 nm的波长分析。合并来自34-37 min的级分并标记为峰1;合并来自37-40 min的级分并标记为混合物。合并来自40-50 min的级分并标记为峰2。将合并的混合物级分抽真空并使用上述制备方法再处理。

[2297] 峰1:这得到单一对映异构体(实施例133),为白色固体(11 mg)。

[2298] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 358.2$ 。

[2299] 峰2:这得到单一对映异构体(实施例134),为白色固体(10 mg)。

[2300] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 358.2$ 。

[2301] 实施例135-138: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[2302] 单体

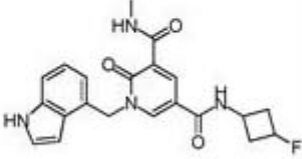
[2303]

实施例 编号	试剂名称	结构	MW	试剂 质量(g)	试剂 体积 (mL)	mmol
135	3-氟环丁胺盐酸盐		125.57	0.015	-	0.120
136	2-环丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.120
137	2-乙氧基环丙胺		101.15	0.012	-	0.120
138	(2-氨基环丙基)甲醇		87.12	0.010	-	0.120

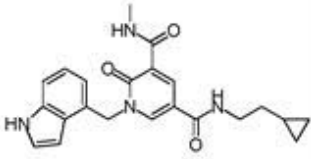
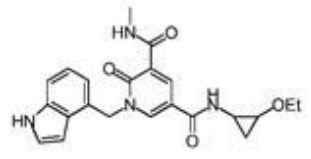
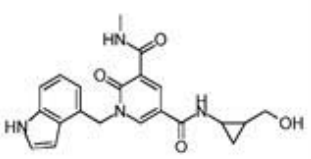
[2304] 在DMF (7.7 mL)中连同HATU (502 mg)和DIPEA (0.57 mL)一起制备1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(358 mg)的储备溶液并且然后盖帽并进行声处理,然后取等分试样(0.7 mL)至含有列出的胺单体(0.12 mmol)的小瓶中。将这些密封并进行声处理,然后使其在室温静置18 h。然后将样品直接注射并通过MDAP (高pH)纯化。使用板式干燥器除去溶剂以得到如实施列表中所指示的所需的产物。

[2305] 实施例

[2306]

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min) *
135	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(3-氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		24	55	397	0.85

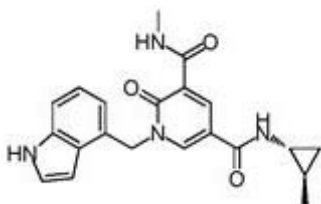
[2307]

136	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-环丙基乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		26	61	393	0.93
137	(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 具有未知的相对立体化学的单一非对映异构体		23	50	409	0.85
138	(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		27	62	395	0.71

[2308] * 所有LCMS使用2 min甲酸进行。

[2309] 实施例139: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2310]



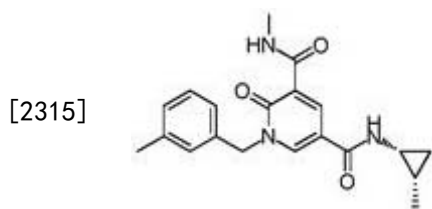
[2311] 向在室温搅拌的1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.304 mmol, 66%纯度(按重量计))和HATU (174 mg, 0.456 mmol)于DMF (1.217 mL)中的溶液中加入(反式)-2-甲基环丙胺(43.3 mg, 0.609 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和DIPEA (106 μ L, 0.609 mmol)。将反应在室温搅拌3 h。将反应混合物倒在水(30 mL)上并用乙酸乙酯(4 x 30 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色固体(223 mg)。将固体在二氯甲烷/甲醇中加载到10 g SNAP柱上并通过Biotage SP4(从0 - 50 % (3:1 乙酸乙酯:乙

醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯化的产物(48 mg)。

[2312] 注意到产物已经在二氧化硅上沉淀出来并将柱用50 %乙醇于乙酸乙酯中的溶液冲洗。合并回收的级分并在真空中蒸发以得到另外的产物,为黄色固体(91 mg)。将该样品溶解于MeOH:DMSO (1:1, 1 mL)中并通过MDAP (甲酸)纯化。将溶剂与初始的批次的产物(48 mg)合并并在真空中蒸发以得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(98 mg, 0.259 mmol, 85 %收率)。

[2313] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.86 min, $[MH]^+ = 379.2$ 。

[2314] 实施例140: (+/-)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

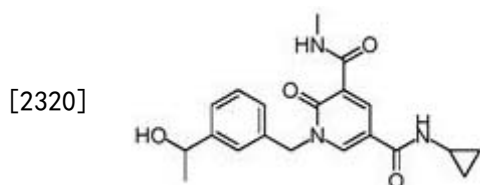


[2316] 向1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(200.5 mg, 0.668 mmol)和HATU (310 mg, 0.815 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中加入2-甲基环丙胺(94.1 mg, 1.323 mmol, 可商购得自,例如,Fluorochem)和DIPEA (0.233 mL, 1.335 mmol)。将混合物在室温搅拌1.5 h。加入另外的HATU (129 mg, 0.339 mmol)和DIPEA (0.117 mL, 0.668 mmol)并在室温继续搅拌0.5 h。将反应混合物在氮气流下浓缩,然后用DMSO补足至3 mL。然后将其通过MDAP (高pH)直接纯化。将相应于顺式-非对映异构体的合适的级分在氮气流下浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的混合物(4 mL, 1:1)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到产物,为奶油色固体-(±)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(11.3 mg, 0.032 mmol, 4.79 %收率)。

[2317] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.96 min, $[MH]^+ = 354.2$ 。

[2318] 也将相应于反式-非对映异构体的合适的级分合并并在真空中浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的混合物(10 mL, 1:1)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到为白色固体的产物,得到-(±)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(172.6 mg, 0.488 mmol, 73.1 %收率)。

[2319] 实施例141: (+/-)-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

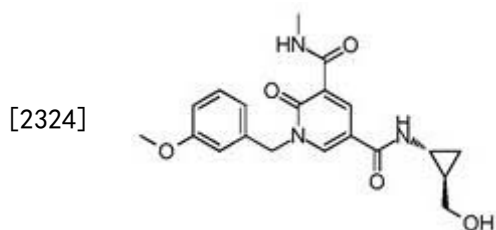


[2321] 向在氮气下在-78℃的N5-环丙基-1-(3-甲酰基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(183 mg, 0.518 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中逐滴加入甲基溴化镁的溶液(3M于乙醚中的溶液) (0.690 mL, 2.071 mmol)。将反应在-78℃搅拌45 min。当

仍在-78℃时将反应用甲醇淬灭。将溶液温热至环境温度并在真空中浓缩。将残余物悬浮于乙酸乙酯(50 mL)中并用水(50 mL)洗涤。一些不溶性固体留在水层中。将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)反萃取并将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色玻璃状物(202 mg)。将固体于最少体积的二氯甲烷中加载到SNAP柱(10 g)上并通过Biotage SP4快速色谱法(从15-75 %(3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到淡黄色胶(145 mg)。将样品溶解于MeOH:DMSO (2 x 1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到所需的产物-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(62 mg, 0.156 mmol, 30.1 %收率),为黄色固体。将该产物与以类似的方式制备的第二批次的产物合并,通过一起在乙醚中进行声处理并在真空中蒸发以得到-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(86.4 mg, 0.222 mmol, 42.9 %收率),为淡黄色固体。

[2322] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.69 min, $[MH]^+ = 370.2$ 。

[2323] 实施例142: N5-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2325] 将(+/-)-N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(161 mg, 0.418 mmol, 例如来自实施例132)分离成其两种对映异构体:

[2326] 分析方法:

[2327] 将外消旋体(~0.5 mg)溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中,将20 uL注射到柱上。(柱: 4.6 mm id x 25 cm Chiralpak IA, 批号IA00CE-KL030)。将其用50%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷洗脱, f=1.0 mL/min, 检测器波长230 nm, 4. Ref 550,100。

[2328] 制备方法:

[2329] 在加热下将外消旋体(~151 mg)溶解于DCM (2 mL)和EtOH (4 mL)中。注射: 将3 mL溶液注射到柱(柱: 30 mm x 25 cm Chiralpak IA (5 μm), 批号IA11157-01)上。将其用50%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺)洗脱, 流速= 30 mL/min, 检测器波长= 215 nm, 4. Ref 550, 100。注射的总数: 2。合并来自18-23 min的级分并标记为峰1。合并来自26.5-36 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中由上述分析方法所述进行最终的分析。从DCM和庚烷回收最终的物质以获得固体。

[2330] 收集峰1(实施例142),为白色固体。(46 mg, 0.119 mmol, 28.6%收率)。

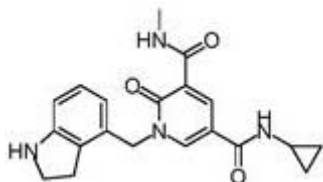
[2331] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.75 min, $[MH]^+ = 386.1$ 。

[2332] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (br. q, J=4.2 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (br. d, J=4.4 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=

7.8 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 4.48 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.31 - 3.43 (m, 2 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.69 - 2.75 (m, 1 H) 1.22 (dq, J=9.1, 6.1, 6.1, 6.1, 3.4 Hz, 1 H) 0.63 - 0.72 (m, 2 H)。

[2333] 实施例143: N5-环丙基-1-(吡啶啉-4-基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2334]



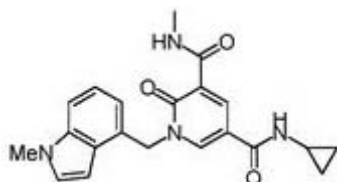
[2335] 将4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶啉-1-甲酸叔丁酯(43 mg, 0.092 mmol)和TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)在室温于DCM中搅拌30 min (2 mL)。将反应混合物浓缩并加载到SCX柱(5 g, 用MeOH预处理)上并用MeOH (20 mL)洗脱,随后用2M NH₃于MeOH (20 mL)中的溶液洗脱。合并含有产物的氨级分并浓缩以得到N5-环丙基-1-(吡啶啉-4-基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(30 mg, 0.074 mmol, 80 %收率),为黄色固体。

[2336] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.45 min, [MH]⁺ = 367.2。

[2337] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.81 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 6.97 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 3.49 (t, J=8.4 Hz, 2 H) 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.79 (tt, J=7.3, 3.8 Hz, 1 H) 0.74 - 0.81 (m, 2 H) 0.58 - 0.63 (m, 2 H)。

[2338] 实施例144: N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2339]

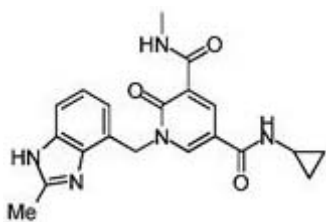


[2340] 向1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.137 mmol, 例如,实施例67)于DMF (900 μL)中的溶液中加入碳酸钾(47.4 mg, 0.343 mmol)和碘甲烷(17.16 μL, 0.274 mmol)。将反应在80℃搅拌2 h。加入另一部分的碘甲烷(8.58 μL, 0.137 mmol)并继续搅拌19 h。加入另一部分的碳酸钾(114 mg, 0.823 mmol)和碘甲烷(42.9 μL, 0.686 mmol)。将反应继续另外24 h并且然后在真空中浓缩并通过原棉过滤,然而过滤器变得被阻塞了。将过滤器用甲醇清理并将洗涤液合并并在真空中浓缩。将残余物通过原棉再过滤到1 mL小瓶中,并用DMSO稀释直至1 mL。将溶液通过MDAP (甲酸)纯化。在氮气流下干燥相关的级分以得到所需的产物 N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(12.3 mg, 0.031 mmol, 22.50 %收率)。

[2341] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.89 min, [MH]⁺ = 379.3。

[2342] 实施例145: N5-环丙基-N3-甲基-1-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2343]

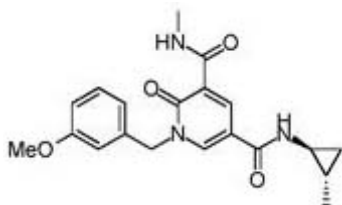


[2344] 将7-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯(10 mg, 0.021 mmol)溶解于HCl于IPA (0.634 μ L, 0.021 mmol)中的溶液中并使其在室温历经3天搅拌。将反应混合物在真空下浓缩,溶解于甲醇中并加载到预处理的SCX柱(1 g)上。然后将甲醇(10 mL)通过柱,随后将2M氨的甲醇溶液通过柱。合并氨的甲醇溶液级分并在真空下浓缩以得到标题化合物(3.7 mg, 9.75 μ mol, 46.8%收率)。

[2345] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.42 min, $[MH]^+ = 380.2$ 。

[2346] 实施例146: 1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2347]

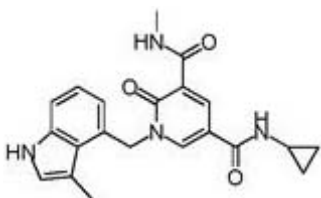


[2348] 向N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(187 mg, 0.548 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中加入碳酸钾(151 mg, 1.095 mmol)和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(165 mg, 0.821 mmol)。将混合物在室温搅拌2 h。通过加入水(30 mL)将反应淬灭并且然后加入EtOAc (30 mL)。分离各层并将水层用EtOAc (2 x 30 mL)进一步萃取。然后将合并的有机物用水(2 x 30 mL)反萃取并且然后用盐水(2 x 20 mL)反萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩以得到粗产物,为黄色油。将其溶解于DCM中并加入至SNAP (25 g)二氧化硅柱中,将该柱通过快速SP4色谱法纯化,用40->100%EtOAc/环己烷洗脱。收集合适的纯级分并在真空中浓缩以得到所需的产物,为无色油- 1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(115 mg, 0.311 mmol, 56.8 %收率)。

[2349] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, $[MH]^+ = 370.1$ 。

[2350] 实施例147: N5-环丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2351]

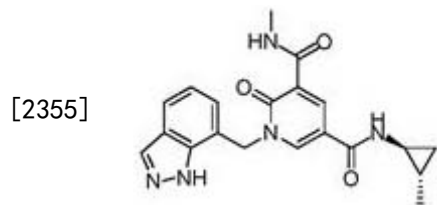


[2352] 向在氮气下在室温搅拌的N5-环丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60 mg, 0.113 mmol)于甲醇(376 μ L)和THF (751 μ L)中的溶液中一次性加入固体碳酸铯(147 mg, 0.451 mmol)。将反应加热

至70℃保持2 h。将反应混合物在真空中浓缩并溶解于乙酸乙酯(30 mL)和水(10 mL)中。将水层用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取并将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(38 mg)。将样品溶解于MeOH:DMSO (1 mL, 1:1)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到N5-环丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(21 mg, 0.055 mmol, 49.3 %收率),为米色固体。

[2353] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.83 min, $[MH]^+ = 379.2$ 。

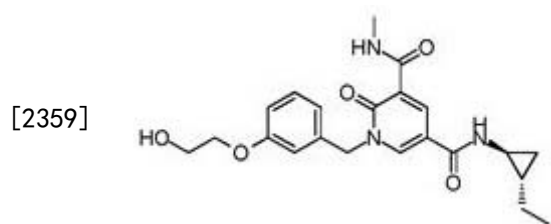
[2354] 实施例148: 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2356] 向1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(17 mg, 0.052 mmol)于DMF (2 mL)中的溶液中加入HATU (30 mg, 0.079 mmol),随后加入(1S,2S)-2-甲基环丙胺,盐酸盐(8 mg, 0.074 mmol)和DIPEA (0.036 mL, 0.209 mmol)。将所得反应混合物在N₂下在室温搅拌(形成黄色溶液)2.5 h。将粗制的反应混合物在乙酸乙酯和LiCl的饱和溶液之间分配。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯进一步萃取。LCMS显示一些产物仍在水层中,于是将其用DCM进一步萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩以得到~5629 mg被无机物污染的粗制的白色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%的乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化以得到1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(17 mg, 0.040 mmol, 77 %收率),为白色固体。

[2357] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, $[MH]^+ = 380.0$ 。

[2358] 实施例149: (+/-)-N5-((反式)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



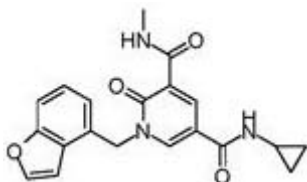
[2360] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.433 mmol)溶解于DMF (5 mL)中并加入HATU (181 mg, 0.476 mmol),随后加入DIPEA (0.076 mL, 0.433 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(反式)-2-乙基环丙胺,盐酸盐(57.9 mg, 0.476 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)并使反应搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在乙酸乙酯(20 mL)和柠檬酸溶液(20 mL)之间分配。分离乙酸乙酯层并用碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤并且然后用水(20 mL)洗涤。将乙酸乙酯层在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到标题化合

