



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101610768 B

(45) 授权公告日 2012. 03. 21

(21) 申请号 200780023179. 0

代理人 刘冬 李连涛

(22) 申请日 2007. 04. 19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/793, 471 2006. 04. 20 US

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 31/454 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 22

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/066985 2007. 04. 19

(56) 对比文件

CN 1414858 A, 2003. 04. 30, 说明书全文.

(87) PCT申请的公布数据

W02007/124369 EN 2007. 11. 01

WO 2005047273 A1, 2005. 05. 26, 说明书全文.

文.

CN 1684959 A, 2005. 10. 19, 说明书全文.

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

审查员 封明艳

(72) 发明人 C·R·伊利格 S·K·巴伦泰恩

J·陈 S·K·米加拉 M·J·沃尔

K·J·威尔逊 M·J·鲁多夫

雷尼·L·德斯贾莱斯

克里斯多佛·J·莫洛伊

卡尔·L·曼蒂

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

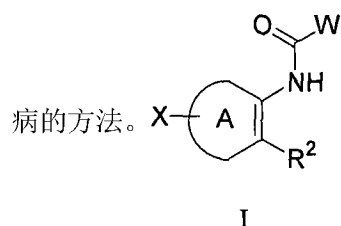
权利要求书 1 页 说明书 113 页

(54) 发明名称

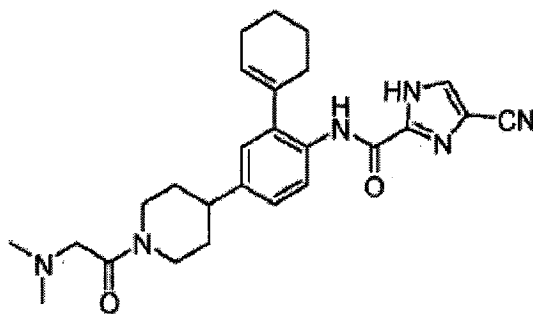
抑制 C KIT 激酶的方法

(57) 摘要

一种减少或抑制细胞或者患者体内 C-KIT 激酶活性的方法, 和采用本发明的式 (I) 化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或者药学上可接受的盐用于预防或治疗患者体内细胞增殖性疾病和 / 或与 C-KIT 相关疾病的用途。本发明进一步涉及用于治疗病症例如癌症和其它细胞增殖性疾

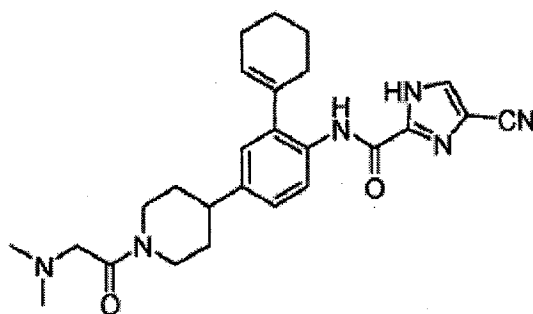


1. 具有下式的化合物或其药学上可接受的盐：



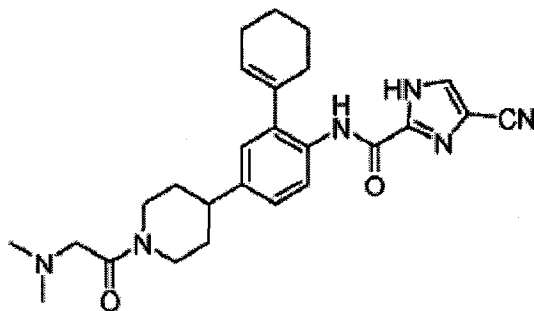
所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗胃肠间质瘤或肥大细胞增多症的方法中。

2. 一种药用组合物,所述组合物包含具有下式的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体：



所述组合物用于治疗胃肠间质瘤或肥大细胞增多症的方法中。

3. 与靶向剂共轭的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐：



所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗胃肠间质瘤或肥大细胞增多症的方法中。

4. 权利要求 1 或 3 的化合物,其中所述方法还包括给予化疗药物。
5. 权利要求 1 或 3 的化合物,其中所述方法还包括给予放射疗法。
6. 权利要求 2 的组合物,其中所述方法还包括给予化疗药物。
7. 权利要求 2 的组合物,其中所述方法还包括给予放射疗法。

抑制 C KIT 激酶的方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2006 年 4 月 20 日递交的美国临时申请专利第 60/793471 号的优先权，其全部公开通过引用全文结合到本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及减少或者抑制细胞或者患者体内 C-KIT 的激酶活性的方法，这样的方法用于预防或者治疗患者体内细胞增殖性疾病和 / 或与 C-KIT 有关的疾病的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 蛋白激酶为催化 ATP 末端磷酸基转移至蛋白的酪氨酸、丝氨酸和 / 或苏氨酸残基的羟基的信号转导途径的酶促成分。因此，抑制蛋白激酶功能的化合物对评价蛋白激酶激活的生理因果关系是有价值的工具。哺乳动物体内正常或者突变的蛋白激酶的过度表达或者不合适的表达已成为广泛研究的主题并且已证实在许多疾病的发展过程中起显著作用，包括糖尿病、血管生成、牛皮癣、再狭窄、眼科疾病、精神分裂症、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、心血管疾病和癌症。也已经研究了激酶抑制作用的强心益处。总之，蛋白激酶抑制剂在治疗人和动物疾病方面具有特殊的用途。

[0006] 受体酪氨酸激酶 C-KIT 及其配体干细胞因子 (SCF) 对血细胞生成、黑素生成和生育力是至关重要的。SCF 在血细胞生成发育级序 (hierarchy) 的多重水平上起作用以促进细胞生存、增殖、分化、粘附和功能激活。它在肥大细胞和红细胞系中是特别重要的，而且在多重潜在性干细胞和祖细胞、巨核细胞和淋巴祖细胞亚集上起作用 (参见 Int J Biochem Cell Biol. 1999 年 10 月 ;31(10) :1037-51)。C-KIT 的自发突变以及 SCF/C-KIT 途径的自分泌 / 旁分泌激活机制与各种恶性肿瘤有关。通过增强肿瘤生长并且减少细胞凋亡，C-KIT 激活有助于转移。另外，C-KIT 经常突变和在胃肠间质瘤 (GISTs) 中激活，并且配体介导的 C-KIT 激活存在于某些肺癌当中 (参见 Leuk Res. 2004 年 5 月 ;28 增刊 1 :S11-20)。C-KIT 受体也在 64% 的原发性初治 (de novo) 急性髓系白血病 (AMLs) 和 95% 的 AMLs 中的至少 10% 的胚细胞中表达。C-kit 介导 AML 中的增殖和抗 - 细胞凋亡作用 (参见 Curr Hematol Rep. 2005 1 月 ;4(1) :51-8)。

[0007] C-Kit 表达已经在各种人恶性肿瘤中被证实，包括肥大细胞增多症、肥大细胞白血病、胃肠间质瘤、鼻腔鼻窦自然杀伤 /T- 细胞淋巴瘤、精原细胞瘤、无性细胞瘤、甲状腺癌、小细胞肺癌、黑素瘤、腺样囊性癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、间变性大细胞淋巴瘤、血管肉瘤、子宫内膜癌、幼年型 T- 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)、淋巴瘤、乳腺癌和前列腺癌。参见 Heinrich, Michael C. 等, 综述性文章 :KIT 酪氨酸激酶活性的抑制作用 :一种新的治疗 KIT 阳性恶性肿瘤的分子方法 (Review Article :Inhibition of KIT Tyrosine Kinase Activity :A Novel Molecular Approach to the Treatment of KIT-Positive Malignancies). Journal of Clinical Oncology, 第 20 卷, 第 6 期 (3 月 15 日), 2002 年 :第 1692-1703 页。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了减少或者抑制细胞或者患者体内 C-KIT 的激酶活性的方法, 这样的方法用于预防或者治疗患者体内细胞增殖性疾病和 / 或与 C-KIT 有关的疾病的用途。

[0010] 从本发明的以下详细描述和权利要求书来看, 本发明的其它特征和优点是显而易见的。

[0011] 发明详述

[0012] 术语“包含”、“包括”和“含有”在此以它们公开的、非限定的含义被使用。

[0013] 缩写

[0014] 如在此使用的, 以下缩写具有以下含义 (需要时, 该说明书全文提供另外的缩写)。

[0015]	ATP	三磷酸腺苷
[0016]	Boc 或 BOC	叔丁氧基羰基
[0017]	DCM	二氯甲烷
[0018]	DMF	二甲基甲酰胺
[0019]	DMSO	二甲亚砜
[0020]	DIEA	二异丙基乙胺
[0021]	EDCI	1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐
[0022]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0023]	EtOAc	乙酸乙酯
[0024]	FP	荧光偏振
[0025]	HOBt 或 HOBt	1- 羟基苯并三唑水合物
[0026]	LC/MS (ESI)	液相色谱 / 质谱 (电喷射离子化作用)
[0027]	MeOH	甲醇
[0028]	NMR	核磁共振
[0029]	RT	室温
[0030]	TFA	三氟乙酸
[0031]	THF	四氢呋喃
[0032]	TLC	薄层层析法

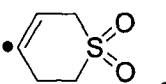
[0033] 定义

[0034] 术语“烷基”指至多 12 个碳原子, 优选至多 6 个碳原子的线形和支链基团, 除非另外指明并且包括 (但不限于) 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基、2,2,4- 三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0035] 术语“羟基烷基”指至多 6 个碳原子, 其中一个氢原子已经被 OH 基团替代的线形和支链基团,

[0036] 术语“羟基烷基氨基”指其中碳链的一个氢原子已经被氨基替代的羟基烷基, 其中所述氮为与分子其余部分的连接点。

[0037] 术语“环烷基”指由 3-8 个碳原子组成的饱和或部分不饱和的环。在环上可任选存在至多 4 个烷基取代基。实例包括环丙基、1,1- 二甲基环丁基、1,2,3- 三甲基环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基和 4,4- 二甲基环己烯基。

[0038] 术语“二氢砒代吡喃基 (dihydrosulfonopyranyl)”指以下基团 .

[0039] 术语“羟基烷基”指至少一个羟基键合于烷基链的任何碳原子。

[0040] 术语“氨基烷基”指至少一个伯或仲氨基键合于烷基链的任何碳原子,其中烷基为与分子其余部分的连接点。

[0041] 术语“烷基氨基”指具有一个烷基取代基的氨基,其中氨基为与分子其余部分的连接点。

[0042] 术语“二烷基氨基”指具有两个烷基取代基的氨基,其中氨基为分子其余部分的连接点。

[0043] 术语“杂芳族”或“杂芳基”指 5- 至 7- 元单 - 或 8- 至 10- 元双环芳族环系统,其中任何环可含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子,其中氮和硫原子可以任何允许的氧化态存在。实例包括苯并咪唑基、并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基和噻吩基。

[0044] 术语“杂原子”指氮原子、氧原子或硫原子,其中氮和硫原子可以任何允许的氧化态存在。

[0045] 除非另外指明,术语“烷氧基”指键合于氧原子的至多 12 个碳原子的直或支链基团。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0046] 术语“芳基”指环上含有 6-12 个碳的单环或双环芳族环系统。环上可任选存在烷基取代基。实例包括苯、联苯和萘。

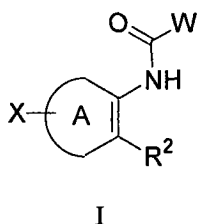
[0047] 术语“芳烷基”指含有芳基取代基的 C₁₋₆ 烷基。实例包括苄基、苄乙基或 2- 萘基甲基。

[0048] 术语“磺酰基”指基团 -S(O)₂R_a, 其中 R_a 为氢、烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。“磺化剂”向分子加上 -S(O)₂R_a 基团。

[0049] 式 I

[0050] 本发明包括使用以下式 I 化合物 (在此称作“本发明化合物”) 或其溶剂合物、水合物、互变异构体或者药学上可接受的盐的方法:

[0051]



[0052] 其中:

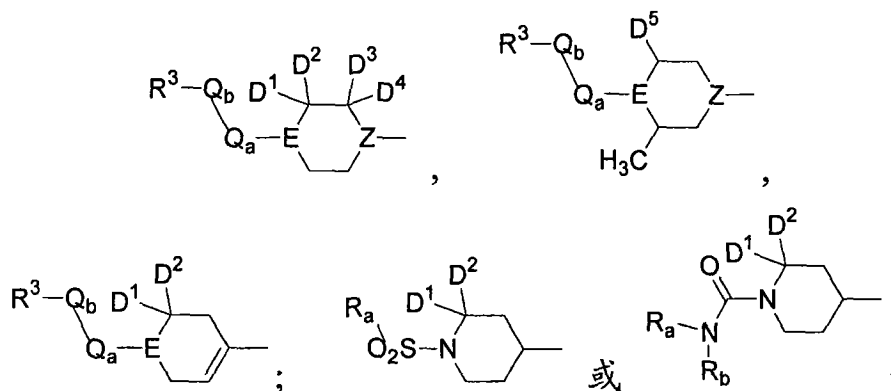
[0053] A 为苯基或吡啶基,其中任何一个可用氯、氟、甲基、-N₃、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-S(烷基)、-O(烷基)或者 4-氨基苯基中的一个取代;

[0054] W 为吡咯基 (包括 1H- 吡咯 -2- 基)、咪唑基 (包括 1H- 咪唑 -2- 基)、异噁唑基、噁唑基、1,2,4- 三唑基或呋喃基 (包括呋喃 -2- 基),其中任何一个可通过任何碳原子连接,其中吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4- 三唑基或呋喃基可含有一个连接于任何其它碳的 -Cl、-CN、-NO₂、-OMe 或 -CF₃ 取代基。

[0055] R^2 为环烷基（包括环己烯基、环戊烯基）、噻吩基、二氢砒代吡喃基、苯基、呋喃基、四氢吡啶基或二氢吡喃基，其中任何一个可独立地由以下每一种基团中的一个或两个取代：氯、氟和 C_{1-3} 烷基（包括 4,4-甲基环己烯基、4-甲基环己烯基、2-甲基噻吩基、3-甲基噻吩基），条件是四氢吡啶基通过碳-碳键连接于环 A。

[0056] X 为

[0057]



[0058] Z 为 CH 或 N；

[0059] D^1 和 D^2 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键；

[0060] D^3 和 D^4 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键；

[0061] D^5 为氢或 $-CH_3$ ，其中所述 $-CH_3$ 可相对顺式或反式取向；

[0062] R_a 和 R_b 独立地为氢、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0063] E 为 N、S、O、SO 或 SO_2 ，条件是如果同时满足以下 3 个条件，那么 E 不可为 N： Q_a 不存在； Q_b 不存在和 R^3 为氨基或环状氨基，其中与 E 的连接点为 N；

[0064] Q_a 不存在，或为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $C(O)$ ；

[0065] Q_b 不存在，或为 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $C(O)$ ，条件是如果 Q_a 为 $C(O)$ ，那么 Q_b 不可为 $C(O)$ ，并且进一步的条件是如果 E 为 N 和 Q_a 不存在，那么 Q_b 不可为 $-NH-$ ，进一步的条件是如果 R^3 为氨基或环状氨基，其中与 Q_b 的连接点为 N，那么 Q_b 不可为 $-NH-$ ；

[0066] R^3 为氢、苯基、羟基烷基氨基（包括 2-羟基乙基氨基）、（羟基烷基）₂ 氨基、羟基烷基（烷基）氨基（包括 1-羟基乙-2-基（甲基）氨基）、烷基氨基（包括甲基氨基）、氨基烷基（包括 2-氨基异丙基）、二羟基烷基（包括 1,3-二羟基异丙基、1,2-二羟基乙基）、烷氧基（包括甲氧基）、二烷基氨基（包括二甲基氨基）、羟基烷基（包括 1-羟基乙-2-基）、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-$ 烷基 $-R^4$ （包括 $-SO_2CH_3$ ）、 $-NH_2$ 或者含有至少一个杂原子 N 并且可任选地含有另外的选自 S、 SO_2 、N 和 O 的杂部分的 5 或 6 元环，并且 5 或 6 元环可为饱和的、部分不饱和的或芳族的（包括哌啶基、吗啉基、咪唑基和吡啶基），其中 5 或 6 元环的芳族氮可作为 N-氧化物存在（包括吡啶基 N-氧化物），并且 5 或 6 元环可用甲基、卤素、烷基氨基或烷氧基任选取代（包括 1-甲基咪唑基）， R^3 也可不存在，条件是当 E 为氮时 R^3 存在；

[0067] R^4 为氢、 $-OH$ 、烷氧基、羧基、甲酰氨基或氨基甲酰基。

[0068] 实施方案

[0069] 本发明的实施方案包括式 I 化合物，其中：

[0070] a) A 为苯基或吡啶基，其中任何一个可用氯、氟、甲基、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （烷基）、 $-N$ （烷

基)₂、-S(烷基)、-O(烷基)或者4-氨基苯基中的一个取代；

[0071] b)A 为苯基；

[0072] c)W 为吡咯基(包括1H-吡咯-2-基)、咪唑基(包括1H-咪唑-2-基)、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基或呋喃基(包括呋喃-2-基),其中任何一个可通过任何碳原子连接,其中吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基或呋喃基可含有一个连接于任何其它碳的-Cl、-CN、-NO₂、-OMe 或 -CF₃ 取代基；

[0073] d)W 为呋喃-2-基、1H-吡咯-2-基或1H-咪唑-2-基,其中任何一个可在4或5个碳上用-CN取代；

[0074] e)W 为3H-2-咪唑基-4-腈或5-氰基-1H-吡咯-2-基；

[0075] f)W 为3H-2-咪唑基-4-腈；

[0076] g)R² 为环烷基(包括环己烯基、环戊烯基)、噻吩基、二氢砜代吡喃基、苯基、呋喃基、四氢吡啶基或二氢吡喃基,其中任何一个可独立地由以下每一个基团中的一个或两个取代:氯、氟和C₍₁₋₃₎烷基(包括4,4-二甲基环己烯基、4-甲基环己烯基、2-甲基噻吩基、3-甲基噻吩基),条件是四氢吡啶基通过碳-碳键连接于环A；

[0077] h)R² 为环烷基(包括环己烯基、环戊烯基),它可用一个或两个C₍₁₋₃₎烷基(包括4,4-二甲基环己烯基、4-甲基环己烯基)取代；

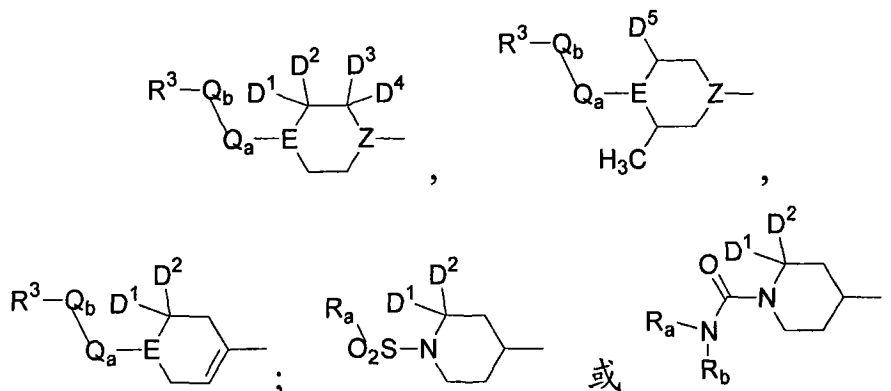
[0078] i)R² 为环己烯基,它可用一个或两个C₍₁₋₃₎烷基取代；

[0079] j)R² 为环己烯基、4,4-二甲基环己烯基或4-甲基环己烯基；

[0080] k)R² 为环己烯基；

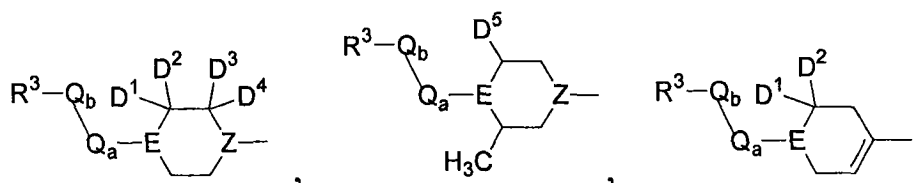
[0081] l)X 为

[0082]



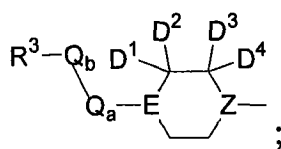
[0083] m)X 为

[0084]



[0085] n)X 为

[0086]



[0087] o) Z 为 CH 或 N ;

[0088] p) Z 为 CH ;

[0089] q) D¹ 和 D² 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键 ;

[0090] r) D¹ 和 D² 各自为氢 ;

[0091] s) D³ 和 D⁴ 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键 ;

[0092] t) D³ 和 D⁴ 各自为氢 ;

[0093] u) D⁵ 为氢或 -CH₃, 其中所述 -CH₃ 可相对顺式或反式取向 ;

[0094] v) R_a 和 R_b 独立地为氢、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基 ;

[0095] w) E 为 N、S、O、SO 或 SO₂, 条件是如果同时满足以下 3 个条件, 那么 E 不可为 N : Q_a 不存在 ; Q_b 不存在和 R³ 为氨基或环状氨基, 其中与 E 的连接点为 N ;

[0096] x) E 为 N, 条件是如果同时满足以下 3 个条件, 那么 E 不可为 N : Q_a 不存在 ; Q_b 不存在和 R³ 为氨基或环状氨基, 其中与 E 的连接点为 N ;

[0097] y) Q_a 不存在, 或为 -CH₂-, -CH₂CH₂- 或 C(O) ;

[0098] z) Q_a 不存在, 或为 -CH₂CH₂- 或 C(O) ;

[0099] aa) Q_a 不存在, 或为 C(O) ;

[0100] bb) Q_a 为 C(O) ;

[0101] cc) Q_b 不存在, 或为 -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 或 C(O), 条件是如果 Q_a 为 C(O), 那么 Q_b 不可为 C(O), 并且进一步的条件是如果 E 为 N 和 Q_a 不存在, 那么 Q_b 不可为 -NH-, 进一步的条件是如果 R³ 为氨基或环状氨基, 其中与 Q_b 的连接点为 N, 那么 Q_b 不可为 -NH- ;

[0102] dd) Q_b 不存在, 或为 -CH₂CH₂- 或 C(O), 条件是如果 Q_a 为 C(O), 那么 Q_b 不可为 C(O) ;

[0103] ee) Q_b 不存在, 或为 C(O), 条件是如果 Q_a 为 C(O), 那么 Q_b 不可为 C(O) ;

[0104] ff) R³ 为氢、苯基、羟基烷基氨基 (包括 2- 羟基乙基氨基)、(羟基烷基)₂ 氨基、羟基烷基 (烷基) 氨基 (包括 1- 羟基乙 -2- 基 (甲基) 氨基)、烷基氨基 (包括甲基氨基)、氨基烷基 (包括 2- 氨基异丙基)、二羟基烷基 (包括 1,3- 二羟基异丙基、1,2- 二羟基乙基)、烷氧基 (包括甲氧基)、二烷基氨基 (包括二甲基氨基)、羟基烷基 (包括 1- 羟基乙 -2- 基)、-COOH、-CONH₂、-CN、-SO₂- 烷基 -R⁴ (包括 -SO₂CH₃)、-NH₂ 或者含有至少一个杂原子 N 并且可任选地含有另外的选自 S、SO₂、N 和 O 的杂部分的 5 或 6 元环, 并且 5 或 6 元环可为饱和的、部分不饱和的或芳族的 (包括哌啶基、吗啉基、咪唑基和吡啶基), 其中 5 或 6 元环的芳族氮可作为 N- 氧化物存在 (包括吡啶基 N- 氧化物), 并且 5 或 6 元环可用甲基、卤素、烷基氨基或烷氧基任选取代 (包括 1- 甲基咪唑基), R³ 也可不存在, 条件是当 E 为氮时 R³ 存在 ;

[0105] gg) R³ 为氢、苯基、2- 羟基乙基氨基、1- 羟基乙 -2- 基 (甲基) 氨基、甲基氨基、2- 氨基异丙基、1,3- 二羟基异丙基、1,2- 二羟基乙基、甲氧基、二甲基氨基、1- 羟基乙 -2- 基、-COOH、-CONH₂、-CN、-SO₂-、-SO₂CH₃、NH₂、哌啶基、吗啉基、咪唑基、吡啶基、吡啶基 N- 氧化物或 1- 甲基咪唑基 ;

[0106] hh) R³ 为烷基氨基 (包括甲基氨基)、二烷基氨基 (包括二甲基氨基) 或 -SO₂- 烷

基 $-R^4$ (包括 $-SO_2CH_3$) ;

[0107] ii) R^3 为甲基氨基、二甲基氨基或 $-SO_2CH_3$;

[0108] jj) R^3 为二甲基氨基 ;

[0109] kk) R^4 为氢、 $-OH$ 、烷氧基、羧基、甲酰氨基或氨基甲酰基 ; 和

[0110] ll) R^4 为氢 ;

[0111] 和在此以上 a)-ll) (包括 a) 和 ll)) 的所有组合。

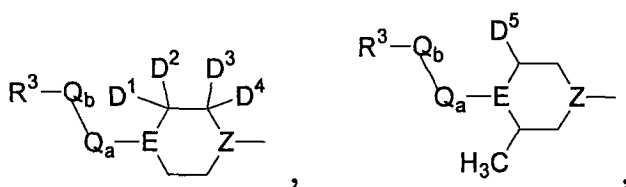
[0112] 式 I 的其它优选实施方案为那些化合物, 其中 :

[0113] A 为苯基或吡啶基, 其中任何一个可用氯、氟、甲基、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-S$ (烷基)、 $-O$ (烷基) 或 4-氨基苯基中的一个取代 ;

[0114] W 为吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基或呋喃基, 其中任何一个可通过任何碳原子连接, 其中吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基或呋喃基可含有一个连接于任何其它碳的 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$ 或 $-CF_3$ 取代基 ;

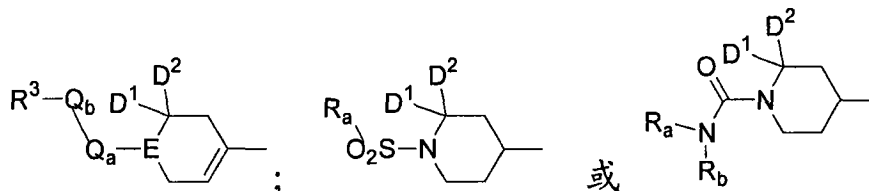
[0115] R^2 为环烷基、噻吩基、二氢砷代吡喃基、苯基、呋喃基、四氢吡啶基或二氢吡喃基, 其中任何一个可独立地由以下每一种基团中的一个或两个取代 : 氯、氟和 $C_{(1-3)}$ 烷基, 条件是四氢吡啶基通过碳-碳键连接于环 A ;

[0116] X 为



[0117]

并且相对



于 $-NHCO-W$ 的对位取向 ;

[0118] Z 为 CH 或 N ;

[0119] D^1 和 D^2 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键 ;

[0120] D^3 和 D^4 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键 ;

[0121] D^5 为氢或 $-CH_3$, 其中所述 $-CH_3$ 可相对顺式或反式取向 ;

[0122] R_a 和 R_b 独立地为氢、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基 ;

[0123] E 为 N、S、O、SO 或 SO_2 , 条件是如果同时满足以下 3 个条件, 那么 E 不可为 N : Q_a 不存在 ; Q_b 不存在和 R^3 为氨基或环状氨基, 其中与 E 的连接点为 N ;

[0124] Q_a 不存在, 或为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $C(O)$;

[0125] Q_b 不存在, 或为 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $C(O)$, 条件是如果 Q_a 为 $C(O)$, 那么 Q_b 不可为 $C(O)$, 并且进一步的条件是如果 E 为 N 和 Q_a 不存在, 那么 Q_b 不可为 $-NH-$, 进一步的条件是如果 R^3 为氨基或环状氨基, 其中与 Q_b 的连接点为 N, 那么 Q_b 不可为 $-NH-$;

[0126] R^3 为氢、羟基烷基氨基、(羟基烷基)₂氨基、烷基氨基、氨基烷基、二羟基烷基、烷氧基、二烷基氨基、羟基烷基、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2$ 烷基 $-R^4$ 、 $-NH_2$ 或者含有至少一个杂原子 N 并且可任选地含有另外的选自 S、 SO_2 、N 和 O 的杂部分的 5 或 6 元环, 并且 5 或 6 元环

可为饱和的、部分不饱和的或芳族的,其中 5 或 6 元环的芳族氮可作为 N-氧化物存在,并且 5 或 6 元环可用甲基、卤素、烷基氨基或烷氧基任选取代, R^3 也可不存在,条件是当 E 为氮时 R^3 存在;

[0127] R^4 为氢、-OH、烷氧基、羧基、甲酰氨基或氨基甲酰基。

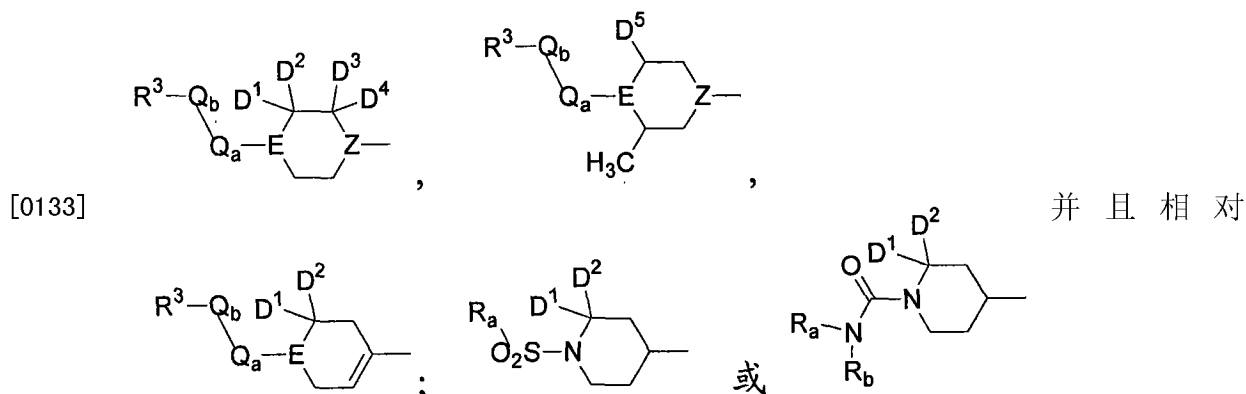
[0128] 式 I 的其它优选实施方案为那些化合物,其中:

[0129] A 为苯基或吡啶基;

[0130] W 为吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基或呋喃基,其中任何一个可通过任何碳原子连接,其中吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基或呋喃基可含有一个连接于任何其它碳的 -Cl、-CN、-NO₂、-OMe 或 -CF₃ 取代基;

[0131] R^2 为环烷基、噻吩基、二氢砒代吡喃基、苯基、呋喃基、四氢吡啶基或二氢吡喃基,其中任何一个可独立地由以下各基团中的一个或两个取代:氯、氟和 C₍₁₋₃₎ 烷基,条件是四氢吡啶基通过碳-碳键连接于环 A;

[0132] X 为



于 -NHCO-W 的对位取向;

[0134] Z 为 CH 或 N;

[0135] D¹ 和 D² 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键;

[0136] D³ 和 D⁴ 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键;

[0137] D⁵ 为氢或 -CH₃, 其中所述 -CH₃ 可相对顺式或反式取向;

[0138] R_a 和 R_b 独立地为氢、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

[0139] E 为 N、S、O、SO 或 SO₂, 条件是如果同时满足以下 3 个条件,那么 E 不可为 N: Q_a 不存在; Q_b 不存在和 R³ 为氨基或环状氨基,其中与 E 的连接点为 N;

[0140] Q_a 不存在,或为 -CH₂-, -CH₂CH₂- 或 C(O);

[0141] Q_b 不存在,或为 -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 或 C(O), 条件是如果 Q_a 为 C(O), 那么 Q_b 不可为 C(O), 并且进一步的条件是如果 E 为 N 和 Q_a 不存在,那么 Q_b 不可为 -NH-, 进一步的条件是如果 R³ 为氨基或环状氨基,其中与 Q_b 的连接点为 N,那么 Q_b 不可为 -NH-;

[0142] R³ 为氢、羟基烷基氨基、(羟基烷基)₂ 氨基、烷基氨基、氨基烷基、二羟基烷基、烷氧基、二烷基氨基、羟基烷基、-COOH、-CONH₂、-CN、-SO₂- 烷基 -R⁴、-NH₂ 或者含有至少一个杂原子 N 并且可任选地含有另外的选自 S、SO₂、N 和 O 的杂部分的 5 或 6 元环,并且 5 或 6 元环可为饱和的、部分不饱和的或芳族的,其中 5 或 6 元环的芳族氮可作为 N-氧化物存在,并且 5 或 6 元环可用甲基、卤素、烷基氨基或烷氧基任选取代, R^3 也可不存在,条件是当 E 为氮时 R^3 存在;

[0143] R^4 为氢、-OH、烷氧基、羧基、甲酰氨基或氨基甲酰基。

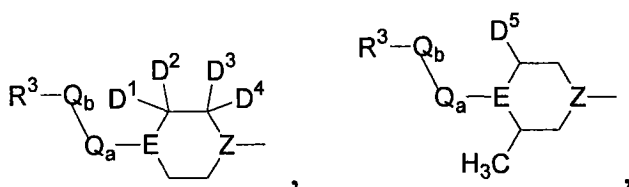
[0144] 式 I 的其它优选实施方案为那些化合物, 其中:

[0145] A 为苯基或吡啶基;

[0146] W 为 3H-2-咪唑基-4-腈;

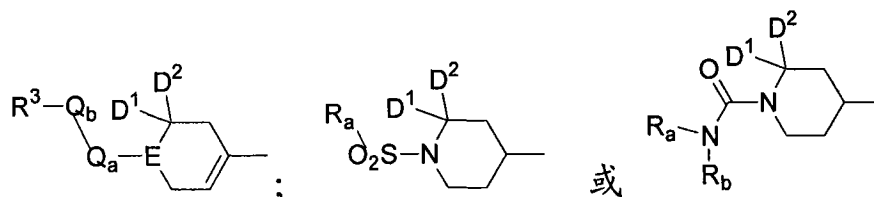
[0147] R^2 为环烷基、噻吩基、二氢砒代吡喃基、苯基、呋喃基、四氢吡啶基或二氢吡喃基, 其中任何一个可独立地由以下每一种基团中的一个或两个取代: 氯、氟和 $C_{(1-3)}$ 烷基, 条件是四氢吡啶基通过碳-碳键连接于环 A;

[0148] X 为



[0149]

并且相对



于 -NHCO-W 的对位取向;

[0150] Z 为 CH 或 N;

[0151] D^1 和 D^2 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键;

[0152] D^3 和 D^4 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键;

[0153] D^5 为氢或 $-CH_3$, 其中所述 $-CH_3$ 可相对顺式或反式取向;

[0154] R_a 和 R_b 独立地为氢、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

[0155] E 为 N、S、O、SO 或 SO_2 , 条件是如果同时满足以下 3 个条件, 那么 E 不可为 N: Q_a 不存在; Q_b 不存在和 R^3 为氨基或环状氨基, 其中与 E 的连接点为 N;

[0156] Q_a 不存在, 或为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $C(O)$;

[0157] Q_b 不存在, 或为 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $C(O)$, 条件是如果 Q_a 为 $C(O)$, 那么 Q_b 不可为 $C(O)$, 并且进一步的条件是如果 E 为 N 和 Q_a 不存在, 那么 Q_b 不可为 $-NH-$, 进一步的条件是如果 R^3 为氨基或环状氨基, 其中与 Q_b 的连接点为 N, 那么 Q_b 不可为 $-NH-$;

[0158] R^3 为氢、羟基烷基氨基、(羟基烷基)₂氨基、烷基氨基、氨基烷基、二羟基烷基、烷氧基、二烷基氨基、羟基烷基、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-$ 烷基 $-R^4$ 、 $-NH_2$ 或者含有至少一个杂原子 N 并且可任选地含有另外的选自 S、 SO_2 、N 和 O 的杂部分的 5 或 6 元环, 并且 5 或 6 元环可为饱和的、部分不饱和的或芳族的, 其中 5 或 6 元环的芳族氮可作为 N-氧化物存在, 并且 5 或 6 元环可用甲基、卤素、烷基氨基或烷氧基任选取代, R^3 也可不存在, 条件是当 E 为氮时 R^3 存在;

[0159] R^4 为氢、-OH、烷氧基、羧基、甲酰氨基或氨基甲酰基。

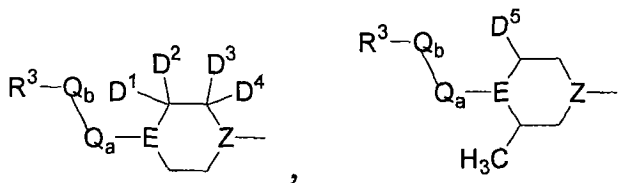
[0160] 式 I 的其它优选实施方案为那些化合物, 其中:

[0161] A 为苯基或吡啶基;

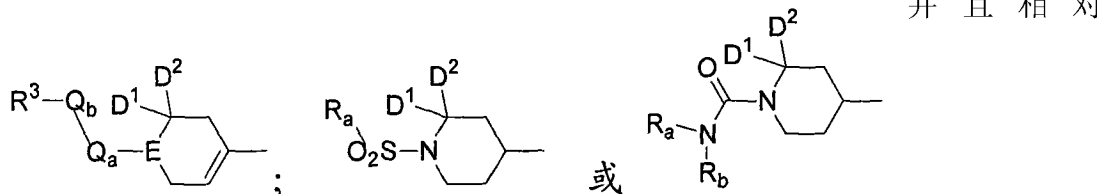
[0162] W 为 3H-2-咪唑基-4-腈;

[0163] R^2 为可用一个或两个甲基取代的环己烯基;

[0164] X 为



[0165]



于 -NHCO-W 的对位取向；

[0166] Z 为 CH 或 N；

[0167] D¹ 和 D² 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键；

[0168] D³ 和 D⁴ 各自为氢或者结合在一起形成连接于氧的双键；

[0169] D⁵ 为氢或 -CH₃，其中所述 -CH₃ 可相对顺式或反式取向；

[0170] R_a 和 R_b 独立地为氢、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0171] E 为 N、S、O、SO 或 SO₂，条件是如果同时满足以下 3 个条件，那么 E 不可为 N：Q_a 不存在；Q_b 不存在和 R³ 为氨基或环状氨基，其中与 E 的连接点为 N；

[0172] Q_a 不存在，或为 -CH₂-、-CH₂CH₂- 或 C(O)；

[0173] Q_b 不存在，或为 -NH-、-CH₂-、-CH₂CH₂- 或 C(O)，条件是如果 Q_a 为 C(O)，那么 Q_b 不可为 C(O)，并且进一步的条件是如果 E 为 N 和 Q_a 不存在，那么 Q_b 不可为 -NH-，进一步的条件是如果 R³ 为氨基或环状氨基，其中与 Q_b 的连接点为 N，那么 Q_b 不可为 -NH-；

[0174] R³ 为氢、羟基烷基氨基、(羟基烷基)₂氨基、烷基氨基、氨基烷基、二羟基烷基、烷氧基、二烷基氨基、羟基烷基、-COOH、-CONH₂、-CN、-SO₂- 烷基 -R⁴、-NH₂ 或者含有至少一个杂原子 N 并且可任选地含有另外的选自 S、SO₂、N 和 O 的杂部分的 5 或 6 元环，并且 5 或 6 元环可为饱和的、部分不饱和的或芳族的，其中 5 或 6 元环的芳族氮可作为 N-氧化物存在，并且 5 或 6 元环可用甲基、卤素、烷基氨基或烷氧基任选取代，R³ 也可不存在，条件是当 E 为氮时 R³ 存在；

[0175] R⁴ 为氢、-OH、烷氧基、羧基、甲酰氨基或氨基甲酰基。

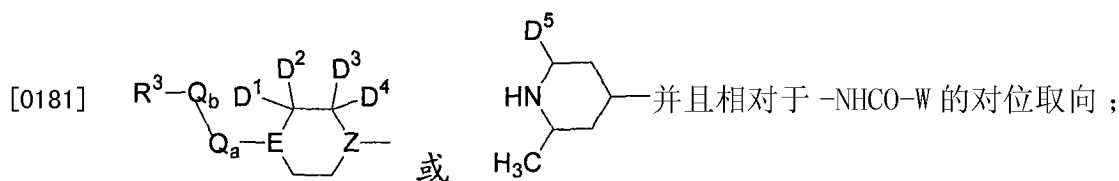
[0176] 式 I 的其它优选实施方案为那些化合物，其中：

[0177] A 为苯基或吡啶基；

[0178] W 为 3H-2-咪唑基 -4- 腈；

[0179] R² 为可用一个或两个甲基取代的环己烯基；

[0180] X 为



[0182] Z 为 CH；

[0183] D¹ 和 D² 各自为氢；

[0184] D^3 和 D^4 各自为氢；

[0185] D^5 为 $-\text{CH}_3$ ，其中所述 $-\text{CH}_3$ 可相对顺式或反式取向；

[0186] E 为 N；

[0187] Q_a 不存在，或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $\text{C}(0)$ ；

[0188] Q_b 不存在，或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $\text{C}(0)$ ，条件是如果 Q_a 为 $\text{C}(0)$ ，那么 Q_b 不可为 $\text{C}(0)$ ，进一步的条件是如果 R^3 为氨基或环状氨基，其中与 Q_b 的连接点为 N，那么 Q_b 不可为 $-\text{NH}-$ ；

[0189] R^3 为氢、羟基烷基氨基、(羟基烷基)₂氨基、烷基氨基、氨基烷基、二羟基烷基、烷氧基、二烷基氨基、羟基烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、吡啶基、吡啶基-N-氧化物或吗啉基。

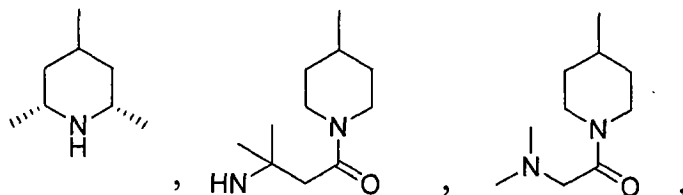
[0190] 式 I 的其它优选实施方案为那些化合物，其中：

[0191] A 为苯基或吡啶基；

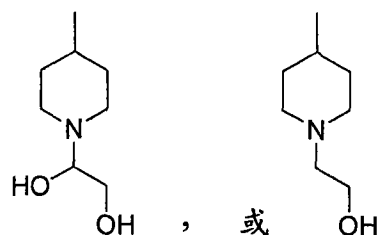
[0192] W 为 3H-2-咪唑基-4-腈；

[0193] R^2 为可用一个或两个甲基取代的环己烯基；

[0194] X 为



[0195] 并且相对于 $-\text{NHCO}-\text{W}$ 的对位取



向。

[0196] 式 I 化合物的实例包括：

[0197] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-酰胺，和

[0198] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-酰胺，

[0199] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体和药学上可接受的盐。

[0200] 式 I 化合物的另外实例包括：

[0201] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,2,5,6-四氢-吡啶-3-基)-苯基]-酰胺，

[0202] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-酰胺，

[0203] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺，

[0204] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺,

[0205] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(1,1-二氧代-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺,

[0206] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,1-二氧代-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-酰胺,

[0207] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2'-甲基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺,和

[0208] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2'-氟-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺,

[0209] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0210] 式 I 化合物的另外实例为:

[0211] (4-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羧基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-乙酸,

[0212] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-氨基甲酰基甲基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺,

[0213] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺,

[0214] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0215] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-(1-吡啶-2-基甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺,

[0216] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0217] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氰基-乙基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺,

[0218] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0219] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺,

[0220] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲基磺酰基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0221] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1-吡啶-2-基甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺,

[0222] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环戊-1-烯基-4-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0223] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环戊-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺,

[0224] 4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺,

[0225] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-苯基]-酰胺,和

[0226] 4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺,

[0227] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0228] 式 I 化合物的其它实例为:

[0229] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(1-氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0230] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0231] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(3-吗啉-4-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0232] 4-{4-[4-(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-甲酰胺,

[0233] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(吡啶-3-羰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0234] 4-{4-[4-(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺,

[0235] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-3H-咪唑-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0236] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0237] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺,

[0238] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-3-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0239] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲磺酰基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0240] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-2-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,和

[0241] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺,

[0242] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0243] 式 I 化合物的另一种实例为:

[0244] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(1-{2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-乙酰基}-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺,

[0245] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0246] 式 I 化合物的另一种实例为:

[0247] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺,

[0248] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0249] 式 I 的另一种实施例化合物为：

[0250] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺，

[0251] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0252] 式 I 化合物的其它实例为：

[0253] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(3-氨基-3-甲基-丁酰)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐，

[0254] 4H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺双三氟乙酸盐，

[0255] 5-氯-4H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐，

[0256] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐，

[0257] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(反式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐，

[0258] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(R)-(+)-(2,3-二羟基-丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺，

[0259] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐，

[0260] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐，

[0261] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氨基-2-甲基-丙酰基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐，和

[0262] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-环己-1-烯基-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺，

[0263] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0264] 式 I 化合物的其它实例为：

[0265] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺，

[0266] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [1'-(2-二甲基氨基-乙酰基)-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐，和

[0267] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐，

[0268] 及其溶剂合物、水合物、互变异构体及药学上可接受的盐。

[0269] 如在此使用的，术语“本发明化合物”也应该包括其溶剂合物、水合物、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0270] 药学上可接受的盐

[0271] 如同所述，本发明化合物也可以药学上可接受盐的形式存在。

[0272] 对于医学用途,本发明化合物的盐指非毒性“药学上可接受的盐”。FDA 批准的药学上可接受的盐形式(参照 International J. Pharm. 1986, 33, 201-217 ;J. Pharm. Sci., 1977 年 1 月, 66(1), 第 1 页)包括药学上可接受的酸/阴离子型或碱/阳离子型盐。

[0273] 药学上可接受的酸/阴离子型盐包括(并且不限于)乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、枸橼酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(glyceptate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚酸盐(hexylresorcinate)、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟基萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐和三乙基碘(triethiodide)。有机或无机酸也包括(并且不限于)氢碘酸、高氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0274] 药学上可接受的碱/阳离子型盐包括(并且不限于)铝、2-氨基-2-羟基甲基-丙-1,3-二醇(也称作三(羟基甲基)氨基甲烷、三羟甲基氨基甲烷(tromethane)或“TRIS”)、氨、苄星(benzathine)、叔丁基胺、钙、葡糖酸钙、氢氧化钙、氯普鲁卡因、胆碱、胆碱碳酸氢盐、氯化胆碱、环己基胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、LiOMe、L-赖氨酸、镁、甲葡胺、NH₃、NH₄OH、N-甲基-D-葡糖胺、哌啶、钾、叔丁醇钾、氢氧化钾(含水的)、普鲁卡因、奎宁、钠、碳酸钠、2-乙基己酸钠(SEH)、氢氧化钠或锌。

[0275] 前药

[0276] 本发明在其范围内也包括本发明化合物的前药。通常,这样的前药为体内易于转化为活性化合物的化合物的功能衍生物。因此,在本发明治疗方法中,术语“给药”应包括用本发明化合物或其前药治疗、缓解或预防在此描述的综合征、障碍或疾病的方法,所述化合物明显应包括在本发明范围内,即使没有具体公开任何给定的化合物。用于选择和制备合适的前药衍生物的常规方法例如在“前药设计(Design of Prodrugs)”, H. Bundgaard, Elsevier 编辑, 1985 中有描述。

[0277] 立体化学异构体

[0278] 本领域技术人员应认识到一些本发明化合物在其结构中具有一个或更多个不对称碳原子。本发明打算在其范围内包括本发明化合物的单一对映体形式、外消旋混合物和其中存在对映体过量的对映体混合物。

[0279] 如在此使用的术语“单一对映体”定义了本发明化合物及其 N-氧化物、加成盐、季铵和生理学上的功能衍生物可具有的所有可能的纯手性形式。

[0280] 通过应用本领域已知的原理可得到立体化学纯的异构体形式。通过物理分离方法例如分级结晶和层析技术可分离非对映异构体,并且通过含有光学活性酸或碱的非对映异构体盐的选择性结晶或者通过手性层析可使对映体彼此分开。纯的立体异构体也可自合适的立体化学纯的起始原料或者通过采用立体选择性反应合成制备。

[0281] 术语“异构体”指具有相同组成和分子量但是物理和/或化学性质不同的化合物。这样的物质具有相同数目和种类的原子,但是结构不同。结构差异可以在结构方面(几何

异构体)或者在使偏振光平面旋转的能力方面(对映体)。

[0282] 术语“立体异构体”指组成相同但是它们的原子空间排布不同的异构体。对映体和非对映异构体为立体异构体的实例。

[0283] 术语“手性”指不能够与其镜像叠加的分子的结构特性。

[0284] 术语“对映体”指为彼此的镜像并且不能叠加的一对分子中的一种。

[0285] 术语“非对映异构体”指不为镜像的立体异构体。

[0286] 符号“R”和“S”表示围绕手性碳原子的取代基的构型。

[0287] 术语“外消旋体”或“外消旋混合物”指由等摩尔量的两种对映体构成的组合,其中所述组合无光学活性。

[0288] 术语“纯手性”指对映体纯的状态。

[0289] 术语“光学活性”指纯手性分子或手性分子的非消旋混合物使偏振光平面旋转的程度。

[0290] 应该理解用于制备本发明化合物的各种替代物立体异构体、几何异构体及其混合物为市售可得到的、可自市售可得的起始原料合成制备或者可作为异构体混合物制备并然后采用本领域普通技术人员熟知的技术作为拆分的异构体得到。

[0291] 异构体描述符“R”和“S”如在此描述的那样用于表示相对于核心分子的原子构型并且打算如文献中定义的那样使用(IUPAC关于基础立体化学的推荐(IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry)(E部分), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30)。

[0292] 通过异构体有择合成或自异构体混合物拆分,本发明化合物可制备为单一的异构体。常规的拆分技术包括采用光学活性盐形成异构体对的每一种异构体的游离碱(随后分级结晶并使游离碱再生)、形成异构体对的每一种异构体的酯或酰胺(随后层析分离并除去手性助剂)或者采用制备型 TLC(薄层层析法)或手性 HPLC 柱拆分起始原料或最终产物的异构体混合物。

[0293] 多晶型和溶剂合物

[0294] 另外,本发明化合物可具有一种或更多种多晶型或无定形晶体形式并因此打算包含在本发明范围内。另外,化合物可例如与水形成溶剂合物(即水合物)或与常规有机溶剂形成溶剂合物。如在此使用的,术语“溶剂合物”意指本发明化合物与一个或更多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及变化程度的离子和共价键合,包括氢键。在某些情况中,溶剂合物能够分离,例如当在结晶固体的晶格中加入一种或更多种溶剂分子时,术语“溶剂合物”打算包括溶液相和可分离的溶剂合物两者。合适溶剂合物的非限定性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。

[0295] 本发明打算在其范围内包括本发明化合物的溶剂合物。因此,在本发明治疗方法中,术语“给药”应包括用即使没有具体公开但是显而易见包含在本发明范围内的本发明化合物或其溶剂合物治疗、缓解或预防在此描述的综合征、障碍或疾病的方法。

[0296] N-氧化物

[0297] 按照本领域已知用于转化三价氮为其 N-氧化物形式的方法,可将本发明化合物转化为相应的 N-氧化物形式。通过使起始原料与合适的有机或无机过氧化物反应,通常可实施所述 N-氧化反应。合适的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属

过氧化物如过氧化钠、过氧化钾；合适的有机过氧化物可包括过氧酸例如过氧化苯甲酸 (benzenecarboxoperoxoic acid) 或卤代过氧化苯甲酸如 3- 氯过氧苯甲酸、过氧链烷酸如过氧乙酸、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢。合适的溶剂例如为水、低级醇如乙醇等、烃类如甲苯、酮类如 2- 丁酮、卤代烃如二氯甲烷及这些溶剂的混合物。

[0298] 互变异构形式

[0299] 本发明化合物也可以它们的互变异构形式存在。这样的形式尽管在本申请中没有明确指明,但是打算包含在本发明的范围内。

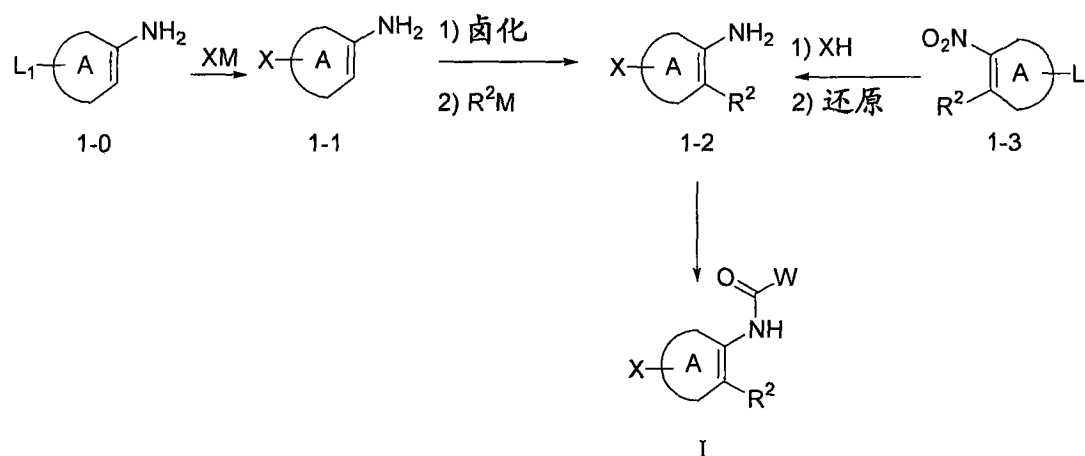
[0300] 本发明化合物的制备

[0301] 在制备本发明化合物的任何方法期间,可能必要和 / 或合乎需要的是保护任何有关分子上的敏感或反应性基团。这可以通过常规保护基例如在 保护基团 (Protecting Groups), P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 3 版, Wiley Interscience, 1999 中描述的那些保护基团达到。可采用本领域已知的方法,在便利的随后阶段中除去保护基团。

[0302] 制备方法

[0303] 流程 1

[0304]



[0305] 流程 1 图解说说明制备式 I 化合物的通法。通过将式 1-1 的氨基化合物邻-卤化,优选地为溴化,随后与硼酸或硼酸酯 (Suzuki 反应,其中 R^2M 为 $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ 或硼酸酯) 或者锡试剂 (Stille 反应,其中 R^2M 为 $\text{R}^2\text{Sn}(\text{烷基})_3$) 进行金属催化的偶合反应 (对于综述参见 N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457(1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25:508024(1986) 和 A. Suzuki in Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang 编辑, Wiley-VCH, Weinheim(1988)), 可得到式 1-2 的化合物。式 1-1 化合物可市售得到,或者以上描述的以上钯介导的交叉偶联反应可用于自起始原料 1-0 生成式 1-1 化合物。

[0306] 用于 1-1 溴化的优选条件为在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二氯甲烷 (DCM) 或乙腈中的 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS)。按照标准方法学,优选地在钯催化剂例如四(三苯基膦)钯 (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、碱水溶液例如 Na_2CO_3 水溶液和合适的溶剂例如甲苯、乙醇、二甲氧基乙烷 (DME) 或 DMF 存在下,可实施金属催化的偶合,优选地为 Suzuki 反应。

[0307] 通过按照用于形成酰胺键的标准方法（对于综述参见 M. Bodansky 和 A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY(1984)）使式 1-2 化合物与羧酸 WCOOH 反应,或者通过与酰氯 WCOC1 或活性酯 WCO_2Rq （其中 Rq 为离去基团例如五氟苯基或 N -琥珀酰亚胺）反应,可制备式 I 化合物。当 W 为咪唑时,用于与 WCOOH 偶合的优选反应条件是在含有作为催化剂的 DMF 的 DCM 中的草酰氯以形成酰氯 WCOC1 ,并且然后在三烷基胺例如 DIEA 存在下偶合;当 W 为吡咯时,用于与 WCOOH 偶合的优选反应条件是 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 和 1-羟基苯并三唑-6-磺酰氨基甲基盐酸盐 (HOBt);并且当 W 为咪唑时,优选的条件是在 DCM 中的溴-三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐 (PyBrOP) 和二异丙基乙胺 (DIEA)。

[0308] 应该理解存在于式 I 中环 A 上的任选取代可存在于起始原料 1-1 或 1-3 中,并且在这样的情况中通过在流程 1 中概述的合成实施。或者可用以下描述的多种方法在式 I 化合物上引入各种取代基,以得到对式 I 列出的任选取代。存在于式 1-0 或 1-3 中环 A 上的离去基团“ L_1 ”可在流程 1 之前或流程 1 期间的任何步骤被取代。当在合适的碱例如 K_2CO_3 、 N , N -二异丙基乙胺 (DIEA) 或 NEt_3 存在下,这样的离去基团（优选地为氟或氯）被式 1-3 的硝基活化用于亲核进攻时,它们可经历氮和叠氮阴离子或胺、醇、硫醇和其它亲核试剂的直接亲核芳族取代。当离去基团适合于金属催化的偶合时（优选地为溴代或三氟甲烷磺酰氧基）,可实施多种交叉偶联反应（例如如以上对于引入 R^2 讨论的 Suzuki 或 Stille 反应）。可使用的其它金属催化的偶合反应包括芳族和杂芳族氨基化和酰胺化（对于综述,参见 S. L. Buchwald 等, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209(2001) 和 J. F. Hartwig 在“有机合成的有机钯化学 (*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*),”Wiley Interscience, NY(2002) 中)。如果 L_1 为被硝基活化的溴、碘或氯,可使用与 2,4,6-三甲基-硼氧烷 (cyclotriboroxane) 的另外的金属催化的交联偶合反应,以产生任选的甲基取代（参见 M. Gray 等, *Tetrahedron Lett.*, 41:6237-40(2000)）。

[0309] 在一些情况中,可如以下描述的那样,使初始取代基进一步衍化,得到式 I 的最终取代。

[0310] 用于在环 A 上引入含氮杂环取代基的一种可供选择的方法是自环 A 上的氨基形成杂环。氨基可以保护或未保护的形式,最初存在于起始原料中,或者可由也可以是最初存在于起始原料中或通过硝化反应进攻的硝基还原产生。另外,通过还原可存在于起始原料中或者可由以上提及的叠氮阴离子亲核芳族取代活性卤化物产生的叠氮基,可形成氨基。氨基也可由氨或保护的氨等价物的阴离子例如氨基甲酸叔丁基酯亲核芳族取代活性卤化物（例如硝基卤代化合物）产生。如果以保护的形式引入,可按照标准文献方法将胺脱保护。（对于胺保护基和脱除保护方法的实例参见: Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY(1991)）。成环反应包括用合适的任选取代的二-亲电试剂,优选地用二卤化物或二羰基化合物（它们导致在氨基上双取代以形成任选取代的杂环）处理苯胺氨基。在二卤化物的情况中,多种合适的碱中的任何一种可作为除酸剂加入,例如碳酸钾、氢氧化钠或者三烷基胺如三乙胺。因此,用双(2-卤乙基)胺例如双(2-氯乙基)胺或双(2-溴乙基)胺处理将得到哌嗪环（参见,例如 *J. Med. Chem.*, 29:640-4(1986) 和 *J. Med. Chem.*, 46:2837(2003)）。在试剂的胺氮上的任选取代将在哌嗪的末端胺上加入任选的取代。例如,用 N , N -双(2-氯乙基)苯胺处理将得到 N -苯基哌嗪子基。用双(2-卤乙基)

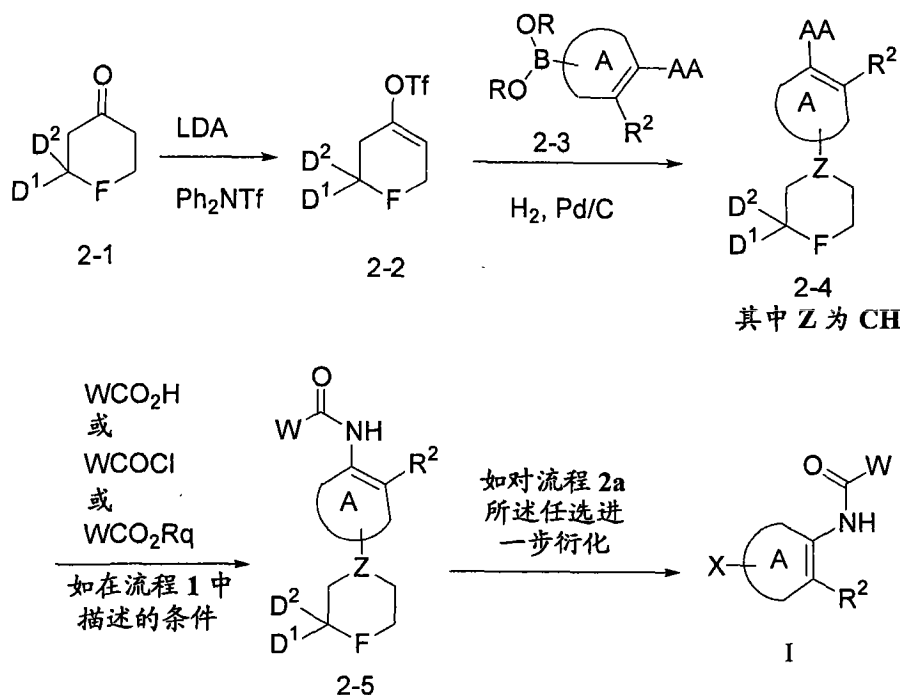
醚或双(2-卤乙基)硫醚处理将分别得到吗啉或硫代吗啉环。

[0311] 直接取代以在环 A 上引入杂环取代基的另一种可供选择的方法是自醛形成杂环(即在环 A 上形成甲酰基)。甲酰基可以保护或未保护的形式最初存在于起始原料中或者可由文献中已知的多种甲酰化反应中的任何一种,包括 Vilsmeier-Haack 反应(对于甲酰化化学的综述参见 G. A. Olah 等, Chem. Rev., 87:(1987)) 或者通过硝基芳族化合物的对-甲酰化作用(参见 A. Katritzky 和 L. Xie, Tetrahedron Lett., 37:347-50(1996)) 产生。

[0312] 最后,应该理解式 I 化合物可被进一步衍化。按照标准合成方法学(Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY(1991)) 可除去式 I 化合物上的保护基团,然后可受到进一步衍化。式 I 化合物进一步衍化的实例包括(但不限于):当式 I 化合物含有伯或仲胺时,在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠存在下,胺可与醛或酮反应(参见 Abdel-Magid J. Org. Chem. 61, 第 3849-3862 页, (1996)) 以还原性烷基化,与如上描述的酰氯或羧酸及酰胺键形成试剂反应形成酰胺,与磺酰氯反应形成磺酰胺,与异氰酸酯反应形成脲,在如上描述的钯催化剂存在下与芳基-或杂芳基-卤化物反应(参见 Buchwald 和 Hartwig 以上参考文献),形成芳基和杂芳基胺。另外,当式 I 化合物含有芳基卤化物或杂芳基卤化物时,这些化合物可经历与硼酸(例如如以上描述的 Suzuki 或 Stille 偶合)或者与胺或醇(Buchwald-或 Hartwig-型偶合,参见以上的 Buchwald 和 Hartwig 参考文献)的金属催化的反应。当式 I 化合物含有氰基时,在酸或碱性条件下,该基团可水解为酰胺或酸。碱性胺可被氧化为 N-氧化物并且相反 N-氧化物可被还原为碱性胺。当式 I 化合物含有硫时,无论在环上还是不在环上,其可被进一步氧化为相应的亚砷或砷。通过采用合适的氧化剂例如一当量的(间-氯过氧苯甲酸)MCPBA 氧化或者通过用 NaIO_4 处理可得到亚砷(参见,例如 J. Regan 等, J. Med. Chem., 46:4676-86(2003)) 并且采用两当量的 MCPBA 或者通过用 4-甲基吗啉 N-氧化物和催化的四氧化锇处理可得到砷(参见例如 PCT 申请 WO 01/47919)。

[0313] 流程 2a

[0314]



[0315] 流程 2a 图解说式 I 化合物的途径, F 表示 $-NQ_aQ_bR^3$ 、 $-O-$ 、 S 、 SO 或 SO_2 , 和 AA 表示 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 。D¹ 和 D² 被显示仅为了图解说明的目的, 本领域技术人员应认识到, 也可存在 D⁵D⁶D⁷D⁸。通过用非亲核性碱例如 LDA 处理, 然后用三氟甲磺酸化试剂例如三氟甲磺酸酐或者优选地用 N- 苯基三氟甲磺酰亚胺捕集生成的烯醇化物, 可将式 2-1 的酮转化为式 2-2 的乙烯基三氟甲磺酸酯。式 2-3 的硼酸或硼酸酯与式 2-2 的乙烯基三氟甲磺酸酯的 Suzuki 偶合可得到其中 Z 为 C 的式 2-4 的化合物 (Synthesis, 993 (1991))。

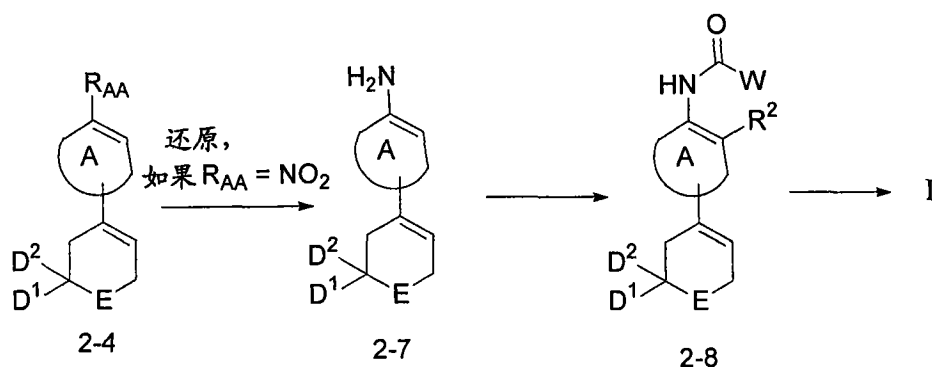
[0316] 对于式 2-4 的化合物, 可用 Pd/C 处理, 还原烯烃 (和硝基, 如果 AA 为 NO_2) 两者, 得到 Z 为 CH, AA 为 NH_2 。通过用 MCPBA 氧化或者在流程 1 中描述的其它方法, 可自其中 AA 为 $-NO_2$ 和 F 为硫 (F 为 $-S-$) 的式 2-4 化合物制备其中 F 表示 $-SO_2$ 的式 2-4 化合物。然后可用 Pd/C 还原硝基以还原硝基和烯烃两者。

[0317] 然后如在流程 1 中所述, 将式 2-4 化合物 (AA 为 NH_2) 转化为式 2-5 化合物 (如果不需要进一步修饰, 它也表示式 I 化合物)。

[0318] 式 2-5 化合物可被进一步修饰以得到另外的式 I 化合物。例如, 在其中 F 为 $-NQ_aQ_bR^3$, Q_aQ_b 为直接键和 R_3 表示 BOC 保护基团 (CO_2tBu) 的情况中, 按照标准方法学例如在 DCM 中的三氟乙酸 (TFA) (Greene 和 Wuts, 出处同上) 可除去 BOC 基团, 得到然后可被进一步衍化以提供式 I 化合物的仲胺。进一步衍化包括 (但不限于) 在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠存在下与醛或酮反应, 得到其中 F 为 $-NCH_2R^3$ 的式 II 化合物 (A. F. Abdel-Magid, 出处同上); 与酰氯或与羧酸和酰胺键形成试剂反应 (如在流程 1 中描述), 得到其中 F 为 $-NCOR^3$ 的式 II 化合物; 与磺酰氯反应 (如在流程 1 中描述), 得到其中 F 为 $-NSO_2R_a$ 的式 I 化合物; 与异氰酸酯反应 (如在流程 1 中描述), 得到其中 F 为 $-NCONR_aR_b$ 的式 II 化合物; 或者如在流程 1 中所述, 经历金属催化的取代反应, 得到其中 F 为 $-NR^3$ 的式 I 化合物 (S. L. Buchwald 等, 出处同上, J. H. Hartwig, 出处同上)。对于以上实例, R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。

[0319] 流程 2b

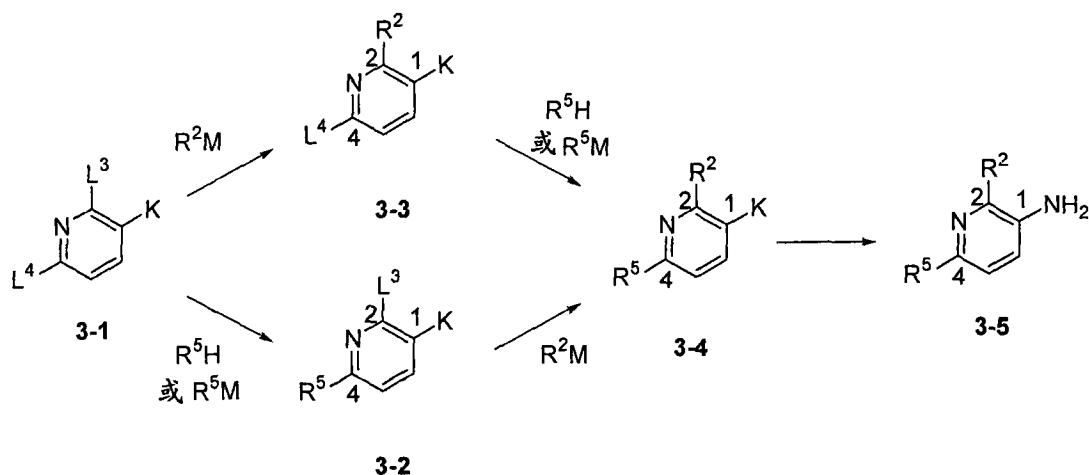
[0320]