物(152 mg, 0.368 mmol, 85%收率),为白色固体。然后将固体溶解于甲醇中并通过预制备的2 g氨基丙基柱。将含有产物的级分合并以得到标题化合物(101 mg, 0.244 mmol, 56.4%),为白色固体。

[2361] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.84 min, $[MH]^+ = 414.2$ 。

[2362] 实施例150: 1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2363]

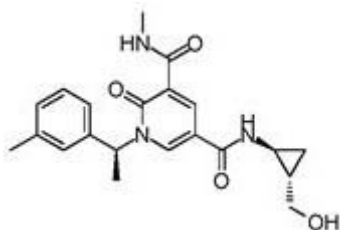


[2364] 将N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(44 mg, 0.187 mmol)、4-(溴甲基)苯并呋喃(45 mg, 0.213 mmol)、碳酸钾(55 mg, 0.398 mmol)和DMF (1 mL)在90℃搅拌3 h。将混悬液在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,用EtOAc (20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到300 mg,为黄色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到20 mg,为无色油。将其通过MDAP (甲酸,样品以1 mL, 1:1 DMSO:MeOH注射)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(13 mg, 0.032 mmol, 17.12 %收率),为无色油。

[2365] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.87 min, $[MH]^+ = 366.1$ 。

[2366] 实施例151: N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((S*)-1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺,在cPr立构中心处的非对映异构体的1:1混合物

[2367]



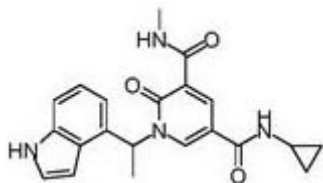
[2368] 将(S*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(147 mg, 0.468 mmol)、HATU (263 mg, 0.692 mmol)、DIPEA (0.25 mL, 1.431 mmol)、(+/-)-((反式)-2-氨基环丙基)甲醇(85 mg, 0.976 mmol, 可商购得自,例如, Enamine)和DMF (2 mL)在N₂下在室温搅拌1 h。

[2369] 加入另外的HATU (283 mg, 0.744 mmol)、DIPEA (0.25 mL, 1.431 mmol)和(+/-)-((反式)-2-氨基环丙基)甲醇(79 mg, 0.907 mmol)并将反应搅拌30 min。将溶液浓缩,在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到590 mg黄色油。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用0-50% (25%EtOAc于EtOH中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((S*)) -1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(204 mg, 0.468 mmol, 100 %收率),其为在cPr立构中心处的非对映异构体的混合物并且为无色油。

[2370] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.84 min, $[MH]^+ = 384.2$ 。

[2371] 实施例152: (+/-)-1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2372]

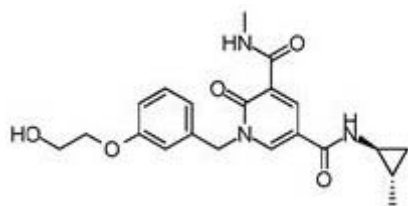


[2373] 向在氮气下在室温搅拌的N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(1-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(40 mg, 0.075 mmol)于甲醇(0.5 mL)和THF (1 mL)中的溶液中加入碳酸铯(186 mg, 0.571 mmol)并将反应混合物在70℃搅拌1 h。将溶液在EtOAc (10 mL)和水(10 mL)之间分配,用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到50 mg,为米色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。浓缩适当的级分以得到1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(27 mg, 0.064 mmol, 86%收率),为无色油。

[2374] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.85 min, $[MH]^+ = 379.2$ 。

[2375] 实施例153: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2376]



[2377] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(80 mg, 0.231 mmol)溶解于DMF (2.5 mL)中并加入HATU (97 mg, 0.254 mmol),随后加入DIPEA (0.081 mL, 0.462 mmol)。使反应混合物搅拌5 min,然后加入(1S,2S)-2-甲基环丙胺,盐酸盐(27.3 mg, 0.254 mmol)并使反应搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在乙酸乙酯(20 mL)和柠檬酸溶液(20 mL)之间分配。分离乙酸乙酯层并用碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤并且然后用水(20 mL)洗涤。在真空下浓缩乙酸乙酯层并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并在真空下浓缩以得到标题化合物(8 mg, 0.020 mmol, 8.67%收率),为白色固体。

[2378] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.76 min, $[MH]^+ = 400.2$ 。

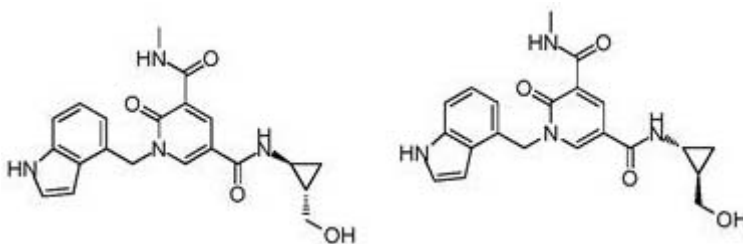
[2379] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.81 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.84 - 7.00 (m, 3 H) 5.27 (s, 2 H) 4.03 (app. t, J=4.6 Hz, 2 H) 3.85 (app. t, J=4.8 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.48 (dt, J=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 1.11 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.91 - 1.03 (m, 1 H) 0.78 (ddd, J=9.2, 5.3, 4.2 Hz, 1 H) 0.52 - 0.59 (m, 1 H)。

[2380] 实施例154: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2381] 和

[2382] 实施例155: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2383]



[2384] 向在室温搅拌的1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.304 mmol)和HATU (174 mg, 0.456 mmol)于DMF (1.217 mL)中的溶液中加入(+/-)-((反式)-2-氨基环丙基)甲醇(53.0 mg, 0.609 mmol, 可商购得自,例如,Enamine)和DIPEA (106 μ l, 0.609 mmol)。将反应在室温搅拌2 h。将反应混合物倒在水(30 mL)上并用乙酸乙酯(4 x 30 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色油(214 mg)。将该油于DCM/甲醇中加载到25 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从5-25%(80:20 DCM:甲醇)/DCM洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发,用乙醚进行声处理并再次蒸发以得到纯产物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(109 mg, 0.263 mmol, 86 %收率),为白色固体,将其提交用于手性纯化色谱法。

[2385] 分析方法:

[2386] 将外消旋体(~0.5 mg)溶解于50%EtOH/庚烷(1 mL)中。将20 μ L注射到柱上。(柱: 4.6 mmid x 25 cm Chiralpak AD-H, 批号ADH0CE-PC014)。将其用50%EtOH/庚烷洗脱, f=1.0 mL/min, 检测器波长= 215 nm, 4. Ref 550,100。

[2387] 制备方法:

[2388] 将外消旋体(~107 mg)溶解于EtOH (1 mL)中。注射:将1 mL溶液注射到柱上。(柱: 30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H (5 μ m), 批号ADH13231-01)。将其用50%EtOH/庚烷洗脱, f=30 mL/min, 检测器波长= 215 nm, 4. Ref 550,100。级分收集: 合并来自17-26 min的级分并标记为峰1,合并来自34-50 min的级分并标记为峰2。使用旋转蒸发器将合并的级分抽真空并且然后转移至称重的烧瓶中以由上述分析方法所述进行最终的分析。

[2389] 首先洗脱的对映异构体- 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(48 mg, 0.116 mmol, 38.0 %收率)。

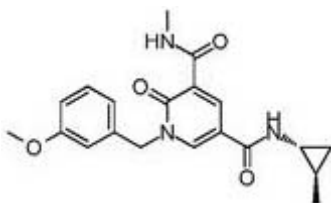
[2390] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.69 min, [MH]⁺ = 395.2。

[2391] 第二洗脱的对映异构体1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(49 mg, 0.118 mmol, 38.8 %收率)。

[2392] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.70 min, [MH]⁺ = 395.2。

[2393] 实施例156: 1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2394]



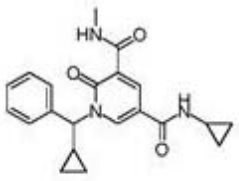
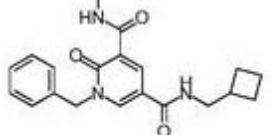
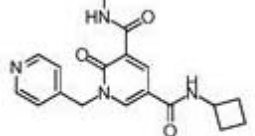
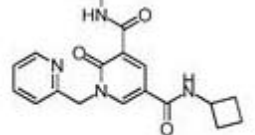
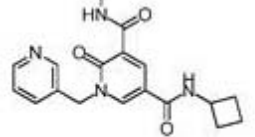
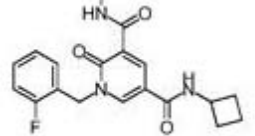
[2395] 向N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (60 mg, 0.190 mmol) 于DMF (1 mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (52.6 mg, 0.380 mmol) 和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯 (57.4 mg, 0.285 mmol)。将混合物在室温搅拌2 h。通过加入水 (20 mL) 将反应淬灭并然后加入EtOAc (20 mL)。分离各层并将水层用EtOAc (2 x 20 mL) 进一步萃取。然后将合并的有机物用水 (20 mL) 反萃取并且然后用盐水 (2 x 20 mL) 反萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩以得到粗产物, 为黄色油。将其溶解于DCM中并加入至 SNAP (10 g) 二氧化硅柱中, 将其通过快速SP4色谱法纯化, 用40->100%EtOAc/环己烷洗脱。收集合适的级分并在真空中浓缩以得到所需的产物, 为无色油 (58 mg)。将样品溶解于DCM/MeOH中并在45℃在真空中浓缩 (x3)。将所得无色胶 - 1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (46 mg, 0.125 mmol, 65.5 %收率) 进行再次分析。

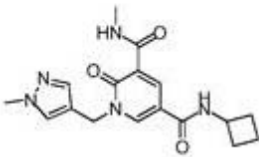
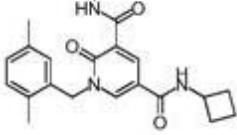
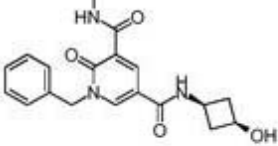
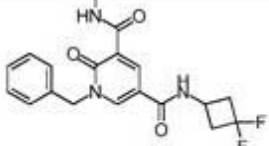
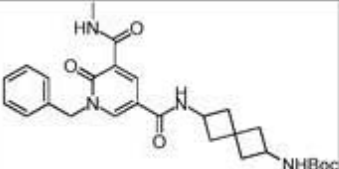
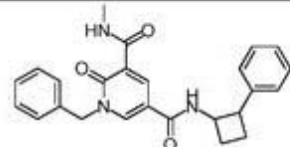
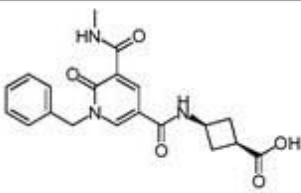
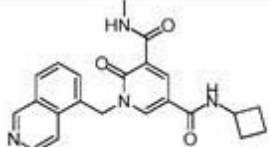
[2396] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]⁺ = 370.1。

[2397] 实施例157 - 268:

[2398] 实施例157 - 268以与前述实施例类似的方式制备

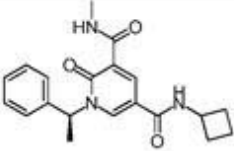
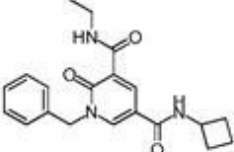
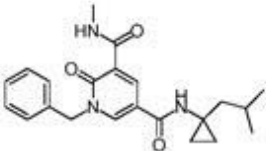
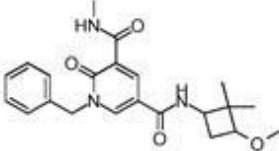
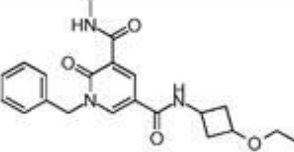
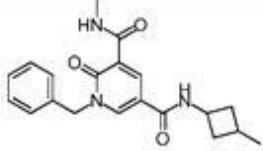
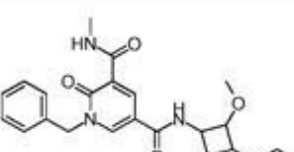
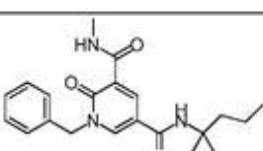
[2399]

实施例 编号	名称	结构	[MH] ⁺	Rt (min)*
157	N5-环丙基-1-(环丙基(苯基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		366.1 (甲酸)	0.99
158	1-苄基-N5-(环丁基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.0 (甲酸)	1.01
159	N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		341.0 (甲酸)	0.46
160	N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		341.0 (甲酸)	0.71
161	N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		341.0 (甲酸)	0.51
162	N5-环丁基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.0 (甲酸)	0.96

163	N5-环丁基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		344.0 (甲酸)	0.69
164	N5-环丁基-1-(2,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		368.0 (甲酸)	1.09
165	1-苄基-N5-((顺式)-3-羟基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		356.0 (甲酸)	0.73
166	1-苄基-N5-(3,3-二氟环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		376.0 (甲酸)	0.94
167	(6-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯		495.2 (甲酸)	1.09
168	1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(2-苯基环丁基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		416.1 (甲酸)	1.07
169	(顺式)-3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丁烷甲酸		384.0 (甲酸)	0.78
170	N5-环丁基-1-(异喹啉-5-基甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		391.0 (甲酸)	0.55

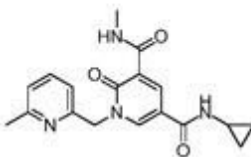
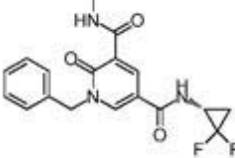
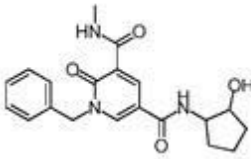
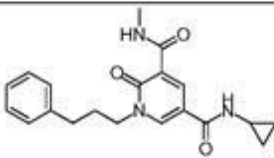
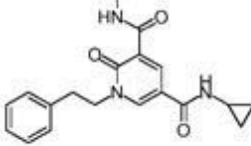
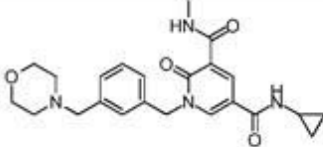
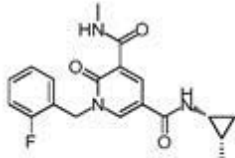
[2400]

[2401]

171	(S)-N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.0 (甲酸)	0.98
172	1-苄基-N5-环丁基-N3-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.1 (甲酸)	0.99
173	1-苄基-N5-(1-异丁基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		382.0 (甲酸)	1.09
174	1-苄基-N5-(3-甲氧基-2,2-二甲基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		398.1 (甲酸)	0.96
175	1-苄基-N5-(3-乙氧基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.1 (甲酸)	0.90
176	1-苄基-N3-甲基-N5-(3-甲基环丁基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.0 (甲酸)	1.00
177	1-苄基-N5-(3-乙氧基-2-甲氧基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		414.1 (甲酸)	0.90
178	1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(1-丙基环丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		368.1 (甲酸)	1.02

179	(S)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		340.0 (甲酸)	0.88
180	4-((5-(环丁基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯		398.0 (甲酸)	0.90
181	1-苄基-N5-(2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.2 (甲酸)	0.88
182	N5-环丁基-N3-甲基-2-氧代-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		391.2 (甲酸)	0.62
183	1-苄基-N5-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.3 (甲酸)	0.77
184	1-(3-氰基苄基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		351.1 (甲酸)	0.76
185	(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.84
186	(+/-)-1-苄基-N5-((顺式)-2-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.86

[2402]

187	N5-环丙基-N3-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		341.1 (甲酸)	0.55
188	(R*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		362.1 (甲酸)	0.88
189	(+/-)-1-苄基-N5-(2-羟基环戊基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 单一非对映异构体, 相对立体化学未知		370.3 (甲酸)	0.80
190	N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(3-苯基丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.1 (甲酸)	0.93
191	N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-苯乙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		340.1 (甲酸)	0.87
59b	N5-环丙基-N3-甲基-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		425.3 (甲酸)	0.42
192	(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((顺式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.2 (甲酸)	0.89

[2403]