[0321] 流程 2b 图解说明了改进流程 2a 以合成部分不饱和的式 I 化合物。E 表示 $-NQ_aQ_bR^3$ 、 $-O-$ (D¹ 和 D² 为 H)、 $-S-$ (D¹ 和 D² 为 H)、 $-(D^1 \text{ 和 } D^2 \text{ 为 H})$ 或 $-SO_2-$ (D¹ 和 D² 为 H) 和 R_{AA} 表示 NH_2 或 $-NO_2$ 。式 2-4 化合物如在流程 2 中所述制备。如果 R_{AA} 为 $-NO_2$, 必须通过不还原烯烃的方法例如铁和氯化铵还原硝基。如果式 2-4 的 R_{AA} 为氨基, 那么不需要步骤并且式 2-4 的化合物也为式 2-7 的化合物。为了制备其中 E 为 $-SO_2-$ 或 $-SO-$ 的式 2-7 化合物, 必须如以上所述对其中 R_{AA} 为 $-NO_2$ 的化合物 2-4 进行硫化物的氧化, 随后还原硝基。

[0322] 流程 3

[0323]



[0324] 流程 3 图解说明用于合成式 I 化合物的中间体的制备,其中环 A 为吡啶基和 R^5 为环 A 上的任选取代基或者如在式 I 中定义的杂环取代基之一。K 为 NH_2 或其它官能团例如 NO_2 、 $COOH$ 或 $COOR$,它们可通过已知的文献方法例如用于 NO_2 还原(如对流程 1 讨论的)或用于 $COOH$ 的 Curtius 重排的方法(对于综述,参见 Organic Reactions,3:337(1947))最终转化为氨基。 L^3 和 L^4 为卤素(K 为 $COOH$,也可自 K 为 $COOR$ 通过简单的碱-或酸-催化的水解形成)。通常,通过在化合物(3-1)中选择的卤素 L^3 和 L^4 的相对反应性、所使用杂环和/或反应条件的固有选择性,可得到引入 R^2 和 R^5 的选择性和顺序。在选择性引入 R^2 和 R^5 中使用卤素 L^3 和 L^4 的相对反应性的一个实例包括在其中 L^3 为氟基团和 L^4 为溴基团的式 3-1 化合物的情况下,可通过亲核试剂选择性置换氟基团,随后用金属催化的取代化学(例如 Suzuki 或 Stille 交联偶合反应,如以下进一步概述的那样)取代剩余的溴基团。类似地,在其中 L^3 和 L^4 中的一个为碘基团和另一个为溴或氯基团的式 3-1 化合物中,可实现对碘基团的选择性金属催化的取代化学(例如 Suzuki 或 Stille 交联偶合反应或 Buchwald/Hartwig 氨基化,如以下进一步讨论的那样),随后通过另一种金属催化的取代反应置换剩余的溴或氯基团。

[0325] 如流程 3 中所示,式 3-1 中的离去基团 L^3 可首先被取代,以得到式 3-3 化合物,或者离去基团 L^4 可首先被取代,以得到式 3-2 化合物。然后可使化合物 3-2 或 3-3 反应以置换 L^3 或 L^4 ,得到式 3-4 化合物。

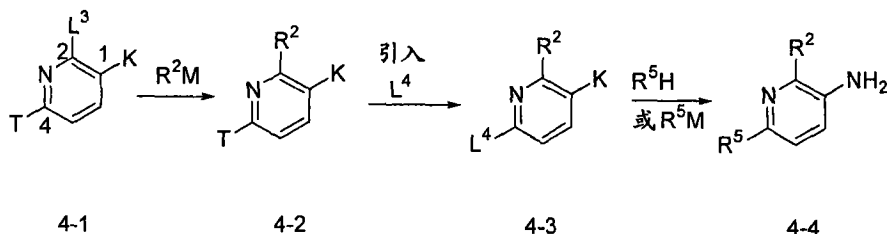
[0326] 因此,用仲胺、氨或保护的胺例如氨基甲酸叔丁基酯将式 3-1 化合物直接亲核取代或进行金属催化的氨基化(对于综述,参见 Modern Amination Methods: Ricci, A. 编辑, Wiley-VCH: Weinheim, 2000),可用于在式 3-2 或 3-3 中引入 R^5 ,其中 R^5 为伯或仲胺、氨基 NH_2 和胺等价物或保护的氨基。化合物 3-1 与硼酸或硼酸酯(Suzuki 反应, M 为硼酸基团或硼酸酯基)或者与有机化合物(Stille 反应, M 为 SnR_3 , 其中 R 为烷基并且其它取代基如以上定义,如在流程 1 中所示)的金属催化的偶合可提供式 3-2 或 3-3 化合物。

[0327] 通过如以上描述的金属催化的 Suzuki 或 Stille 偶合,化合物 3-2 可进一步转化为化合物 3-4。化合物 3-3 中的 L^4 随后也可用 R^5 取代,得到式 3-4 化合物,此外,通过用亲核试剂直接亲核取代或进行金属催化的反应,或者通过如以上描述的相同的金属催化的交联偶合反应也可进行上述转化。当式(3-2、3-3 或 3-4)中的 R^5 为保护的胺并且 K 不为氨

基时,可脱除保护以暴露氨基官能团。然后如在流程 1 中描述,可将该氨基官能团进一步衍化。当式 3-4 中的 K 基团不为氨基时(例如以上描述的官能团),可按照已知的文献方法将其转化为氨基(参见例如 Comprehensive Organic Transformations:Larock, R. S.; Wiley and Sons Inc., USA, 1999) 并且生成的胺 3-5 可用于如在流程 (1) 中描述的酰胺键形成反应,以得到式 I 化合物。当式 3-4 中的 K 为氨基时,可直接用于如以上描述的酰胺偶合。

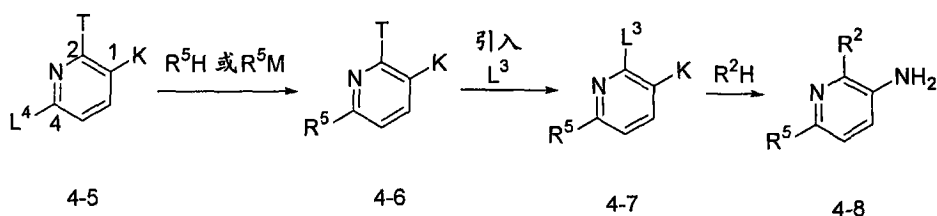
[0328] 流程 4a

[0329]



[0330] 流程 4b

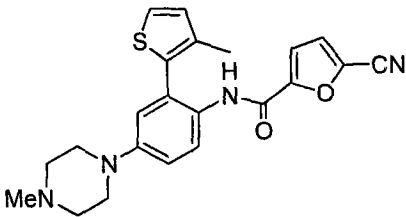
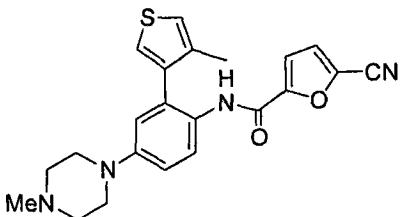
[0331]



[0332] 流程 4a 和 4b 图解说明按照流程 3, 自式 4-1 和 4-5 的单卤代化合物起始, 通过在已经完成第一次置换后引入第二个离去基团, 进一步改进中间体的制备。这些也可用于合成其中环 A 为吡啶和 R⁵ 为环 A 上的任选取代或杂环取代基之一的式 I 化合物。如在流程 3 中那样, 吡啶环上的剩余位置可如在式 I 中描述的那样被取代。K 为 NH₂ 或其它官能团例如 NO₂、COOH 或 COOR, 通过已知的文献方法例如如在流程 3 中描述的还原或 Curtius 重排, 它们可最终被转化为氨基。L³ 和 L⁴ 为卤素。在这些化合物中, T 为 H 或为官能团例如可通过已知的文献方法(参见, 例如 Nicolai, E. 等, J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)) 转化为离去基团 L³ 或 L⁴ 例如卤素、三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯的 OH。通过在流程 3 中描述的方法置换式 4-1 化合物中的 L³ 或式 4-5 中的 L⁴, 可得到式 4-2 和 4-6 的化合物。此时, 通过标准方法, 化合物 4-2 或 4-6 的取代基 T 可转化为离去基团 L⁴ 或 L³ (优选地为卤素), 得到式 4-3 和 4-5 的化合物。例如, 当 T 为 OH 时, 影响该转化的优选试剂为亚硫酸氯、PCl₅、POCl₃ 或 PBr₃ (参见, 例如 Kolder, den Hertog., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas; 285, (1953) 和 Iddon, B 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1370, (1980))。当 T 为 H 时, 可直接卤化(优选为溴化), 得到式 4-3 或 4-7 的化合物(参见, 例如 Canibano, V. 等, Synthesis, 14, 2175, (2001))。用于溴化的优选条件为在合适溶剂例如 DCM 或乙腈中的 NBS。

[0333] 通过以上描述的方法, 经分别引入剩余基团 R² 或 R⁵, 并然后对式 I 化合物通过在流程 3 中描述的用于转化式 3-4 和 3-5 化合物为式 I 化合物的方法, 式 4-3 或 4-7 的化合物可转化为式 4-4 或 4-8 的化合物。在以下图表和随后的实施例中显示了本发明的代表性化合物和它们的合成。以下仅用于例证性的目的并且决不意指限制本发明。优选的本发明化合物为实施例 5、17、23、34、38 和 51。C-KIT 抑制剂的优选实例为 51a、48、52、55 和 26。

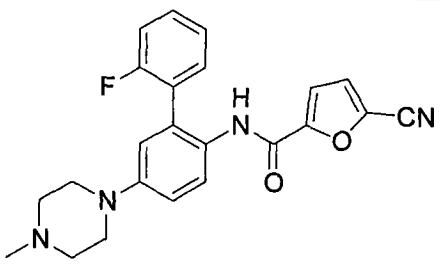
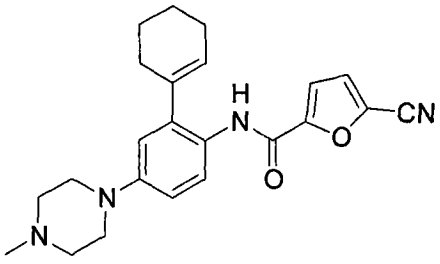
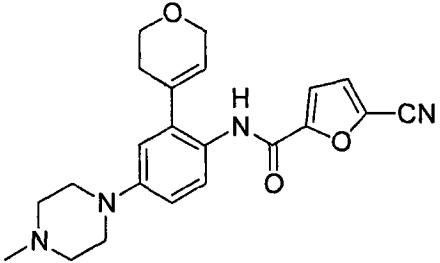
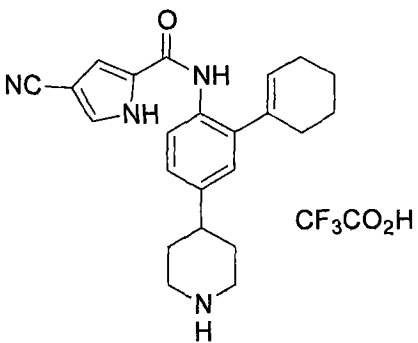
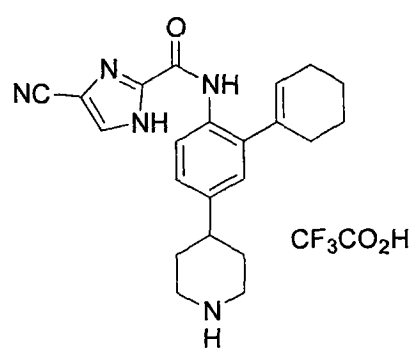
[0334]

	名称	结构
4	5-氰基-呋喃-2-羧酸[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-酰胺	
5	5-氰基-呋喃-2-羧酸[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-酰胺	

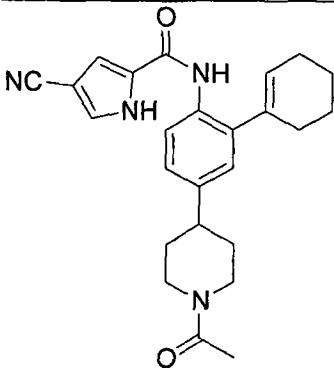
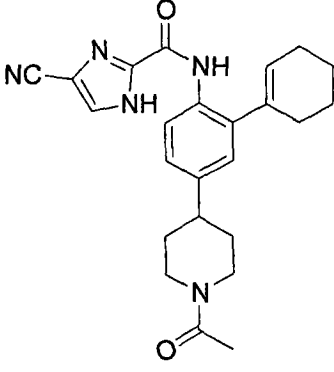
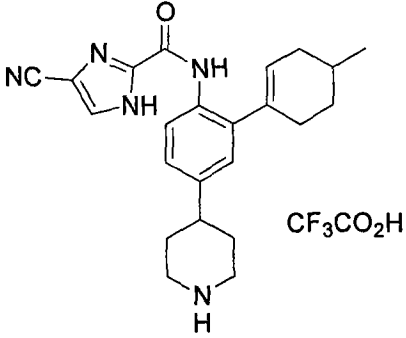
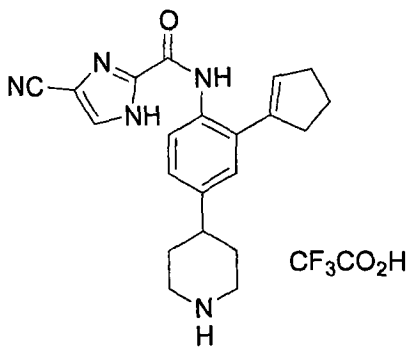
[0335]

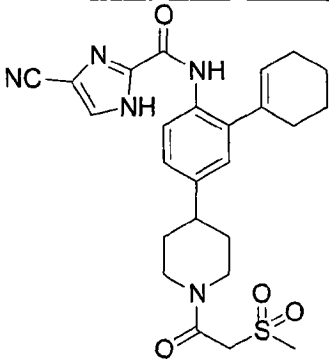
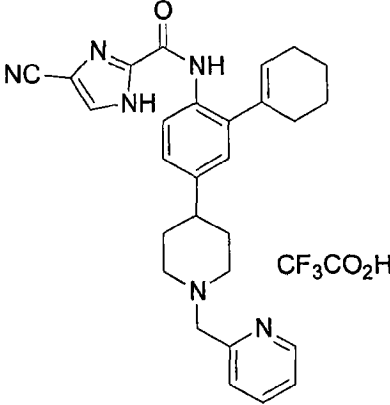
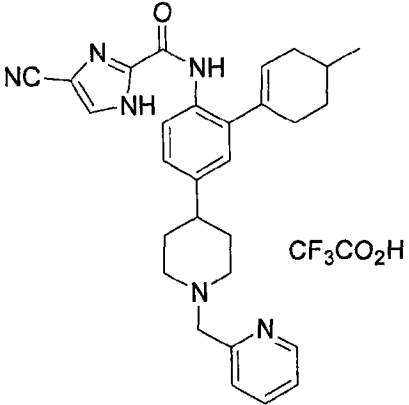
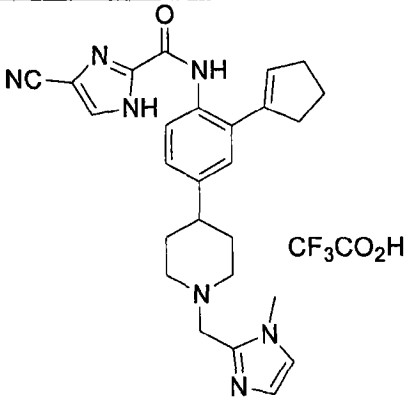
	名称	结构
6	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
7	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
8	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(3-吗啉-4-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
9	5-氰基-呋喃-2-羧酸[2'-甲基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺	

[0336]

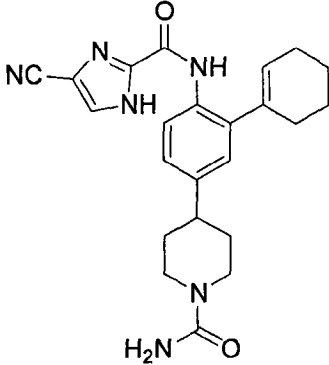
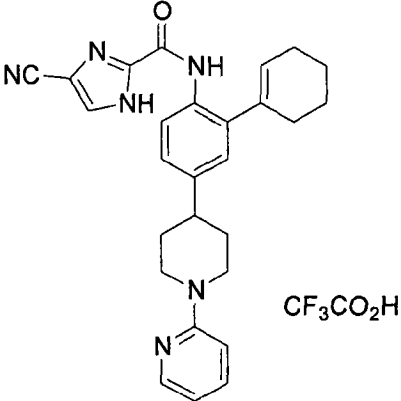
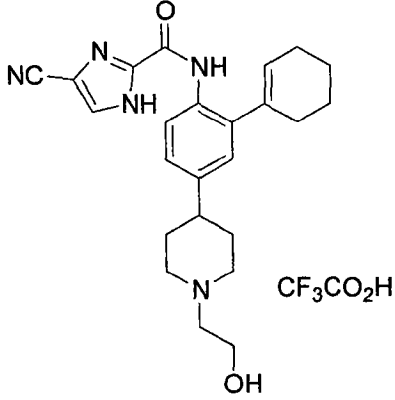
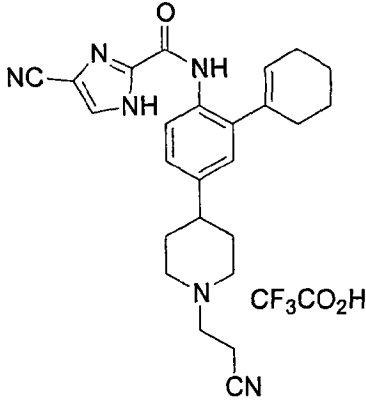
	名称	结构
10	5-氰基-呋喃-2-羧酸[2'-氟-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺	
11	5-氰基-呋喃-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺	
12	5-氰基-呋喃-2-羧酸[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺	
13	4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	
14	4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	

[0337]

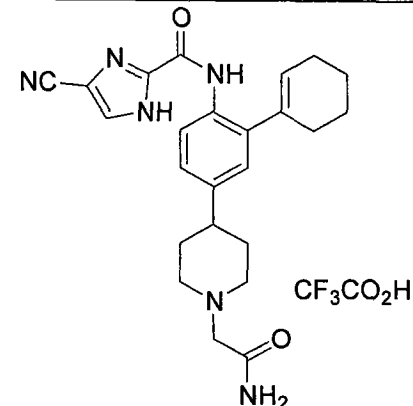
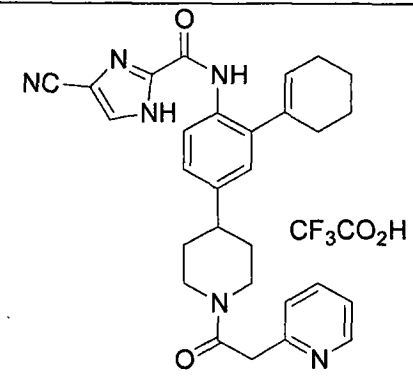
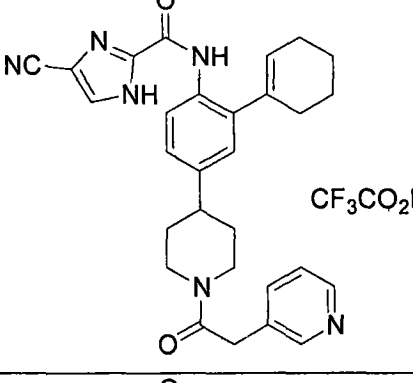
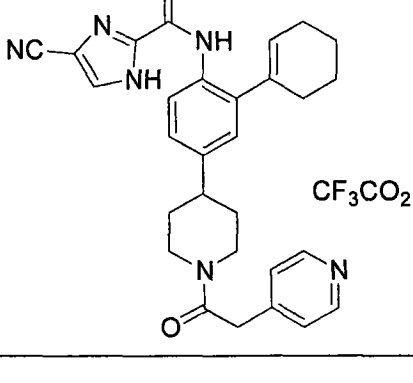
	名称	结构
15	4-氰基-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺	
16	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺	
17	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
18	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸(2-环戊-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	

	名称	结构
20	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲磺酰基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
21	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(1-吡啶-2-基甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
22	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-(1-吡啶-2-基甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
23	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环戊-1-烯基-4-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	

[0339]

	名称	结构
24	4-{4-[(4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-甲酰胺	
25	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(3,4,5,6-四氢-2 <i>H</i> -[1,2']联吡啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
26	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
27	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{4-[1-(2-氰基-乙基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	

[0340]

	名称	结构
28	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[4-(1-氨基甲酰基甲基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
29	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-2-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
30	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-3-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
31	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	

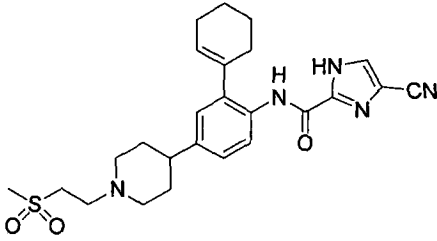
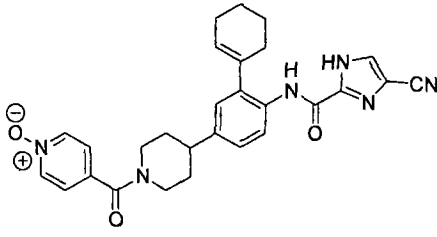
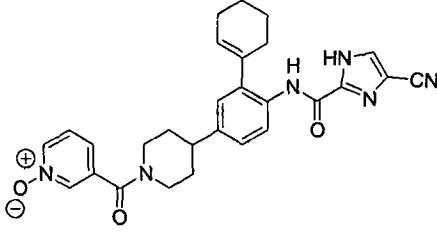
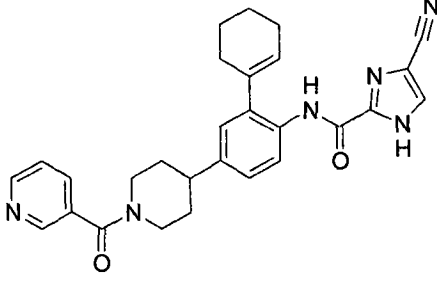
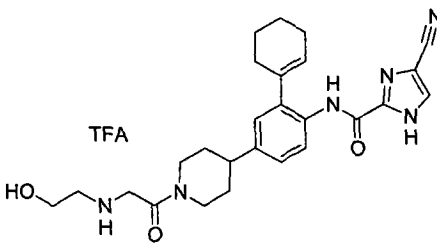
[0341]

	名称	结构
32	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	
33	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-1 <i>H</i> -咪唑-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
34	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺二-三氟乙酸盐	
35	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-(1,1-二氧代-1,2,3,6-四氢-1λ ⁶ -噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺	

[0342]

	名称	结构
36	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-(1,1-二氧代-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
37	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,1-二氧代-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-酰胺	
38	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
38b	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
39	4-{4-[(4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺	

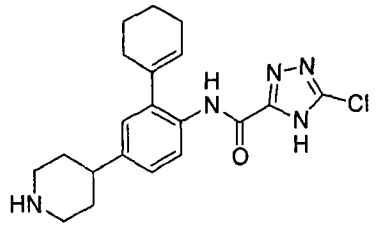
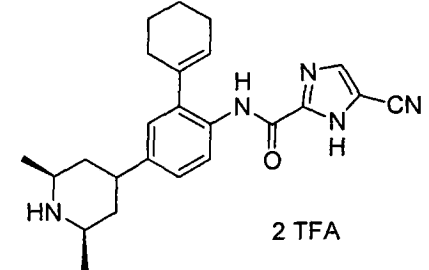
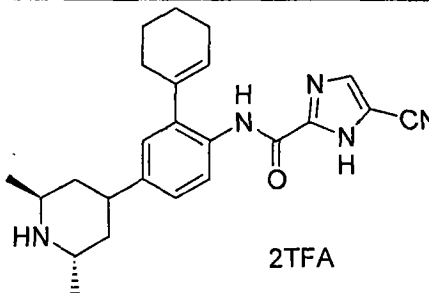
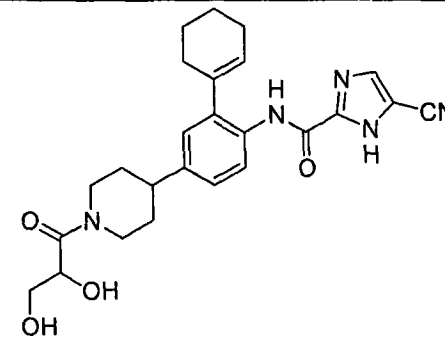
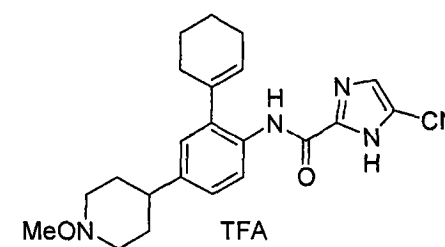
[0343]

	名称	结构
40	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲基磺酰基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
41	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(1-氧基-吡啶-4-羧基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
42	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(1-氧基-吡啶-3-羧基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
43	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(吡啶-3-羧基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	
44	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	

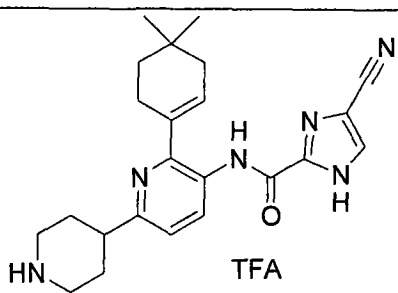
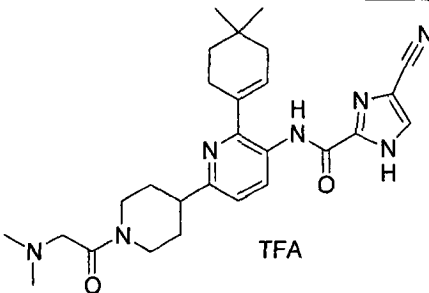
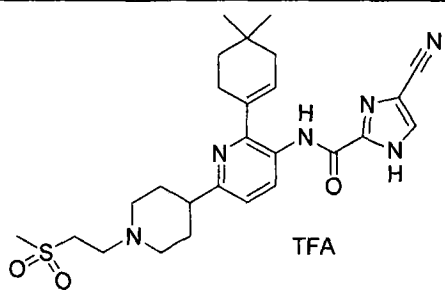
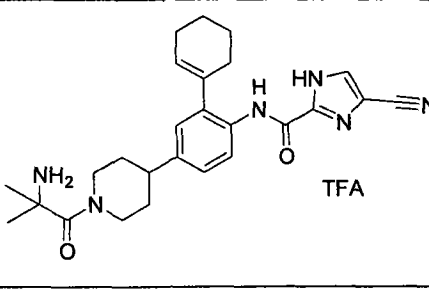
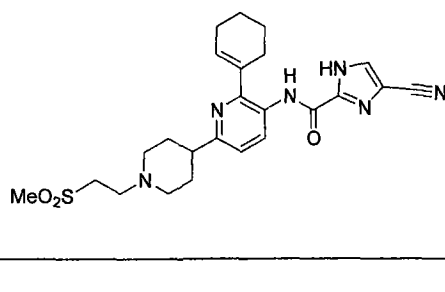
[0344]

	名称	结构
45	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(2-羟基-乙基)-甲基-氨基-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	
46	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	
47	(4-{4-[(4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-乙酸三氟乙酸盐	
48	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{4-[1-(3-氨基-3-甲基-丁酰)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
49	4 <i>H</i> -[1,2,4]-三唑-3-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	

[0345]

	名称	结构
50	5-氯-4 <i>H</i> -[1,2,4]-三唑-3-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐	 TFA
51a	5-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐	 2 TFA
51b	5-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(反式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐	 2TFA
52	5-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(<i>R</i>)-(+)-(2,3-二羟基丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺	 TFA
53	5-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐	 TFA

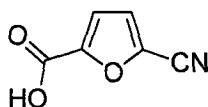
[0346]

	名称	结构
54	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐	
55	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[1'-(2-二甲基氨基-乙酰基)-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐	
56	4-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐	
57	5-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸{4-[1-(2-氨基-2-甲基-丙酰基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐	
58	5-氰基-1 <i>H</i> -咪唑-2-羧酸[6-环己-1-烯基-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺	

[0347] 实施例 1

[0348] 5-氰基-咪唑-2-羧酸

[0349]

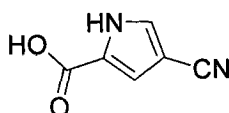


[0350] 在 Ar 下,向配备有搅拌棒和 Vigreux 柱的烧瓶中加入 2- 甲酰基 -5- 呋喃甲酸 (2.8g, 20mmol)、盐酸羟胺 (2.7g, 40mmol) 和干燥吡啶 (50mL)。将混合物加热至 85° C, 加入乙酸酐 (40mL) 并搅拌混合物 3 小时。在冷却至 60°C 后,加入水 (250mL) 并在室温下搅拌混合物 70 小时。用浓盐酸将混合物酸化至 pH 2 并用 3 : 1 二氯甲烷 - 异丙醇 (8×100mL) 提取。用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到为褐色固体的标题化合物 (1.26g, 46%)。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 14.05(br s, 1H), 7.74(d, 1H, J = 3.8Hz), 7.42(d, 1H, J = 3.8Hz)。

[0351] 实施例 2

[0352] 4- 氰基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸

[0353]



[0354] 通过文献方法 (Loader 和 Anderson, Canadian J. Chem. 59 :2673(1981)) 制备标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃; 400MHz): δ 12.70(br s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.13(s, 1H)。

[0355] 实施例 3

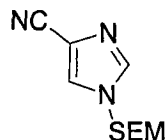
[0356] 4- 氰基 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -2- 羧酸钾盐

[0357]



[0358] a) 1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -4- 腈

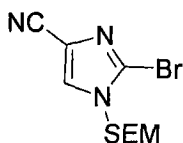
[0359]



[0360] 在室温下,将加入咪唑 -4- 腈 (0.5g, 5.2mmol) (Synthesis, 677, 2003)、2-(三甲基硅烷基) 乙氧基甲基氯 (SEMCl) (0.95mL, 5.3mmol)、K₂CO₃ (1.40g, 10.4mmol) 和丙酮 (5mL) 的烧瓶搅拌 10 小时。用 EtOAc (20mL) 稀释混合物并用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经 MgSO₄ 干燥有机层。用 30% EtOAc/ 己烷自 20-g SPE 柱 (硅胶) 洗脱粗品产物,得到 0.80g (70%) 为无色油的标题化合物。质谱 (CI(CH₄), m/z): C₁₀H₁₇N₃OSi 的理论值为 224.1 (M+H), 实测值为 224.1。

[0361] b) 2- 溴 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -4- 腈

[0362]

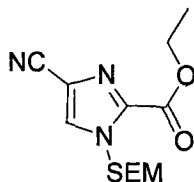


[0363] 向 1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -4- 腈 (0.70g, 3.1mmol) (如在先前步骤中制备) 在 CCl₄ (10mL) 中的溶液中加入 NBS (0.61g, 3.4mmol) 和 AIBN (催化量) 并在 60°C 下加热混合物 4 小时。用 EtOAc (30mL) 稀释反应物并用 NaHCO₃ (2×30mL) 和盐水

(30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥有机层并然后浓缩。用 30% EtOAc/ 己烷自 20-g SPE 柱 (硅胶) 洗脱标题化合物, 得到 0.73g (77%) 的黄色固体。质谱 ($\text{CI}(\text{CH}_4)$, m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{Osi}$ 的理论值为 302.0/304.0 (M+H), 实测值为 302.1/304.1。

[0364] c) 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

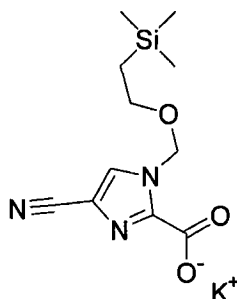
[0365]



[0366] 向 2-溴-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-腈 (0.55g, 1.8mmol) (如在先前步骤中制备) 在 THF (6mL) 中的于 -40°C 下的溶液中滴加 2M $i\text{-PrMgCl}$ 在 THF (1mL) 中的溶液。使反应物在 -40°C 下搅拌 10 分钟并然后冷却至 -78°C , 加入氰基甲酸乙酯 (0.3g, 3.0mmol)。使反应物达到室温并搅拌 1 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭反应, 用 EtOAc (20mL) 稀释并用盐水 ($2 \times 20\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥有机层并然后浓缩。用 30% EtOAc/ 己烷自 20-g SPE 柱 (硅胶) 洗脱标题化合物, 得到 0.4g (74%) 的无色油。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 的理论值为 296.1 (M+H), 实测值为 296.1。

[0367] d) 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐

[0368]

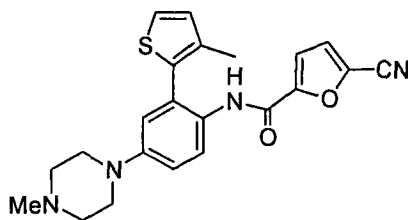


[0369] 向 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (0.4g, 1.3mmol) (如在先前步骤中制备) 在乙醇 (3mL) 中的溶液中加入 6M KOH 溶液 (0.2mL) 并搅拌反应物 10 分钟, 然后浓缩, 得到 0.40g (100%) 为黄色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。质谱 (ESI-neg, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 的理论值为 266.1 (M-H), 实测值为 266.0。

[0370] 实施例 4

[0371] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-酰胺

[0372]

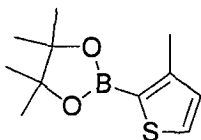


[0373] a) 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪

[0374] 在 0℃ 下, 向纯净的 N- 甲基哌嗪 (8mL) 中以两份加入 2- 溴 -4- 氟代硝基苯 (949mg, 4.31mmol) 并使之温热至室温。将反应物加热至 60℃ 反应 1 小时, 然后用 50mL 的 EtOAc 稀释并倾入到 H₂O (50mL) 中。分离这些层并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到 580mg (45%) 为黄色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): C₁₁H₁₄BrN₃O₂ 的理论值为 300.0 (M+H), 实测值为 300.1。

[0375] b) 4,4,5,5- 四甲基 -2-(3- 甲基 - 噻吩 -2- 基) -[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环

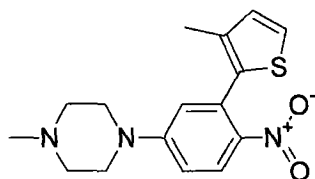
[0376]



[0377] 于 -40℃ 下, 向 2- 溴 -3- 甲基噻吩 (337mg, 1.9mmol) 在 8mL 的 THF 的搅拌溶液中加入 n-BuLi (0.8mL, 2.5M/ 己烷) 并将反应物搅拌 30 分钟。此时, 加入 2- 异丙氧基 -4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环 (dioxaborolane) (755 μL, 3.8mmol) 并使反应物温热至环境温度, 继续搅拌 1 小时。然后使反应物冷却至 0℃ 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 猝灭。将混合物倾入到 EtOAc (100mL) 中, 用 H₂O (2×50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。经制备型硅胶薄层层析法 (20% EtOAc- 己烷) 纯化残余物, 得到 224mg (53%) 为油的标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 1.36 (s, 12H), 2.5 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, J = 4.8Hz), 7.50 (d, 1H, J = 4.8Hz)。

[0378] c) 1- 甲基 -4-[3-(3- 甲基 - 噻吩 -2- 基) -4- 硝基 - 苯基] - 哌嗪

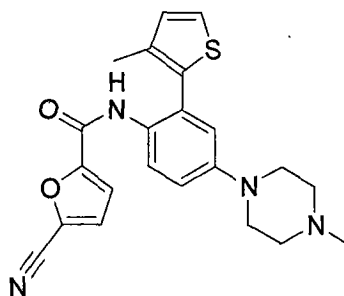
[0379]



[0380] 向含有 1-(3- 溴 -4- 硝基 - 苯基) -4- 甲基 - 哌嗪 (68mg, 0.2mmol, 如在实施例 4, 步骤 (a) 中制备)、4,4,5,5- 四甲基 -2-(3- 甲基 - 噻吩 -2- 基) -[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环 (61mg, 0.27mmol, 如在先前步骤中制备) 和 Pd(PPh₃)₄ (14mg, 6mol%) 的烧瓶中加入甲苯 (3mL)、乙醇 (3mL) 和 2MNa₂CO₃ (4mL)。在 80℃ 下加热生成的混合物 2 小时, 然后倾入到 EtOAc (25mL) 中。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。经制备型硅胶薄层层析法 (EtOAc) 纯化, 得到 40mg (63%) 为浅黄色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): C₁₆H₁₉N₃O₂S 的理论值为 318.1 (M+H), 实测值为 318.2。

[0381] d) 5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -2-(3- 甲基 - 噻吩 -2- 基) - 苯基] - 酰胺

[0382]

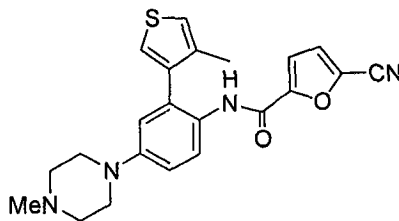


[0383] 在 H_2 (1 大气压) 下, 将 1-甲基-4-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)-4-硝基-苯基]-哌嗪 (60mg, 0.18mmol, 如在先前步骤中制备) 与在 MeOH (5mL) 中的 40mg 5% Pd-C 一起搅拌 2 小时。使反应物通过 C 盐过滤并真空浓缩, 得到 40mg (72%) 为棕色固体的 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(3-甲基-噻吩-2-基)-苯胺, 其无须进一步纯化立即使用。采用与实施例 9, 步骤 (c) 类似的方法, 使 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(3-甲基-噻吩-2-基)-苯胺 (40mg, 0.13mmol) 与 5-氰基-呋喃-2-碳酰氯 (30mg, 0.19mmol, 如在实施例 9, 步骤 (c) 中制备) 在 DIEA (61 μ L, 0.34mmol) 存在下反应, 得到 18.9mg (36%) 为黄色固体的标题化合物。 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 2.13 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 4H), 3.24-3.27 (m, 4H), 6.92 (d, 1H, J = 2.8Hz), 7.06 (d, 1H, J = 5.1Hz), 7.15 (d, 1H, J = 3.7Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.7Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 2.8, 9.0Hz), 7.42 (d, 1H, J = 5.1Hz), 8.11 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 9.0Hz)。质谱 (ESI, m/z): $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ 的理论值为 407.1 (M+H), 实测值为 407.1。

[0384] 实施例 5

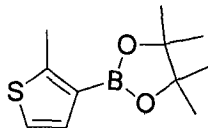
[0385] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-酰胺

[0386]



[0387] a) 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-噻吩-3-基)-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环

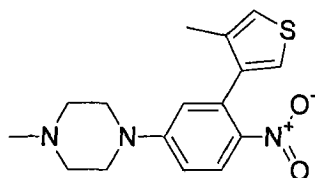
[0388]



[0389] 采用与实施例 4, 步骤 (b) 相似的方法, 用 n -BuLi (1.41mL, 2.5M/己烷) 处理 3-溴-4-甲基噻吩 (571mg, 3.2mmol), 然后使之与 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环 (775 μ L, 3.8mmol) 反应, 得到 189mg (26%) 为无色油的标题化合物。 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 1.32 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 6.90-6.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 2.9Hz)。

[0390] b) 1-甲基-4-[3-(4-甲基-噻吩-3-基)-4-硝基-苯基]-哌嗪

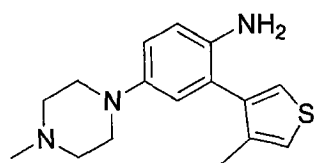
[0391]



[0392] 采用与实施例 4, 步骤 (c) 相似的方法, 使 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪 (162mg, 0.54mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-噻吩-3-基)-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环 (145mg, 0.64mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37mg, 6mol%) 反应, 得到 108mg (71%) 为黄色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 2.02 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 4H), 3.42-3.45 (m, 4H), 6.66 (d, 1H, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.87 (s, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, $J = 3.2\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$)。

[0393] c) 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-苯胺

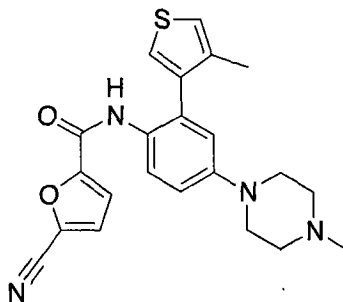
[0394]



[0395] 采用与实施例 4, 步骤 (d) 相似的方法, 使 1-甲基-4-[3-(4-甲基-噻吩-3-基)-4-硝基-苯基]-哌嗪 (100mg, 0.32mmol) 与 80mg 5% Pd-C 在 H_2 下一起搅拌, 得到 82mg (89%) 为深色油的标题化合物, 其无须进一步纯化立即使用。光谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$ 的理论值为 288.15 (M+H), 实测值为 288.1。

[0396] d) 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-酰胺

[0397]

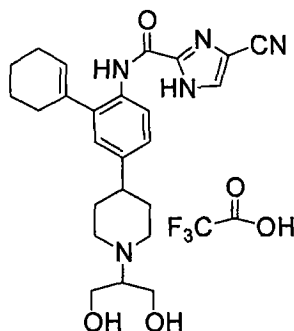


[0398] 采用与实施例 9, 步骤 (c) 相似的方法, 使 5-氰基-呋喃-2-甲酰氯 (64mg, 0.41mmol, 如在实施例 9, 步骤 (c) 中制备) 与 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-苯胺 (80mg, 0.27mmol, 如在先前步骤中制备) 在 DIEA (0.10mL, 0.59mmol) 存在下反应, 得到 25.8mg (24%) 为黄色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 2.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.59-2.60 (m, 4H), 3.24-3.26 (m, 4H), 6.83 (d, 1H, $J = 2.9\text{Hz}$), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 的理论值为 407.1 (M+H), 实测值为 407.1。

[0399] 实施例 6

[0400] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0401]



[0402] a) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0403] 向 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (81mg, 0.16mmol, 如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的浆状物中加入 NEt_3 (33 μL , 0.24mmol)。然后用 2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-酮 (31mg, 0.24mmol) 处理溶液并使反应物搅拌 3 小时。此时一次性加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (51mg, 0.24mmol) 并使反应物搅拌另外 4 小时。用 H_2O (10mL) 稀释反应物并用 EtOAc ($2 \times 25\text{mL}$) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 有机提取液并真空浓缩。经制备型硅胶薄层层析法 (10% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$) 纯化, 得到 22mg (28%) 为灰白色半固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 的理论值为 490.2 (M+H), 实测值为 490.6。

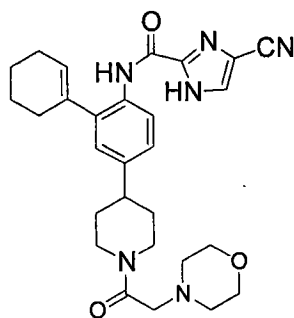
[0404] b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸

[0405] 向 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺 (22mg, 0.04mmol, 如在先前步骤中制备) 在 $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$ (1mL, 4 : 1 v/v) 中的溶液中加入 TFA (0.4mL) 并使反应物搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 得到 14mg (60%) 为琥珀色泡沫的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 1.78-1.90 (m, 4H), 2.03-2.16 (m, 3H), 2.29 (br s, 4H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.22 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.4\text{Hz}$), 8.03 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ 的理论值为 450.2 (M+H), 实测值为 450.2。

[0406] 实施例 7

[0407] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0408]

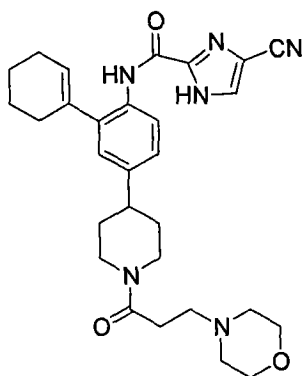


[0409] 向吗啉-4-基-乙酸乙酯(117mg, 0.67mmol)在乙醇(4mL)中的溶液中通过注射器加入 6N KOH(110 μ L, 0.67mmol)并继续搅拌 3 小时。真空浓缩, 得到 122mg(100%) 的吗啉-4-基-乙酸钾盐。向吗啉-4-基-乙酸钾盐(29mg, 0.15mmol)、4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐(65.1mg, 0.13mmol, 如在实施例 14, 步骤(b)中制备)和 PyBroP(93mg, 0.19mmol)在 CH_2Cl_2 (4mL)中的混合物中加入 DIEA(51 μ L, 0.29mmol)并使反应物搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 (50mL)稀释反应物, 用 H_2O (2 $\times$ 25mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。经制备型硅胶 TLC 纯化粗产物, 得到 8.1mg(12%) 为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 1.68-2.04(m, 5H), 2.20-2.29(m, 4H), 2.53-2.78(m, 5H), 3.09-3.23(m, 6H), 3.35-3.40(m, 1H), 3.72(br s, 4H), 4.16-4.22(m, 1H), 4.73-4.77(m, 1H), 5.82(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.12(dd, 1H, $J = 0.6$, 8.0Hz), 7.73(s, 1H), 8.27(d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.48(s, 1H)。质谱(ESI, m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 的理论值为 503.27(M+H), 实测值为 503.1。

[0410] 实施例 8

[0411] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{2-环己-1-烯基-4-[1-(3-吗啉-4-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0412]

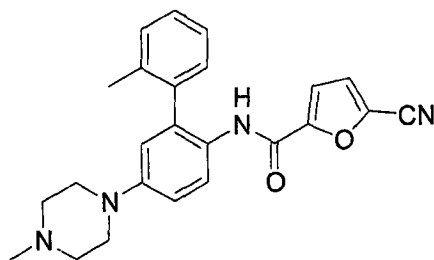


[0413] 向含有 3-吗啉-4-基-丙酸钾盐(94mg, 0.47mmol, 正如在实施例 7 中描述的那样, 自 3-吗啉-4-基-丙酸乙酯制备)、4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐(179mg, 0.36mmol, 如在实施例 14(b)中制备)、EDCI(83mg, 0.43mmol)和 HOBT(68mg, 0.5mmol)的烧瓶中加入 DMF(4mL)。向搅拌着的浆状物中加入 DIEA(157 μ L, 0.9mmol)并使反应物搅拌过夜。用 H_2O (10mL)稀释反应物并用 EtOAc(2 $\times$ 25mL)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机提取液, 真空浓缩并经制备型硅胶 TLC 纯化粗产物, 得到 10.4mg(6%) 为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 1.49-1.93(m, 5H), 2.22-2.31(m, 3H), 2.52(br s, 4H), 2.58-2.63(m, 3H), 2.74-2.76(m, 4H), 3.10-3.17(m, 2H), 3.72(br s, 4H), 3.97-4.02(m, 2H), 4.76-4.81(m, 2H), 5.81-5.82(m, 1H), 6.81-6.82(m, 1H), 6.99-7.00(m, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.26(d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 9.51(s, 1H)。质谱(ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$ 的理论值为 517.28(M+H), 实测值为 517.3。

[0414] 实施例 9

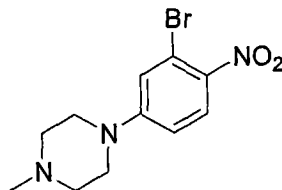
[0415] 5-氰基-呋喃-2-羧酸[2'-甲基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺

[0416]



[0417] a) 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪

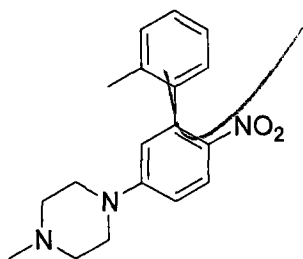
[0418]



[0419] 向 1.00g (4.55mmol) 的 2-溴-4-硝基苯 (Oakwood) 在 12mL 的 EtOH 中的冷却 (0℃) 的溶液中加入 1.52mL (13.7mmol) 哌啶。在 0℃ 下搅拌溶液 0.5 小时, 然后在 60℃ 下搅拌 4 小时。真空浓缩混合物, 溶于 EtOAc (60mL) 中, 用水 (3×100mL) 和盐水 (Na₂SO₄) 洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。真空浓缩并在 50-g 硅胶 SPE 柱上用 1-3% MeOH-二氯甲烷层析化, 得到 1.06g (77%) 为黄褐色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): C₁₁H₁₄BrN₃O₂ 的理论值为 300.0 (M+H, ⁷⁹Br), 实测值为 300.1。

[0420] b) 1-甲基-4-(2'-甲基-6-硝基-联苯-3-基)-哌嗪

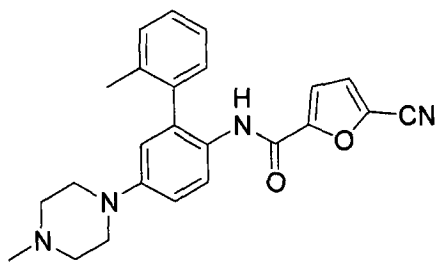
[0421]



[0422] 在 Ar 下, 向 200mg (0.666mmol) 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪 (如在先前步骤中制备)、136mg (0.999mmol) 和 77.0mg (0.0666mmol) 的四(三苯基膦)钯 (0) 中加入 4.0mL 脱气的二甲氧基乙烷 (DME) 和 400 μL (0.799mmol) 的 2.0M Na₂CO₃ 水溶液。在 Ar 下, 于 80℃ 下, 伴随搅拌下加热混合物 14 小时。浓缩冷却的 (室温) 混合物并在 10-g 硅胶 SPE 柱上用在二氯甲烷-己烷 (1:1) 中的 1-5% MeOH 层析化。用 80mg 的脱色炭处理产物部分, 过滤, 浓缩, 然后在类似柱上用 1-3% EtOH-二氯甲烷层析化, 得到 265mg 为黄色树脂的标题化合物 (经 ¹H-NMR 分析为 75% 纯度的含有三苯基膦的混合物), 无须进一步纯化即可用于随后的反应中。质谱 (ESI, m/z): C₁₁H₂₁N₃O₃ 的理论值为 312.2 (M+H), 实测值为 312.2。

[0423] c) 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2'-甲基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺

[0424]



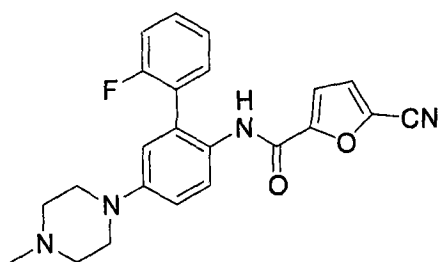
[0425] 在氢气囊下,将 140mg (0.337mmol 基于 75%纯度) 的 1-甲基-4-(2'-甲基-6-硝基-联苯-3-基)-哌嗪 (如在先前步骤中制备) 和 70mg 的 10% 披钼炭 (Degussa 型 E101-NE/W, Aldrich, 50% 重量水) 在 5mL THF 中的混合物剧烈搅拌 1 小时。过滤混合物 (C 盐), 用二氯甲烷 (2×2mL) 洗涤, 把生成的苯胺溶液置于 Ar 下并立即用于随后的反应中。

[0426] 与以上还原反应同时, 先后用 52.9 μ L (0.606mmol) 草酰氯和 10 μ L 无水 DMF 处理在 CaSO_4 干燥管下于 2.5mL 无水二氯甲烷中的 55.4mg (0.404mmol) 的 5-氰基呋喃-2-羧酸 (如在实施例 1 中制备)。搅拌溶液 25 分钟并在 20-25°C 下迅速真空浓缩。将生成的 5-氰基-呋喃-2-碳酰氯置于高真空下 2-3 分钟, 然后立即置于 Ar 下, 用冰浴冷却至 0°C 并先后用以上生成的苯胺溶液和 141 μ L (0.808mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 处理。在室温下搅拌 30 分钟后, 真空浓缩混合物并将生成的残余物在 20-g 硅胶 SPE 柱上用 2-10% EtOH-二氯甲烷层析化, 得到黄色树脂, 将其自 EtOAc-己烷中结晶, 得到 17.2mg (13%) 为黄色固体的纯的标题化合物和 70.3mg 不纯的标题化合物。使不纯的部分溶于 50mL 的 EtOAc 中, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液-1M K_2CO_3 (1:1, 2×20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到 43.4mg (32%) 为结晶黄色固体的另外的标题化合物 (总收率 45%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.32 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.73 (br s, 1H), 7.34-7.54 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.12, 7.14 (AB q, 2H, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.01 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.8\text{Hz}$), 3.25-3.27 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 和 2.15 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 的理论值为 401.2 (M+H), 实测值为 401.1。

[0427] 实施例 10

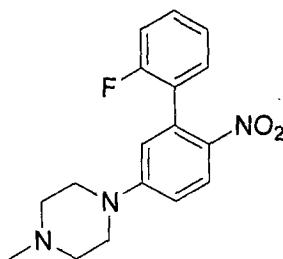
[0428] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2'-氟-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺

[0429]



[0430] a) 1-(2'-氟-6-硝基-联苯-3-基)-4-甲基-哌嗪

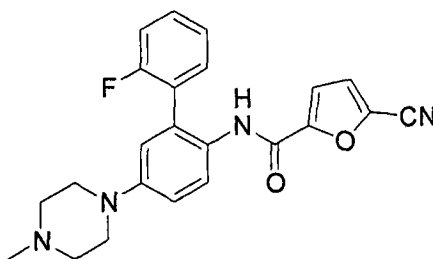
[0431]



[0432] 除了将混合物加热 22 小时以外,按照实施例 9,步骤 (b) 的方法,采用 75.0mg (0.250mmol) 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪 (如在实施例 9,步骤 (a) 中制备)、136mg (0.999mmol) 2-氟代苯基硼酸、26.8mg (0.0232mmol) 的四(三苯基膦)钯 (0) 和 400 μ L (0.799mmol) 的 Na_2CO_3 在 DME 中的 2.0M 水溶液。在 5-g 硅胶 SPE 柱上用在二氯甲烷-己烷 (1 : 1) 中的 1-5% MeOH 层析化,得到 95.0mg 为黄色树脂的标题化合物 (经 $^1\text{H-NMR}$ 分析为含有三苯基膦的 76% 纯度的混合物),无须进一步纯化即可用于随后的反应中。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的理论值为 316.1 (M+H), 实测值为 316.2。

[0433] b) 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2'-氟-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-2-基]-酰胺

[0434]

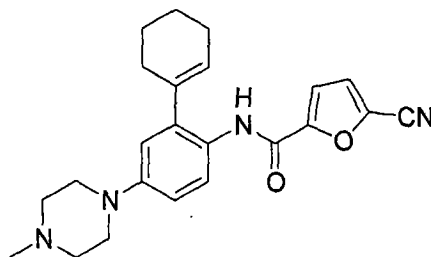


[0435] 按照实施例 9,步骤 (c) 的方法,采用 93.2mg (0.225mmol 基于 76% 纯度) 的 1-(2'-氟-6-硝基-联苯-3-基)-4-甲基-哌嗪 (如在先前步骤中制备)、46mg 10% 披钯炭、37.0mg (0.270mmol) 的 5-氰基呋喃-2-羧酸 (如在实施例 1 中制备)、35.3 μ L (0.405mmol) 草酰氯、5.0 μ L 的无水 DMF 和 94.1 μ L (0.540mmol) 的 DIEA。在 5-g 硅胶 SPE 柱上用 1-4% MeOH-二氯甲烷层析,得到 69.8mg (77%) 为黄色树脂的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.04 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.93 (br s, 1H), 7.434-7.48 (m, 1H), 7.37 (td, 1H, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.13, 7.18 (ABq, 2H, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.02 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.9\text{Hz}$), 6.88 (d, 1H, $J = 2.9\text{Hz}$), 3.24-3.27 (m, 4H), 2.57-2.60 (m, 4H) 和 2.36 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ 的理论值为 405.2 (M+H), 实测值为 405.2。

[0436] 实施例 11

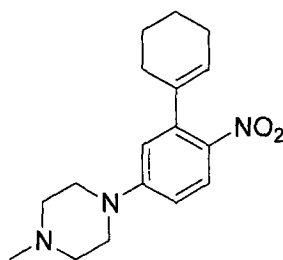
[0437] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

[0438]



[0439] a) 1-(3-环己-1-烯基-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪

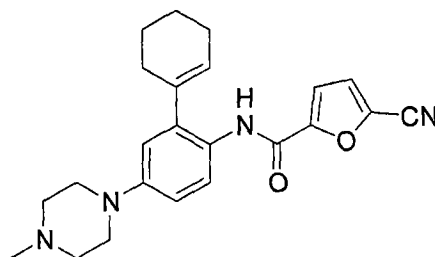
[0440]



[0441] 在 Ar 下,用 206 μ L (0.412mmol) 的 2.0M 脱气的 Na_2CO_3 水溶液、0.6mL 脱气的无水甲苯和 0.2mL 脱气的无水 EtOH 处理 102mg (0.340mmol) 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪 (如在实施例 9, 步骤 (a) 中制备)、59.7mg (0.474mmol) 环己烯-1-基硼酸、43.8mg (0.0379mmol) 的四(三苯基膦)钯 (0) 的混合物并把混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 下加热 21 小时。在冷却至室温后,将混合物倾入到 EtOAc (10mL) 中,用盐水 (10mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。在 5-g 硅胶 SPE 柱上,用在二氯甲烷中的 1-3% EtOH 层析化,得到 126mg 为黄色油的标题化合物 (经 RP-HPLC (C18 柱) 分析为含有三苯基膦的 74% 纯度的混合物),无须进一步纯化即可用于随后的反应中。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 的理论值为 302.2 (M+H), 实测值为 302.2。

[0442] b) 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

[0443]



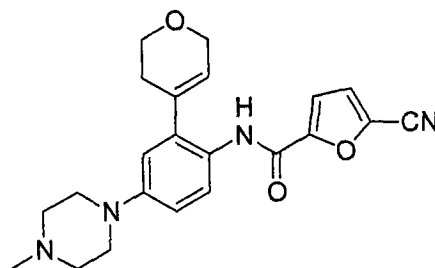
[0444] 向在 5.0mL EtOH-水 (2 : 1) 中的 122mg (0.299mmol, 基于 74% 纯度) 的 1-(3-环己-1-烯基-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪 (如在先前步骤中制备) 中加入 83.8mg (1.50mmol) 铁粉和 160mg (2.99mmol) 的 NH_4Cl 并使混合物在 Ar 下回流 12 小时。加入另外 83.8mg (1.50mmol) 铁粉并使混合物回流 1 小时。将混合物倾入到 EtOAc (12mL) 中,过滤 (C 盐),用 EtOAc (2 $\times$ 4mL) 洗涤,真空浓缩并溶于无水 THF (4.0mL) 中。将生成的苯胺溶液置于 Ar 下并立即用于随后的反应中。先后用 60.0 μ L (0.688mmol) 草酰氯和 10 μ L 无水 DMF 处理在 2.5mL 无水二氯甲烷中于 CaSO_4 干燥管下的 61.6mg (0.449mmol) 5-氰基呋喃-2-羧酸 (如在实施例 1 中制备)。搅拌溶液 25 分钟并在 20-25 $^\circ\text{C}$ 下迅速真空浓缩。将残余物置于高真空下 2-3 分钟,然后立即置于 Ar 下,用冰浴冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 并先后用以上产生的苯胺溶液和 104 μ L (0.598mmol) 的 DIEA 处理。在室温下搅拌 30 分钟后,真空浓缩混合物,溶于 EtOAc (20mL) 中,用 1M K_2CO_3 (2 $\times$ 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将生成的残余物在 10-g 硅胶 SPE 柱上用 1-4% MeOH-二氯甲烷层析化,得到黄色树脂,然后自 Et₂O-己烷中结晶,得到 84.7mg (72%) 为结晶黄色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.57 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.20, 7.23 (AB q, 2H, J = 3.7Hz),

6.86 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 5.84-5.85 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 4H), 2.57-2.59 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 4H) 和 1.79-1.84 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{23}H_{26}N_4O_2$ 的理论值为 391.2 (M+H), 实测值为 391.2。

[0445] 实施例 12

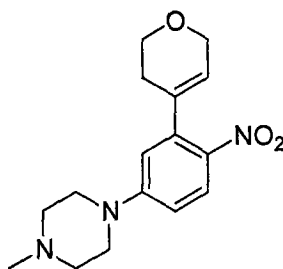
[0446] 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苯基-酰胺

[0447]



[0448] a) 1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-硝基-苯基]-4-甲基-哌嗪

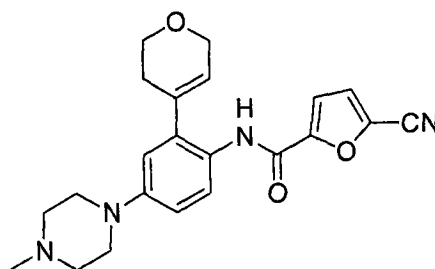
[0449]



[0450] 在 Ar 下, 将在二噁烷 (5mL) 中的 1-(3-溴-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪 (如在实施例 9, 步骤 (a) 中制备) (225.1mg, 0.79mmol)、 K_2CO_3 (310.9mg, 2.25mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃 (Murata, M. 等, Synthesis, 778, (2000)) (157mg, 0.75mmol) 在 80°C 下加热过夜。使反应混合物冷却至室温, 浓缩并将生成的残余物在硅胶上层析化 (10% EtOAc/己烷-20% MeOH/EtOAc), 得到标题化合物 (82mg, 36%)。 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 8.04 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 6.78 (dd, 1H, $J = 9.4, 2.6$ Hz), 6.58 (m, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.58 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.46 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 2H)。

[0451] b) 5-氰基-呋喃-2-羧酸 [2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苯基-酰胺

[0452]



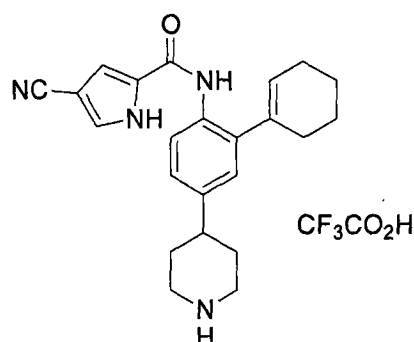
[0453] 采用与实施例 4, 步骤 (d) 类似的方法, 将 1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-硝基-苯基]-4-甲基-哌嗪 (如在先前步骤中制备) (80mg, 0.26mmol) 转化

为相应的胺并在 0℃下与在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的如在实施例 9, 步骤 (c) 中制备的 5-氰基-咪唑-2-羧酰氯 (得自 137mg, 1.00mmol 如在实施例 1 中制备的 5-氰基-咪唑-2-羧酸) 偶合。经硅胶上的快速层析法 (50% EtOAc/ 己烷-10% MeOH/EtOAc) 分离产物, 得到标题化合物 (62.2mg, 60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.35 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H 每个, $J = 8.76\text{Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J = 5.08\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J = 5.08\text{Hz}$), 6.88 (dd, 1H, $J = 8.76, 2.7\text{Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J = 2.7\text{Hz}$), 5.88 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.94 (t, 2H, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.23 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.38 (brs, 5H)。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 的理论值为 393.1 (M+H), 实测值为 393.2。

[0454] 实施例 13

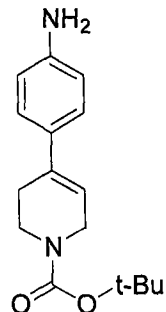
[0455] 4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0456]



[0457] a) 4-(4-氨基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

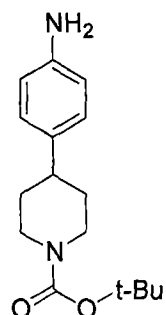
[0458]



[0459] 按照实施例 35, 步骤 (b) 的方法, 通过 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环-2-基)-苯基胺与 4-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (Synthesis, 993, (1991)) 的 Suzuki 偶合制备标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 的理论值为 275.2 (M+H), 实测值为 275.1。

[0460] b) 4-(4-氨基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

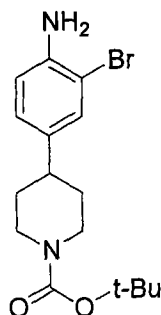
[0461]



[0462] 将 4-(4-氨基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.35g, 1.2mmol) (如在先前步骤中制备) 在甲醇中的溶液在 20psi 下经 10% Pd/C 氢化 1 小时。过滤溶液并浓缩, 得到 0.35g (100%) 为黄色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $C_{16}H_{24}N_2O_2$ 的理论值为 277.2 (M+H), 实测值为 277.1。

[0463] c) 4-(4-氨基-3-溴-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

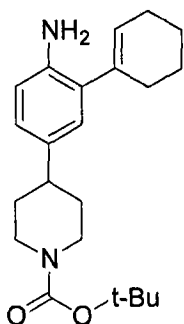
[0464]



[0465] 向 4-(4-氨基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.20g, 0.71mmol) (如在先前步骤中制备) 在 DCM (3mL) 中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) (0.13g, 0.71mmol) 并在室温下搅拌反应物 10 小时。用 EtOAc (10mL) 稀释反应物并用 $NaHCO_3$ (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。浓缩有机层, 得到 0.26g (100%) 为黄色泡沫的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ 的理论值为 355.1 (M+H), 实测值为 355.1。

[0466] d) 4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0467]



[0468] 向烧瓶中加入 4-(4-氨基-3-溴-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.13g, 0.36mmol) (如在先前步骤中制备)、环己-1-烯基硼酸 (0.060g, 0.48mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.04g, 10mol%)、2M Na_2CO_3 水溶液 (1.5mL)、乙醇 (1.5mL) 和甲苯 (3mL) 并在 80℃ 下加热 3 小时。用 EtOAc (10mL) 稀释反应物, 用 $NaHCO_3$ (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩。自 20-g SPE 柱 (硅胶) 用 30% EtOAc/己烷洗脱标题化合物, 得到 0.10g (85%) 为黄色油的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $C_{22}H_{32}N_2O_2$ 的理论值为 357.2 (M+H), 实测值为 357.1。

[0469] e) 4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

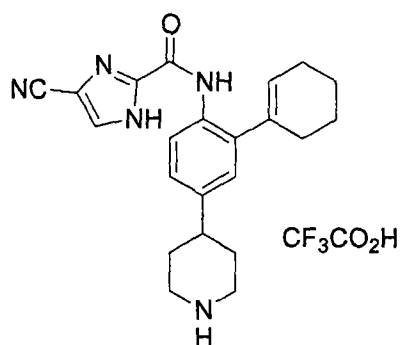
[0470] 向烧瓶中加入 4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.050g, 0.14mmol) (如在先前步骤中制备)、4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸 (0.019g, 0.14mmol) (如在实施例 2 中制备)、EDCI (0.040g, 0.21mmol)、HOBT (0.019g, 0.14mmol)、DIEA (0.073mL, 0.42mmol) 和 DCM (0.5mL) 并在 25℃ 下搅拌 10 小时。将反应物直接载荷到

10-g 固相提取 (SPE) 柱 (硅胶) 上并用 30% EtOAc/ 己烷洗脱生成的中间体。在室温下, 于 50% TFA/DCM(2mL) 中搅拌化合物 1 小时, 然后浓缩, 经 RP-HPLC(C18) 纯化, 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 30-50% CH₃CN 洗脱 12 分钟, 得到标题化合物 (0.052g, 77%)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) : δ 7.59(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.16(m, 2H), 5.74(m, 1H), 3.54. (m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.94(m, 1H), 2.29(m, 2H), 2.15(m, 4H), 1.92(m, 2H), 1.72(m, 4H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₃H₂₆N₄O 的理论值为 375.2(M+H), 实测值为 375.1。

[0471] 实施例 14

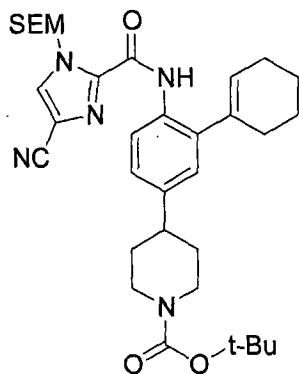
[0472] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0473]



[0474] a) 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0475]



[0476] 向 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (3.34g, 10.9mmol) (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备) 在 20mL DCM 中的溶液中加入 DIEA (3.8mL, 21.8mmol) 和 PyBroP (5.6g, 12.0mmol) 并在 25℃ 下搅拌反应物 15 分钟。加入 4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (3.9g, 10.9mmol) (如在实施例 13, 步骤 (d) 中制备) 在 10mL DCM 中的溶液并在 25℃ 下搅拌反应物 8 小时。用 EtOAc (60mL) 稀释反应物并用 NaHCO₃ (2×60mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥有机层, 然后浓缩。经快速层析法 (硅胶, 2% EtOAc/DCM) 纯化标题化合物, 得到 5.5g (85%) 为黄色油的标题化合物。质谱 (ESI, m/z) : C₃₃H₄₇N₅O₄Si 的理论值为 606.2(M+H), 实测值为 606.2。

[0477] b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

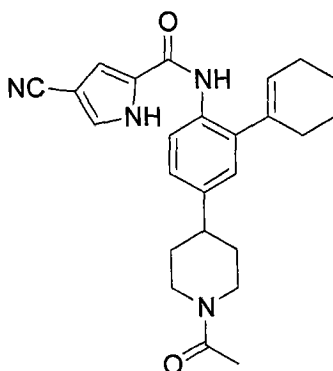
[0478] 向 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基}

基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (1.5g, 2.5mmol) (如在先前步骤中制备) 在 10mL 的 DCM 和 0.3mL EtOH 中的溶液中加入 3mL TFA 并在 25℃ 下搅拌溶液 3 小时。用 5mL 的 EtOH 稀释反应物, 然后浓缩。使残余物自甲醇和乙酸乙酯中结晶, 得到 0.85g (70%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 6H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₂H₂₅N₅O 的理论值为 376.2 (M+H), 实测值为 376.2。

[0479] 实施例 15

[0480] 4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸 [4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺

[0481]

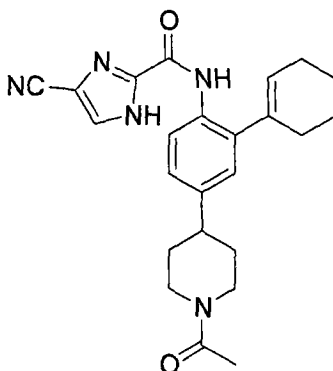


[0482] 按照实施例 37 的方法, 自 4-氰基-1H-吡咯-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 13, 步骤 (e) 中制备) 制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.82 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (m, 8H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₅H₂₈N₄O₂ 的理论值为 417.2 (M+H), 实测值为 417.1。

[0483] 实施例 16

[0484] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺

[0485]



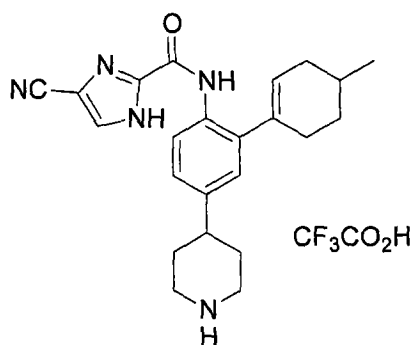
[0486] 按照实施例 37 的方法, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 13, 步骤 (b) 中制备) 制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 13.12 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (m, 8H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 的理论值为 418.2 (M+H), 实测值为 418.1。