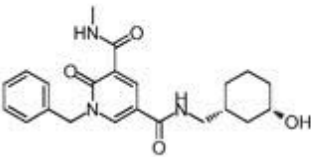
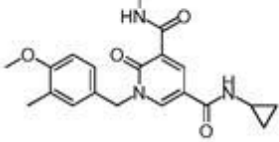
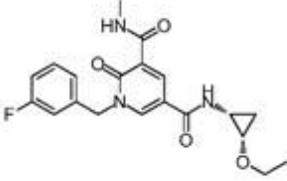
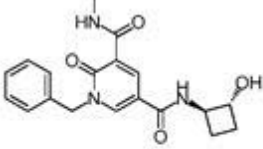
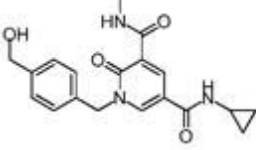
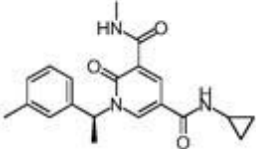
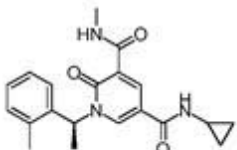
193	(+/-)-1-(2-氟苄基)-N5-((反式)-2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.2 (甲酸)	0.89
194	1-苄基-N5-((2-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		398.3 (甲酸)	0.92
195	N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		381.2 (甲酸)	0.42
196	(+/-)-1-苄基-N5-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.83
197	(+/-)-1-苄基-N5-(((顺式)-2-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.87
198	(+/-)-1-苄基-N5-(((反式)-3-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.78
199	(+/-)-1-苄基-N5-(((顺式)-3-羟基环戊基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.81

[2404]

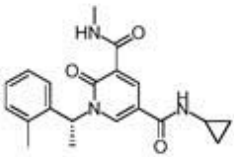
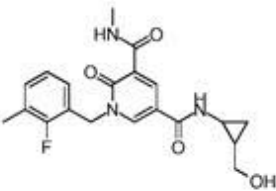
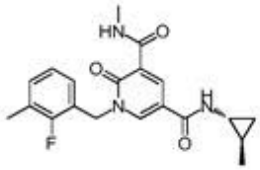
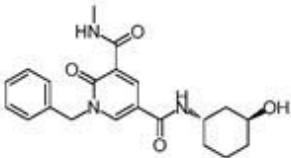
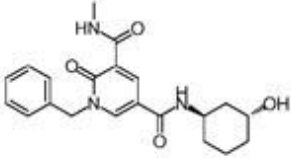
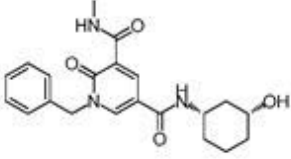
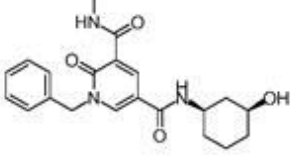
[2405]

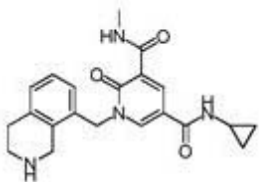
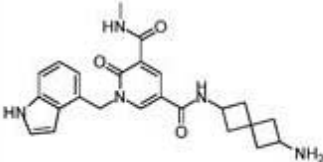
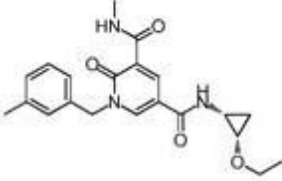
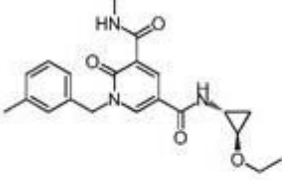
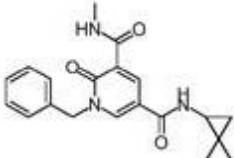
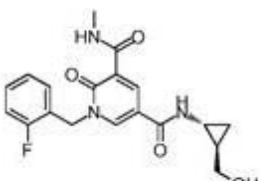
200	1-苄基-N5-(((反式)-4-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		398.4 (甲酸)	0.80
201	1-苄基-N5-(((顺式)-4-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		398.4 (甲酸)	0.82
202	4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯		384.1 (甲酸)	0.81
203	N5-环丙基-1-(3-((二甲基氨基)甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		383.3 (高 pH)	0.83
204	1-(2-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-甲氧基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.1 (甲酸)	0.83
205	(R)-N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-N3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		409.0 (甲酸)	0.58

[2406]

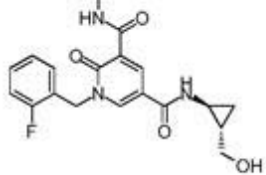
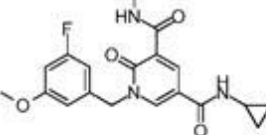
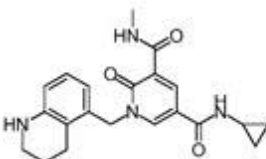
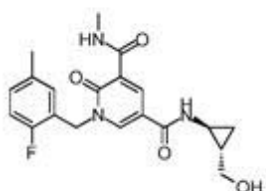
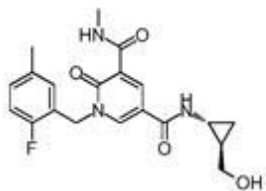
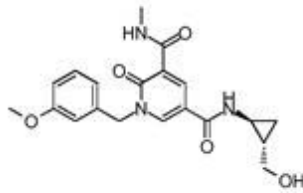
206	(+/-)-1-苄基-N5-(((1R,3S)-3-羟基环己基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		398.2 (甲酸)	0.82
207	N5-环丙基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.2 (甲酸)	0.92
208	(+/-)-N5-((顺式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		388.2 (甲酸)	0.88
209	1-苄基-N5-((1R,2R)-2-羟基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		356.1 (甲酸)	0.76
210	N5-环丙基-1-(4-(羟基甲基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		356.2 (甲酸)	0.64
211	(S*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.95
212	(S*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.94

[2407]

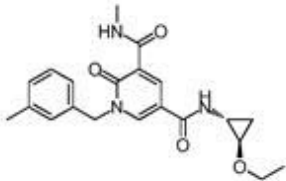
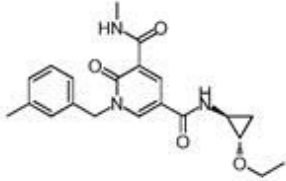
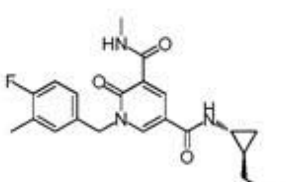
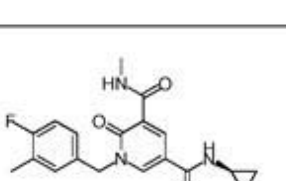
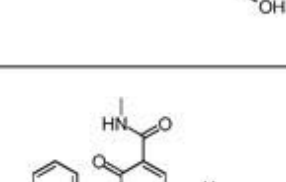
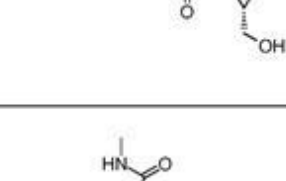
213	(R*)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-(1-(邻-甲基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.94
214	1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		388.0 (甲酸)	1.03
215	(+/-)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		371.9 (甲酸)	0.98
216	1-苄基-N5-((1S*,3S*)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.81
217	1-苄基-N5-((1R*,3R*)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.81
218	1-苄基-N5-((1S*,3R*)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.80
219	1-苄基-N5-((1R,3S)-3-羟基环己基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.80

220	N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		381.3 (甲酸)	0.44
221	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		433.9 (甲酸)	0.54
222	(+/-)-N5-((顺式)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.94
223	(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (甲酸)	0.96
224	1-苄基-N5-(2,2-二甲基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.96
225	1-(2-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.2 (甲酸)	0.74

[2408]

226	1-(2-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.2 (甲酸)	0.74
227	N5-环丙基-1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.2 (甲酸)	0.88
228	N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		381.2 (甲酸)	0.58
229	1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		388.2 (甲酸)	0.81
230	1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		388.2 (甲酸)	0.81
231	N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		386.2 (甲酸)	0.75

[2409]

232	N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.2 (甲酸)	0.96
233	N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.2 (甲酸)	0.96
234	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1R*,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		388.2 (甲酸)	0.83
235	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		388.2 (甲酸)	0.83
236	1-(3-氟苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.1 (甲酸)	0.75
237	1-(3-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.1 (甲酸)	0.74

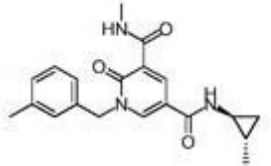
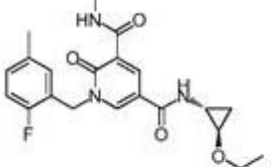
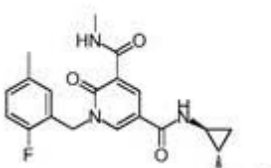
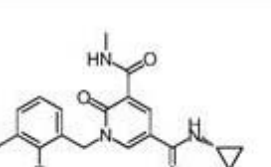
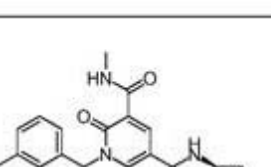
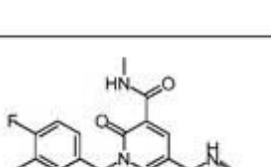
[2410]

[2411]

238	(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		402.2 (甲酸)	0.97
239	N5-环丙基-1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		374.1 (甲酸)	0.85
240	1-((1H-吡咯-3-基)甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		365.2 (甲酸)	0.83
241	1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.1 (甲酸)	0.92
242	1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.2 (甲酸)	0.92
243	(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-甲氧基环丁基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.1 (甲酸)	0.76
244	N5-环丙基-1-(2-羟基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		342.2 (甲酸)	0.76

[2412]

245	N5-环丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		380.3 (甲酸)	0.75
246	N5-环丙基-1-(3-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.1 (甲酸)	0.92
247	(+/-)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基环丙基)-1-(3-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		439.2 (甲酸)	0.48
248	(R*)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.1 (甲酸)	0.96
249	(S*)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.1 (甲酸)	0.96
250	(+/-)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1-((4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.2 (甲酸)	0.46
251	N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.98

252	N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.98
253	N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		402.2 (甲酸)	0.96
254	N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		402.2 (甲酸)	0.96
255	N5-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		402.2 (甲酸)	0.97
256	N5-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		402.2 (甲酸)	0.97
257	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		372.2 (甲酸)	1.00

[2413]

[2414]

258	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		372.2 (甲酸)	1.00
259	N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.2 (甲酸)	0.97
260	N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		354.3 (甲酸)	0.96
261	N5-环丙基-1-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.2 (甲酸)	0.89
262	(+/-)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		416.2 (甲酸)	0.62
263	1-(苯并呋喃-3-基甲基)-N5-环丙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		366.1 (甲酸)	0.91
264	(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		430.3 (甲酸)	0.74

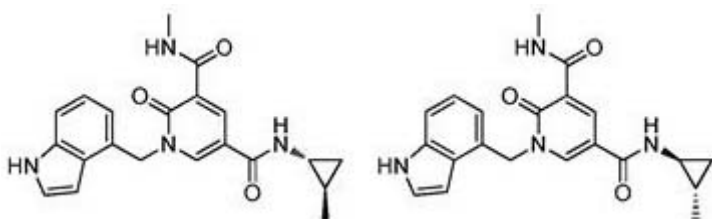
[2415]

265	(R*)-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.2 (甲酸)	0.71
266	(S*)-N5-环丙基-1-(3-(1-羟基乙基)苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.3 (甲酸)	0.71
267	N5-((反式)-2-(羟基甲基)环丙基)-N3-甲基-2-氧代-1-((S*)-1-(间-甲苯基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 在 cPr 立构中心处的反式-非对映异构体的 1:1 混合物		384.2 (甲酸)	0.85
268	N5-环丙基-1-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		368.2 (甲酸)	0.85

[2416] 实施例269: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1R*,2R*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2417] 实施例270: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S*,2S*)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2418]



[2419] 向在室温搅拌的1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.30 mmol)和HATU (174 mg, 0.46 mmol)于DMF (1.2 mL)中的溶液中加入(+/-)-(反式)-2-甲基环丙胺(43.3 mg, 0.61 mmol, 可商购得自,例如, Enamine)和DIPEA (106 μ L, 0.61 mmol)。将反应在室温搅拌3 h。将反应混合物倒在水(30 mL)上并用乙酸乙酯(4 x 30 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物,为黄色固体(223 mg)。将固体在二氯甲烷/甲醇中加载到10 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从0 - 50 % (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱)纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到纯化的产物(48 mg)。注意到产物已经在

二氧化硅上沉淀出来并将柱用50 %乙醇于乙酸乙酯中的溶液冲洗。合并回收的级分并在真空中蒸发以得到另外的不纯的产物,为黄色固体(91 mg)。将样品溶解于1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中并通过MDAP (甲酸)纯化。将所需的级分与先前批次的产物的残余物合并并在真空中蒸发以得到(+/-)-1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(98 mg, 0.26 mmol, 85 %收率)。

[2420] 在加热下将外消旋体(98 mg)溶解于EtOH (~8-10 mL)中。注射: 通过Rheodyne阀将0.7 mL手动注射到柱(15% iPrOH/庚烷, 流速= 42.5 mL/min (压强: 94巴), 检测: 在280 nm处的UV二极管阵列(带宽140 nm, 参照400 nm, 带宽100 nm), 柱Chiralpak AD-H (250 x 30 mm, 5 μm))上。合并来自18-20.5 min的级分并标记为峰1。合并来自22-26 min的级分并标记为峰2。将合并的级分在真空中浓缩, 然后溶解于EtOH中并转移至称重的烧瓶, 将其在氮气流下吹扫至干。

[2421] 收集相应于峰1的级分以得到实施例269 (34 mg, 0.09 mmol, 30 %收率), 为白色固体。

[2422] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.86 min, [MH]⁺ 379.2。

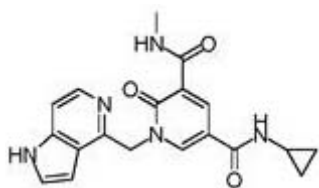
[2423] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.25 (br. s., 1 H) 9.40 - 9.49 (m, 1 H) 8.77 - 8.82 (m, 1 H) 8.56 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=3.9 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.06 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 6.50 (t, J=2.0 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 2.84 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 1.02 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.84 - 0.93 (m, 1 H) 0.70 (dt, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H) 0.40 - 0.48 (m, 1 H)

[2424] 收集相应于峰2的级分以得到实施例270 (37 mg, 0.10 mmol, 32 %收率), 为白色固体。

[2425] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.86 min, [MH]⁺ 379.2。

[2426] 实施例271: 1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2427]



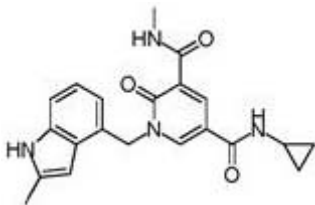
[2428] 向N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(55 mg, 0.23 mmol)于乙腈(2.3 mL)中的混悬液中加入三苯基膦(184 mg, 0.70 mmol)、三乙基胺(0.068 mL, 0.49 mmol)和DIAD (0.136 mL, 0.701 mmol)。将反应在氮气下在室温搅拌5 h。加入另外部分的三苯基膦(184 mg, 0.70 mmol)和DIAD (0.136 mL, 0.70 mmol)。21 h后, 将反应混合物倒在饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物(727 mg)。将残余物于甲醇中干燥地加载到50 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法(从18-88%(80:20 DCM:2M氨的甲醇溶液)/DCM洗脱)纯化。获得了差的分离并将所有含有产物的级分再次合并并在真空中蒸发以得到透明的玻璃状物(41 mg)。将样品溶解于1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N⁵-环丙基-

N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (3.2 mg, 8.32 μ mol, 4 %收率), 为白色固体。

[2429] LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.66 min, [MH]⁺ = 366.4。

[2430] 实施例272: N⁵-环丙基-N³-甲基-1-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2431]

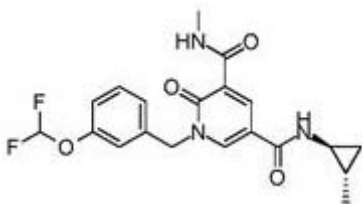


[2432] 向在氮气下在室温搅拌的N⁵-环丙基-N³-甲基-1-((2-甲基-1-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (75 mg, 0.14 mmol) 于甲醇 (469 μ L) 和THF (939 μ L) 中的溶液中一次性加入固体碳酸铯 (144 mg, 0.44 mmol)。将反应混合物在定时器上加热至70℃保持8 h, 然后冷却至室温。将混合物静置10 h, 然后继续加热另外6 h。加入另一部分的碳酸铯 (92 mg, 0.28 mmol) 并将混合物加热另外18 h。然后将反应混合物在真空中浓缩并在水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 之间分配。分离各层并将水层用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (10 mL) 洗涤, 通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物, 为黄色固体 (45 mg)。将样品在二氯甲烷中加载到10 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法 (从13-63% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱) 纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到所需的产物N⁵-环丙基-N³-甲基-1-((2-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (38 mg, 0.10 mmol, 68 %收率), 为白色固体。