[0487] 实施例 17

[0488] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0489]

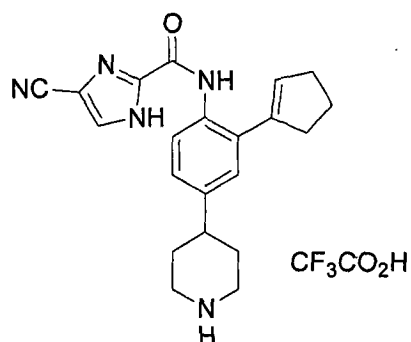


[0490] 按照实施例 14 的方法, 自 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备) 和 4-[4-氨基-3-(4-甲基-环己-1-烯基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (按照实施例 13, 步骤 (d) 的方法制备, 用 4-甲基-1-环己-1-烯基硼酸代替环己-1-烯基硼酸) 制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 5H), 1.54 (m, 1H), 1.12 (d, 3H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ 的理论值为 390.2 (M+H), 实测值为 390.2。

[0491] 实施例 18

[0492] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环戊-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0493]



[0494] 按照实施例 14 的方法, 自 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备) 和 4-(4-氨基-3-环戊-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (按照实施例 13, 步骤 (d) 的方法制备, 用环戊烯-1-基硼酸代替环己-1-烯基硼酸) 制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.25 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.42 (m,

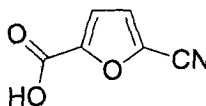
2H), 3.18 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.92 (m, 5H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{21}H_{23}N_5O$ 的理论值为 362.2 (M+H), 实测值为 362.2。

[0495] 实施例 19

[0496] 以下描述用于合成在实施例 1 中描述的中间体的另一种方法。

[0497] 5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸

[0498]

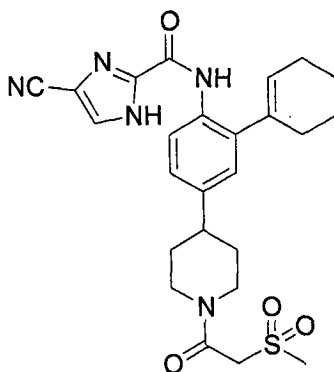


[0499] 向配备有机械搅拌器、加热套和冷凝器的 250-mL 三颈圆底烧瓶中加入 5- 甲酰基 -2- 呋喃羧酸 (9.18g, 65.6mmol) 和吡啶 (60mL)。加入盐酸羟胺 (5.01g, 72.2mmol) 并将混合物加热至 85℃。加入乙酸酐 (40mL) 并在 85℃ 下搅拌反应物 3 小时, 之后在 40℃ 下减压蒸发溶剂。使残余物溶于水中, 用 2.0N NaOH 溶液碱化至 pH 9 并用 4 : 1 二氯甲烷 /2- 丙醇提取直到完全除去吡啶 (5×200mL)。然后水溶液用 2.0N HCl 溶液酸化至 pH 2, 用固体 NaCl 饱和并用 4 : 1 二氯甲烷 /2- 丙醇 (5×200mL) 提取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机提取液并真空浓缩至干。将残余物自二氯甲烷中结晶, 得到 6.80g 为白色固体的标题化合物 (76%)。质谱 (ESI-neg, m/z): $C_6H_3NO_3$ 的理论值为 136.0 (M-H), 实测值为 136.1。 1H NMR 光谱与给定的结构一致。

[0500] 实施例 20

[0501] 4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 甲磺酰基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺

[0502]

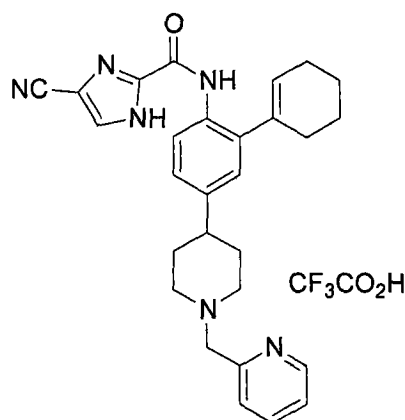


[0503] 向烧瓶中加入 甲磺酰基 - 乙酸 (14mg, 0.10mmol)、EDCI (30mg, 0.15mmol)、HOBt (14mg, 0.10mmol)、DIEA (36 μ L, 0.20mmol) 和 0.5mL DCM 并在 25℃ 下搅拌。10 分钟后, 加入在 0.5mL DCM 中含有 4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基) - 酰胺 TFA 盐 (40mg, 0.08mmol) (如在实施例 20, 步骤 (b) 中制备) 和 NEt_3 (14 μ L, 0.09mmol) 的溶液并使反应在 25℃ 下进行 10 小时。将反应混合物载荷到 5-g SPE 柱 (硅胶) 上并用 10% EtOH/EtOAc 洗脱标题化合物, 得到 10mg (25%) 的白色固体。 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11.60 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.72 (m, 1H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{25}H_{29}N_5O_4S$ 的理论值为 496.2 (M+H), 实测值为 496.2。

[0504] 实施例 21

[0505] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(环己-1-烯基)-4-(1-吡啶-2-基甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0506]

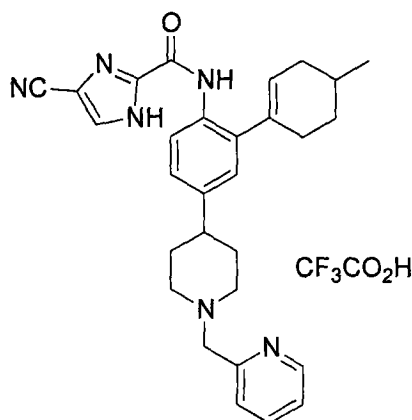


[0507] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-(环己-1-烯基)-4-(哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (88mg, 0.18mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、吡啶-2-甲醛 (17 μ L, 0.21mmol)、NEt₃ (30 μ L, 0.21mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (56mg, 0.25mmol) 和 0.8mL 的 1,2-二氯乙烷并在 25°C 下搅拌 10 小时。蒸发溶剂并经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 30-50% CH₃CN 洗脱 20 分钟, 得到 81mg (78%) 的白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 14.25 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.72 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₈H₃₀N₆O 的理论值为 467.2 (M+H), 实测值为 467.2。

[0508] 实施例 22

[0509] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-(1-吡啶-2-基甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0510]



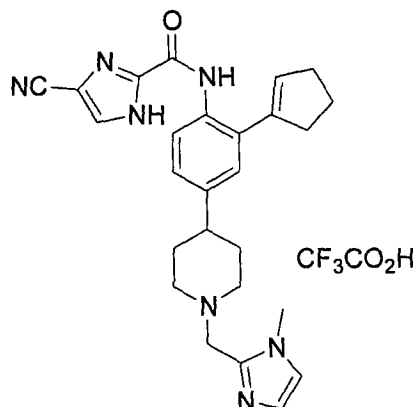
[0511] 按照实施例 21 的方法, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(4-甲基-环己-1-烯基)-4-(哌啶-4-基-苯基)-酰胺 (如在实施例 17 中制备) 和吡啶-2-甲醛制备该化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 14.25 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (d,

1H), 5.74 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.02 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{28}H_{32}N_6O$ 的理论值为 481.2 (M+H), 实测值为 481.2。

[0512] 实施例 23

[0513] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环戊-1-烯基-4-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0514]

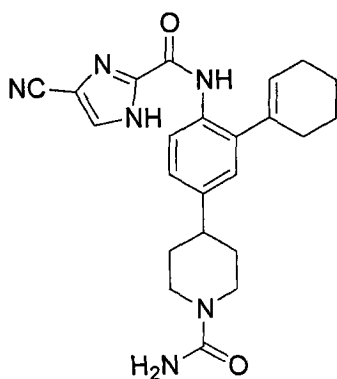


[0515] 按照实施例 21 的方法, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环戊-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (如在实施例 18 中制备) 和 1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛制备该化合物。 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.03 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.82-2.40 (m, 7H), 2.13-1.84 (m, 6H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{26}H_{29}N_7O$ 的理论值为 456.2 (M+H)。实测值为 456.2。

[0516] 实施例 24

[0517] 4-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羧基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-甲酰胺

[0518]



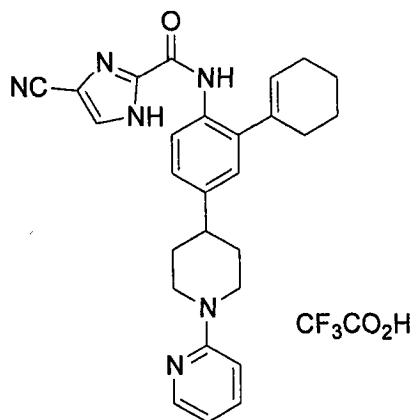
[0519] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (51mg, 0.10mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、 NEt_3 (22 μ L, 0.15mmol)、三甲基硅烷基异氰酸酯 (16 μ L, 0.11mmol) 和 1.0mL 的 DCM 并在 25 $^{\circ}C$ 下搅拌 10 小时。蒸发溶剂并经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/ H_2O 中的 35-60% CH_3CN 洗脱 11 分钟, 得到 30mg (70%) 的白色固体。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 14.28 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.72 (m,

1H), 4.18 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.50 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{23}H_{26}N_6O$ 的理论值为 419.2 (M+H), 实测值为 419.0。

[0520] 实施例 25

[0521] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0522]

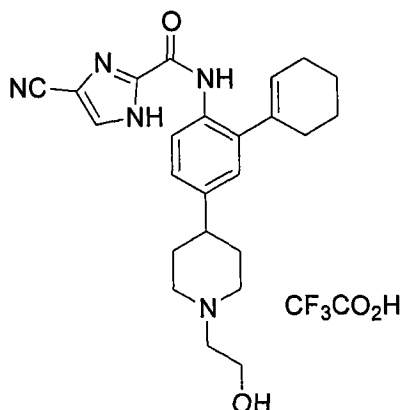


[0523] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (75mg, 0.15mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、 K_2CO_3 (84mg, 0.60mmol)、2-氟吡啶 (27 μ L, 0.30mmol) 和 0.3mL 的 N,N-二甲基乙酰胺并在 120°C 下搅拌 8 小时。用 3mL 的 H_2O 稀释反应物并经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/ H_2O 中的 30-50% CH_3CN 洗脱 9 分钟, 得到 50mg (75%) 的白色固体。 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 6H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{27}H_{28}N_6O$ 的理论值为 453.2 (M+H), 实测值为 453.2。

[0524] 实施例 26

[0525] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0526]



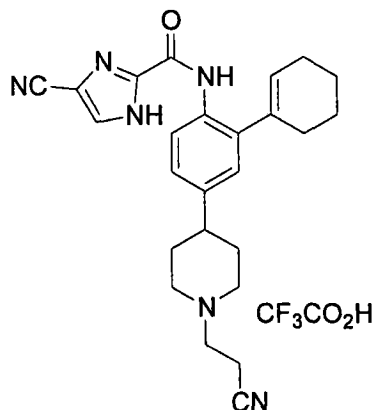
[0527] 按照实施例 21 的方法, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备) 和羟基-乙醛制备标题化合物。 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H),

5.82 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.96-1.74 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{24}H_{29}N_5O_2$ 的理论值为 420.2 (M+H), 实测值为 420.2。

[0528] 实施例 27

[0529] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氰基-乙基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0530]

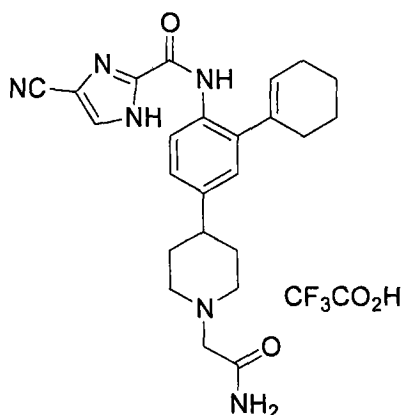


[0531] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (77mg, 0.16mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、 NEt_3 (24 μ L, 0.16mmol) 和丙烯腈 (12 μ L, 0.18mmol)、0.1mL MeOH 以及 1.0mL 的 1,2-二氯乙烷并在 80°C 下搅拌 1 小时。浓缩反应物并经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/ H_2O 中的 30-50% CH_3CN 洗脱 12 分钟, 得到 83mg (95%) 的白色固体。 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{25}H_{28}N_6O$ 的理论值为 429.2 (M+H), 实测值为 429.2。

[0532] 实施例 28

[0533] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-氨基甲酰基甲基-哌啶-4-基)-2-环己-1-烯基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0534]



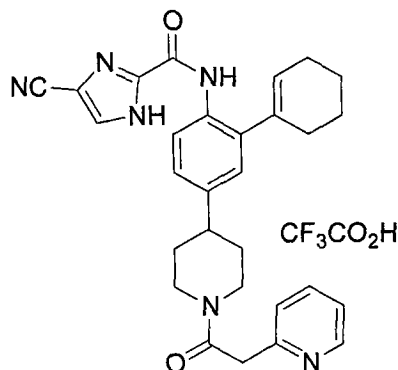
[0535] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (50mg, 0.10mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、 NEt_3 (32 μ L, 0.23mmol)、2-溴乙酰胺 (16mg, 0.12mmol) 和 0.5mL 的 DCM 并在 25°C 下搅拌 4 小时。浓缩反

应物并经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物,用在 0.1% TFA/H₂O 中的 30-50% CH₃CN 洗脱 12 分钟,得到 42mg (75%) 白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 14.28 (brs, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.80 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₄H₂₈N₆O₂ 的理论值为 433.2 (M+H), 实测值为 433.2。

[0536] 实施例 29

[0537] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-2-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0538]

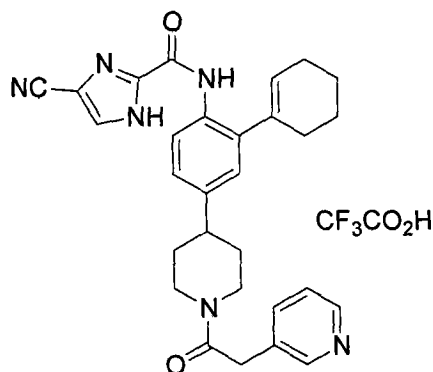


[0539] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (25mg, 0.05mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、吡啶-2-基-乙酸盐 (10mg, 0.06mmol)、EDCI (12mg, 0.06mmol)、HOBt (8.0mg, 0.06mmol)、DIEA (36 μ L, 0.20mmol) 和 0.2mL DMF 并在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 10 小时。用 2mL 的 H₂O 稀释反应物并经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物,用在 0.1% TFA/H₂O 中的 30-50% CH₃CN 洗脱 9 分钟,得到 22mg (70%) 的白色固体。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.82 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.06-1.60 (m, 8H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₉H₃₀N₆O₂ 的理论值为 495.2 (M+H), 实测值为 495.2。

[0540] 实施例 30

[0541] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-3-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0542]



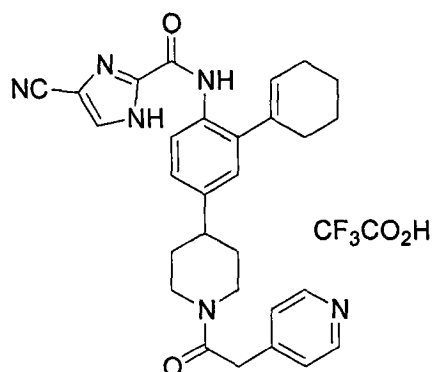
[0543] 按照实施例 29 的方法,使用吡啶-3-基-乙酸,自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸

(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐(如在实施例 14, 步骤(b)中制备)制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.80(m, 2H), 8.54(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.06(t, 1H), 7.98(s, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.08(d, 1H), 5.78(m, 1H), 4.68(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.18(s, 2H), 3.36(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.28(m, 4H), 2.06-1.70(m, 7H), 1.62(m, 1H)。质谱(ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ 的理论值为 495.2(M+H), 实测值为 495.2。

[0544] 实施例 31

[0545] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吡啶-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0546]

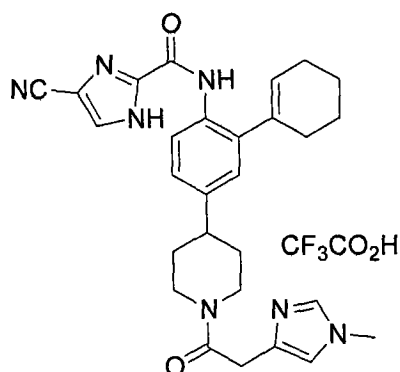


[0547] 按照实施例 29 的方法, 使用吡啶-4-基-乙酸, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐(如在实施例 14, 步骤(b)中制备)制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.78(d, 2H), 8.12(d, 1H), 8.00(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.08(d, 1H), 5.80(m, 1H), 4.66(m, 1H), 4.22(s, 2H), 4.18(m, 1H), 3.34(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.24(m, 4H), 2.00-1.70(m, 7H), 1.64(m, 1H)。质谱(ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ 的理论值为 495.2(M+H), 实测值为 495.2。

[0548] 实施例 32

[0549] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0550]



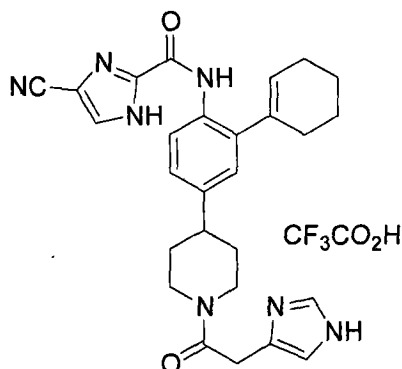
[0551] 按照实施例 29 的方法, 使用(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙酸, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐(如在实施例 14, 步骤(b)中制备)制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.82(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 5.80(m, 1H), 4.66(m, 1H), 4.12(m,

1H), 4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.00–1.70 (m, 7H), 1.64 (m, 1H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{28}H_{31}N_7O_2$ 的理论值为 498.2 (M+H), 实测值为 498.2。

[0552] 实施例 33

[0553] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-1H-咪唑-4-基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0554]

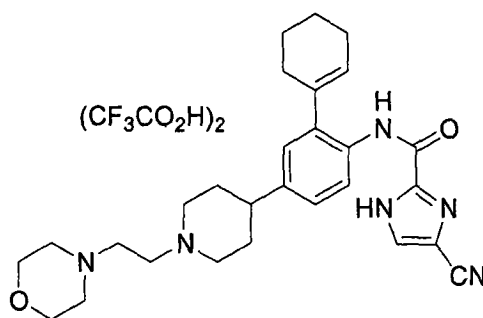


[0555] 按照实施例 29 的方法, 使用 (1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙酸, 自 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备) 制备标题化合物。 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.00–1.70 (m, 7H), 1.64 (m, 1H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{27}H_{29}N_7O_2$ 的理论值为 484.2 (M+H), 实测值为 484.2。

[0556] 实施例 34

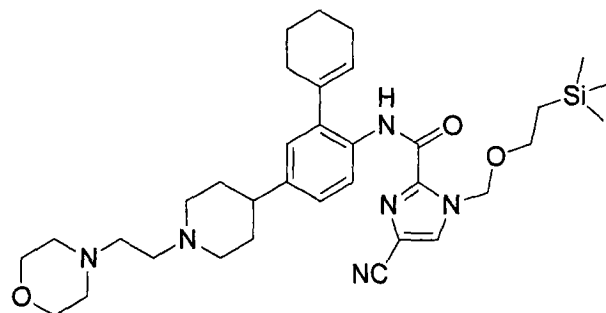
[0557] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-咪啉-4-基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺二-三氟乙酸盐

[0558]



[0559] a) 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-咪啉-4-基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0560]



[0561] 向烧瓶中加入 4- 氰基 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基)- 酰胺 TFA 盐 (830mg, 1.34mmol) (如在实施例 39, 步骤 (a) 中制备)、 K_2CO_3 (600mg, 4.34mmol)、碘化钠 (40mg, 0.27mmol)、4-(2- 氯 - 乙基)- 吗啉盐酸盐 (260mg, 1.40mmol) 和 5.0mL 的 N,N- 二甲基乙酰胺并在 80℃ 下搅拌 8 小时。用 EtOAc (50mL) 稀释反应物, 用 $NaHCO_3$ (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤并浓缩。经快速层析法 (硅胶, 5% MeOH/DCM) 纯化标题化合物, 得到 650mg (78%) 的白色固体。质谱 (ESI, m/z): $C_{24}H_{50}N_6O_3Si$ 的理论值为 619.4 (M+H), 实测值为 619.3。

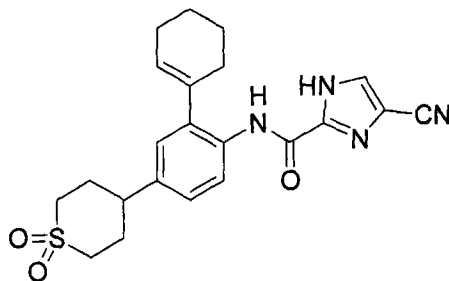
[0562] b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0563] 向 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺 (650mg, 1.05mmol) (如在先前步骤中制备) 在 10mL 的 DCM 中的溶液中加入 0.3mL 的 EtOH 和 3.0mL 的 TFA 并使反应在 25℃ 下进行 2 小时。用 10mL 的 EtOH 稀释反应物并浓缩。经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 30-50% CH₃CN 洗脱 9 分钟, 得到 600mg (80%) 的标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.92 (m, 5H), 2.30 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₈H₃₆N₆O₂ 的理论值为 489.2, 实测值为 489.2。

[0564] 实施例 35

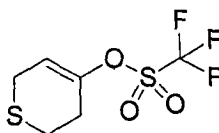
[0565] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(1,1-二氧化-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺

[0566]



[0567] a) 三氟甲磺酸 3,6-二氢-2H-噻喃-4-基酯

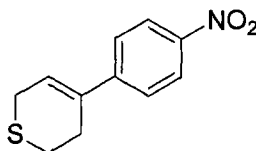
[0568]



[0569] 在 Ar 下,于 -78°C 下,将四氢-噻喃-4-酮 (1.00g, 8.61mmol) 在 10ml 的 THF 中的溶液加入到 LDA (2.0M, 4.52ml, 9.04mmol) 在 20ml THF 中的溶液中。使混合物温热至室温并搅拌 0.5 小时,然后再冷却至 -78°C 。加入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (3.42g, 9.47mmol) 在 10ml THF 中的溶液。使生成的混合物温热至室温并在 Ar 下搅拌 0.5 小时。用 200ml 的 EtOAc 处理,用 H_2O (3×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂,随后将残余物在硅胶上快速层析化 (己烷-3% EtOAc/己烷),得到 810mg (38%) 为无色油的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6.01 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.86 (dd, 2H, $J = 5.7$, 5.7Hz), 2.58-2.64 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}_2$ 的理论值为 249.0 (M+H), 实测值为 249.3。

[0570] b) 4-(4-硝基-苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃

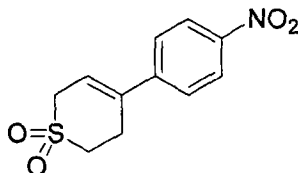
[0571]



[0572] 向 4-硝基苯基硼酸 (418mg, 2.50mmol)、三氟甲磺酸 3,6-二氢-2H-噻喃-4-基酯 (如在先前步骤中制备, 931mg, 3.75mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (433mg, 0.375mmol) 和氯化锂 (LiCl) (212mg, 5.0mmol) 在 20mL 的 1,4-二噁烷中的混合物中加入 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (3.13mL, 6.25mmol)。在 80°C 下搅拌生成的混合物 2 小时,然后冷却至室温。用 200mL 的 EtOAc 处理,用 H_2O (2×30mL)、盐水 (30mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂,随后将残余物在硅胶上快速层析化 (1-3% EtOAc/己烷),得到 470mg (85%) 为浅棕色油的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.19 (d, 2H, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.48 (d, 2H, $J = 9.1\text{Hz}$), 6.36 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.72 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ 的理论值为 222.1 (M+H), 实测值为 222.3。

[0573] c) 4-(4-硝基-苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物

[0574]

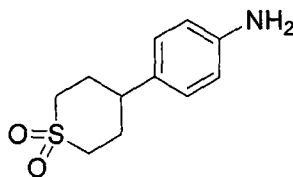


[0575] 在 Ar 下,于 -78°C 下,将 3-氯过氧苯甲酸 (1.04g, 4.62mmol, 77%) 在 15mL 二氯甲烷 (DCM) 中的溶液缓慢加入到 4-(4-硝基-苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃 (如在先前步骤中制备, 465mg, 2.10mmol) 在 15mL DCM 中的溶液中。在 -78°C 下搅拌混合物 0.5 小时,然后温热至室温。用 100mL 的 EtOAc 处理,用 10% Na_2SO_3 (2×15mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL)、 H_2O (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂,随后将残余物在硅胶上快速层析化 (2-5% EtOAc/DCM),得到 518mg (97%) 为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.23 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.04 (m, 1H),

3.86 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H)。

[0576] d) 4-(1,1-二氧化代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯胺

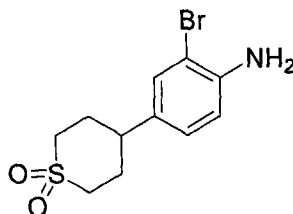
[0577]



[0578] 在 H_2 (气囊压力) 下, 于室温下, 将 4-(4-硝基-苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物 (如在先前步骤中制备, 502mg, 1.98mmol) 和 10% Pd/C (250mg, 50wt%) 在 15mL MeOH 中的混合物搅拌 2 小时。经 C 盐过滤除去 Pd 催化剂并浓缩滤液, 得到 314mg (70%) 为浅黄色固体的标题化合物。 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 7.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.51-3.79 (br s, 2H), 3.11-3.17 (m, 4H), 2.70 (dddd, 1H, $J = 12.3, 12.3, 2.9, 2.9$ Hz), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H)。

[0579] e) 2-溴-4-(1,1-二氧化代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯胺

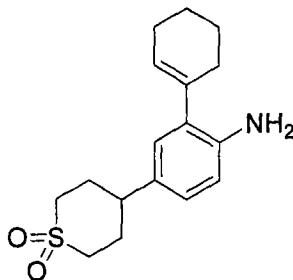
[0580]



[0581] 在 Ar 下, 向 4-(1,1-二氧化代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯胺 (如在先前步骤中制备, 174mg, 0.77mmol) 在 20mL 的 3:1 DCM/MeOH 中的于 0°C 下的悬浮液中加入在 5mL DCM 中的 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) (137mg, 0.77mmol)。使混合物温热至室温并在 Ar 下搅拌 1 小时。用 100mL 的 EtOAc 处理, 用 H_2O (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (2-3% EtOAc/DCM), 得到 155mg (66%) 为白色固体的标题化合物。 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 7.28 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.07 (br s, 2H), 3.09-3.14 (m, 4H), 2.66 (dddd, 1H, $J = 12.1, 12.1, 3.3, 3.3$ Hz), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{11}H_{14}BrNO_2S$ 的理论值为 304.0 (M+H), 实测值为 304.1。

[0582] f) 2-环己-1-烯基-4-(1,1-二氧化代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯胺

[0583]

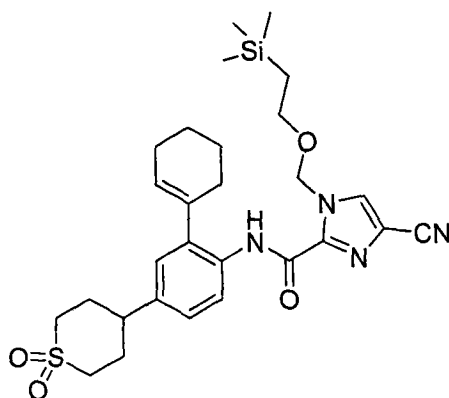


[0584] 向 2-溴-4-(1,1-二氧化代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯胺 (如在先前步骤中制备, 150mg, 0.493mmol)、环己烯-1-基硼酸 (70mg, 0.542mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (57mg, 0.0493mmol) 在 5mL 的 1,4-二噁烷中的混合物中加入 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (2.0mL, 4.0mmol)。在 Ar 下, 于

80℃下搅拌生成的混合物8小时,然后冷却至室温。用50mL EtOAc处理,用H₂O(3x15mL)、盐水(20mL)洗涤混合物并干燥(Na₂SO₄)。减压除去溶剂,随后将残余物在硅胶上快速层析化(2-5% EtOAc/DCM),得到130mg(86%)为棕色固体的标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃;400MHz): δ 6.89(dd, 1H, J = 8.4, 2.3Hz), 6.84(d, 1H, J = 2.3Hz), 6.65(d, 1H, J = 8.4Hz), 5.74(m, 1H), 3.74(br s, 2H), 3.08-3.17(m, 4H), 2.66(dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.1, 3.1Hz), 2.29-2.42(m, 2H), 2.13-2.25(m, 6H), 1.73-1.81(m, 2H), 1.65-1.73(m, 2H)。质谱(ESI, m/z): C₁₇H₂₃NO₂S的理论值为306.1(M+H),实测值为306.1。

[0585] g) 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-酰胺

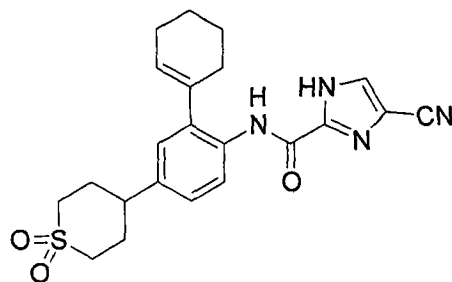
[0586]



[0587] 向2-环己-1-烯基-4-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯胺(如在先前步骤中制备,122mg,0.50mmol)、4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾(如在实施例3,步骤(d)中制备,134mg,0.44mmol)和溴-三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐(PyBroP)(205mg,0.44mmol)在5mL DMF中的混合物中加入DIEA(209 μ L, 1.20mmol)。在Ar下,于室温下搅拌生成的混合物18小时,冷却至室温。用50mL的EtOAc处理,用H₂O(3x10mL)、盐水(10mL)洗涤混合物并干燥(Na₂SO₄)。减压除去溶剂,随后将残余物在硅胶上快速层析化(1-3% EtOAc/DCM),得到161mg(73%)为无色油的标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃;400MHz): δ 9.69(s, 1H), 8.29(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.78(s, 1H), 7.14(dd, 1H, J = 8.4, 2.2Hz), 7.04(d, 1H, J = 2.2Hz), 5.95(s, 2H), 5.83(m, 1H), 3.66(t, 2H, J = 8.2Hz), 3.11-3.20(m, 4H), 2.77(dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.2, 3.2Hz), 2.35-2.47(m, 2H), 2.17-2.33(m, 6H), 1.74-1.89(m, 4H), 0.97(t, 2H, J = 8.2Hz), 0.00(s, 9H)。质谱(ESI, m/z): C₂₈H₃₈N₄O₄SSi的理论值为555.2(M+H),实测值为555.3。

[0588] h) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-环己-1-烯基-4-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-酰胺

[0589]

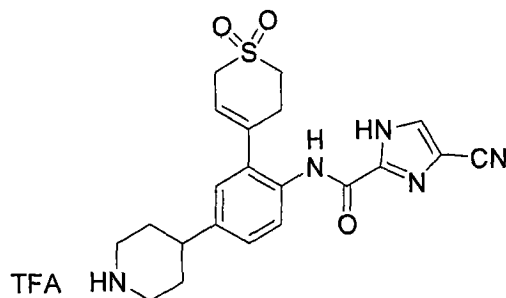


[0590] 向 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1,1-二氧化代-六氢-1 λ ⁶-噻喃-4-基)-苯基]-酰胺 (如在先前步骤中制备, 145mg, 0.261mmol) 在 6mL DCM 中的溶液中先后加入 0.20mL EtOH 和 2mL TFA。在室温下搅拌生成的溶液 3 小时。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (20-25% EtOAc/DCM), 得到 83mg (90%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 12.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.75 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.2Hz), 5.86 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 4H), 2.80 (dddd, 1H, J = 12.2, 12.2, 2.8, 2.8Hz), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.17-2.35 (m, 6H), 1.74-1.91 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₂H₂₄N₄O₃S 的理论值为 425.2 (M+H), 实测值为 425.6。

[0591] 实施例 36

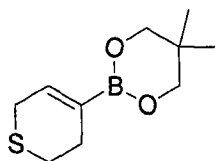
[0592] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(1,1-二氧化代-1,2,3,6-四氢-1 λ ⁶-噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0593]



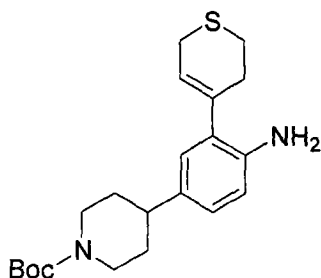
[0594] a) 2-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环

[0595]



[0596] 在 Ar 下, 于 80°C 下搅拌三氟甲磺酸 3,6-二氢-2H-噻喃-4-基酯 (如在实施例 35, 步骤 (a) 中制备, 500mg, 2.01mmol)、双硼酸新戊二醇酯 (bis(neopentyl glycolato) diboron) (478mg, 2.11mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (147mg, 0.20mmol) 和 KOAc (592mg, 6.03mmol) 在 8mL 的 1,4-二噁烷中的混合物 8 小时, 然后冷却至室温。用 50mL 的 EtOAc 处理, 用 H₂O (2x 10mL)、盐水 (10mL) 洗涤混合物并干燥 (Na₂SO₄)。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (0-5% EtOAc/DCM), 得到 351mg (82%) 为无色油的标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 6.62 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, J = 5.8Hz), 2.37 (m, 2H), 0.96 (s, 6H)。质谱 (ESI, m/z): C₁₀H₁₇BO₂S 的理论值为 213.1 (M+H), 实测值为 213.1。

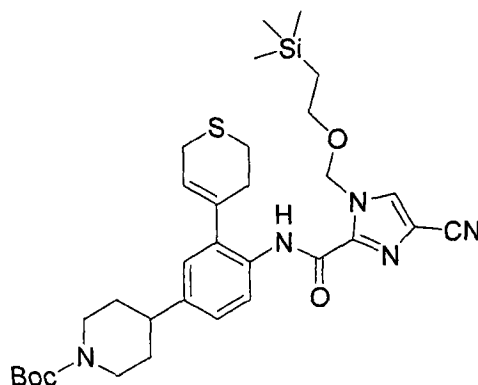
[0597] b) 4-[4-氨基-3-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯
[0598]



[0599] 向 4-(4-氨基-3-溴-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在实施例 13, 步骤 (c) 中制备, 200mg, 0.563mmol)、2-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环 (如在先前步骤中制备, 131mg, 0.619mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (65mg, 0.056mmol) 在 5mL 的 1,4-二噁烷中的混合物中加入 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (2.25mL, 4.5mmol)。在 Ar 下, 于 80℃ 下搅拌生成的混合物 7 小时, 然后冷却至室温。用 50mL 的 EtOAc 处理, 用 H_2O (3x 15mL)、盐水 (20mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (15-30% EtOAc/ 己烷), 得到 141mg (67%) 为无色油的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6.91 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2\text{Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 5.91 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 2.87 (dd, 2H, $J = 5.7, 5.7\text{Hz}$), 2.77 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 3H), 1.78 (d, 2H, $J = 12.6\text{Hz}$), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 的理论值为 375.2 (M+H), 实测值为 375.2。

[0600] c) 4-[4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

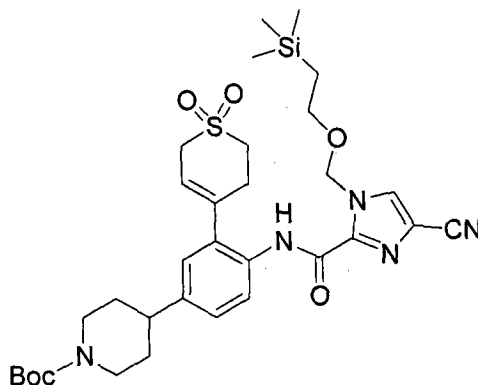
[0601]



[0602] 向 4-[4-氨基-3-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 45mg, 0.12mmol)、4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾 (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备, 44mg, 0.144mmol) 和 PyBroP (67mg, 0.144mmol) 在 2mL DMF 中的混合物中加入 DIEA (42 μL , 0.24mmol)。在 Ar 下, 于室温下搅拌生成的混合物 4 小时。用 30mL 的 EtOAc 处理, 用 H_2O (3x 10mL)、盐水 (10mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (1-2% EtOAc/DCM), 得到 64mg (85%) 为浅黄色油的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 9.51 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.78 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.1\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.00 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (t, 2H, $J = 8.2$),

3.42(m, 2H), 2.93(dd, 2H, $J = 5.7, 5.7\text{Hz}$), 2.79(m, 2H), 2.63(dddd, 1H, $J = 12.3, 12.3, 3.3, 3.3\text{Hz}$), 2.49-2.56(m, 2H), 1.82(d, 2H, $J = 12.8\text{Hz}$), 1.56-1.66(m, 2H), 1.49(s, 9H), 0.97(t, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 0.00(s, 9H)。

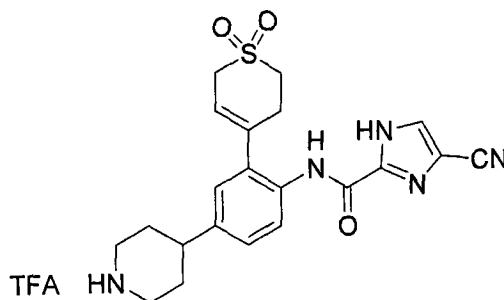
[0603] d) 4-[4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-(1,1-二氧化-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯
[0604]



[0605] 在 Ar 下, 将 3-氯过氧苯甲酸 (91mg, 0.404mmol, 77%) 在 1mLDCM 中的溶液缓慢加入到 4-[4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 120mg, 0.192mmol) 在 3mLDCM 中于 -78°C 下的溶液中。在 -78°C 下搅拌混合物 15 分钟, 然后温热至室温。用 40mL 的 EtOAc 处理, 用 15% Na_2SO_3 (5mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (2x 10mL)、 H_2O (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (2-10% EtOAc/DCM), 得到 85mg (67%) 为无色油的标题化合物。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 9.23(s, 1H), 8.03(d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.80(s, 1H), 7.21(dd, 1H, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.06(d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 5.93(s, 2H), 5.75(t, 1H, $J = 4.1\text{Hz}$), 4.25(br s, 2H), 3.86(br s, 2H), 3.66(t, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 3.29(t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.03(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.74-2.86(m, 2H), 2.64(dddd, 1H, $J = 12.3, 12.3, 3.3, 3.3\text{Hz}$), 1.82(d, 2H, $J = 12.3\text{Hz}$), 1.55-1.65(m, 2H), 1.49(s, 9H), 0.98(t, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 0.01(s, 9H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_6\text{SSi}$ 的理论值为 656.3(M+H), 实测值为 656.7。

[0606] e) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(1,1-二氧化-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0607]



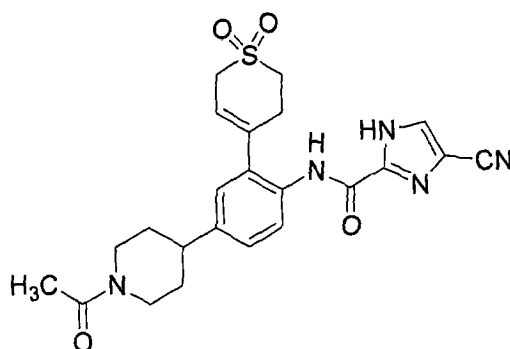
[0608] 向 4-[4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-(1,1-二氧化-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁基

酯（如在先前步骤中制备,81mg,0.123mmol）在 6mL DCM 中的溶液中先后加入 0.20mL 的 EtOH 和 2mL 的 TFA。在室温下搅拌生成的溶液 3 小时。减压除去溶剂,得到 64mg (96%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR(CD₃OD;400MHz): δ 8.02(s,1H),7.78(d,1H, J = 8.3Hz),7.29(dd,1H, J = 8.3,2.0Hz),7.21(d,1H, J = 2.0Hz),5.71(t,1H, J = 4.2Hz),3.83(br s,2H),3.51(d,2H, J = 12.4Hz),3.33(t,2H, J = 6.0Hz),3.15(td,2H, J = 13.1,2.6Hz),3.01(m,2H),2.94(dddd,1H, J = 12.2,12.2,3.5,3.5Hz),2.08(d,2H, J = 12.9Hz),1.91(m,2H, J = 13.3,13.3,13.3,3.8Hz)。质谱 (ESI,m/z):C₂₁H₂₃N₅O₃S 的理论值为 426.2(M+H),实测值为 426.2。

[0609] 实施例 37

[0610] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,1-二氧化-1,2,3,6-四氢-1 λ ⁶-噻喃-4-基)-苯基]-酰胺

[0611]

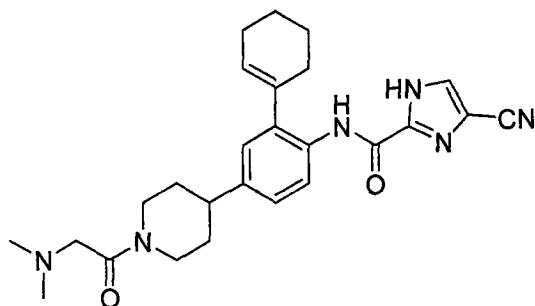


[0612] 在室温下,向 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(1,1-二氧化-1,2,3,6-四氢-1 λ ⁶-噻喃-4-基)-4-哌啶-4-基-苯基]-酰胺三氟乙酸盐（如在实施例 36,步骤 (e) 中制备,62mg,0.115mmol）在 4mL 的 1:1 DCM/DMF 中的悬浮液中加入 DIEA (60 μ L,0.345mmol)。搅拌混合物 5 分钟,然后向混合物中缓慢加入乙酸酐 (11 μ L,0.121mmol) 并在室温下搅拌生成的混合物 0.5 小时。用 40mL 的 EtOAc 处理,用 H₂O (2x 20mL) 洗涤混合物。用 EtOAc (4x 10mL) 提取水层。真空浓缩合并的有机层。将残余物经在硅胶上的快速层析法纯化 (1-4% MeOH/DCM),得到 50.9mg (95%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃;400MHz): δ 13.0(s,1H),9.10(s,1H),8.13(d,1H, J = 8.4Hz),7.77(d,1H, J = 2.3Hz),7.26(dd,1H, J = 8.4,2.0Hz),7.08(d,1H, J = 2.0Hz),5.77(t,1H, J = 4.3Hz),4.84(dt,1H, J = 13.3,2.1Hz),4.00(dt,1H, J = 13.3,2.1Hz),3.89(br s,2H),3.31(t,2H, J = 6.2Hz),3.23(td,1H, J = 13.2,2.5Hz),3.02(m,2H),2.77(dddd,1H, J = 11.9,11.9,3.4,3.4Hz),2.68(ddd,1H, J = 12.6,12.6,2.9Hz),2.18(s,3H),1.70-1.97(m,4H)。质谱 (ESI,m/z):C₂₃H₂₅N₅O₄S 的理论值为 468.2(M+H),实测值为 468.1。

[0613] 实施例 38

[0614] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0615]

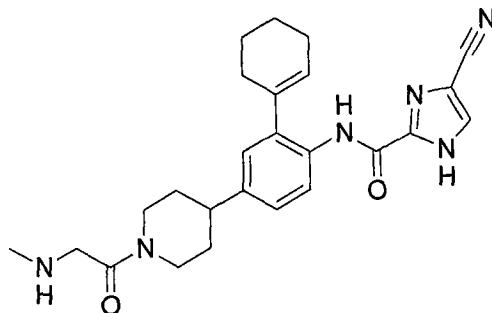


[0616] 将 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备, 655mg, 1.30mmol) 在 DCM(15mL) 中的混合物冷却至 0°C 并加入 DIEA(0.92mL, 5.2mmol)。然后于 10 分钟内分批加入二甲基氨基乙酰氯盐酸盐 (211mg, 1.3mol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 30 分钟, 使之温热至室温并搅拌 2 小时。真空除去溶剂并在盐水和 DCM 之间分配生成的残余物。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。在硅胶上纯化得到的残余物 (5% MeOH:DCM), 得到 432mg (70%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃; 400MHz): δ 9.49(s, 1H), 8.24(d, 1H, J = 2.3Hz), 7.70(s, 1H), 7.12(dd, 1H, J = 8.4, 2.1Hz), 7.01(s, 1H), 5.82(m, 1H), 4.75(d, 1H, J = 13.4Hz), 4.13(d, 1H, J = 13.4Hz), 3.57(d, 1H, J = 14.2Hz), 3.18(d, 1H, J = 14.2Hz), 3.12(td, 1H, J = 13.3, 2.4Hz), 2.73(dddd, 1H, J = 11.9, 11.9, 3.8, 3.8Hz), 2.65(ddd, 1H, J = 13.3, 13.3, 2.4Hz), 2.40(s, 6H), 2.18-2.32(m, 4H), 1.60-1.98(m, 8H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₆H₃₂N₆O₂ 的理论值为 461.3 (M+H), 实测值为 461.2。

[0617] 实施例 38b

[0618] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0619]

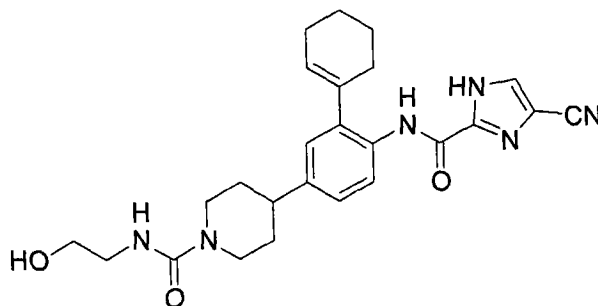


[0620] 实施例 38a 的 HPLC 纯化也得到小量的 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲基氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺。¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz): δ 8.02(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.92(s, 1H), 7.07(dd, 1H, J = 8.4Hz, J = 2.4Hz), 6.98(d, 1H, J = 2.4Hz), 5.73-5.68(m, 1H), 4.60-4.51(m, 1H), 3.76-3.68(m, 1H), 3.20-3.11(m, 1H), 2.81-2.70(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.22-2.13(m, 4H), 1.88-1.66(m, 6H), 1.66-1.46(m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₅H₃₀N₆O₂ 的理论值为 447.2 (M+H), 实测值为 447.3。

[0621] 实施例 39

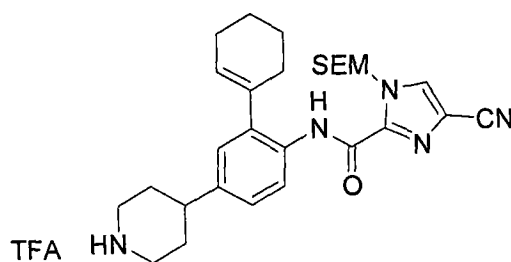
[0622] 4-{4-[4-((4-氰基-1H-咪唑-2-羧基)-氨基)-3-环己-1-烯基-苯基]-哌啶-1-羧酸 (2-羟基-乙基)-酰胺

[0623]



[0624] a) 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

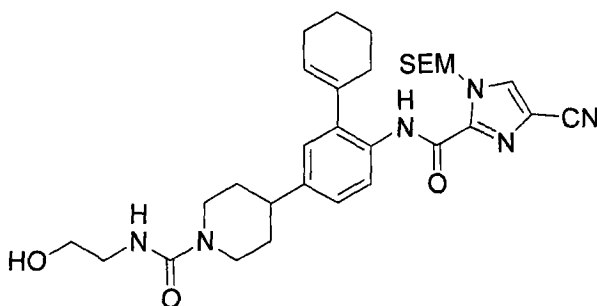
[0625]



[0626] 在0℃下,向4-(4-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(如在实施例14,步骤(a)中制备,81mg,0.123mmol)在18mL DCM中的溶液中先后加入1mL的EtOH和5mL的TFA。在室温下搅拌生成的溶液0.5小时,先后用20mL EtOH和20mL的n-PrOH与5mL的H₂O处理,然后减压浓缩混合物,得到微黄色固体。将混合物在硅胶上快速层析化(2-4% MeOH/DCM),得到0.87g(85%)为白色固体的标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃;400MHz): δ 9.70(s, 1H), 9.66(br s, 1H), 9.15(br s, 1H), 8.29(d, 1H, J = 8.3Hz), 7.78(s, 1H), 7.13(dd, 1H, J = 8.3, 2.2Hz), 7.03(d, 1H, J = 2.2Hz), 5.95(s, 2H), 5.83(m, 1H), 3.66(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.55(d, 2H, J = 12.3Hz), 2.95-3.11(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.18-2.33(m, 4H), 1.99-2.15(m, 4H), 1.82(m, 4H), 0.97(t, 2H, J = 8.3Hz), 0.00(s, 9H)。质谱(ESI, m/z): C₂₈H₃₉N₅O₂Si的理论值为506.3(M+H),实测值为506.1。

[0627] b) 4-(4-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺

[0628]

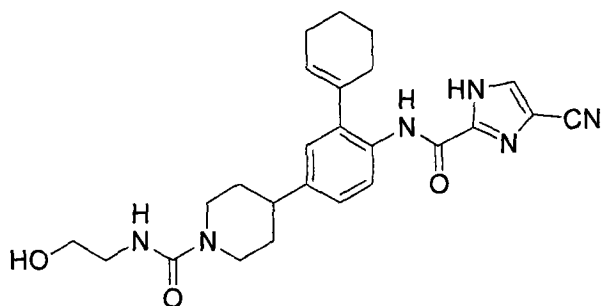


[0629] 在Ar下,于-78℃下,将4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐(如在先前步骤中制备,116mg,0.192mmol)和DIEA(134 μ L, 0.770mmol)在4mL DCM中的溶液缓慢加入

到三光气 (23mg, 0.0768mmol) 在 4mL DCM 中的溶液中。在 -78°C 下搅拌混合物 15 分钟, 温热至室温并搅拌 15 分钟, 再次冷却至 -78°C 。加入 2-氨基-乙醇 (350 μL , 5.77mmol) 在 4mL THF 中的悬浮液并使生成的混合物温热至室温, 在 Ar 下搅拌 20 小时。用 100mL 的 EtOAc 处理, 用 H_2O (3x 20mL)、盐水 (20mL) 洗涤混合物并干燥 (Na_2SO_4)。真空除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (10% EtOAc/DCM, 然后 5% MeOH/DCM), 得到 95mg (83%) 为无色油的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.77 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.01 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 5.94 (s, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.96 (t, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.11 (d, 2H, $J = 13.3\text{Hz}$), 3.75 (ddd, 2H, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.66 (t, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 3.44 (ddd, 2H, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.36 (t, 1H, $J = 4.6\text{Hz}$), 2.91 (ddd, 2H, $J = 13.0, 2.2\text{Hz}$), 2.66 (dddd, 1H, $J = 12.2, 12.2, 3.3, 3.3\text{Hz}$), 2.18-2.33 (m, 4H), 1.75-1.91 (m, 6H), 1.67 (dddd, 2H, $J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.0\text{Hz}$), 0.97 (t, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 0.00 (s, 9H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ 的理论值为 593.3 (M+H), 实测值为 593.1。

[0630] c) 4-{4-[4-氰基-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-羧酸 (2-羟基-乙基)-酰胺

[0631]

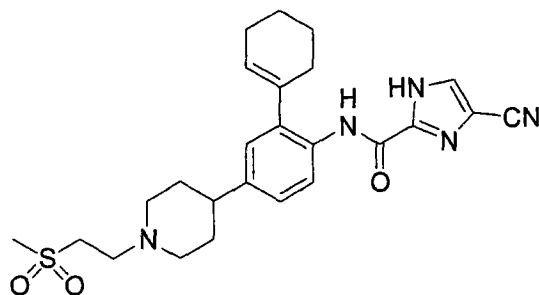


[0632] 向 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸 (2-羟基-乙基)-酰胺 (如在先前步骤中制备, 95mg, 0.16mmol) 在 3mL DCM 中的溶液中先后加入 0.10mL EtOH 和 1.0mL TFA。在室温下搅拌生成的溶液 6 小时。减压除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (2-8% MeOH/DCM), 得到 68mg (92%) 为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): δ 8.09 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.00 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$), 5.79 (m, 1H), 4.15 (dd, 2H, $J = 13.3, 1.1\text{Hz}$), 3.61 (t, 2H, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.90 (ddd, 2H, $J = 13.0, 13.0, 2.5\text{Hz}$), 2.73 (dddd, 1H, $J = 12.1, 12.1, 2.6, 2.6\text{Hz}$), 2.26 (m, 4H), 1.73-1.88 (m, 6H), 1.62 (dddd, 2H, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 4.0\text{Hz}$)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ 的理论值为 463.2 (M+H), 实测值为 463.2。

[0633] 实施例 40

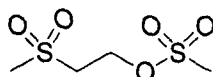
[0634] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(2-甲磺酰基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0635]



[0636] a) 甲磺酸 2- 甲磺酰基乙酯

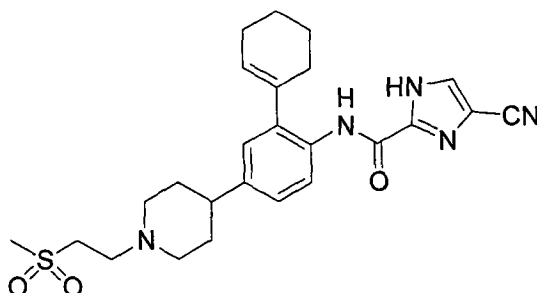
[0637]



[0638] 在 Ar 下,向甲磺酰氯 (484mg, 4.23mmol) 在 15mL DCM 中于 0℃ 下的溶液中先后加入在 10mL DCM 中的 2- 甲磺酰基-乙醇 (500mg, 4.03mmol) 和 DIEA (1.05mL, 6.05mmol)。使混合物温热至室温并在 Ar 下搅拌 20 小时。用 100mL 的 EtOAc 处理混合物并用 H₂O (3×20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄)。真空除去溶剂,得到 534mg (66%) 为棕色油的标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz) : δ 4.67 (d, 2H, J = 5.5Hz), 3.46 (d, 2H, J = 5.5Hz), 3.11 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。

[0639] b) 4- 氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2- 环己-1-烯基-4-[1-(2- 甲磺酰基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

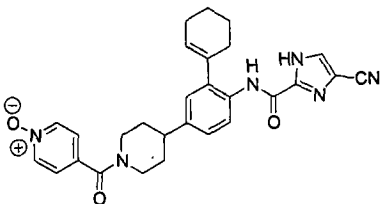
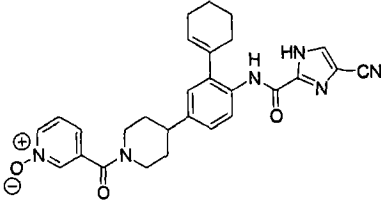
[0640]



[0641] 向 4- 氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2- 环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备, 85mg, 0.174mmol) 和 DIEA (91 μL, 0.521mmol) 在 3mL 的 DCM 中于室温下的溶液中加入 2- 甲磺酸 2- 甲磺酰基-乙酯 (如在先前步骤中制备, 42mg, 0.208mmol)。在室温下搅拌生成的混合物 3 小时。用 50mL 的 EtOAc 处理, 用 H₂O (2×20mL)、盐水 (10mL) 洗涤混合物并干燥 (Na₂SO₄)。真空除去溶剂, 随后将残余物在硅胶上快速层析化 (1-3% MeOH/DCM), 得到 54mg (65%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz) : δ 9.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.72 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.0Hz), 5.85 (m, 1H), 3.21 (t, 1H, J = 6.5Hz), 3.09 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.92 (t, 2H, J = 6.5Hz), 2.52 (dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.3, 3.3Hz), 2.18-2.34 (m, 4H), 2.18 (t, 2H, J = 10.8Hz), 1.64-1.94 (m, 8H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₅H₃₁N₅O₃S 的理论值为 482.2 (M+H), 实测值为 482.2。

[0642] 按照所示实施例已经制备以下化合物 :

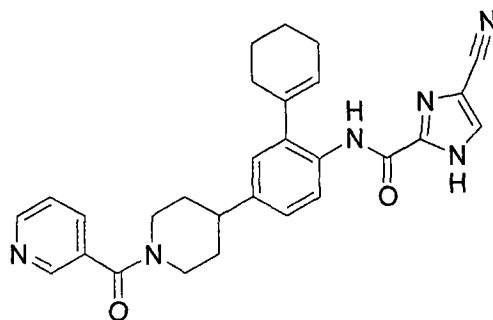
[0643]

实施例	结构	质谱理论值 [M+H] ⁺	实测 值	分子式	实施例方法
41		497.2	497.2	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29
42		497.2	497.3	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29

[0644] 实施例 43

[0645] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(吡啶-3-羰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0646]

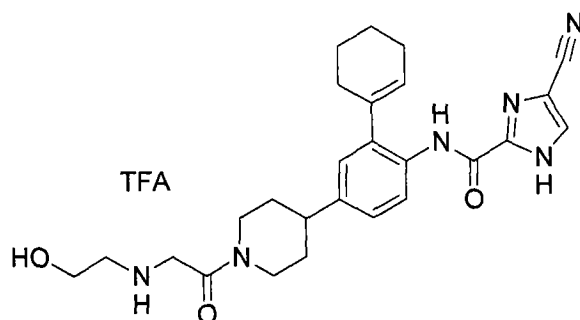


[0647] 用 Et₃N (64.1 μL, 0.46 mmol) 处理 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备, 75.0 mg, 0.15 mmol) 在 CH₂Cl₂ (10 mL) 中的溶液并冷却至 0°C。用烟酰氯盐酸盐 (0.030 g, 0.17 mmol) 处理混合物并在 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 17 小时。使反应混合物直接吸附到硅胶上。硅胶层析 (10% MeOH 在 EtOAc 中), 得到为白色固体的标题化合物 (61.0 mg, 83%)。¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.51 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.94-1.72 (m, 9H)。质谱 LC-MS (ESI, m/z): C₂₈H₂₈N₆O₂ 的理论值为 481.2 (M+H), 实测值为 481.3。

[0648] 实施例 44

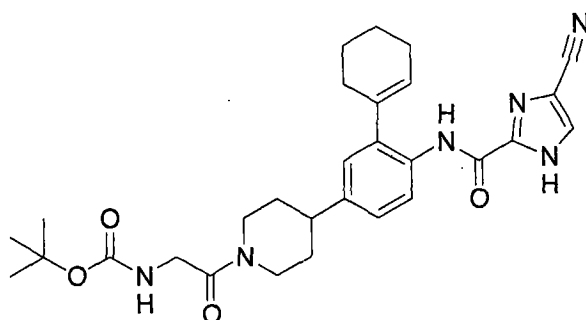
[0649] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-(1-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙酰基]-哌啶-4-基)-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0650]



[0651] a) [2-(4-{4-[4-(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯

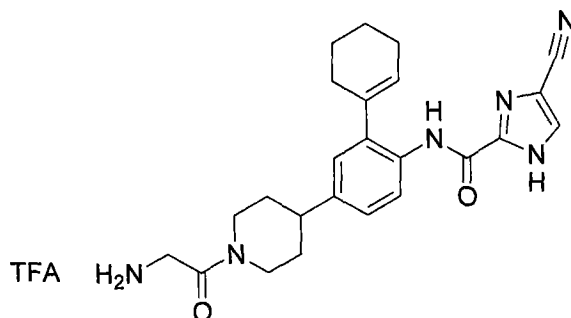
[0652]



[0653] 用 DIEA (0.85mL, 4.90mmol)、HOBT (0.26g, 1.96mmol) 和 EDCI (0.38g, 1.96mmol) 处理 N-BOC-甘氨酸 (0.29g, 1.63mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物 10 分钟并加入到 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备, 0.80g, 1.63mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的悬浮液中。在室温下搅拌溶液 17 小时。真空蒸发溶剂。硅胶层析化 (50% EtOAc 在己烷中), 得到为白色固体的标题化合物 (0.41g, 47%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 9.53 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.00 (s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.29 (br s, 2H), 2.22 (br s, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ 的理论值为 533.3 (M+H), 实测值为 532.9。

[0654] b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0655]

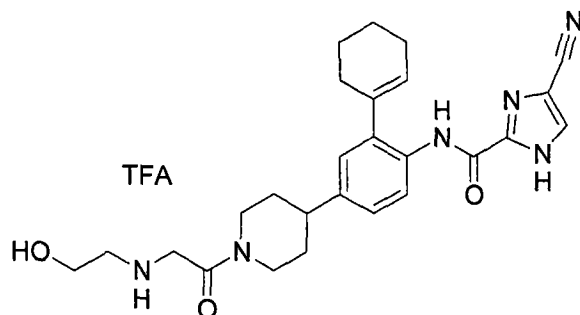


[0656] 用 EtOH (0.2mL) 和 TFA (6mL) 处理 [2-(4-{4-[4-(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯 (如

在先前步骤中制备, 0.41g, 0.77mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物 45 分钟并真空蒸发溶剂。粗品物料直接用于下一步。LC-MS (ESI, m/z) : $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ 的理论值为 433.2 (M+H), 实测值为 433.2。

[0657] c) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0658]

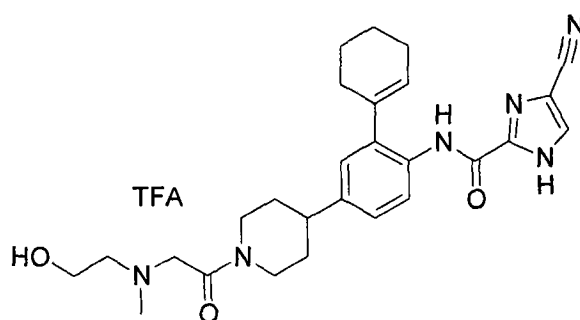


[0659] 用 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.33g, 1.54mmol) 和固体乙二醛 (44.6mg, 0.77mmol) 处理 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氨基-乙酰基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐 (如在先前步骤中制备, 0.42g, 0.77mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的悬浮液。在室温下搅拌混合物 1 小时并真空蒸发溶剂。使残余物溶于 MeOH 中并滤除固体, 真空浓缩滤液。反相 HPLC (C-18 柱) (20% -60% 乙腈在含有 0.1% TFA 的水中 30 分钟) 得到为白色固体的标题化合物 (83mg, 19% 经两步)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz) : δ 8.16-8.09 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.24-3.91 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.28 (br s, 4H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 2H)。LC-MS (ESI, m/z) : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ 的理论值为 477.2 (M+H), 实测值为 477.2。

[0660] 实施例 45

[0661] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(2-羟基-乙基)-甲基-氨基-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0662]



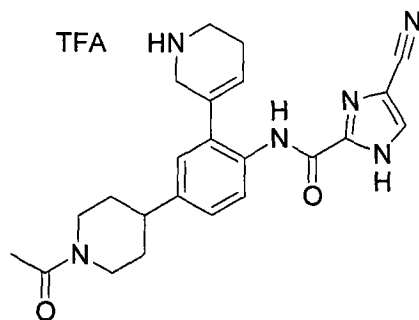
[0663] 用 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (39.5mg, 0.19mmol) 和 37% 甲醛水溶液 (8.2 μL , 0.10mmol) 处理 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-{1-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-苯基)-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 44, 步骤 (c) 中制备, 50.0mg, 0.085mmol) 在 MeOH (3mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物 5.5 小时并真空除去溶剂。反相 HPLC (C-18 柱) (10% -50% 乙腈在含有 0.1% TFA 的水中 30 分钟) 得到为白色固体的标题化合物 (19.5mg, 47%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz) : δ 8.12 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.02 (s, 1H),

7.19(dd, 1H, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 5.84-5.79(m, 1H), 4.72-4.64(m, 1H), 4.39-4.23(m, 2H), 3.84-3.79(m, 1H), 3.31-3.21(m, 1H), 3.03-2.94(m, 6H), 2.92-2.80(m, 2H), 2.32-2.24(m, 4H), 2.00-1.90(m, 2H), 1.90-1.76(m, 5H), 1.78-1.59(m, 2H)。LC-MS(ESI, m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 的理论值为 491.3(M+H), 实测值为 491.2。

[0664] 实施例 46

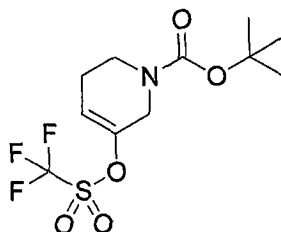
[0665] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,2,5,6-四氢-吡啶-3-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0666]



[0667] a) 5-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

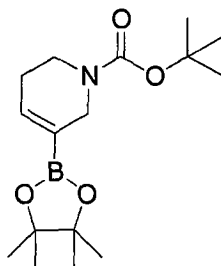
[0668]



[0669] 在 Ar 下, 使 LDA(23.4mL, 35.1mmol, 1.5M 在环己烷中) 在 THF(50mL) 中的溶液冷却至 -78°C 。用 3-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(5.00g, 25.1mmol) 作为在 THF(15mL) 中的溶液通过滴加处理所述溶液并搅拌 15 分钟。用 1,1,1-三氟-N-苯基-N-[(三氟甲基)磺酰基]甲磺酰亚胺(12.5g, 35.1mmol) 作为在 THF(40mL) 中的溶液处理混合物。使混合物温热至室温并搅拌 2.5 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭反应物, 用 Et_2O 稀释并用水洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩。硅胶层析化(5% EtOAc 在己烷中), 得到为无色油的标题化合物(2.45g, 30%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 5.97-5.89(m, 1H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.54-3.45(m, 2H), 2.36-2.26(m, 2H), 1.48(s, 9H)。LC-MS(ESI, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 的理论值为 332.1(M+H), 实测值为 332.1。

[0670] b) 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

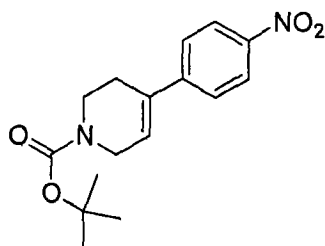
[0671]



[0672] 将 PdCl_2dppf (0.16g, 0.22mmol)、 KOAc (2.18g, 22.2mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']双[[1,3,2]二氧杂硼杂戊环基] (2.07g, 8.13mmol) 和 dppf (0.12g, 0.22mmol) 置于圆底烧瓶中并用 Ar 冲洗烧瓶。将 5-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 2.45g, 7.40mmol) 在二噁烷 (70mL) 中的脱气的溶液加入到烧瓶中并加热至 80°C 反应 16 小时。通过玻璃烧结漏斗过滤混合物以除去固体 KOAc 并真空浓缩滤液。硅胶层析化 (5% EtOAc 在己烷中) 得到为无色油的标题化合物 (1.62g, 71%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3; 400\text{MHz})$: δ 6.69-6.60 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 12H)。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BNO}_4$ 的理论值为 310.2 (M+H), 实测值为 311.0。

[0673] c) 4-(4-硝基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

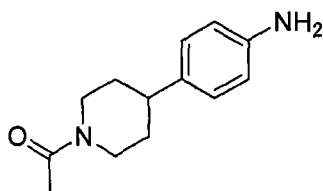
[0674]



[0675] 采用 4-硝基苯基硼酸 (167mg, 1.00mmol) 和 4-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在实施例 13, 步骤 (a) 中制备, 295mg, 1.00mmol), 通过实施例 35, 步骤 (b) 的 Suzuki 偶合方法制备标题化合物。硅胶层析化 (10% EtOAc 在己烷中) 得到为油的标题化合物 (273mg, 90%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3; 400\text{MHz})$: δ 8.19 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.50 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.23 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0676] d) 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌啶-1-基]-乙酮

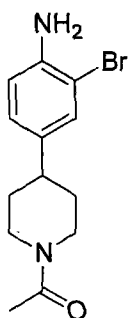
[0677]



[0678] 将 4-(4-硝基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 304mg, 1.00mmol) 在 DCM/TFA 的 1:1 混合物 (10mL) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时并浓缩。真空干燥残余物过夜, 使溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 中并冷却至 0°C 。向该溶液中先后滴加 Et_3N (280 μL , 2mmol) 和乙酸酐 (102 μL , 1mmol)。在 0°C 下搅拌生成的混合物 1 小时并使之温热至室温。用盐水洗涤反应混合物并分离有机层, 干燥并浓缩。采用与实施例 4, 步骤 (d) 相似的方法还原生成的产物, 得到标题化合物 (143mg, 65%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3; 400\text{MHz})$: δ 6.97 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.64 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.75 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)。

[0679] e) 1-[4-(4-氨基-3-溴-苯基)-哌啶-1-基]-乙酮

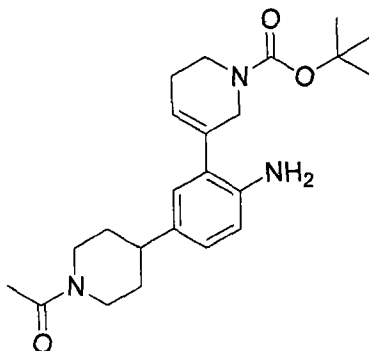
[0680]



[0681] 使 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌啶-1-基]-乙酮 (如在先前步骤中制备, 0.36g, 1.66mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液冷却至 -78°C 并用 NBS (0.28g, 1.58mmol) 作为在 CH_2Cl_2 (4mL) 中的悬浮液处理。使反应物温热至室温并搅拌 30 分钟。用 CH_2Cl_2 稀释反应物并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩。粗品物料直接用于下一步反应中。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ 的理论值为 297.1 (M+H), 实测值为 297.1。

[0682] f) 5-[5-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-氨基-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

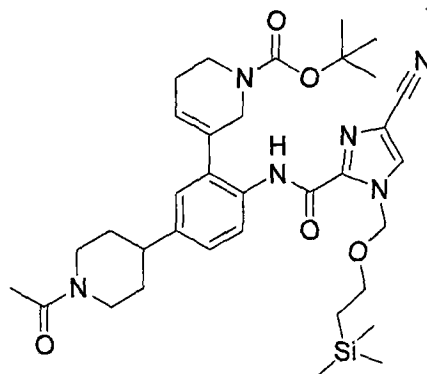
[0683]



[0684] 用 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (2.7mL, 5.38mmol) 处理 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在实施例 46, 步骤 (b) 中制备, 0.62g, 2.02mmol) 和 1-[4-(4-氨基-3-溴-苯基)-哌啶-1-基]-乙酮 (如在先前步骤中制备, 0.20g, 0.67mmol) 在甲苯: EtOH (2:1, 9mL) 中的溶液并在 Ar 下用超声处理脱气。将混合物加热至 80°C , 用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54mg, 0.05mmol) 处理并在 80°C 下搅拌 4.5 小时。使反应物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩, 得到为灰白色固体的标题化合物 (0.25g, 93%)。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ 的理论值为 422.2 (M+Na), 实测值为 422.0。