[2433] LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.84 min, [MH]⁺ = 379.2。

[2434] 实施例273: 1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

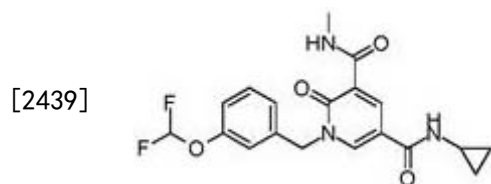
[2435]



[2436] 将N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (55 mg, 0.22 mmol)、1-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)苯 (62.8 mg, 0.27 mmol)、碳酸钾 (69 mg, 0.50 mmol) 和DMF (2 mL) 在90℃搅拌。1.5 h后, 将混悬液在EtOAc (10 mL) 和LiCl溶液 (10 mL) 之间分配, 用EtOAc (2 x 10 mL) 萃取, 用盐水洗涤, 经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物 (150 mg), 为无色油。将其通过SiO₂上的色谱法 (Biotage SNAP 25 g柱, 用10-65% (25%EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱) 纯化。将所需的级分浓缩以得到1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (39 mg, 0.087 mmol, 39.2 %收率), 为无色油。将其通过MDAP (甲酸) 进一步纯化。浓缩适当的级分以得到1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (39 mg, 0.09 mmol, 39 %收率), 为白色固体。

[2437] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, $[MH]^+ = 406.2$ 。

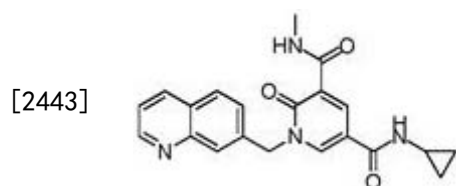
[2438] 实施例274: N⁵-环丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2440] 将N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (99 mg, 0.42 mmol)、1-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)苯 (120 mg, 0.51 mmol)、碳酸钾 (110 mg, 0.80 mmol) 和DMF (4 mL) 在90℃搅拌。1 h后,将混悬液在EtOAc (10 mL) 和LiCl溶液 (10 mL) 之间分配,用EtOAc (2 x 10 mL) 萃取,用盐水洗涤,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物 (200 mg),为奶油色固体。将其通过SiO₂上的色谱法 (Biotage SNAP 25 g柱,用10-65%(25% EtOH于EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱) 纯化。将所需的级分浓缩以得到50 mg,为白色固体。将其通过MDAP (甲酸) 进一步纯化。浓缩适当的级分以得到N⁵-环丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (37 mg, 0.09 mmol, 20 %收率),为无色油。

[2441] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+ = 392.2$ 。

[2442] 实施例275: N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(喹啉-7-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

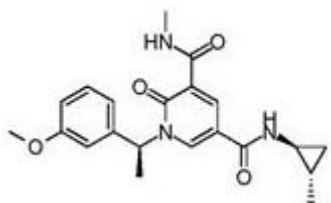


[2444] 向在氮气下在室温的N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (40 mg, 0.17 mmol) 和碳酸钾 (94 mg, 0.68 mmol) 于DMF (850 μL) 中的搅拌的溶液中加入作为于DMF (850 μL) 中的溶液的7-(溴甲基)喹啉 (110 mg, 0.25 mmol)。将反应在室温搅拌18 h。然后将反应混合物倒在饱和氯化锂水溶液 (30 mL) 上并用乙酸乙酯 (3 x 15 mL) 萃取。将有机物浓缩以得到粗产物,为橙色油 (64 mg)。将样品在二氯甲烷/甲醇中加载到10 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法 (从10 - 50%2M氨的甲醇溶液/DCM洗脱) 纯化以得到黄色固体 (25 mg)。将样品溶解于1:1 MeOH:DMSO (1 mL) 中并通过MDAP (高pH) 纯化。将相关的级分在真空中蒸发以得到所需的产物N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(喹啉-7-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (14 mg, 0.04 mmol, 22 %收率),为白色固体。

[2445] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.78 min, $[MH]^+ = 377.4$ 。

[2446] 实施例276: 1-((S*)-1-(3-甲氧基苄基)乙基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2447]



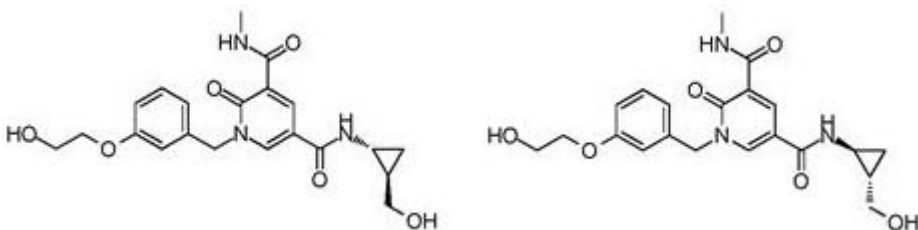
[2448] 向在室温搅拌的 (S*) - 1 - (1 - (3 - 甲氧基苯基) 乙基) - 5 - (甲基氨基甲酰基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢吡啶 - 3 - 甲酸 (116 mg, 0.21 mmol) 和 HATU (155 mg, 0.41 mmol) 于 DMF (2.1 mL) 中的溶液中加入 DIPEA (74 μ L, 0.424 mmol) 和 (1S,2S) - 2 - 甲基环丙胺盐酸盐 (27 mg, 0.25 mmol) 并将反应搅拌 2 h。加入另一部分的 (1S,2S) - 2 - 甲基环丙胺盐酸盐 (8 mg, 0.07 mmol)。21 h 后, 将反应混合物倒在饱和 LiCl 水溶液上并用乙酸乙酯 (1 x 15 mL, 然后 2 x 10 mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (10 mL) 洗涤, 通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发以得到粗产物, 为黄色油 (176 mg)。将该油在二氯甲烷中加载到 10 g SNAP 柱上并通过 Biotage SP4 快速色谱法 (从 8-38% (3:1 乙酸乙酯: 乙醇) / 环己烷洗脱) 纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到透明的胶 (86 mg)。将样品溶解于 1:1 MeOH:DMSO (1 mL) 中并通过 MDAP (甲酸) 纯化。将溶剂在氮气流下干燥并将残余物用乙醚进行声处理并在真空中蒸发以得到 1 - ((S*) - 1 - (3 - 甲氧基苯基) 乙基) - N³ - 甲基 - N⁵ - ((1S,2S) - 2 - 甲基环丙基) - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3,5 - 二甲酰胺 (60 mg, 0.15 mmol, 71 % 收率), 为白色固体。

[2449] LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.97 min, [MH]⁺ = 384.2。

[2450] 实施例 277: 1 - (3 - (2 - 羟基乙氧基) 苄基) - N⁵ - ((1R*,2R*) - 2 - (羟基甲基) 环丙基) - N³ - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3,5 - 二甲酰胺

[2451] 实施例 278 1 - (3 - (2 - 羟基乙氧基) 苄基) - N⁵ - ((1S*,2S*) - 2 - (羟基甲基) 环丙基) - N³ - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3,5 - 二甲酰胺

[2452]



[2453] 提交 (+/-) - 1 - (3 - (2 - 羟基乙氧基) 苄基) - N⁵ - ((反式) - 2 - (羟基甲基) 环丙基) - N³ - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3,5 - 二甲酰胺 (50 mg) 用于手性分离。将外消旋体 (50 mg) 溶解于 EtOH (1 mL) 中。注射: 将 1 mL 溶液注射到柱 (80% EtOH (+ 0.2% 异丙基胺) / 庚烷 (+ 0.2% 异丙基胺), 流速 = 20 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100, 柱 30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H (5 μ m), 批号 ADH12143-01) 上。注射的总数 = 1。合并来自 18-23 min 的级分并标记为峰 1。合并来自 36-55 min 的级分并标记为峰 2。在真空中浓缩合并的级分并且然后转移至称重的烧瓶中。从 DCM 和庚烷回收最终的化合物以获得固体。

[2454] 收集相应于峰 1 的级分以得到 - 实施例 277 - 1 - (3 - (2 - 羟基乙氧基) 苄基) - N⁵ - ((1R*,2R*) - 2 - (羟基甲基) 环丙基) - N³ - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3,5 - 二甲酰胺 (18 mg, 36%), 为黄色固体。

[2455] LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.62 min, [MH]⁺ = 416。

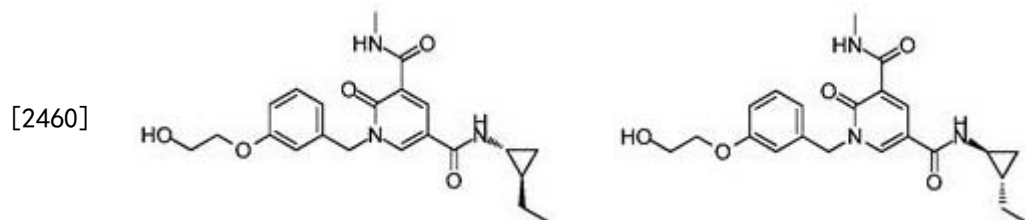
[2456] 收集相应于峰 2 的级分以得到 - 实施例 278 - 1 - (3 - (2 - 羟基乙氧基) 苄基) - N⁵ -

((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (18 mg, 36%), 为黄色固体。

[2457] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.62 min, [MH]⁺ = 416。

[2458] 实施例279: N⁵-((1R*,2R*)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2459] 实施例280: N⁵-((1S*,2S*)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-



[2461] 提交(+/-)-N⁵-(-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (102 mg) 用于手性分离。在加热下将外消旋体 (102 mg) 溶解于EtOH (~10 mL) 中。注射: 通过Rheodyne阀将0.5 mL手动注射到柱 (80% iPrOH/庚烷, 流速= 40 mL/min, 检测: 在280 nm处的UV二极管阵列(带宽1 40 nm, 参照400 nm带宽100 nm), 柱30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H (5 μm)) 上。合并来自16.5-18 min的级分并标记为峰1。合并来自20.5-22.5 min的级分并标记为峰2。将合并的级分在真空中浓缩并且然后溶解于EtOH (3 x 4 mL) 中并转移至称重的小瓶中。在氮气流下除去溶剂以得到两种产物。

[2462] 收集相应于峰1的级分以得到- 实施例279 - N⁵-((1R*,2R*)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (40 mg, 40%)。

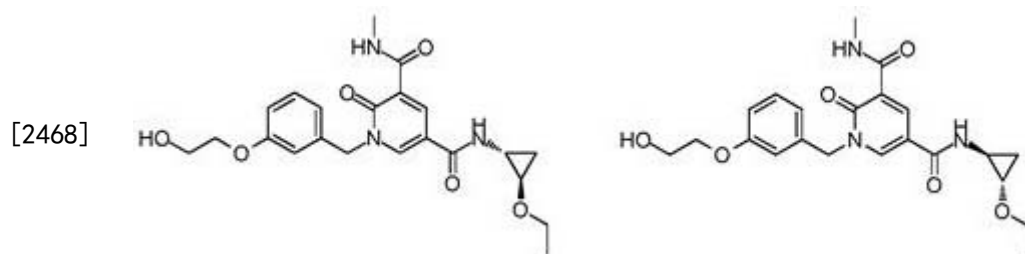
[2463] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]⁺ = 414。

[2464] 收集相应于峰2的级分以得到- 实施例280 - N⁵-((1S*,2S*)-2-乙基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (41mg, 41%)。

[2465] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]⁺ = 414。

[2466] 实施例281: N⁵-((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2467] 实施例282: N⁵-((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺-



[2469] 提交(+/-)-N⁵-((反式)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (126 mg) 用于手性分离。在加热下将外消旋体 (126 mg) 溶解于EtOH (~10 mL) 中。注射: 通过Rheodyne阀将0.6 mL手动注射到柱 (80% iPrOH/庚烷, 流速= 42.5 mL/min, 检测: 在280 nm处的UV二极管阵列(带宽1 40 nm, 参照400 nm

带宽100 nm),柱30 mm x 25 cm Chiralpak AD-H (5 μ m))上。合并来自23-26 min的级分并标记为峰1。合并来自29-33 min的级分并标记为峰2。将合并的级分在真空中浓缩并且然后溶解于EtOH (3 x 4 mL)中并转移至称重的小瓶中。在氮气流下除去溶剂以得到两种产物。

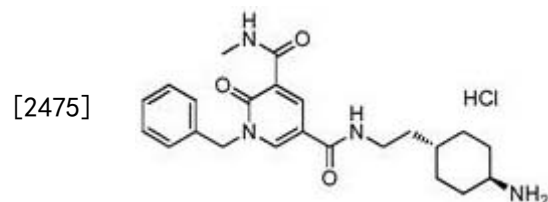
[2470] 收集相应于峰1的级分以得到- 实施例281 - N^5 -((1R*,2R*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(44 mg, 29%)。

[2471] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, $[MH]^+ = 430$ 。

[2472] 收集相应于峰2的级分以得到- 实施例282 - N^5 -((1S*,2S*)-2-乙氧基环丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(47 mg, 32%)。

[2473] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, $[MH]^+ = 430$ 。

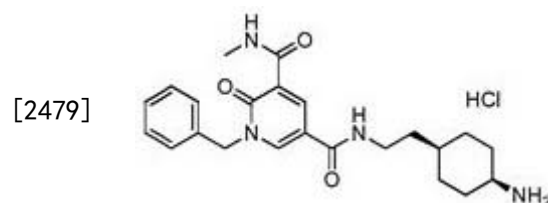
[2474] 实施例283: N^5 -(2-((反式)-4-氨基环己基)乙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐



[2476] 向((反式)-4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(75.5 mg, 0.15 mmol)于1,4-二噁烷(1 mL)中的混悬液中加入氯化氢(4M于1,4-二噁烷中的溶液, 1.5 mL, 6.00 mmol)并将反应混合物在室温搅拌3.5 h。将反应混合物在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到白色固体; N^5 -(2-((反式)-4-氨基环己基)乙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐(64.6 mg, 0.15 mmol, 98 %收率)。

[2477] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.57 min, $m/z = 411([MH]^+)$ 。

[2478] 实施例284: N^5 -(2-((顺式)-4-氨基环己基)乙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐

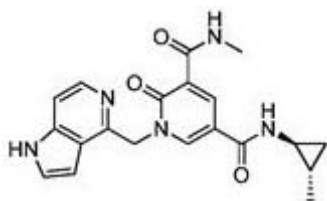


[2480] 向((顺式)-4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(70 mg, 0.14 mmol)于1,4-二噁烷(1 mL)中的混悬液中加入氯化氢(4M于1,4-二噁烷中的溶液, 1.5 mL, 6.00 mmol)并将反应混合物在室温搅拌3.5 h。将反应混合物在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到 N^5 -(2-((顺式)-4-氨基环己基)乙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐(66.4 mg, 0.15 mmol, 108 %收率)(含有大约0.5 eq. 1,4-二噁烷)。

[2481] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.62 min, $m/z = 411([MH]^+)$ 。

[2482] 实施例285: 1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2483]



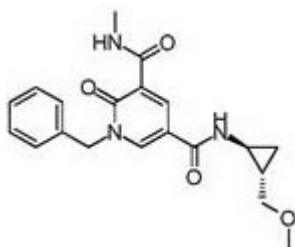
[2484] 将N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(36.5 mg, 0.07 mmol)和氢氧化钾(8.9 mg, 0.16 mmol)于甲醇(1 mL)和水(0.25 mL)中的溶液在氮气下在50℃搅拌2 h。在真空中蒸发挥发物并将残余物悬浮于水(3 mL)和二氯甲烷(3 mL)中并分离各层。将水层用另外的二氯甲烷(3 x 3 mL)萃取。将水层用另外的水(大约10 mL)稀释并用乙酸乙酯(3 x 5 mL)再萃取。向水层中加入盐水(大约2 mL)并将其用乙酸乙酯(2 x 5 mL)和二氯甲烷(2 x 5 mL)再萃取。合并所有有机相并通过安装了疏水玻璃料的柱过滤。将滤液在真空中蒸发以得到白色固体;1-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(18.7 mg, 0.05 mmol, 72 %收率)。

[2485] LCMS (2 min 高pH) Rt = 0.74 min, m/z = 380([MH]⁺)。

[2486] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.63 (br. s., 1 H) 9.32 (q, J=4.6 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.2 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.31 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 5.65 (s, 2 H) 2.77 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.49 - 2.57 (obs, 1 H) 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.87 - 0.98 (m, 1 H) 0.74 (dt, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H) 0.48 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1 H)。