[0685] g) 5-(5-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基]-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

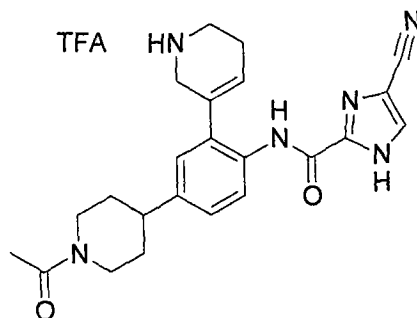
[0686]



[0687] 用 PyBroP (0.44g, 0.94mmol) 和 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备, 0.21g, 0.69mmol) 处理 5-[5-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-氨基-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 0.25g, 0.63mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液。使生成的浆状物冷却至 0°C 并用 DIEA (0.33mL, 1.88mmol) 处理。除去冰浴并在室温下搅拌混合物 18 小时。用 CH_2Cl_2 稀释反应物并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩。硅胶层析化 (25-45% EtOAc 在己烷中, 然后 100% EtOAc), 得到为白色固体的标题化合物 (399mg, 98%)。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ 的理论值为 649.4 (M+H), 实测值为 649.9。

[0688] h) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [4-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-(1,2,5,6-四氢-吡啶-3-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0689]

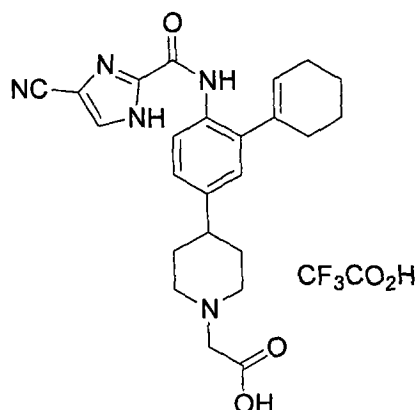


[0690] 用 TFA (3mL) 处理 5-(5-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-2-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基]-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 0.40g, 0.61mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 和 EtOH (0.4mL) 中的溶液。在室温下搅拌溶液 0.5 小时。真空蒸发溶剂并用 EtOH (25mL) 立即处理残余物, 在 5°C 下贮存 1 小时。真空浓缩溶液并用 CH_2Cl_2 (20mL) 和 EtOH (0.4mL) 处理残余物, 然后用 TFA (6mL) 处理。在室温下贮存反应物 2 小时并真空蒸发溶剂。反相 HPLC (C-18 柱) (10-80% 乙腈在含有 0.1% TFA 的水中 30 分钟), 得到为白色固体的标题化合物 (56.9mg, 22%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.22 (s, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ 的理论值为 419.2 (M+H), 实测值为 419.2。

[0691] 实施例 47

[0692] (4-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-乙酸三氟乙酸盐

[0693]

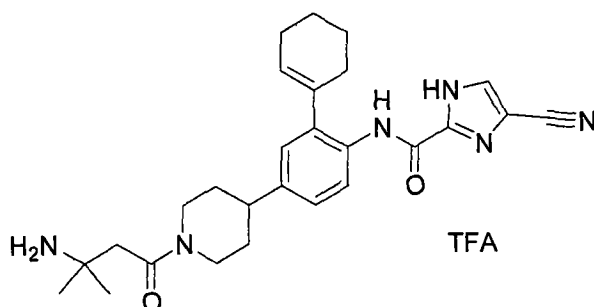


[0694] 向烧瓶中加入 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺 TFA 盐 (33mg, 0.067mmol) (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备)、溴代乙酸叔丁酯 (10 μ L, 0.067mmol)、NEt₃ (20 μ L, 0.135mmol) 和 0.25mL 的 DCM 并在 25°C 下搅拌 10 小时。使反应混合物载荷到 5g SPE 柱 (硅胶) 上并用 25% EtOAc/DCM 洗脱 23mg (70%) 的 (4-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-乙酸叔丁基酯。使该化合物溶于 1mL 的 DCM 与 20 μ L 的 EtOH 中并加入 1mLTFA, 在 25°C 下搅拌反应物 3 小时。经 RP-HPLC (C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 30-50% CH₃CN 洗脱 12 分钟, 得到 10mg (40%) 的白色固体。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 1.82 (m, 4H)。质谱 (ESI, m/z) : C₂₄H₂₇N₅O₃ 的理论值为 434.2 (M+H), 实测值为 434.2。

[0695] 实施例 48

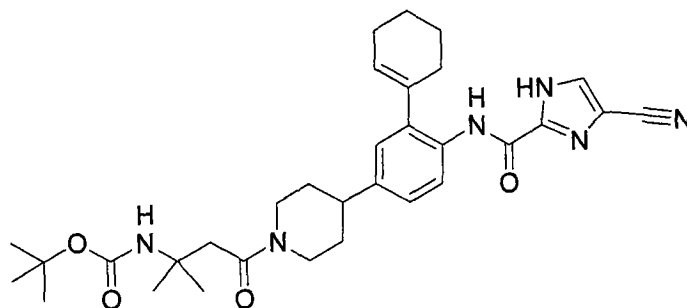
[0696] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(3-氨基-3-甲基-丁酰)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0697]



[0698] a) [3-(4-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯

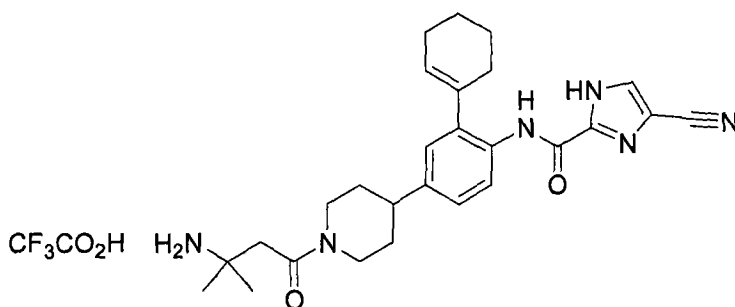
[0699]



[0700] 向 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐(如在实施例 14, 步骤(b)中制备, 40.0mg, 0.0818mmol)、3-叔丁氧基羰基氨基-3-甲基-丁酸(J. Med. Chem., 34(2), 633-642, (1991), 21.4mg, 0.0981mmol)和 PyBroP(55.0mg, 0.0981mmol)在二氯乙烷(2mL)中的混合物中加入 DIEA(43 μ L, 0.25mmol)并在 Ar 下, 于室温下搅拌生成的混合物 1 天。用 EtOAc(30mL)稀释混合物并用 H₂O(2 $\times$ 10mL)、盐水(10mL)洗涤, 经 Na₂SO₄干燥, 然后真空浓缩。经快速层析法(硅胶, 10-40% EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到 33.0mg(70%)为无色油的标题化合物。质谱(ESI, m/z): C₃₂H₄₂N₆O₄的理论值为 575.3(M+H), 实测值为 574.8。

[0701] b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸{4-[1-(3-氨基-3-甲基-丁酰)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0702]

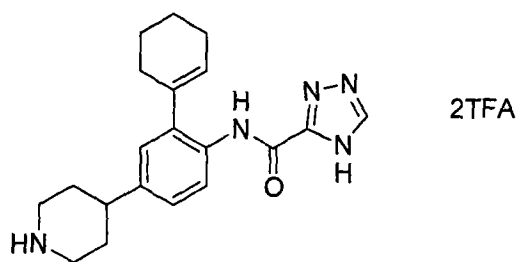


[0703] 向[3-(4-{4-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-羧基)-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基}-哌啶-1-基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯(33.0mg, 0.0574mmol)(如在先前步骤制备)在 3mL DCM 和 0.10mL EtOH 中的于 0℃ 下的溶液中加入 1.0mL 的 TFA, 使混合物温热至室温并搅拌 3 小时。用 3mL 的 n-PrOH 稀释反应物, 然后真空浓缩。经快速层析法纯化残余物(硅胶, 3-8% MeOH/DCM), 得到 33.5mg(99%)为白色固体的标题化合物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.3(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.57(br s, 3H), 8.26(d, 1H, J = 8.6Hz), 7.69(s, 1H), 7.02(dd, 1H, J = 8.6, 1.7Hz), 6.98(d, 1H, J = 1.7Hz), 5.78(m, 1H), 4.67(br d, 1H, J = 13.4Hz), 3.88(br d, 1H, J = 13.4Hz), 3.10(m, 1H), 2.55-2.85(m, 4H), 2.23(m, 4H), 1.72-2.01(m, 8H), 1.50(s, 6H)。质谱(ESI, m/z): C₂₇H₃₄N₆O₂的理论值为 475.3(M+H), 实测值为 475.1。

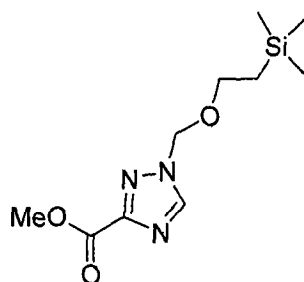
[0704] 实施例 49

[0705] 4H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺双三氟乙酸盐

[0706]

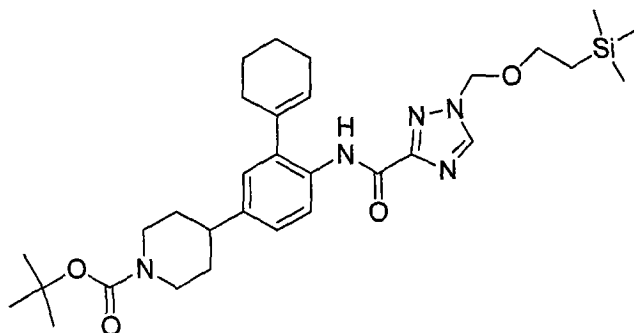


[0707] a) 1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸甲酯
[0708]



[0709] 向 NaH(60%分散物)(200mg, 5.00mmol) 在 DMF(5mL) 中的于 0℃下的悬浮液中滴加 1H-1,2,4-三唑羧酸甲酯(635mg, 5.00mmol) 在 DMF(5mL) 中的溶液。在相同温度下搅拌生成的悬浮液 30 分钟并用 SEMCl(0.90mL, 5.0mmol) 处理。在室温下搅拌生成的溶液 30 分钟并倾入到冰上。用乙醚(3×20mL) 提取产物。合并乙醚层,干燥(Na₂SO₄) 并真空浓缩。将所得到的残余物在硅胶上层析化(10% EtOAc/ 己烷),得到标题化合物(530mg, 41%)。质谱(ESI, m/z): C₁₀H₁₉N₃O₃Si 的理论值为 258.1(M+H), 实测值为 258.2。

[0710] b) 4-(3-环己-1-烯基-4-{[1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧基]-氨基}-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯
[0711]



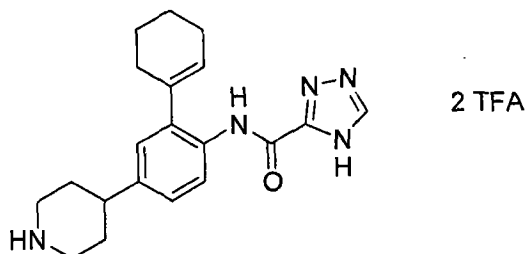
[0712] 向 1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸甲酯(如在先前步骤中制备, 257mg, 1.00mmol) 在 EtOH(2mL) 中的溶液中加入 2N KOH(0.5mL, 1mmol)。在室温下搅拌生成的溶液 20 分钟并真空浓缩。使所得到的残余物悬浮于乙醚(10mL) 中并超声处理 5 分钟。然后真空除去乙醚并干燥生成的残余物 4 小时,得到 1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸钾盐(273mg, 97%), 其无须任何进一步纯化即直接用于下一步。

[0713] 将 1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸钾盐(如在先前步骤中制备, 28mg, 0.10mmol)、DIEA(34 μL, 0.20mmol)、4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(如在实施例 14, 步骤(b) 中制备, 35.6mg, 0.100mmol) 和

PyBrOP (69.9mg, 0.150mmol) 在 DCM(2mL) 中的混合物在室温下搅拌 12 小时。用 DCM(5mL) 稀释反应混合物并用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。将产物在硅胶上层析化 (20-40% EtOAc/ 己烷), 得到标题化合物 (31.9mg, 55%)。质谱 (ESI, m/z): C₃₃H₄₇N₅O₄Si 的理论值为 481.2 (M-BOC+2H), 实测值为 481.2。

[0714] c) 4H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺
双三氟乙酸盐

[0715]

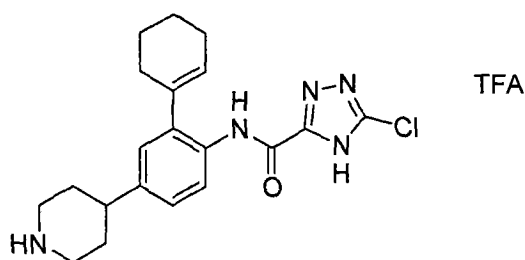


[0716] 向 4-(3-环己-1-烯基-4-{[1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]三唑-3-羰基]-氨基}-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(如在先前步骤中制备, 81.9mg, 0.140mmol) 在 DCM(0.4mL) 和 EtOH(13μL) 中的溶液中加入 TFA(0.13mL)。在室温下搅拌生成的溶液 3 小时并真空浓缩。将所得到的残余物真空干燥 1 小时, 悬浮于乙醚(10mL) 中并超声处理 5 分钟。经抽吸过滤收集形成的固体, 得到标题化合物(56mg, 68%)。¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz): δ 8.53(br s, 1H), 8.20(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.21(dd, 1H, J = 8.4, 2.1Hz), 7.11(d, 1H, J = 2.1Hz), 5.83(br s, 1H), 3.45(m, 2H), 3.19(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.28(m, 4H), 2.14(m, 2H) 和 1.95-1.75(m, 6H)。质谱(ESI, m/z): C₂₀H₂₅N₅O 的理论值为 352.4(M+H), 实测值为 352.2。

[0717] 实施例 50

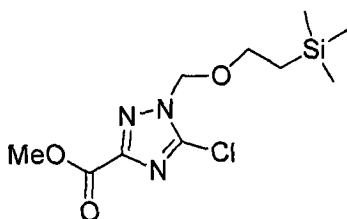
[0718] 5-氯-4H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0719]



[0720] a) 5-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸甲酯

[0721]

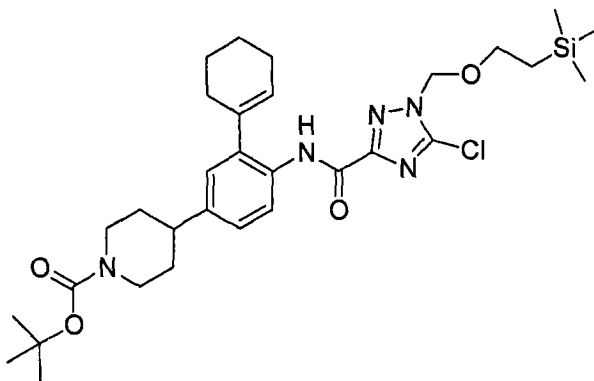


[0722] 向 NaH(60%悬浮液, 53.9mg, 1.34mmol) 在 DMF(5mL) 中于 0℃下的悬浮液中滴加 5-氯-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸甲酯(Bull. Pharm. Sci., 20(1):47-61, (1997), 218mg,

1.35mmol) 在 DMF(10mL) 中的溶液。在相同温度下搅拌生成的悬浮液 30 分钟,然后用 SEMCl(0.24mL,1.4mmol) 处理。在室温下搅拌生成的溶液 30 分钟并倾入到冰上。用乙醚(3×20mL) 提取混合物并合并乙醚层,干燥(Na_2SO_4) 并真空浓缩。将所得到的残余物在硅胶上层析化(10% EtOAc/ 己烷),得到标题化合物(227mg,58%)。质谱(ESI, m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Si}$ 的理论值为 292.0 和 294.0(M+H),实测值为 291.5 和 293.6。

[0723] b) 4-(4-{[5-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0724]

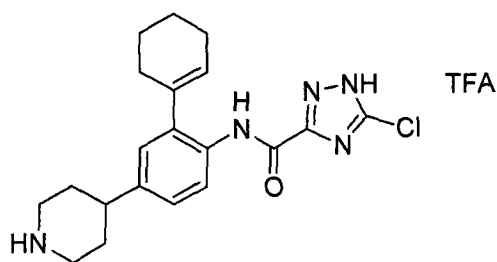


[0725] 向 4-(4-{[5-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸甲酯(如在先前步骤中制备,227mg,0.780mmol) 在 EtOH(2mL) 中的溶液中加入 2N KOH(0.4mL,0.8mmol)。在室温下搅拌生成的溶液 20 分钟并真空浓缩。将所得到的残余物悬浮于乙醚(10mL) 中并超声处理 5 分钟。然后除去乙醚并真空干燥生成的残余物 4 小时,得到 4-(4-{[5-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸钾盐(223mg,91%),其无须任何进一步纯化即直接用于下一步。

[0726] 将 4-(4-{[5-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸钾盐(如以上制备,35mg,0.10mmol)、DIEA(34 μL ,0.10mmol)、4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(如在实施例 14,步骤(b)中制备,35.6mg,0.100mmol) 和 PyBroP(69.9mg,0.150mmol) 在 DCM(2mL) 中的混合物在室温下搅拌 12 小时。用 DCM(5mL) 稀释反应混合物并用饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL) 和水(10mL) 洗涤。分离有机层,干燥(Na_2SO_4) 并真空浓缩。将产物在硅胶上层析化(20-40% EtOAc/ 己烷),得到标题化合物(52mg,85%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ;400MHz): δ 9.60(s,1H),8.29(d,1H, $J=8.4\text{Hz}$),7.18(dd,1H, $J=8.4,2.2\text{Hz}$),7.13(d,1H, $J=2.2\text{Hz}$),5.99(s,2H),5.84(br s,1H),4.18-4.25(m,2H),3.72-3.76(m,2H),2.58-2.67(m,2H),2.51-2.64(m,1H),2.18-2.33(m,4H),1.78-1.92(m,6H),1.55-1.65(m,2H),1.49(s,9H),0.93-0.98(m,2H),0.10(s,9H)。

[0727] c) 5-氯-1H-[1,2,4]-三唑-3-羧酸(2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐

[0728]



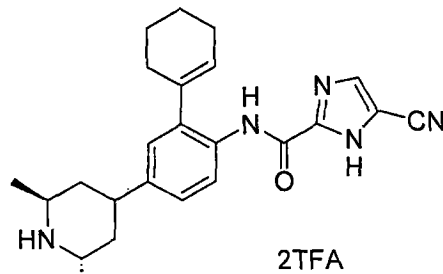
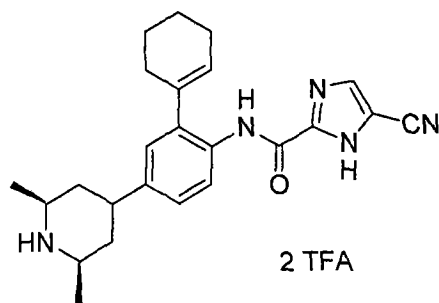
[0729] 向 4-(4-{[5-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-[1,2,4]-三唑-3-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 63.3mg, 0.102mmol) 在 DCM(0.5mL) 和 EtOH(11 μ L) 中的溶液中加入 TFA(0.1mL)。在室温下搅拌生成的混合物 12 小时后, 加入另外 0.1mL 的 TFA。在室温下搅拌反应混合物另外 5 小时, 蒸发溶剂并经 RP-HPLC(C18) 纯化标题化合物, 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 20-70% CH₃CN 洗脱 20 分钟, 得到标题化合物 (30mg, 58%)。¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz): δ 8.14(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.20(dd, 1H, J = 8.4, 2.1Hz), 7.13(d, 1H, J = 2.1Hz), 5.82(br s, 1H), 3.45(m, 2H), 3.19(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.28(m, 4H), 2.14(m, 2H), and 1.95-1.75(m, 6H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₀H₂₄ClN₅O 的理论值为 386.1 和 388.1 (M+H), 实测值为 386.2 和 388.1。

[0730] 实施例 51

[0731] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐, 和

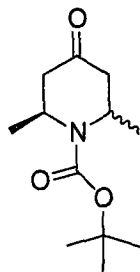
[0732] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(反式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐

[0733]



[0734] a) 顺式 / 反式 2,6-二甲基-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0735]

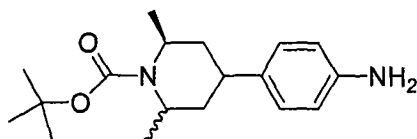


[0736] 用 1N NaOH 水溶液 (11mL, 11mmol) 和 (BOC)₂O (2.18g, 10.0mmol) 处理顺式 / 反式-2,6-二甲基哌啶酮 (Coll. Xzech. Chem. Commun.: 31(11), 4432-41, (1966), 1.27g, 10.0mmol) 在乙醚 (100mL) 中的溶液。在室温下搅拌生成的混合物 48 小时。分离乙醚层, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上层析化 (10% EtOAc-己烷), 得到标题化合物 (1.10g, 50%)。

LC-MS (ESI, m/z): $C_{12}H_{21}NO_3$ 的理论值为 128.1 (M-BOC+2H), 实测值为 128.1。

[0737] b) 4-(4-氨基-苯基)-顺式/反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0738]



[0739] 使顺式/反式-N-Boc-2,6-二甲基哌啶酮 (如在先前步骤中制备, 1.14g, 5.00mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 -78°C 并在 Ar 下用 LDA (1.5M 溶液在环己烷、THF 和乙基苯中, 4.4mL, 6.5mmol) 处理。

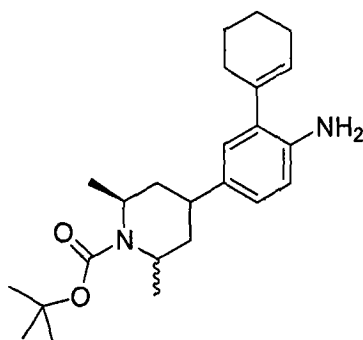
[0740] 在相同温度下搅拌生成的混合物 30 分钟并用在 THF (20mL) 中的 N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (2.34g, 6.55mmol) 处理。搅拌反应混合物另外 30 分钟并使之温热至室温。30 分钟后, 在室温下真空浓缩反应混合物, 用乙醚 (20mL) 处理残余物并用冷水 ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 乙醚层并浓缩, 得到顺式/反式-2,6-二甲基-4-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (890mg, 49%), 其直接用于下一步。

[0741] 然后按照实施例 35, 步骤 (b) 的 Suzuki 偶合方法, 采用 4-氨基苯基硼酸 (219mg, 1.00mmol) 和顺式/反式-2,6-二甲基-4-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如以上制备, 321mg, 1.00mmol) 制备标题化合物。硅胶层析法 (10-20% EtOAc/己烷) 得到 4-(4-氨基-苯基)-2,6-二甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (172mg, 57%)。质谱 (ESI, m/z): $C_{18}H_{26}N_2O_2$ 的理论值为 303.2 (M+H), 实测值为 303.1。

[0742] 将 4-(4-氨基-苯基)-2,6-二甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (如以上制备, 380mg, 1.25mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液在 20psi 下经 10% Pd/C (190mg) 氢化 1 小时。通过 C 盐垫过滤溶液并浓缩, 得到标题化合物 (360mg, 94%)。质谱 (ESI, m/z): $C_{18}H_{28}N_2O_2$ 的理论值为 305.2 (M+H), 实测值为 305.6。

[0743] c) 4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-顺式/反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0744]

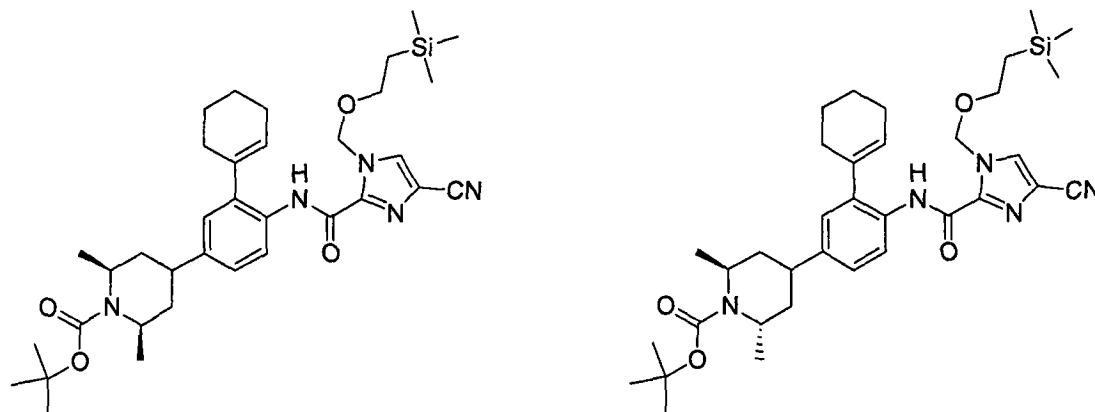


[0745] 向 4-(4-氨基-苯基)-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 334mg, 1.09mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液中加入 NBS (195mg, 1.09mmol) 并在室温下搅拌反应混合物 12 小时。用 DCM (10mL) 稀释反应混合物并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到 4-(4-氨基-3-溴-苯基)-顺式/反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (367mg, 87%)。质谱 (ESI, m/z): $C_{18}H_{27}BrN_2O_2$ 的理论值为 327.0 和 329.0 (M-t-Bu+H), 实测值为 327.0 和 328.9。

[0746] 然后按照实施例 12, 步骤 (d) 的 Suzuki 偶合方法, 采用环己-1-烯基硼酸 (157mg, 1.25mmol) 和 4-(4-氨基-3-溴-苯基)-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如以上制备, 382mg, 1.00mmol) 制备标题化合物并在硅胶上层析化 (20% EtOAc/ 己烷), 得到 254mg (66%)。质谱 (ESI, m/z): $C_{24}H_{36}N_2O_2$ 的理论值为 384.2 (M+H), 实测值为 385.1。

[0747] d) 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-顺式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯; 和 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0748]



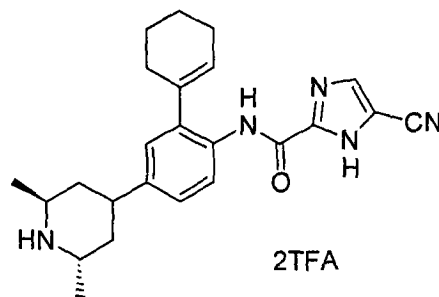
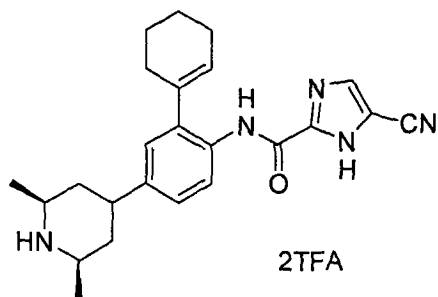
[0749] 将 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备, 384mg, 1.00mmol)、DIEA (0.34 μ L, 2.0mmol)、4-(4-氨基-3-环己-1-烯基-苯基)-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备, 384mg, 1.00mmol) 和 PyBroP (699mg, 1.50mmol) 在 DCM (20mL) 中的混合物在室温下搅拌 12 小时。用 DCM (10mL) 稀释反应混合物并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到以上两种标题化合物的混合物 (321mg, 50.7%)。将混合物在硅胶上层析化 (10-20% EtOAc/ 己烷), 得到单个标题化合物。

[0750] 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (31mg)。质谱 (ESI, m/z): $C_{35}H_{51}N_5O_4Si$ 的理论值为 634.3 (M+H), 实测值为 634.1。

[0751] 污染有 10% 的 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯的 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-顺式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (290mg)。质谱 (ESI, m/z): $C_{35}H_{51}N_5O_4Si$ 的理论值为 634.3 (M+H), 实测值为 634.1。

[0752] e) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐和 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(反式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐

[0753]



[0754] 按照实施例 14, 步骤 (b) 的方法, 自 290mg (0.457mmol) 的 4-(4-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基)-顺式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯和 31mg (0.048mmol) 的 4-(4-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基]-3-环己-1-烯基-苯基)-反式-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯制备标题化合物。

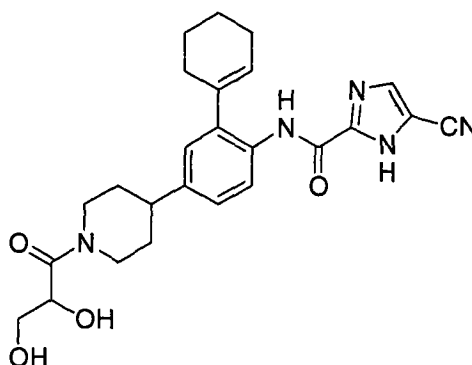
[0755] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐 (93mg, 32%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): δ 8.17 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.03 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.11 (s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.37 (m, 6H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ 的理论值为 404.2 (M+H), 实测值为 404.2。

[0756] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(反式-2,6-二甲基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺双三氟乙酸盐 (17.3mg, 56%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 13.9 (br s, 1H), 10.3 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.75 (br s, 1H), 7.26 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 5.92 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 6H), 2.05-1.78 (m, 6H), 1.62 (d, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.43 (d, 3H, $J = 6.3\text{Hz}$)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ 的理论值为 404.2 (M+H), 实测值为 404.2。

[0757] 实施例 52

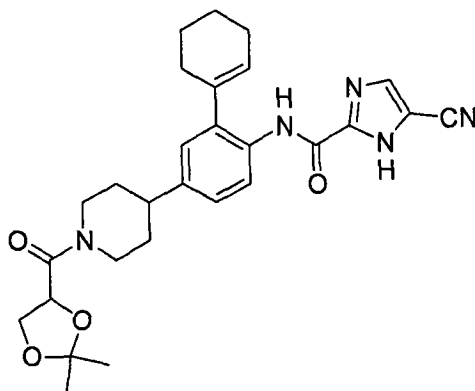
[0758] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(R)-(+)-(2,3-二羟基-丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0759]



[0760] a) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(R)-(+)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-羰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0761]

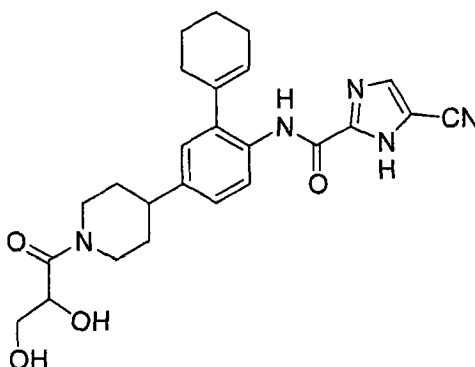


[0762] 向 (R)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸甲酯 (0.16mL, 1.0mmol) 在 MeOH(2mL) 中的溶液中加入 2N KOH(0.5mL, 1mmol)。在室温下搅拌生成的溶液 20 分钟并真空浓缩。使所得到的残余物悬浮于乙醚 (10mL) 中并超声处理 5 分钟。然后除去乙醚并真空干燥生成的残余物 4 小时, 得到 (R)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸钾盐 (173mg, 94%), 其无须纯化直接用于下一步骤。

[0763] 向 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 14, 步骤 (b) 中制备, 40mg, 0.08mmol) 在 DCM(1.5mL) 中的溶液中加入 (R)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸钾盐 (如以上制备, 18mg, 0.090mmol)、EDCI (18.8mg, 0.0900mmol)、HOBt (13.2mg, 0.0900mmol) 和 DIEA (42 μ L, 0.24mmol)。在室温下搅拌生成的混合物 6 小时。加入水 (10mL) 并分离 DCM 层, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将所得到的残余物在硅胶上层析化 (2% MeOH/DCM), 得到标题化合物 (47mg, 97%)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ 的理论值为 504.2 (M+H), 实测值为 503.9。

[0764] b) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(R)-(+)-(2,3-二羟基-丙酰基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺

[0765]



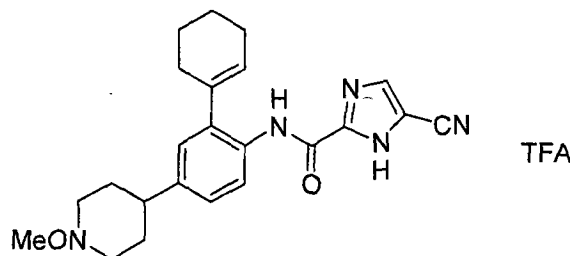
[0766] 向 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {2-环己-1-烯基-4-[1-(R)-(-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-羧基)-哌啶-4-基]-苯基}-酰胺 (如在先前步骤中制备, 45mg, 0.090mmol) 在 MeOH(1mL) 中的溶液中加入 2N HCl 水溶液 (2mL)。在室温下搅拌生成的混合物 12 小时。真空除去溶剂并干燥生成的残余物 4 小时。加入乙醚 (10mL) 并超声处理 5 分钟。真空除去乙醚并干燥残余物 12 小时, 得到标题化合物 (21.3mg, 52%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO; 400MHz): δ 14.1 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 5.72 (br s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 4H),

1.31-1.38(m, 10H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{25}H_{29}N_5O_4$ 的理论值为 464.2 (M+H), 实测值为 464.1。

[0767] 实施例 53

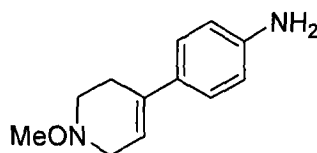
[0768] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0769]



[0770] a) 4-(1-甲氧基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-苯胺

[0771]

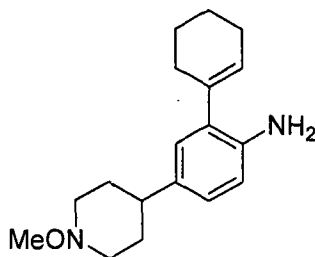


[0772] 使 N-甲氧基哌啶酮 (J. Org. Chem., 26, 1867, (1961), 650mg, 5.00mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 -78°C 并在 Ar 下用 LDA (1.5M 溶液在环己烷、THF 和乙基苯中, 4.3mL, 6.4mmol) 处理。在相同温度下搅拌生成的混合物 30 分钟并用 THF (20mL) 中的 N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (2.3g, 6.4mmol) 处理。搅拌反应混合物另外 30 分钟并使之温热至室温。在室温下放置 30 分钟后, 真空浓缩反应混合物, 用 EtOAc (20mL) 处理得到的残余物并用冷水 ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤。干燥 (Na_2SO_4) EtOAc 层并浓缩, 得到为白色泡沫的三氟甲磺酸 1-甲氧基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基酯 (980mg, 71%), 将其直接用于下一步骤。

[0773] 然后采用 4-氨基苯基硼酸 (219mg, 1.00mmol) 和三氟甲磺酸 1-甲氧基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基酯 (如以上制备, 261mg, 1.00mmol), 按照实施例 35, 步骤 (b) 的 Suzuki 偶合方法制备标题化合物。硅胶层析化 (20-50% EtOAc/己烷) 得到 60mg (29%)。质谱 (ESI, m/z): $C_{12}H_{16}N_2O$ 的理论值为 205.1 (M+H), 实测值为 205.2。

[0774] b) 2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯胺

[0775]