[2487] 实施例286: (±)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2488]



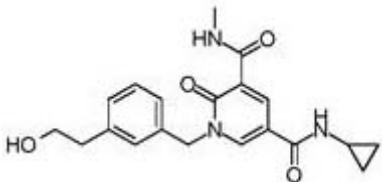
[2489] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(189 mg, 0.41 mmol)、(±)-(反式)-2-(甲氧基甲基)环丙胺盐酸盐(147 mg, 0.27 mmol)、DMAP (8 mg, 0.07 mmol)、三乙基胺(0.11 mL, 0.79 mmol)和THF (2.5 mL)在N₂下在45℃搅拌。搅拌1 h后,加入1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(187 mg, 0.40 mmol)并将反应搅拌2 h。将混悬液在EtOAc (10 mL)和碳酸氢钠溶液(10 mL)之间分配,用EtOAc (2 x 10 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到粗产物(560 mg),为黄色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g,用0-100% (25%乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到白色固体。将其通过MDAP (TFA)纯化。浓缩适当的级分以得到(±)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-(甲氧基甲

基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(54 mg, 0.13 mmol, 49 %收率),为无色油。

[2490] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, [MH]⁺ = 370.2。

[2491] 实施例287: N⁵-环丙基-1-(3-(2-羟基乙基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2492]

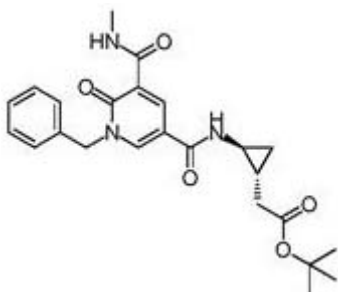


[2493] 将2-(3-(溴甲基)苄基)乙醇(247 mg, 1.15 mmol)加入至N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(270 mg, 1.15 mmol)和碳酸钾(317 mg, 2.30 mmol)于THF (15 mL)中的溶液中。使反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物加热至50℃并使其在N₂下搅拌过夜。然后将反应混合物在真空中浓缩并在DCM和水之间分离。将有机溶液在真空中浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 25 g二氧化硅柱并用0-10%EtOH/EtOAc的梯度洗脱)纯化以在真空中浓缩后得到-N⁵-环丙基-1-(3-(2-羟基乙基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(310 mg, 0.08 mmol, 23%收率),为白色固体。

[2494] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.69 min, [MH]⁺ = 370。

[2495] 实施例288: (+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丙基)乙酸叔丁酯

[2496]



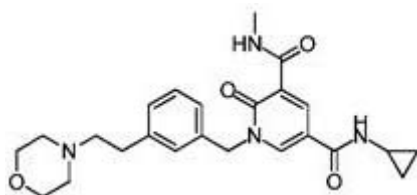
[2497] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(1033 mg, 2.219 mmol)和三乙基胺(0.619 mL, 4.44 mmol)于THF (15 mL)中的混合物用(+/-)-2-((反式)-2-氨基环丙基)乙酸叔丁酯(380 mg, 2.22 mmol)和DMAP (27.1 mg, 0.22 mmol)处理并将所得混合物在50℃搅拌。2 h后,将混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃溶液之间分配并分离各层。将水相用EtOAc萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。在25 g二氧化硅柱上通过Biotage SP4快速色谱法(用50%GLOBAL梯度(AcOEt于己烷中的溶液)洗脱)纯化残余物并浓缩合适的级分,得到仍不纯的产物。通过MDAP(甲酸)纯化53 mg以得到5-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)戊酸叔丁酯(1 mg, 2.27 μmol, 0.1 %收率)。将剩余的不纯的产物(243 mg)溶解于DMSO (3 mL)中并通过制备型HPLC使用以下条件纯化:

[2498] 制备型HPLC方法:

[2499] 注射: 3 mL

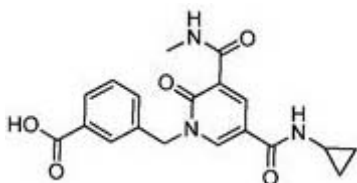
- [2500] 柱: CSH C18柱: 150 x 30 mm, 5 μ m
- [2501] 流动相: B: 乙腈; A: 用氨溶液调节至pH 10的10 mM碳酸氢铵于水中的溶液,
- [2502] 时间(min) /%A: 0/80, 3/80, 3.5/69, 25/58, 32/58, 35/1, 41/1
- [2503] 温度: 室温, 流速: 40 mL/min。
- [2504] UV/MS检测
- [2505] UV检测: 从210 nm到350 nm的波长的累加信号。
- [2506] MS: Waters QDA
- [2507] 电离模式: 正性电喷雾
- [2508] 扫描范围: 120至800 AMU
- [2509] 扫描时间: 0.5 s
- [2510] 扫描间延迟: 0.1 s。
- [2511] 合并各级分并使用Biotage V10蒸发器干燥以得到(+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丙基)乙酸叔丁酯(143 mg, 0.33 mmol, 15%), 为白色固体。
- [2512] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.06$ min, $[MH]^+ = 440.3$ 。
- [2513] 实施例289: N⁵-环丙基-N³-甲基-1-(3-(2-吗啉代乙基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2514]



- [2515] 将N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.27 mmol)、吗啉(0.047 mL, 0.54 mmol)和三乙基胺(0.152 mL, 1.09 mmol)于DCM (3 mL)中的混合物在室温搅拌45 min。加入三乙酰氧基硼氢化钠(231 mg, 1.09 mmol)并将反应在室温搅拌24 h。然后将反应混合物静置9天。加入饱和NaHCO₃ (水溶液, 40 mL)并将混合物在室温搅拌15 min。将有机相分离。将水相用DCM萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料并在真空中浓缩。然后将所得化合物通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分合并并蒸发以得到N⁵-环丙基-N³-甲基-1-(3-(2-吗啉代乙基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(30 mg, 0.07 mmol, 25%收率)。
- [2516] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.44$ min, $[MH]^+ = 439$ 。
- [2517] 实施例290: 3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸

[2518]

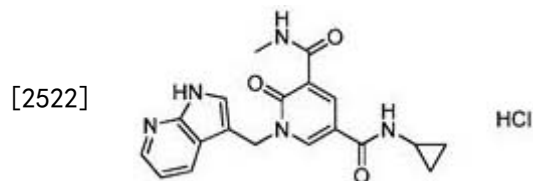


- [2519] 将3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(62 mg, 0.16 mmol)和氢氧化锂(9.4 mg, 0.39 mmol)于四氢呋喃(1.5

mL) 和水 (0.25 mL) 中的溶液在氮气下在室温搅拌 75 h。加入另外的四氢呋喃 (1.5 mL) 和水 (0.5 mL) (因为溶剂已经蒸发) 并继续搅拌 2 h。然后将其静置 16 h, 然后搅拌另外 5 h。将反应混合物用水/乙腈 (5:1) 稀释至 2 mL 的总体积并通过 MDAP (2 x 1 mL 注射, 甲酸) 纯化。将来自两次注射的所需的级分在氮气流下蒸发, 将残余物悬浮于乙腈 (约 2 x 5 mL) 中, 合并, 在氮气流下蒸发并在真空中干燥以得到白色固体; 3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸 (40.8 mg, 0.11 mmol, 68 % 收率)。

[2520] LCMS (2 min 甲酸) Rt = 0.69 min, m/z = 370 ([MH]⁺)。

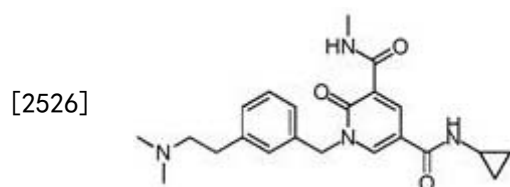
[2521] 实施例 291: 1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐



[2523] 向 3-((5-(环丙基氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (44 mg, 0.10 mmol) 于 1,4-二噁烷 (0.75 mL) 中的混悬液中加入氯化氢 (4M 于 1,4-二噁烷中的溶液, 0.75 mL, 3.00 mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 16.75 h。使用二氯甲烷/甲醇的 1:1 混合物 (4 mL) 将反应混合物转移至配衡的小瓶中, 在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到棕色固体; 1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐 (38.5 mg, 0.10 mmol, 101 % 收率)。

[2524] LCMS (2 min 甲酸) Rt = 0.57 min, m/z = 366 ([MH]⁺)。

[2525] 实施例 292: N⁵-环丙基-1-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

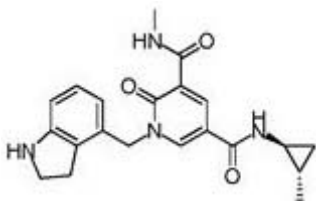


[2527] 将 N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (81 mg, 0.22 mmol)、二甲基胺盐酸盐 (19.78 mg, 0.24 mmol) 和三乙基胺 (0.154 mL, 1.10 mmol) 于 DCM (3 mL) 中的混合物在室温搅拌 45 min。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (187 mg, 0.882 mmol) 并将反应在室温搅拌过夜。加入饱和 NaHCO₃ (水溶液, 40 mL) 并将混合物在室温搅拌 15 min。将有机相分离。将水相用 DCM 萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料并在真空中浓缩。然后将所得化合物通过 MDAP (高 pH) 纯化。将合适的级分合并并蒸发以得到粗产物。将该粗产物通过 Biotage Isolera 快速色谱法 (使用 SNAP 10 g 二氧化硅柱并用 0-40% EtOAc/环己烷的梯度洗脱) 纯化以在真空中浓缩后得到 N⁵-环丙基-1-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (10 mg, 0.03 mmol, 11% 收率), 为白色固体。

[2528] LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.45 min, [MH]⁺ = 397。

[2529] 实施例293: 1-(吡啶-4-基甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2530]

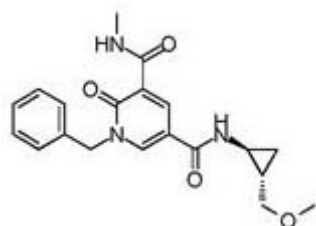


[2531] 将N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (300 mg, 1.204 mmol)、吡啶-4-基甲醇 (269 mg, 1.81 mmol) 和2-(三丁基亚正膦基)乙腈 (0.995 mL, 3.79 mmol) 在甲苯 (12.0 mL) 中合并并将反应混合物在5mL微波小瓶在120℃加热30 min。将反应混合物在真空中蒸发,加载到甲醇中并通过SPE (使用磺酸 (SCX) 10 g柱并用以下顺序的溶剂洗脱: 甲醇、2M氨/甲醇) 纯化。将合适的级分合并并在真空中蒸发以得到粗产物 (711 mg), 为橙色/棕色胶。将残余物在二氯甲烷/甲醇中加载到50 g SNAP柱上并通过Biotage SP4快速色谱法 (从15-75% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/环己烷洗脱) 纯化。合并相关的级分并在真空中蒸发以得到1-(吡啶-4-基甲基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (284 mg, 0.64 mmol, 53 %收率), 为黄色固体。

[2532] LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.85 min, [MH]⁺ = 381.3。

[2533] 实施例294: 1-苄基-N⁵-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2534]

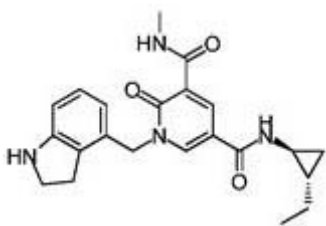


[2535] 将三乙胺 (0.228 mL, 1.64 mmol) 加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯 (381 mg, 0.82 mmol)、(1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙胺, HCl盐 (106 mg, 0.55 mmol) 和DMAP (16.66 mg, 0.14 mmol) 于THF (8 mL) 中的混悬液中。将反应混合物在氮气下加热至45℃过夜。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配并将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 萃取。将有机层通过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将所得油溶解于DCM中并通过快速色谱法 (使用25 g Biotage SNAP柱和如下梯度: 0-100%乙酸乙酯/环己烷, 随后是0-20%甲醇/乙酸乙酯) 纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂。使产物在真空中干燥过夜以得到1-苄基-N⁵-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (90 mg, 0.24 mmol, 45 %收率), 为淡橙色固体。

[2536] LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]⁺ = 370.5。

[2537] 实施例295: (+/-)-N⁵-((反式)-2-乙基环丙基)-1-(吡啶-4-基甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2538]

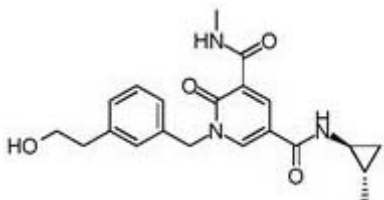


[2539] 将(+/-)-4-((5-(((反式)-2-乙基环丙基)氨基甲酰基)-3-(甲基氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(54 mg, 0.11 mmol)溶解于HCl (5-6M于IPA中的溶液, 2 mL, 11.00 mmol)中并使其在室温搅拌3天。将反应混合物在真空中浓缩,溶解于MeOH中并加载到预处理的SCX柱(1 g)中。然后使MeOH和随后氨的甲醇溶液通过该柱。合并氨的甲醇溶液级分并在真空中浓缩以得到粗产物。将所得固体通过MDAP (高pH)纯化以在除去溶剂后得到- (+/-)-N⁵-((反式)-2-乙基环丙基)-1-(吡啶-4-基甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(7 mg, 0.02 mmol, 16%收率),为黄色固体。

[2540] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.61 min, [MH]⁺ = 395。

[2541] 实施例296: 1-(3-(2-羟基乙基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2542]

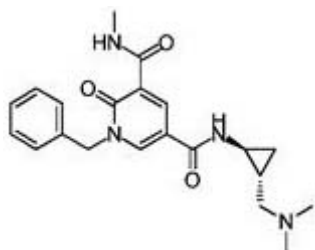


[2543] 将2-(3-(溴甲基)苯基)乙醇(173 mg, 0.80 mmol)加入至N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(200 mg, 0.80 mmol)和碳酸钾(222 mg, 1.61 mmol)于DMF (6 mL)中的混悬液中。使反应混合物在室温搅拌5 h。将反应混合物在真空中浓缩并在EtOAc和水之间分离。将有机溶液在真空中浓缩,加载于DCM中并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用用30-100%EtOAc/环己烷的梯度洗脱的SNAP 25 g二氧化硅色谱法)纯化。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到1-(3-(2-羟基乙基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(165 mg, 0.43 mmol, 54%收率),为白色固体。

[2544] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, [MH]⁺ = 384。

[2545] 实施例297: 1-苄基-N⁵-((1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2546]

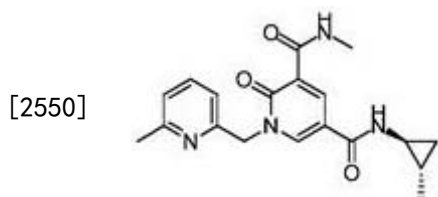


[2547] 将(1R,2S)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙胺, 盐酸盐(95 mg, 0.22 mmol, 35%w/w)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(113 mg, 0.24 mmol)、三乙基胺(0.092 mL, 0.66 mmol)和DMAP (6.74 mg, 0.06 mmol)

于THF (5 mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气下加热至45℃过夜。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配并用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。将有机层通过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将所得油溶解于DCM中并通过快速色谱法(使用50 g Biotage SNAP 二氧化硅柱并用0-100%(25%乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/环己烷的梯度洗脱以除去主要的起始原料杂质,随后用0-100%(20%氨的甲醇溶液于DCM中的溶液)/环己烷的梯度洗脱)纯化。浓缩含有产物的级分并将油溶解于1:1 DMSO:甲醇中并通过MDAP (甲酸)纯化。浓缩含有产物的级分并使产物在氮气流下干燥过夜以得到1-苄基-N⁵-((1S,2R)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(2.2 mg, 5.75 μmol, 3 %收率),为黄色固体。

[2548] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.52 min, [MH]⁺ = 383.5。

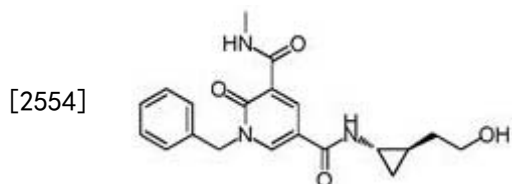
[2549] 实施例298: N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2551] 将于密封的小瓶中的N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42.8 mg, 0.17 mmol)、(6-甲基吡啶-2-基)甲醇(26.9 mg, 0.22 mmol)可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.090 mL, 0.34 mmol;可商购得自,例如,TCI)于甲苯(1 mL)中的混合物在微波反应器中在100℃加热0.5 h。将挥发物在氮气流下从混合物中蒸发并将残余物再溶解于3:1 甲醇/DMSO (2 mL)中并通过MDAP (2 x 1 mL 注射,甲酸)纯化。合并来自两次注射的所需的级分,蒸发并在真空中干燥以得到深棕色油状残余物。将残余物再溶解于3:1 甲醇/DMSO (1 mL)中并通过MDAP(1 x 1 mL 注射,甲酸)进一步纯化。将所需的级分合并,蒸发并在真空中干燥以得到淡黄色玻璃状物;N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42.2 mg, 0.12 mmol, 69 %收率)。

[2552] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.63 min, m/z = 355([MH]⁺)。

[2553] 实施例299: (+/-)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



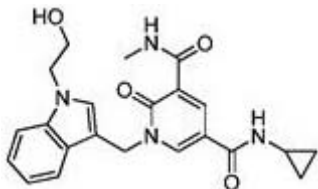
[2555] 将(+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丙基)乙酸(100 mg, 0.26 mmol)悬浮于THF (5 mL)中并加入Et₃N (0.073 mL, 0.52 mmol),然后将混合物搅拌10 min并加入氯甲酸异丁酯(0.041 mL, 0.31 mmol)。将混合物搅拌1 h,然后在冰浴中冷却并一次性加入NaBH₄ (19.74 mg, 0.52 mmol)。将混合物搅拌1 h。加入另外的NaBH₄ (20 mg)并将混合物在0℃搅拌另外1 h。通过加入饱和

NH_4Cl (水溶液, 10 mL) 将混合物淬灭, 然后用EtOAc萃取。将有机层干燥并将粗产物溶解于DCM中并加载到10 g二氧化硅柱上, 并通过快速色谱法(用0-25%EtOH/EtOAc洗脱)纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发以得到(+/-)-1-苄基- N^5 -(2-((反式)-2-羟基乙基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(2.2 mg, 5.96 μmol , 2%收率)。

[2556] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.83$ min, $[\text{MH}]^+ = 370$ 。

[2557] 实施例300: N^5 -环丙基-1-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2558]

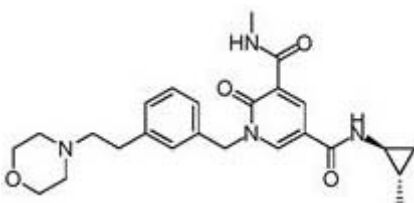


[2559] 向1-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)- N^5 -环丙基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(34 mg, 0.07 mmol)于四氢呋喃(1 mL)中的溶液中加入TBAF (1M于THF中的溶液, 0.13 mL, 0.13 mmol)并将反应混合物在室温搅拌1.5 h。将溶剂在氮气流下蒸发以得到绿色/棕色油, 将其溶解于二氯甲烷(2 mL)中, 加载到10 g SNAP二氧化硅柱上并通过快速色谱法(用0-10%乙醇于乙酸乙酯中的梯度洗脱)纯化。将所需的级分合并并在真空中浓缩, 然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(10 mL)中, 转移至配衡的小瓶中, 在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到奶油色固体; N^5 -环丙基-1-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(12.1 mg, 0.03 mmol, 46 %收率)。

[2560] LCMS (2 min 甲酸) $R_t = 0.79$ min, $m/z = 409$ ($[\text{MH}]^+$)。

[2561] 实施例301: N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-(3-(2-吗啉代乙基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2562]



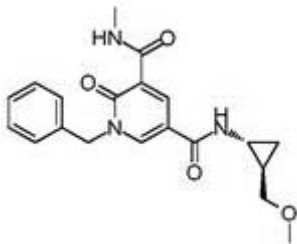
[2563] 将 N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(3-(2-氧代乙基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(150 mg, 0.39 mmol)、吗啉(0.069 mL, 0.79 mmol)和三乙基胺(0.219 mL, 1.57 mmol)于DCM (4 mL)中的混合物在室温搅拌45 min。加入三乙酰氧基硼氢化钠(333 mg, 1.57 mmol)并将反应在室温搅拌24 h。加入饱和 NaHCO_3 (水溶液, 40 mL)并将混合物在室温搅拌1 h。将有机相分离。将水相用DCM萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料并在真空中浓缩。然后将所得化合物通过MDAP (高pH) 纯化。将合适的级分合并并蒸发。将固体溶解于MeOH中并通过预制备的氨基丙基柱(1 g)。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到 N^3 -甲基- N^5 -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-(3-(2-吗啉代乙基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(31 mg, 0.07 mmol, 17%收率), 为白色固体。

[2564] LCMS (2 min 甲酸): $R_t = 0.51$ min, $[\text{MH}]^+ = 453$ 。

[2565] 实施例302: 1-苄基- N^5 -((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,

2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2566]

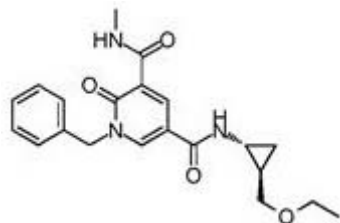


[2567] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯 (135 mg, 0.29 mmol)、(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐(76 mg, 0.28 mmol)、DMAP (3.54 mg, 0.03 mmol)、三乙基胺(0.121 mL, 0.87 mmol)和THF (3 mL)在N₂下在室温搅拌。搅拌过夜后将其浓缩以得到粗产物(320 mg)。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g,用0-50%(25%乙醇于乙酸乙酯中的溶液)/乙酸乙酯洗脱)纯化。将所需的级分浓缩以得到1-苄基-N⁵-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(39 mg, 0.10 mmol, 33 %收率),为无色油。

[2568] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, [MH]⁺ = 370.5。

[2569] 实施例303: 1-苄基-N⁵-((1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2570]

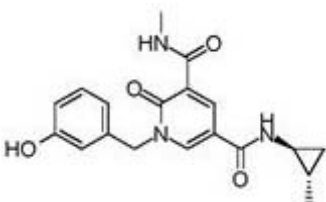


[2571] 将三乙基胺(0.116 mL, 0.83 mmol)加入至于THF (5 mL)中含有1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(214 mg, 0.46 mmol)、(1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙胺, HCl盐(160 mg, 0.42 mmol)和DMAP (12.73 mg, 0.10 mmol)的溶液中。将反应混合物在氮气下加热至45℃保持4 h。然后将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。将有机层通过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将所得油溶解于DCM中并通过快速色谱法(使用25 g Biotage SNAP二氧化硅柱并用0 - 100%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱)纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂。使产物在真空中干燥过夜以得到1-苄基-N⁵-((1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(31.3 mg, 0.08 mmol, 20 %收率),为淡黄色固体。

[2572] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, [MH]⁺ = 384.5。

[2573] 实施例304: 1-(3-羟基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

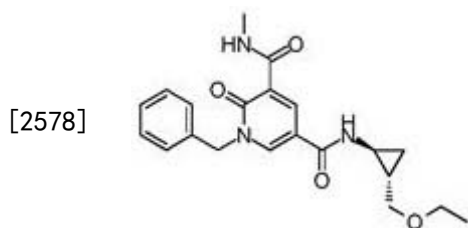
[2574]



[2575] 将1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(520 mg, 1.41 mmol)于DCM (6 mL)中的溶液在N₂下冷却至0℃并逐滴加入BBr₃ (2.82 mL, 2.82 mmol, 1M于DCM中的溶液)并在N₂下在室温搅拌6 h。将反应用MeOH淬灭并在真空中浓缩。将反应混合物溶解于MeOH中,加载到二氧化硅上并通过Biotage Isolera快速色谱法(使用SNAP 50 g二氧化硅柱并用20-100%EtOAc/环己烷的梯度洗脱)纯化以得到粗产物,将其通过MDAP (高pH)进一步纯化。将合适的级分合并并在真空中浓缩以得到1-(3-羟基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(75 mg, 0.21 mmol, 15%收率),为白色固体。

[2576] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, [MH]⁺ = 356。

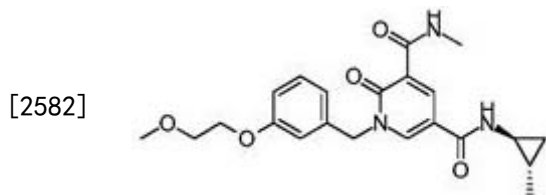
[2577] 实施例305: 1-苄基-N⁵-((1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2579] 将三乙基胺(0.020 mL, 0.146 mmol)加入至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(37.4 mg, 0.08 mmol)、(1R,2R)-2-(乙氧基甲基)环丙胺, 盐酸盐(21 mg, 0.07 mmol)和DMAP (2.2 mg, 0.02 mmol)的溶液中。将反应混合物在氮气下加热至45℃保持5 h。然后将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(15 mL)稀释并将有机层用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。将有机层通过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将所得油溶解于DCM中并通过快速色谱法(使用10 g Biotage SNAP 二氧化硅柱并用0-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱)纯化。使产物在真空中干燥4 h以得到1-苄基-N⁵-((1S,2S)-2-(乙氧基甲基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(1.8 mg, 4.69 μmol, 6 %收率),为淡黄色固体。

[2580] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, [MH]⁺ = 384.2。

[2581] 实施例306: 1-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



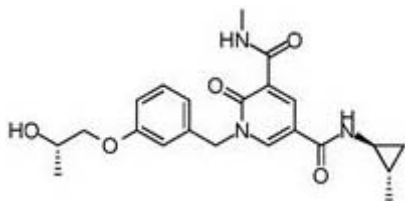
[2583] 将于密封的小瓶中的1-(3-羟基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(55.8 mg, 0.16 mmol)、2-甲氧基乙醇(0.025 mL, 0.31 mmol)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.082 mL, 0.31 mmol;可商购得自,例如,TCI)于甲苯(1.0 mL)中的混合物在微波反应器中在100℃加热30 min。将溶剂在氮气流下从反应混合物蒸发。将该棕色油状残余物再溶解于甲醇(2 mL)中并通过MDAP(2 x 1 mL 注射,甲酸)纯化。合并来自两次注射的所需的级分并在真空中蒸发以得到淡黄色粘性固体;1-(3-

(2-甲氧基乙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(62.2 mg, 0.15 mmol, 96 %收率)。

[2584] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.89 min, m/z = 414([MH]⁺)。

[2585] 实施例307: 1-(3-((S)-2-羟基丙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2586]

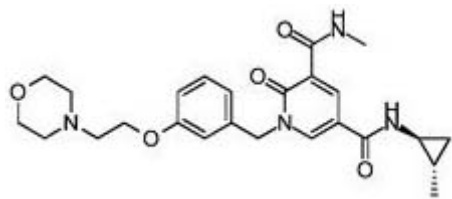


[2587] 向(S)-1-(3-(2-羟基丙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(102 mg, 0.28 mmol)于DMF (2 mL)中的溶液中加入HATU (161 mg, 0.43 mmol),随后加入(1S,2S)-2-甲基环丙胺, 盐酸盐(61 mg, 0.57 mmol)和DIPEA (0.247 mL, 1.415 mmol)。将所得反应混合物在N₂下在室温搅拌(形成黄色溶液)过夜。将反应混合物通过MDAP(甲酸)直接纯化。将含有所需的产物的级分在饱和NaHCO₃溶液和DCM之间分配。将有机层萃取(2 x 20 mL),干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩以得到1-(3-((S)-2-羟基丙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(71 mg, 0.16 mmol, 55 %收率),为白色固体。

[2588] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.82 min, [MH]⁺ = 414.3。

[2589] 实施例308: N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-(3-(2-吗啉代乙氧基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2590]

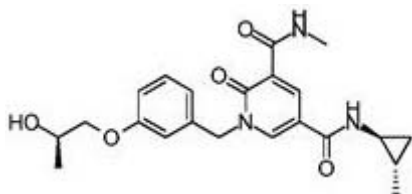


[2591] 将于密封的小瓶中的1-(3-羟基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(45.6 mg, 0.13 mmol)、2-吗啉代乙醇(31.0 μL, 0.26 mmol;可商购得自,例如,Acros)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(67.3 μL, 0.26 mmol;可商购得自,例如,TCI)于甲苯(1.0 mL)中的混合物在微波反应器中在100℃加热总共1 h。将混合物在氮气流下蒸发以除去溶剂并将残余物再溶解于甲醇(1 mL)中并通过MDAP (1 x 1 mL注射, 高pH)纯化。在氮气流下蒸发所需的级分的溶剂以得到奶油色固体; N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-(3-(2-吗啉代乙氧基)苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(41.6 mg, 0.09 mmol, 69 %收率)。

[2592] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.51 min, m/z = 469([MH]⁺)。

[2593] 实施例309: 1-(3-((R)-2-羟基丙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2594]

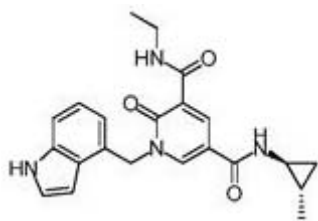


[2595] 将于密封的小瓶中的1-(3-羟基苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(43.6 mg, 0.12 mmol)、(R)-2-甲基环氧乙烷(43.0 μ L, 0.61 mmol;可商购得自,例如,Alfa Aesar)、三乙基胺(34.2 μ L, 0.25 mmol)和DMF (1 mL)的混合物在微波反应器中在150℃加热30 min。加入另外的(R)-2-甲基环氧乙烷(43.0 μ L, 0.61 mmol)和三乙基胺(34.2 μ L, 0.25 mmol),将小瓶再次密封并将混合物在150℃加热另外2 h。将混合物在氮气流下浓缩至大约0.3 mL的体积,用甲醇稀释至1 mL并通过MDAP(1 x 1 mL 注射,甲酸)直接纯化。在氮气流下蒸发所需的级分的溶剂以得到奶油色固体;1-(3-((R)-2-羟基丙氧基)苄基)-N³-甲基-N⁵-((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(29.4 mg, 0.07 mmol, 58.0 %收率)

[2596] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.82 min, m/z = 414([MH]⁺)。

[2597] 实施例310: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2598]



[2599] 将(+/-)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.08 mmol)、NaOH (6.44 mg, 0.16 mmol)于甲醇(2 mL)中的溶液在氮气下在70℃搅拌3 h。然后将反应混合物冷却至室温,用水(50 mL)稀释并用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩以得到粗制的化合物。将其通过快速色谱法(使用100-200目硅胶柱并用0-5%MeOH于DCM中的溶液洗脱)纯化。收集纯级分,浓缩并干燥以获得(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(30 mg, 0.07 mmol, 85 %收率),为黄色固体。

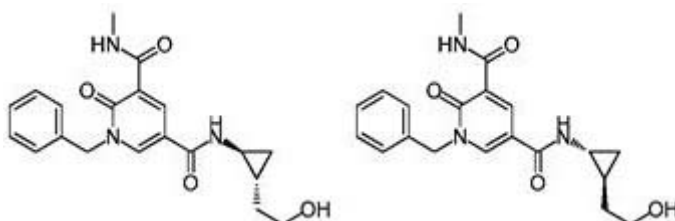
[2600] 单独地,将(+/-)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-((1-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.16 mmol)、NaOH (12.88 mg, 0.32 mmol)于甲醇(2 mL)中的溶液在氮气下在70℃搅拌3 h。然后将反应混合物冷却至室温,用水(50 mL)稀释并用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩以得到粗制的化合物。将其通过快速色谱法(使用100-200目硅胶柱并用0-5%MeOH于DCM中的溶液洗脱)纯化。收集纯级分,浓缩并干燥以获得(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(70 mg, 0.15 mmol, 93 %收率),为黄色固体。

[2601] 将两个批次的产物合并并提交以用于通过遵循下面概述的条件进行制备型HPLC:

[2602] HPLC制备条件:

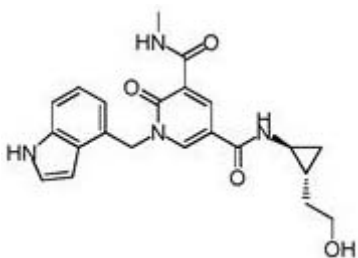
- [2603] 流动相A: 10mM碳酸氢铵(水溶液)
- [2604] 流动相B: 乙腈
- [2605] 柱: Kromosil充填的C18 (250 * 25 mm)
- [2606] 方法T/%B = 0/50, 11/50, 11.5/100, 18/100, 18.5/50, 22/50
- [2607] 流速: 20 mL/min
- [2608] 可溶性: ACN+水+THF
- [2609] 温度: 环境。
- [2610] 在制备纯化后,将化合物级分冻干以得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-乙基-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(35 mg, 0.09 mmol, 41 %收率),为米色固体。
- [2611] LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):Rt = 1.97 min, [MH]⁺ = 393.2。
- [2612] LCMS条件: RND-FA-4.5-MIN
- [2613] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)
- [2614] 流动相: B: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;A: 0.05%甲酸于水中的溶液
- [2615] 时间(min) /%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3
- [2616] 柱温: 35℃, 流速: 0.6 mL/min。
- [2617] 实施例311: 1-苄基-N⁵-((1S*,2R*)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺
- [2618] 实施例312: 1-苄基-N⁵-((1R*,2S*)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2619]



- [2620] 将外消旋体(+/-)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(31 mg)在加热下溶解于EtOH (2 mL)中。注射: 将2 mL注射到柱(30%EtOH /庚烷, 流速= 30 mL/min), 检测: UV波长, 215 nm, 4. Ref 550, 100),柱: 30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H (5 μm) 批号 OJH10027-01)上。合并来自10.5-13 min的级分并标记为峰1。合并来自17-21 min的级分并标记为峰2。将合并的级分在真空中浓缩,然后转移至称重的烧瓶中。
- [2621] 收集相应于峰1的级分以得到实施例311 (12 mg)。
- [2622] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.83 min, [MH]⁺ = 370.3。
- [2623] 收集相应于峰2的级分以得到实施例312 (13 mg)。
- [2624] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.83 min, [MH]⁺ = 370.3。
- [2625] 实施例313: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2626]

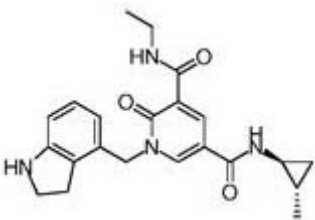


[2627] 将1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((1S,2R)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(203 mg, 0.39 mmol)溶解于THF (10 mL)中并加入TBAF (1M于THF中的溶液, 0.777 mL, 0.78 mmol)。将反应在室温搅拌4 h。将反应用水(10 mL)淬灭,然后在EtOAc和盐水(各25 mL)之间分配。将水层用EtOAc (25 mL)再萃取并将合并的有机物用Na₂SO₄干燥,通过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩以得到橙色油。将粗产物在最小量的DCM中施加于10 g ULTRA SNAP柱上并通过快速色谱法(用10-50% (3:1 EtOAc:EtOH) 于DCM中的溶液洗脱)纯化。将合适的级分在真空中浓缩以得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(148 mg, 0.34 mmol, 89 %收率),为奶油色固体。

[2628] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.79 min, [MH]⁺ = 409.4。

[2629] 实施例314: (+/-)-N³-乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2630]



[2631] 向在氮气下在0℃搅拌的(+/-)-4-((3-(乙基氨基甲酰基)-5-(((反式)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(400 mg, 0.26 mmol)于DCM (10 mL)中的溶液中加入TFA (1.396 mL, 18.12 mmol)。将反应混合物在室温搅拌30 min。然后将反应混合物浓缩以得到粗产物。将其通过快速色谱法(使用100-200目硅胶柱并用0-10%MeOH于DCM中的溶液洗脱)纯化。收集纯级分,浓缩并干燥以得到所需的产物,其仍然是不纯的。遵循以下条件将产物通过制备型HPLC进一步纯化:

[2632] 制备型HPLC条件:

[2633] 流动相A: 10 mM乙酸铵(水溶液, pH 9)

[2634] 流动相B: 乙腈

[2635] 柱: Xselect CSH C18 (150 * 19 mm), 5 μm

[2636] 方法T/%B = 0/35, 9.5/35, 10/100, 13/100, 13.5/35, 16/35

[2637] 流速: 18 mL/min

[2638] 可溶性: ACN+水+THF

[2639] 温度: 环境。

[2640] 在制备纯化后,将化合物冻干并用DCM (100 mL)稀释,用水洗涤并且然后将有机相用饱和盐水(25 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发以得到所需的产物。将化

合物与正戊烷研磨并过滤,将滤液浓缩以得到(+/-)-N³-乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(30 mg, 0.07 mmol, 28 % 收率),为米色固体。

[2641] LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):Rt = 1.43 min, [MH]⁺ = 395.2。

[2642] LCMS条件: RND-FA-4.5-MIN

[2643] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

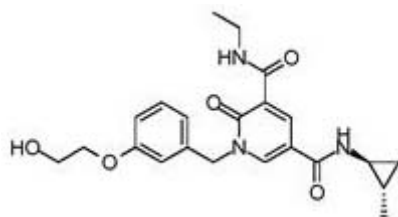
[2644] 流动相: B: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;A: 0.05%甲酸于水中的溶液

[2645] 时间(min) /%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

[2646] 柱温: 35℃, 流速: 0.6 mL/min。

[2647] 实施例315: (+/-)-N³-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2648]



[2649] 将(+/-)-N³-乙基-1-(3-羟基苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(150 mg, 0.40 mmol)、1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(139 mg, 1.58 mmol)和K₂CO₃ (164 mg, 1.19 mmol)于DMF (2 mL)中的溶液在氮气下在90℃搅拌6 h。然后将反应混合物用水淬灭并用DCM(2 x 25 mL)萃取。将有机相用饱和盐水(25 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物。将其通过快速色谱法(使用100-200目硅胶柱并用0-10%MeOH于DCM中的溶液洗脱)纯化。收集纯级分,浓缩并干燥以得到(+/-)-N³-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N⁵-((反式)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(45 mg, 0.10 mmol, 26 %收率),为白色固体。

[2650] LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):Rt = 1.74 min, [MH]⁺ = 414.2。

[2651] LCMS条件: RND-FA-4.5-MIN

[2652] 柱: Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm)

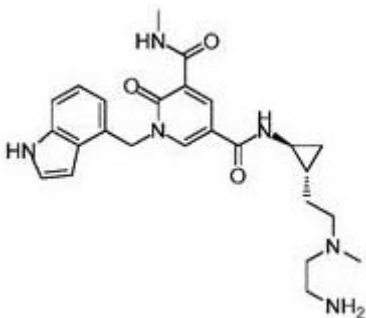
[2653] 流动相: B: 0.05%甲酸于ACN中的溶液;A: 0.05%甲酸于水中的溶液

[2654] 时间(min) /%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

[2655] 柱温: 35℃, 流速: 0.6 mL/min。

[2656] 实施例316: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-((2-氨基乙基)(甲基)氨基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2657]

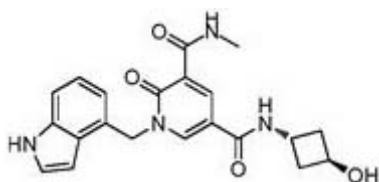


[2658] 将(+/-)-2-((2-((反式)-2-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)环丙基)乙基)(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(44 mg, 0.08 mmol)溶解于DCM (5 mL)中并加入TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)。将反应在室温搅拌。90 min后,将反应在真空中浓缩。将粗产物通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分在真空中浓缩以得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((反式)-2-(2-((2-氨基乙基)(甲基氨基)乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(3.9 mg, 7.98 μ mol, 10 %收率),为奶油色固体。

[2659] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.81 min, [MH]⁺ = 465.4。

[2660] 实施例317: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(反式-3-羟基环丁基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2661]

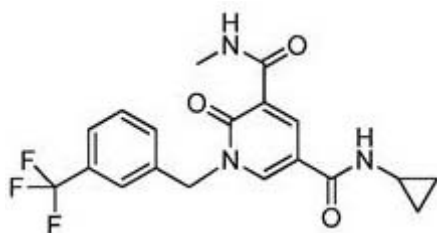


[2662] 向1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(56.0 mg, 0.17 mmol)和HATU (101.1 mg, 0.27 mmol)的混合物中加入反式-3-氨基环丁醇, 盐酸盐(30.7 mg, 0.25 mmol, 可商购得自,例如,Activate Scientific)于DMF (1.5 mL)中的溶液。加入N,N-二异丙基乙基胺(0.105 mL, 0.602 mmol)并将混合物在室温搅拌1 h。将反应混合物在氮气流下浓缩,用乙腈稀释至2 mL的总体积并通过MDAP (2 x 1 mL 注射,甲酸)直接纯化。合并来自两次注射的所需的级分并在真空中蒸发。将残余物悬浮于二氯甲烷和甲醇(1:1, ~6 mL)中,转移至配衡的小瓶中并将溶剂在氮气流下蒸发以得到奶油色固体;1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(反式-3-羟基环丁基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(60.7 mg, 0.15 mmol, 89 %收率)。

[2663] LCMS (2 min甲酸)Rt = 0.70 min, m/z = 395([MH]⁺)。

[2664] 实施例318: N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2665]

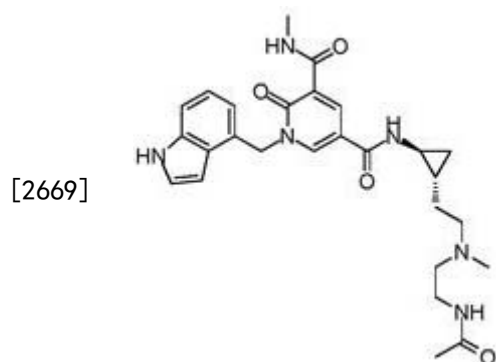


[2666] 于微波小瓶中向N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(51.0 mg, 0.217 mmol)于甲苯(1 mL)中的混合物中加入(3-(三氟甲基)苄基)甲醇(0.038 mL, 0.28 mmol, 可商购得自,例如,Alfa Aesar)和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(0.114 mL, 0.43 mmol;可商购得自,例如,TCI)。将小瓶密封并将混合物在微波反应器中在100℃加热30 min。在氮气流下蒸发挥发物以得到深棕色粘稠的油,将其再溶解于DMSO (2 mL)中并通过MDAP (2 x 1 mL 注射,高pH)直接纯化。将来自两次注射的所需的级分在氮气流下蒸发,再溶解于甲醇(各大约0.5 mL)和二氯甲烷(各大约2 mL)中并合并。将该溶液在氮气流下蒸发

并将残余物在真空中干燥以得到淡黄色油状固体,将其再溶解于DMSO (2 mL)中并通过MDAP (2 x 1 mL 注射,甲酸)进一步纯化。将来自两次注射的所需的级分在氮气流下蒸发,再溶解于甲醇(各大约2 mL)和二氯甲烷(各大约2 mL)中并合并。将该溶液在氮气流下蒸发并将残余物在真空中干燥以得到淡黄色油状固体。将其通过将样品再溶解于二氯甲烷(大约3 mL)中并将其直接施加于待通过SP4快速柱色谱法纯化的10 g SNAP柱的顶部进一步纯化。将该柱用0-50%乙酸乙酯:乙醇(3:1)于环己烷中的梯度洗脱。将所需的级分合并并在真空中蒸发以得到白色固体; N^5 -环丙基- N^3 -甲基-2-氧代-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(54.7 mg, 0.14 mmol, 64 %收率)。

[2667] LCMS (2 min 高pH) $R_t = 0.98$ min, $m/z = 394$ ($[MH]^+$)。

[2668] 实施例319: (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((反式)-2-(2-((2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基)乙基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

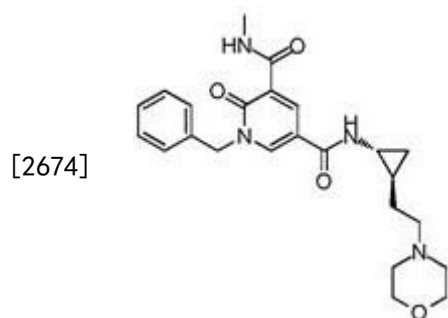


[2670] 将(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((反式)-2-(2-((2-氨基乙基)(甲基)氨基)乙基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(36.2 mg, 0.08 mmol)溶解于DCM (5 mL)中。加入 Et_3N (0.022 mL, 0.16 mmol),然后加入 $AcCl$ (6.09 μ l, 0.09 mmol)并将反应在室温搅拌过夜。将反应在真空中浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将合适的级分在真空中浓缩以得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((反式)-2-(2-((2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基)乙基)环丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(9.7 mg, 0.02 mmol, 23 %收率),为奶油色固体。

[2671] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.79$ min, $[MH]^+ = 507.4$ 。

[2672] 实施例320: 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -((1R*,2R*)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2673] 实施例321: 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -((1S*,2S*)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2675] 将(+/-)-1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -((反式)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-

二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(80 mg)通过手性HPLC纯化。将外消旋体在加热下溶解于EtOH (2 mL)中。注射:将1 mL溶液注射到柱(15%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺), 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100,柱30 mm x 25 cm Chiralcel OJ-H (5 μ m), 批号 0JH10027-01)上。注射的总数 = 2。合并来自21-25 min的级分并标记为峰1。合并来自29-34 min的级分并标记为峰2。在真空中浓缩合并的级分并且然后转移至称重的烧瓶中。从DCM和庚烷回收最终的化合物以获得固体。

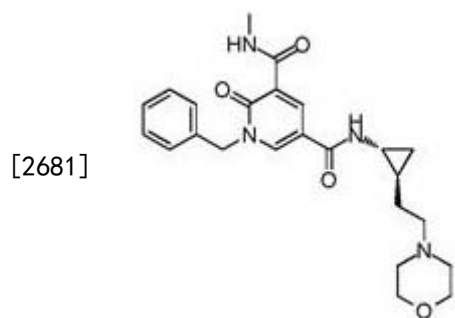
[2676] 收集相应于峰1的级分以得到1-苄基-N³-甲基-N⁵-((1R*,2R*)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(24 mg, 0.06 mmol,为单一的未知对映异构体(实施例320))。

[2677] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.58 min, [MH]⁺ = 439.4。

[2678] 收集相应于峰2的级分以得到1-苄基-N³-甲基-N⁵-((1S*,2S*)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(25 mg, 0.06 mmol),为单一的未知对映异构体(实施例321)。

[2679] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.58 min, [MH]⁺ = 439.4。

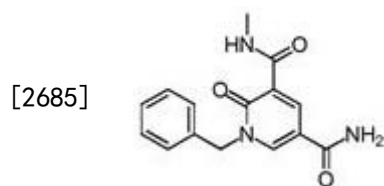
[2680] 实施例322: (+/-)-1-苄基-N³-甲基-N⁵-((反式)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2682] 将(+/-)-1-苄基-N⁵-((反式)-2-(2-羟基乙基)环丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.27 mmol)悬浮于DCM (5 mL)中,然后加入戴斯-马丁过碘烷(230 mg, 0.54 mmol)并将混合物在室温搅拌过夜,然后用水洗涤并将有机层干燥并在真空中蒸发以得到无色胶状固体。将粗产物悬浮于DCM (5 mL)中并加入吗啉(0.047 mL, 0.541 mmol),随后加入三乙氧基硼氢化钠(287 mg, 1.353 mmol)。将混合物搅拌2 h,然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,然后将有机层干燥并在真空中蒸发并将残余物通过MDAP (高pH)纯化以得到(+/-)-1-苄基-N³-甲基-N⁵-((反式)-2-(2-吗啉代乙基)环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(80 mg, 0.18 mmol, 67 %收率)。

[2683] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.88 min, [MH]⁺ = 439.4。

[2684] 实施例323: 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2686] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(1 g, 2.15 mmol)溶解于THF (25 mL)中并加入氨(21.47 mL, 10.74 mmol)。将反应加热

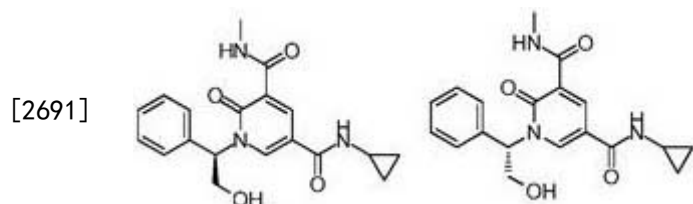
至50℃过夜。形成了稠厚的沉淀。将反应混合物冷却并在EtOAc和饱和NaHCO₃ (各50 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 50 mL)再萃取并将合并的有机物通过疏水玻璃料洗脱,然后在真空中浓缩以得到白色半固体。将粗产物溶解于最少体积的20%MeOH于DCM中的溶液中并加入二氧化硅(~2 g)。在真空中除去溶剂并将二氧化硅施加于25 g SNAP柱上并通过快速色谱法纯化,用10-100% (3:1 EtOAc:EtOH)于环己烷中的溶液洗脱。将合适的级分在真空中浓缩以得到1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(128 mg, 0.43 mmol, 20 %收率),为奶油色固体。

[2687] 由于差的回收率,重复该实验。将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(1 g, 2.15 mmol)溶解于THF (25 mL)中并加入氨(21.47 mL, 10.74 mmol)。将反应在50℃搅拌总共5 h。然后将反应冷却并过滤。将滤饼用EtOAc (5 mL)洗涤并在真空烘箱中干燥过周末以得到1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(562 mg, 1.87 mmol, 87 %收率),为白色固体。

[2688] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.74 min, [MH]⁺ = 286.3。

[2689] 实施例324: (R*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[2690] 实施例325: (S*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[2692] 在室温向含有N⁵-环丙基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.43 mmol)于三氟乙醇(4 mL)中的溶液的烧瓶中加入2-苯基环氧乙烷(0.06 mL, 0.553 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)。将反应加热至75℃并在室温搅拌1 h。然后将反应加热另外16 h。将反应混合物在真空中浓缩,并将粗制的起始原料再溶解于乙醇(4 mL)和吡啶(0.069 mL, 0.85 mmol)中,随后加入另外的2-苯基环氧乙烷(0.063 mL, 0.55 mmol)并将反应加热至回流保持2 h。使反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩以得到粗产物,为深色油。将其溶解于DCM中并通过快速SP4色谱法(10 g SNAP二氧化硅柱)(用0-40% (25%EtOH/EtOAc)/环己烷洗脱)纯化。将含有产物的级分收集在一起并在真空中浓缩以得到粗产物,为橙色泡沫。NMR显示存在80:20比率的两种产物,其中主要的组分被指定为不需要的仲醇: (+/-)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-2-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺,并且所需的产物: (+/-)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺)为次要组分。

[2693] 将粗产物通过手性HPLC纯化。将粗产物(120 mg)溶解于EtOH (3 mL)中。注射:将1 mL溶液注射到柱(40%EtOH (+0.2%异丙基胺)/庚烷(+0.2%异丙基胺), 流速= 30 mL/min, 检测波长 = 215 nm, 4. Ref 550, 100,柱30 mm x 25 cm Chiralcel IC (5 μm), 批号IC10028-01)上。注射的总数 = 3。合并来自12.5-14 min的级分并标记为峰1。合并来自15-16 min的级分并标记为峰2 -这需要使用相同的方法进行另外的手性纯化。合并来自18.5-

21 min的级分并标记为峰3。合并来自29-31.5 min的级分并标记为峰4。在真空中浓缩合并的级分并且然后转移至称重的烧瓶中。从DCM和庚烷回收最终的化合物以获得固体。

[2694] 证实峰1和3相应于不需要的区域异构体醇的两种对映异构体。

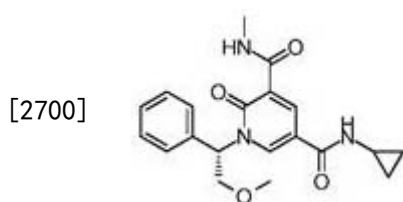
[2695] 收集相应于峰2的级分以得到：实施例324 - (R*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(6 mg, 0.02 mmol, 4 %收率)。

[2696] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, [MH]⁺ = 356.3。

[2697] 收集相应于峰4的级分以得到：实施例325 - (S*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(8 mg, 0.02 mmol, 5 %收率)。

[2698] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, [MH]⁺ = 356.3。

[2699] 实施例326: (S*)-N⁵-环丙基-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



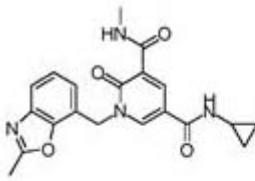
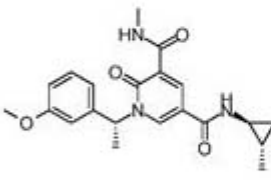
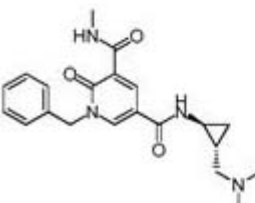
[2701] 在室温向(S*)-N⁵-环丙基-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(4.5 mg, 0.01 mmol)于DCM (1 mL)中的溶液中加入质子海绵(27.1 mg, 0.13 mmol),随后加入Meerwein氏盐(9.4 mg, 0.06 mmol)。将反应搅拌2 h。加入另外的质子海绵(27.1 mg, 0.13 mmol)和Meerwein氏盐(9.4 mg, 0.06 mmol)并将反应搅拌过夜,在此期间DCM蒸发。加入另外的DCM (1 mL)。将反应搅拌另外2 h。加入另外的质子海绵(27.1 mg, 0.13 mmol)和Meerwein氏盐(9.4 mg, 0.06 mmol)并将反应搅拌另外4 h并且然后搅拌过周末,在此期间DCM蒸发。将反应用DCM稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(10 mL)淬灭并用DCM (10 mL)稀释。分离各层并将水层用另外的DCM (2 x 10 mL)萃取。将合并的有机物干燥并在真空中浓缩。为了除去质子海绵,将粗产物溶解于MeOH (20 mL)中并加入至预处理的SCX柱(1 g)中。使用MeOH将产物从该柱洗脱,而质子海绵滞留下来。将MeOH级分在真空中浓缩以得到粗产物。将粗产物通过用40%EtOAc/环己烷洗脱的SNAP (10 g柱) SP4二氧化硅色谱法纯化。将级分静置过夜以允许部分蒸发并且然后将合适的级分在真空中浓缩以得到所需的产物,为黄色油 - (S*)-N⁵-环丙基-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(2.0 mg, 5.41 μmol, 43 %收率)。

[2702] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, [MH]⁺ = 370.2。

[2703] 实施例327 - 341:

[2704] 实施例324 - 341以与前述实施例类似的方式制备

[2705]

实施例 编号	名称	结构	[MH] ⁺	Rt (min)*
327	N ⁵ -环丙基-N ³ -甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		381.2 (甲酸)	0.73
328	1-((R*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.2 (甲酸)	0.97
329	(+/-)-1-苄基-N ⁵ -((反式)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		383.2 (甲酸)	0.52

330	1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)-N ⁵ -环丙基-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐		366.3 (甲酸)	0.36
331	1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		371.3 (甲酸)	0.86
332	N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 在未确定的立构中心处的非对映异构体的 1:1 混合物		355.2 (甲酸)	0.75
333	N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		341.2 (甲酸)	0.65
334	1-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		371.3 (甲酸)	0.51
335	N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-1-((4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		355.3 (甲酸)	0.63

[2706]

336	1-苄基-N ⁵ -((1R,2S)-2-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 甲酸盐		383.5 (甲酸)	0.52
337	1-(3,5-二甲氧基苄基)-N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		400.4 (甲酸)	0.93
338	4-((3-(甲基氨基甲酰基)-5-(((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯		398.4 (高 pH)	0.93
339	4-((3-(甲基氨基甲酰基)-5-(((1S,2S)-2-甲基环丙基)氨基甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸		384.3 (高 pH)	0.56
340	1-(4-(2-氨基乙氧基)苄基)-N ³ -甲基-N ⁵ -((1S,2S)-2-甲基环丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐		399.4 (高 pH)	0.77
341	1-苄基-N ⁵ -((反式)-3-羟基环丁基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		356.3 (甲酸)	0.73

[2708] 生物学数据

[2709] 可以在一个或多个下述测定中试验式(I)的化合物:

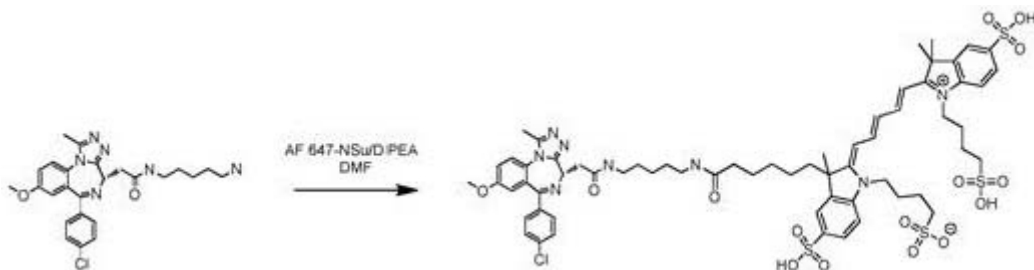
[2710] 时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定

[2711] 利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)竞争测定来评估溴结构域结合。为了实现该方案,将一种已知的、高亲和力的、pan-BET相互作用小分子用Alexa Fluor®647标记,所述Alexa Fluor®647是一种远红外-荧光染料(参照化合物X)。参照化合物X充当溴结构域结合的报道分子,并且是TR-FRET对的受体荧光团组分。将与抗-6*His抗体缀合的钨螯

合物用作TR-FRET对中的供体荧光团。抗-6*His抗体选择性地结合被添加至在该研究中使用的每个BET串联溴结构域蛋白构建体的氨基端的6组氨酸纯化表位。当供体和受体荧光团紧密靠近(在20-80Å之间)时,产生TR-FRET信号,这在该测定中通过参照化合物X与溴结构域蛋白的结合而实现。

[2712] 参照化合物X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂草-4-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-6-氧代己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺基丁基)-3H-吡啶-1-鎓-2-基)戊-2,4-二烯-1-亚基)-3-甲基-5-磺基吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸盐)

[2713]



[2714] 向N-(5-氨基戊基)-2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂草-4-基)乙酰胺(对于制备,参见参照化合物J, W02011/054848A1, 1.7 mg, 3.53 μmol)于DMF(40μl)中的溶液中加入AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg, 1.966 μmol)同样于DMF(100μl)中的溶液。将混合物用DIPEA (1 μl, 5.73 μmol)碱化并在涡旋混合器上搅动过夜。

[2715] 将反应混合物蒸发至干。将固体溶解于乙腈/水/乙酸(5/4/1, <1ml)中,过滤并施加于Phenomenex Jupiter C18制备型柱上并用以下梯度洗脱(A = 0.1%三氟乙酸的水溶液, B= 0.1%TFA/90%乙腈/10%水): 流速 = 10ml/min., AU = 20/10 (214nm):

[2716] 5-35%, t=0min: B = 5%; t=10min: B = 5%; t=100min: B = 35%; t=115min: B = 100%(Sep. grad: 0.33%/min)。

[2717] 主要的组分历经范围26-28%B洗脱,但似乎由两个峰构成。将应当含有“两种”组分的中间级分(F1.26)通过分析型HPLC (Sphersisorb ODS2, 1-35%历经60min)分析: 单一组分在28%B洗脱。

[2718] 合并级分 F1.25/26&27并蒸发至干。用DMF转移,蒸发至干,用干燥的乙醚研磨并将蓝色固体在<0.2mbar干燥过夜: 1.54mg。

[2719] 分析型HPLC (Sphersisorb ODS2, 1-35%B历经60min): MSM10520-1: $[M+H]^+$ (obs): 661.8/-与M-29相应。其等价于1320.984的计算质量(其为M-29)的 $[(M+2H)/2]^+$ 。这是Alexa Fluor 647染料的标准出现并表示在质谱仪条件下的两个亚甲基基团的理论损失。

[2720] 测定原理:为了产生TR-FRET信号,将供体荧光团用在λ337 nm的激光激发,随后将其引导至在λ618 nm的发射。如果受体荧光团紧密靠近,那么可以发生能量转移,其导致Alexa Fluor®647在λ665 nm的发射。在有竞争化合物存在下,参照化合物X可以从与溴结构域结合而置换。如果置换发生,受体荧光团不再靠近供体荧光团,这会阻止荧光能量转移,且随后是在λ665 nm的Alexa Fluor®647发射的丧失。

[2721] 使用跨溴结构域1 (BD1)和溴结构域2 (BD2)的蛋白截短体评估式(I)的化合物与

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

[2722] 蛋白质产生: 将重组人溴结构域[(BRD2 (1-473) (Y113A) 和(Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A) 和(Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) 和(Y390A) 和BRDT (1-397) (Y66A) 和(Y309A)]在大肠杆菌(*E. coli*)细胞中表达(对于BRD2/3/4,于pET15b载体中表达并且对于BRDT,于pET28a载体中表达)(在N-末端处具有6-His标记)。将His-标记的溴结构域沉淀(pellet)再悬浮于50mM HEPES (pH7.5), 300mM NaCl, 10mM咪唑& 1 μ l/ml蛋白酶抑制剂混合物中并使用声处理从大肠杆菌细胞中萃取并使用nickel琼脂糖高效柱纯化,洗涤蛋白质,然后用0-500mM咪唑的线性梯度(含有缓冲剂50mM HEPES (pH7.5), 150mM NaCl, 500mM咪唑)经20个柱体积洗脱。通过Superdex 200制备级尺寸排阻柱完成最终的纯化。将纯化的蛋白质在-80 $^{\circ}$ C于20mM HEPES pH 7.5和100mM NaCl中储存。通过肽质量指纹图谱确认蛋白质身份并通过质谱法确认预测的分子量。

[2723] 溴结构域BRD2、3、4和T、BD1 + BD2突变体TR-FRET竞争测定的方案:将所有测定组分溶解在由50 mM HEPES pH7.4、50mM NaCl、5%甘油、1mM DTT和1mM CHAPS组成的测定缓冲液中。将参照化合物X在含有20 nM单一突变体串联溴结构域蛋白的测定缓冲液中稀释至等于该溴结构域的2 $\times K_d$ 的浓度。将含有溴结构域和参照化合物X的溶液加入在Greiner 384孔黑色低容量微量滴定板内的试验化合物或DMSO媒介物的剂量响应稀释液中(在该测定中使用0.5%DMSO的最大值),并随后在室温温育30分钟。将等体积的3 nM抗-6*His钨螯合物加入所有孔,随后在室温温育另外30分钟。使用Perkin Elmer Multimode平板读数器如下检测TR-FRET:在 λ 337 nm激发供体荧光团,并随后,在延迟50微秒后,测量供体和受体荧光团分别在 λ 615 nm和 λ 665 nm的发射。为了对照这些测定,在每个微量滴定板上包括未抑制的(DMSO媒介物)和抑制的(10 $\times$ W0 2011/054846A1的实施例11的 IC_{50} 浓度) TR-FRET测定中的每一个的16个副本。

[2724] 然后应用下述形式的cA四参数曲线拟合:

$$[2725] \quad y = a + ((b - a) / (1 + (10^{-x} / 10^{-c})^d))$$

[2726] 其中‘a’是最小值,‘b’是Hill斜率,‘c’是 pIC_{50} ,且‘d’是最大值。

[2727] 在基本上如上所述的BRD4 BD1和BRD4 BD2 TR-FRET测定中分别试验所有化合物(实施例1 - 341)。本领域技术人员会认识到,关于功能活性的体外结合测定和基于细胞的测定具有实验变异性。因此,应当理解,下面给出的 pIC_{50} 值仅仅是示例性的。 pIC_{50} 值被表达为 $\log_{10}$ 单位。

[2728] 发现所有试验的化合物在至少一个上述测定中具有 ≥ 4.0 的 pIC_{50} 。

[2729] 发现实施例159、160、163、168、169、171、173、177-180、185、186、190、194、196、

198-201、206、208、211、213、214、217、219、222、243、248、250、267、268、324、334、335和339在BRD4 BD2测定中具有 ≥ 4.0 和 < 6.0 的 pIC_{50} 。

[2730] 发现所有其它试验的化合物在BRD4 BD2测定中具有 ≥ 6.0 的 pIC_{50} 。

[2731] 实施例1在上述BRD4 BD2 TR-FRET测定中具有7.1的平均 pIC_{50} ($n = 13$)，并且在上述BRD4 BD1 TR-FRET测定中具有4.8的平均 pIC_{50} ($n = 11$)。

[2732] 实施例102在上述BRD4 BD2 TR-FRET测定中具有7.6的平均 pIC_{50} ($n = 17$)，并且在上述BRD4 BD1 TR-FRET测定中具有5.1的平均 pIC_{50} ($n = 17$)。

[2733] 实施例153在上述BRD4 BD2 TR-FRET测定中具有7.2的平均 pIC_{50} ($n = 9$)，并且在上述BRD4 BD1 TR-FRET测定中具有4.5的平均 pIC_{50} ($n = 10$)。

[2734] BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性的计算

[2735] 如下计算BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性：

[2736] 选择性= BRD4 BD2 pIC_{50} - BRD4 BD1 pIC_{50} 。

[2737] 发现实施例1-167、170-172、174-184、186-207、209-213、215-267和269-341在至少一个上述TR-FRET测定中具有 ≥ 1 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性，因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少10倍选择性。

[2738] 发现实施例1-156、215、221、223、224、228、229、231-236、238-242、244-247、249、251-266和269-321在至少一个上述TR-FRET测定中具有 ≥ 2 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性，并且因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少100倍选择性。

[2739] 发现实施例1在至少一个上述TR-FRET测定中具有2.4 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性，并且因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少100倍选择性。

[2740] 发现实施例102在至少一个上述TR-FRET测定中具有2.5 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性，并且因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少100倍选择性。

[2741] 发现实施例153在至少一个上述TR-FRET测定中具有2.7 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性，并且因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少100倍选择性。