[0776] 将 4-(1-甲氧基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-苯胺 (如在先前步骤中制备) (40.8mg, 0.200mmol) 在 MeOH (5mL) 中的溶液于 20psi 下经 10% Pd/C (20.4mg) 氢化 1 小时。通过 C 盐垫过滤溶液并浓缩, 得到 4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯胺 (38mg, 92%), 其无须纯化直接用于下一步骤。

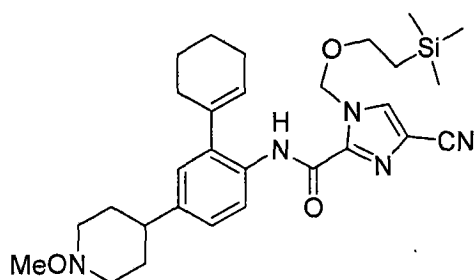
[0777] 向 4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯胺 (如以上制备, 42mg, 0.20mmol) 在 DCM (2mL)

中的溶液中加入 NBS (36.2mg, 0.20mmol) 并在室温下搅拌反应混合物 12 小时。用 DCM (10mL) 稀释反应混合物并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到 2-溴-4-(1-甲氧基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-苯胺 (43mg, 74.5%), 其无须纯化即用于下一步骤。

[0778] 然后按照实施例 12, 步骤 (d) 的 Suzuki 偶合方法, 采用环己-1-烯基硼酸 (27.9mg, 1.00mmol) 和 2-溴-4-(1-甲氧基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-苯胺 (如以上制备, 44mg, 0.15mmol) 制备标题化合物并在硅胶上层析化 (20-50% EtOAc/己烷), 得到 2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯胺 (33mg, 74%)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 的理论值为 287.2 (M+H), 实测值为 286.8。

[0779] c) 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺

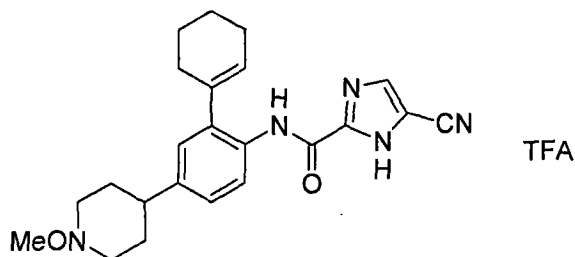
[0780]



[0781] 将 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备, 35.6mg, 0.100mmol)、DIEA (0.34 μL , 0.20mmol)、2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯胺 (如在先前步骤中制备, 28.6mg, 0.1mmol) 和 PyBroP (69.9mg, 0.150mmol) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 12 小时。用 DCM (10mL) 稀释反应混合物并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将产物在硅胶上层析化 (20-40% EtOAc/己烷), 得到标题化合物 (26mg, 48%)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ 的理论值为 536.3 (M+H), 实测值为 536.2。

[0782] d) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐

[0783]



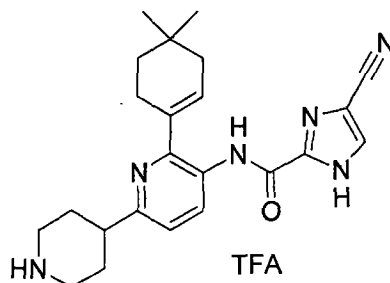
[0784] 向 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 [2-环己-1-烯基-4-(1-甲氧基-哌啶-4-基)-苯基]-酰胺 (如在先前步骤中制备, 31mg, 0.020mmol) 在 DCM (0.5mL) 和 EtOH (11 μL) 中的溶液中加入 TFA (0.1mL)。在室温下搅拌生成的溶液 6 小时。真空浓缩反应混合物并干燥生成的残余物 1 小时, 悬浮于乙醚 (10mL) 中并超声处理 5 分钟。经抽吸过滤收集形成的固体, 得到标题化合物 (17.3mg, 58%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO; 400MHz): δ 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$),

7.05 (s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.30-3.55 (m, 5H), 2.41-2.62 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 4H), 1.60-1.85 (m, 8H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{23}H_{27}N_5O_2$ 的理论值为 406.2 (M+H), 实测值为 406.1。

[0785] 实施例 54

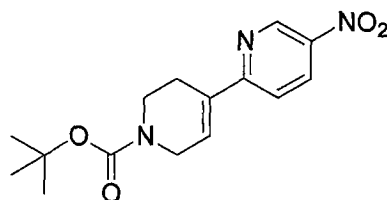
[0786] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐

[0787]



[0788] a) 5-硝基-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

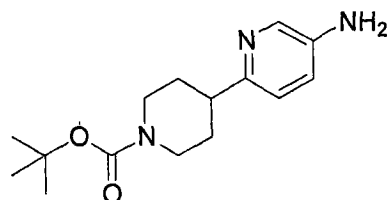
[0789]



[0790] 用 338mg (1.09mmol) 4-三氟甲磺酰氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (Synthesis, 993, (1991)) 和 1.49mL (2.981mmol) $2MNa_2CO_3$ 水溶液处理 202mg (0.994mmol) 2-溴-5-硝基吡啶在 4mL 甲苯和 2mL 的 EtOH 中的溶液。通过超声处理、置于氩气下将混合物脱气,用 80.3mg (0.00700mmol) $Pd(PPh_3)_4$ 处理并加热至 80℃ 反应 4 小时。用 EtOAc 稀释混合物并用水洗涤。经 $MgSO_4$ 干燥有机层并真空浓缩。将生成的残余物在 50-g 硅胶 Varian MegaBond Elut 柱上用 10-25% EtOAc-己烷层析化,得到 226mg (75%) 为浅黄色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $C_{15}H_{19}N_3O_4$ 的理论值为 306.1 (M+H), 实测值为 305.7。

[0791] b) 5-氨基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

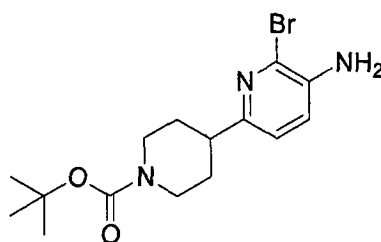
[0792]



[0793] 在室温下,用 110mg 10% Pd/C (Degussa 型 E101-NE/W, Aldrich, 50% 重量水) 和 1 大气压 H_2 处理 226mg (0.740mmol) 5-硝基-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备) 在 15mL MeOH 中的溶液 18 小时。通过 C 盐过滤混合物并用 MeOH 洗涤滤饼。浓缩,得到 220mg (107%) 为无色玻璃状固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $C_{15}H_{23}N_3O_2$ 的理论值为 278.2 (M+H), 实测值为 278.0。

[0794] c) 5-氨基-6-溴-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

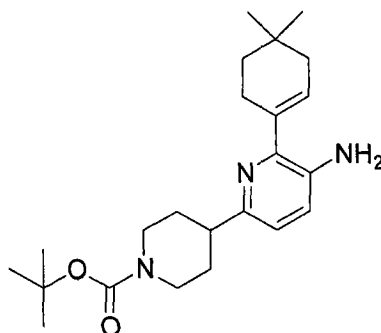
[0795]



[0796] 在室温下,用 134mg (0.753mmol) N-溴代琥珀酰亚胺处理 220mg (0.793mmol) 5-氨基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备) 在 10mL CH_2Cl_2 中的溶液 20 分钟。用 CH_2Cl_2 稀释混合物并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩。将残余物在 50-g 硅胶 Varian MegaBond Elut 柱上用 10-35% EtOAc -己烷层析化,得到 209mg (74%) 为无色玻璃状固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6.97 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.91 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.28-4.15 (br s, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0797] d) 5-氨基-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

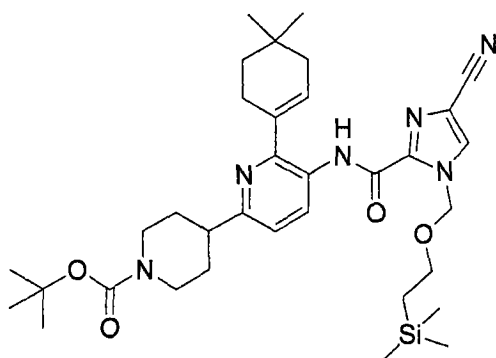
[0798]



[0799] 将 209mg (0.587mmol) 5-氨基-6-溴-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (如在先前步骤中制备) 在 5mL 甲苯和 2.5mL 的 EtOH 中的溶液用 99.3mg (0.645mmol) 4,4-二环己-1-烯基硼酸和 2.34mL (4.69mmol) 2M Na_2CO_3 水溶液处理。通过超声处理、置于氩气下将混合物脱气,用 47.4mg (0.0410mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 处理并加热至 80°C 16 小时。用 EtOAc 稀释混合物并用水洗涤。用另外的 EtOAc 提取水层并经 MgSO_4 干燥合并的有机层,真空浓缩。将残余物在 50-g 硅胶 Varian MegaBond Elut 柱上用 25% EtOAc -己烷层析化,得到 150mg (66%) 为白色泡沫状固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ 的理论值为 386.3 (M+H), 实测值为 386.3。

[0800] e) 5-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基]-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

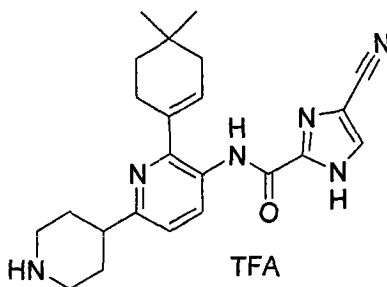
[0801]



[0802] 在室温下,将 150mg (0.389mmol) 5-氨基-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯(如在先前步骤中制备)在 15mL CH_2Cl_2 中的溶液用 131mg (0.428mmol) 的 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐(如在实施例 3,步骤(b)中制备)、272mg (0.584mmol) PyBroP 和 203 μL (1.17mmol) DIEA 处理 3 小时。用 CH_2Cl_2 稀释混合物并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩。将残余物在 50-g 硅胶 VarianMegaBond Elut 柱上用 50% EtOAc-己烷层析化,得到 215mg (87%) 为白色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ 的理论值为 635.4 (M+H), 实测值为 635.3。

[0803] f) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐

[0804]

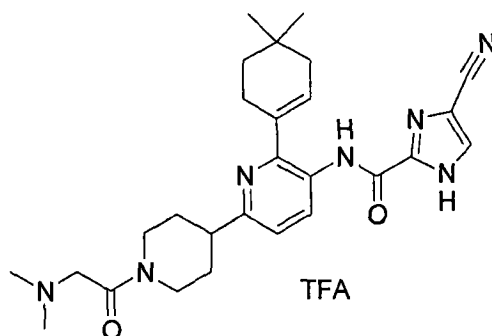


[0805] 在室温下,用 3 滴 MeOH 和 3mL TFA 处理 215mg (0.339mmol) 5-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基]-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯(如在先前步骤中制备)在 10mL CH_2Cl_2 中的溶液 4 小时。加入 MeOH (10mL) 并真空蒸发溶剂。将残余物在 50-g 硅胶 VarianMegaBond Elut 柱上用 10% MeOH- CH_2Cl_2 层析化,得到 210mg (97%) 为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): δ 8.59 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.04 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.02-5.93 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.32-3.03 (m, 3H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 6H), 1.11 (s, 6H)。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ 的理论值为 405.2 (M+H), 实测值为 405.2。

[0806] 实施例 55

[0807] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[1'-(2-二甲基氨基-乙酰基)-6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐

[0808]

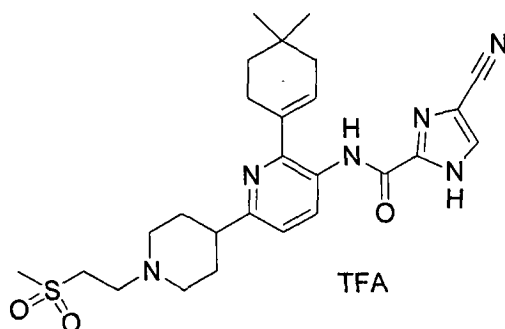


[0809] 在室温下,将 20.9mg (0.203mmol) N, N-二甲基甘氨酸在 4mLCH₂Cl₂ 中的悬浮液用 49.8mg (0.197mmol) 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (BOP-Cl) 和 75 μL (0.54mmol) Et₃N 处理 1 小时。然后在室温下用 70.0mg (0.135mmol) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐 (如在实施例 54, 步骤 (f) 中制备) 处理混合物 18 小时。用 CH₂Cl₂ 稀释混合物并用水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并真空浓缩。经 RP-HPLC (C18) 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 10-80% CH₃CN 纯化残余物 30 分钟, 得到 34.9mg (53%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8.38 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.05-5.98 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 15.2Hz), 3.82 (d, 1H, J = 15.2Hz), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 6H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₇H₃₅N₇O₂ 的理论值为 490.3 (M+H), 实测值为 490.4。

[0810] 实施例 56

[0811] 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-(4,4-二甲-环己-1-烯基)-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺三氟乙酸盐

[0812]

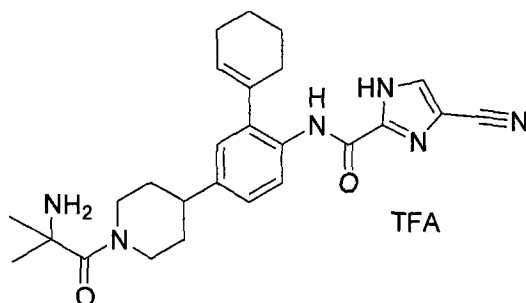


[0813] 在室温下,将 70.0mg (0.135mmol) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺 (如在实施例 54, 步骤 (f) 中制备) 在 10mL 的 CH₂Cl₂ 中的溶液用 32.7mg (0.162mmol) 甲磺酸 2-甲磺酰基乙酯 (如在实施例 40, 步骤 (a) 中制备) 和 70.5 μL (0.405mmol) DIEA 处理 6 小时。用 CH₂Cl₂ 稀释混合物并用水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并真空浓缩。经 RP-HPLC (C18) 用在 0.1% TFA/H₂O 中的 20-60% CH₃CN 纯化残余物 30 分钟, 得到 48mg (85%) 为白色固体的标题化合物。¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8.65 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.05-5.98 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, J = 6.4Hz), 1.11 (s, 6H)。质谱 (ESI, m/z): C₂₆H₃₄N₆O₃S 的理论值为 511.2 (M+H), 实测值为 511.3。

[0814] 实施例 57

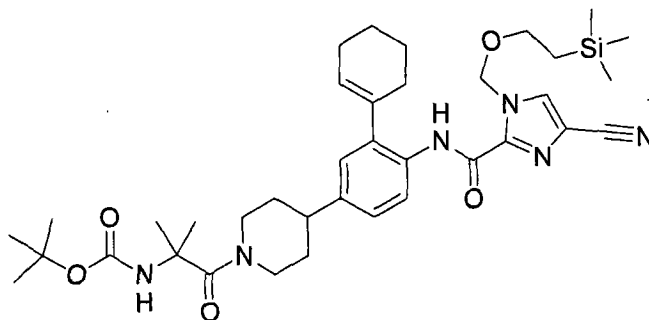
[0815] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氨基-2-甲基-丙酰基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

[0816]



[0817] a) {2-[4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0818]



[0819] 向 4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (231mg, 0.380mmol) (如在实施例 14, 步骤 (a) 中制备) 在 2.5mL DCM 和 0.4mL EtOH 中的溶液中加入 700 μ L 的 TFA 并在 25°C 下搅拌溶液 3 小时。用 4mLEtOH 稀释反应物, 然后浓缩, 得到经 $^1\text{H-NMR}$ 和 LC/MS 分析为 5-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 (2-环己-1-烯基-4-哌啶-4-基-苯基)-酰胺三氟乙酸盐与起始原料的约 2 : 1 混合物, 其无须进一步纯化即用于以下步骤。将在 3mL DCM 中的混合物加入到 2-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基-丙酸 (53mg, 0.70mmol)、DIEA (122 μ L, 0.700mmol) 和 PyBroP (144mg, 0.300mmol) 在 3mL DCM 中的溶液中并在 25°C 下搅拌反应物过夜。用 EtOAc (25mL) 稀释反应物并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 $\times$ 25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩。经制备型 TLC (50% EtOAc-己烷) 纯化残余物, 得到 40mg (15%) 为白色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z) : $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ 的理论值为 691.3 (M+H), 实测值为 691.1。

[0820] b) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 {4-[1-(2-氨基-2-甲基-丙酰基)-哌啶-4-基]-2-环己-1-烯基-苯基}-酰胺三氟乙酸盐

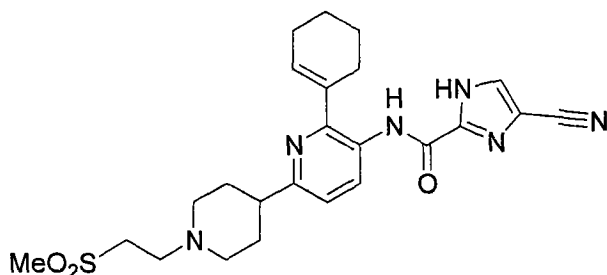
[0821] 向 {2-[4-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-3-环己-1-烯基-苯基)-哌啶-1-基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (40mg, 0.050mmol) 在 2mL DCM 和 20 μ L EtOH 中的溶液中加入 1.5mL TFA。在 25°C 下搅拌溶液 3 小时, 用 2mLEtOH 稀释并真空浓缩。用乙醚研磨残余物, 得到

8.4mg(29%)为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}; 400\text{MHz})$: δ 8.10(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.00(s, 1H), 7.16(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07(s, 1H), 5.79(s, 1H), 4.55-4.48(m, 1H), 3.30(s, 6H), 2.89-2.87(m, 2H), 2.40-2.25(m, 4H), 1.96-1.93(m, 2H), 1.86-1.83(m, 6H), 1.64-1.61(m, 2H)。质谱(ESI, m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ 的理论值为 461.2(M+H), 实测值为 461.3。

[0822] 实施例 58

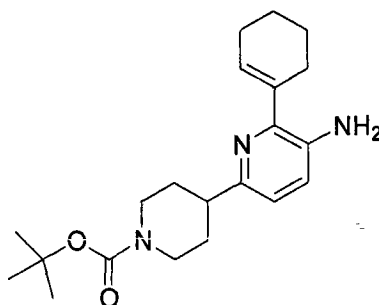
[0823] 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[6-环己-1-烯基-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2,4']联吡啶-5-基]-酰胺

[0824]



[0825] a) 5-氨基-6-环己-1-烯基-3',4',5',6'-四氢-2'-H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

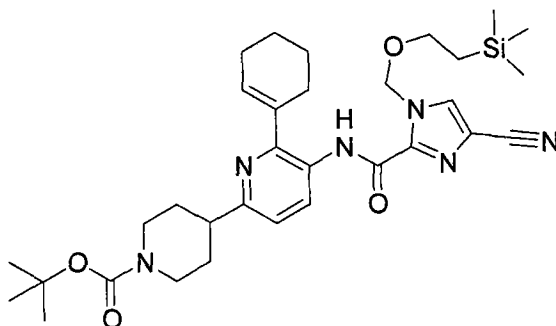
[0826]



[0827] 向 5-氨基-6-溴-3',4',5',6'-四氢-2'-H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯(331mg, 0.93mmol) (如在实施例 54, 步骤(c)中制备)和环己烯-1-基硼酸(141mg, 1.11mmol)在 5mL EtOH、10mL 甲苯和 5mL 的 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 的混合物中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (107mg, 0.0930mmol) 并在 80°C 下加热生成的混合物 16 小时。用 100mL 乙醚和 100mL 盐水稀释反应物并分离这些层。干燥(Na_2SO_4)有机层并真空浓缩。经柱层析法(硅胶, 30-60%乙醚-己烷)纯化残余物, 得到 248mg(74%)为浅棕色油的标题化合物。LC-MS(ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (M+H) 的理论值为 358.2, 实测值为 358.1。

[0828] b) 5-{[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基}-6-环己-1-烯基-3',4',5',6'-四氢-2'-H-[2,4']联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯

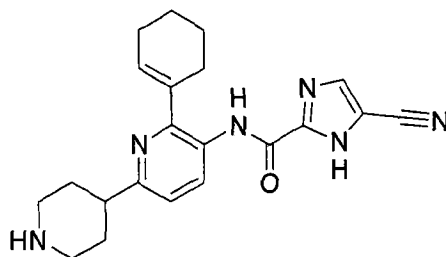
[0829]



[0830] 向 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐 (296mg, 0.970mmol) (如在实施例 3, 步骤 (d) 中制备) 在 8mL DCM 中的溶液中加入 DIEA (291 μ L, 1.72mmol) 和 PyBroP (512mg, 1.10mmol) 并在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应物 15 分钟。加入 5-氨基-6-环己-1-烯基-3',4',5',6'-四氢-2'-H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (233mg, 0.65mmol) (如在先前步骤中制备) 在 4mL DCM 中的溶液并在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应物过夜。用 EtOAc (25mL) 稀释反应物并用 NaHCO_3 (1 $\times$ 25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩。经快速层析法 (硅胶, 5% MeOH- CHCl_3) 纯化残余物, 得到 167mg (40%) 为白色固体的标题化合物。质谱 (ESI, m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ 的理论值为 607.3 (M+H), 实测值为 607.3。

[0831] c) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (6-环己-1-烯基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4'] 联吡啶-5-基)-酰胺三氟乙酸盐

[0832]



[0833] 采用与实施例 14, 步骤 (b) 相似的方法, 自 5-[[4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-氨基]-6-环己-1-烯基-3',4',5',6'-四氢-2'-H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (167mg, 0.27mmol) 制备标题化合物, 得到 57mg (43%) 为白色固体的标题化合物。LC-MS (ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 的理论值为 377.2 (M+H), 实测值为 377.2。

[0834] d) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 [6-环己-1-烯基-1'-(2-甲磺酰基-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4'] 联吡啶-5-基]-酰胺

[0835] 向 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸 (6-环己-1-烯基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4'] 联吡啶-5-基)-酰胺三氟乙酸盐 (57mg, 0.11mmol) 在 5mL DCM 中的浆状物中先后加入 DIEA (50.4 μ L, 0.290mmol) 和 30.5mg (0.150mmol) 的甲磺酸 2-甲磺酰基-乙酯 (如在实施例 40, 步骤 (a) 中制备)。使反应物搅拌过夜, 用 20mL 的 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 $\times$ 20mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。经制备型 TLC (硅胶, 40% EtOAc-己烷) 纯化, 得到 22.3mg (40%) 为白色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO; 400MHz): δ 10.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.96 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.73 (t, 2H, $J = 2.7\text{Hz}$), 2.39-2.37 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 4H),

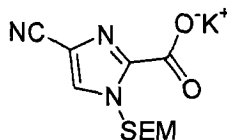
1.85-1.64(m, 10H)。质谱 (ESI, m/z): $C_{24}H_{31}N_6O_3S$ 的理论值为 483.2 (M+H), 实测值为 483.3。

[0836] 实施例 59

[0837] 以下描述了合成在实施例 3 中描述的中间体的备选方法。

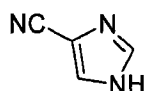
[0838] 4-氰基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸钾盐

[0839]



[0840] a) 1H-咪唑-4-腈

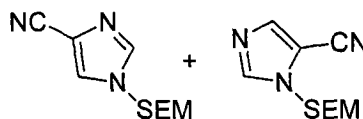
[0841]



[0842] 向配备有机械搅拌器、温度探测器、冷凝器和带有氮气入口的加料漏斗的 22-L 四颈圆底烧瓶中加入 1H-咪唑-4-甲醛 (Aldrich, 1.10kg, 11.5mol) 和吡啶 (3.0L, 3.0mol)。用冰浴将反应物烧瓶冷却至 8℃ 并分批缓慢加入盐酸羟胺 (871g, 12.5mol) 以保持内部温度低于 30℃。使反应物冷却至环境温度并在环境温度下搅拌 2 小时。将生成的浓稠黄色溶液用加热套加热至 80℃ 并在 200 分钟内滴加乙酸酐 (2.04L, 21.6mol) 以保持加入期间温度低于 110℃。在 100℃ 下加热反应混合物 30 分钟, 之后使之冷却至环境温度, 然后用冰浴进一步冷却。通过以保持内部温度低于 30℃ 这样的速度加入 25wt% NaOH (5.5L) 调节 pH 至 8.0 (pH 计)。然后将反应混合物转移至 22-L 分液漏斗并用乙酸乙酯 (6.0L) 提取。用盐水 (2×4.0L) 洗涤合并的有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在 35℃ 下减压浓缩至干, 得到为黄色半固体的粗品产物。使生成的半固体悬浮于甲苯 (3.0L) 中并搅拌 1 小时, 之后过滤, 得到浅黄色固体, 将其再悬浮于甲苯 (3.0L) 中并搅拌 1 小时。过滤生成的浆状物并用甲苯 (2×500mL) 洗涤滤饼, 得到为浅黄色固体的标题化合物 [870g, 82%]。 1H 和 ^{13}C NMR 光谱与给定的结构一致。

[0843] b) 1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-腈和 3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-腈

[0844]

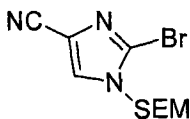


[0845] 向配备有机械搅拌器、温度探测器和带有氮气入口的加料漏斗的 22-L 四颈圆底烧瓶中加入 1H-咪唑-4-腈 (830g, 8.91mol, 如在先前步骤中制备)、碳酸钾 (2.47kg, 17.8mol) 和丙酮 (6.0L)。开始搅拌并用冰浴使混合物冷却至 10℃。通过加料漏斗于 20 分钟内加入 SEMCl (1.50kg, 9.00mol) 以保持内部温度低于 15℃。然后使反应物温热至环境温度并在环境温度下搅拌过夜 (20 小时)。然后用冰浴使反应混合物冷却至 10℃ 并通过于 30 分钟内缓慢加入水 (8.0L) 猝灭以保持内部温度低于 30℃。将生成的混合物转移至 22-L 分液漏斗中并用乙酸乙酯 (2×7.0L) 提取。在 35℃ 下减压浓缩合并的有机物, 得到为深棕色油的粗品产物, 将其通过硅胶填充物 (16.5×20cm, 2.4kg 硅胶) 采用 2:1 庚烷/乙酸乙酯 (15L) 作为洗脱剂纯化。合并含有产物的部分并在 35℃ 下减压浓缩, 得到为浅棕色油的

标题化合物的混合物 [1785g, 90%])。 ^1H NMR 光谱与给定的结构一致并且表明存在 64 : 36 比例的区域异构体。

[0846] c) 2- 溴 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -4- 腈

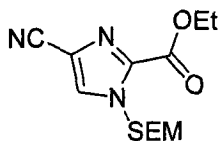
[0847]



[0848] 向配备有机械搅拌器、温度探测器和带有氮气入口的冷凝器的 22-L 四颈圆底烧瓶中加入 1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -4- 腈和 3-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-3H- 咪唑 -4- 腈的混合物 [600g, 2.69mol, 如在先前步骤中制备) 和四氯化碳 (1.8L)。开始搅拌并加热混合物至 60℃。此时于 30 分钟内分几批加入 N- 溴代琥珀酰亚胺 (502g, 2.82mol), 这导致放热至 74℃。使反应物冷却至 60℃并在 60℃下进一步搅拌 1 小时。使反应物缓慢冷却至环境温度并过滤生成的浆状物, 用饱和 NaHCO_3 溶液 (4.0L) 洗涤滤液。使有机物通过硅胶填充物 (8×15cm, 硅胶 ;600g), 采用 2 : 1 庚烷 / 乙酸乙酯 (6.0L) 作为洗脱剂。合并含有产物的部分 (基于 TLC 分析) 并减压浓缩, 得到结晶浅黄色固体, 然后过滤并用庚烷 (500mL) 洗涤, 得到为结晶白色固体的标题化合物 [593g, 73%])。 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱与给定的结构一致并且没有证据显示存在次要的区域异构体。

[0849] d) 4- 氰基 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -2- 羧酸乙酯

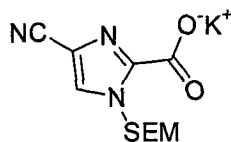
[0850]



[0851] 向配备有机械搅拌器、温度探测器和带有氮气入口的加料漏斗的 12-L 四颈圆底烧瓶中加入 2- 溴 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -4- 腈 [390g, 1.29mol, 如在先前步骤中制备) 和无水四氢呋喃 (4.0L)。开始搅拌并用干冰 / 丙酮浴使反应混合物冷却至 -50℃。通过加料漏斗于 30 分钟内加入氯化异丙基镁 (2.0M 在 THF 中, 760mL, 1.52mol) 以保持内部温度低于 -40℃。在 -43℃下搅拌反应物另外 30 分钟, 之后冷却至 -78℃。通过加料漏斗于 10 分钟内加入氯甲酸乙酯 (210mL, 2.20mol) 以保持内部温度低于 -60℃。在 -70℃下搅拌反应物另外 40 分钟, 此时移去干冰 / 丙酮浴并使反应物于 1.5 小时内温热至环境温度。用冰浴使反应混合物冷却至 0℃并通过以保持内部温度低于 10℃这样的速度缓慢加入饱和氯化铵溶液 (1.8L) 猝灭。将反应混合物转移至 12-L 分液漏斗中, 用乙酸乙酯 (4.0L) 稀释并分离这些层。用盐水 (2×2.0L) 洗涤有机层并在 35℃下减压浓缩, 得到棕色的油。使粗品油溶于二氯甲烷 (300mL) 中并经层析法 (15×22cm, 1.5kg 硅胶, 10 : 1-4 : 1 庚烷 / 乙酸乙酯) 纯化, 得到黄色的油, 使其溶于 EtOAc (100mL) 中, 用庚烷 (2.0L) 稀释并在冰箱中贮存 5 小时。过滤生成的浆状物, 得到为结晶白色固体的标题化合物 (141g, 37%)。 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱与给定的结构一致。

[0852] e) 4- 氰基 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-1H- 咪唑 -2- 羧酸钾盐

[0853]



[0854] 向配备有机械搅拌器、温度探测器和带有氮气入口的加料漏斗的 5-L 三颈圆底烧瓶中加入 5 [400g, 1.35mol) 和乙醇 (4.0L)。开始搅拌并在所有固体已经溶解后使用水浴。通过加料漏斗于 15 分钟内加入 6N KOH 溶液 (214.0mL, 1.29mol) 以保持内部温度低于 25°C 并在室温下搅拌反应物 5 分钟。然后在 20°C 下减压浓缩溶液至干, 得到白色固体。使生成的固体悬浮于甲基叔丁基醚 (MTBE, 4.0L) 中并搅拌 30 分钟, 之后过滤浆状物并用 MTBE (1.0L) 洗涤滤饼, 得到为白色固体的标题化合物, 将其在环境温度下进一步真空干燥 4 天 [366g, 89%)。¹H NMR、¹³C NMR 和质谱与给定的结构一致。C₁₁H₁₆KN₃O₃Si 的分析理论值为 C, 43.25; H, 5.28; N, 13.76; 实测值为 C, 42.77; H, 5.15; N, 13.37; Karl Fisher 为 1.3% H₂O。

[0855] 生物活性

[0856] 体外试验

[0857] 进行以下代表性的体外试验, 测定式 I 化合物的 C-KIT 生物活性。它们被给出以非限制性方式阐明本发明。

[0858] c-Kit 荧光偏振激酶试验

[0859] 本发明化合物也为 c-Kit 的特异性抑制剂。采用体外激酶试验, 以荧光偏振 (FP) 方法测量分离的人 c-kit 受体的激酶域的抑制作用, 以下面的方式呈现式 I 的优选化合物用作 c-Kit 抑制剂的选择性。c-kit 试验采用包含在 Invitrogen 供应的 Panvera Phospho-Tyrosine Kinase (磷酸酪氨酸激酶) 试剂盒 (Green) 中的荧光素标记的磷酸肽和抗 - 磷酸化酪氨酸抗体。当 c-kit 使多 Glu4Tyr 磷酸化时, 通过磷酸化的多 Glu4Tyr 用抗 - 磷酸化酪氨酸抗体替换荧光素标记的磷酸肽, 由此减少 FP 值。在以下条件下, 包括: 1nM c-kit (ProKinase, lot SP005)、100 μg/mL 多 Glu4Tyr、50 μM ATP、5mM MgCl₂、1mM DTT、0.01% 吐温 -20、1% DMSO 或者在 100nM Hepes (pH 7.5) 下的化合物, 室温下把 c-kit 激酶反应物温育 45 分钟。加入 EDTA 终止激酶反应。加入荧光素标记的磷酸肽和抗 - 磷酸化酪氨酸抗体并且室温下温育 30 分钟, 然后读取荧光偏振。数据点为一式三份样品的平均值。采用带有多参数 S 形剂量 - 应答 (可变斜率) 等式的非线性回归拟合, 用 GraphPad Prism 进行抑制率和 IC₅₀ 数据的分析。激酶抑制作用的 IC₅₀ 表示与 DMSO 媒介物对照组相比较导致激酶活性 50% 抑制的化合物剂量。

[0860] c-Kit BR-1 试验

[0861] BR-1 细胞为表达组成 - 活化突变型 KIT 的犬肥大细胞瘤系 (Ma Y., B. J. Longley, X. Wang, J. L. Blount, K. Langley, G. H. Caughey. 犬肥大细胞瘤中 c-kit 的近膜编码区激活突变的集群 (Clustering of activating mutations in c-kit' s juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms). J Invest Dermatol 112:165-170, 1999.)。通过 KIT 抑制剂可抑制 BR-1 细胞的增殖, 并且在 KIT 酶试验中的化合物效力与 BR-1 增殖的抑制之间存在良好的相关性。为测定 BR-1 细胞增殖的抑制率, 把 BR-1 细胞 (1 百万细胞 /ml) 悬浮于含 10% FCS 的 DMEM (Delbeccio' s Modified Eagle' s 培养基) 中, 并且按 100 μl / 孔铺展到含 50 μl 用受试化合物系列稀释液补充的相同培养基的底部透明的 96 孔培养板 (CoStar 3610) 上。铺板后迅速 (时间为零) 用 100 μl 的 Promega Cell TiterGlo 试剂处

理含有细胞的 6 孔并且振摇下温育 10 分钟。采用光度计测量 CellTiterGlo 信号 (1 秒 / 孔) 的密度。其余的细胞被培养 72 小时 (37°C 和 5% CO₂)。72 小时生长时间间隔以后, 向每孔加入 100 μ l 的 Promega CellTiterGlo 试剂。将这些板振摇下另外温育 10 分钟并且采用光度计测量 Cell TiterGlo 信号 (1 秒 / 孔) 的密度。细胞增殖被定义为时间零与时间 72 小时信号之间的差异。试验化合物的 IC₅₀ 值计算为导致 50% 生长抑制的浓度。

[0862] 生物学数据

[0863] C-KIT 的生物学数据

[0864] 以下呈现所选择的本发明化合物的活性。所有活性以 μ M 表示并且具有以下不确定性 :C-KIT 激酶 :+10%

[0865]

化合物号	名称	C-KIT 荧光偏振 IC ₅₀ (μ M)	C-KIT BR-1 增殖 IC ₅₀ (μ M)
4	5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -2-(3- 甲基 - 噻吩 -2- 基) - 苯基] - 酰胺	ND	ND
5	5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -2-(4- 甲基 - 噻吩 -3- 基) - 苯基] - 酰胺	ND	ND
6	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 羟基 -1- 羟基甲基 - 乙基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
7	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺	ND	ND
8	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺	0.042	ND
9	5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [2' - 甲基 -5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 联苯 -2- 基] - 酰胺	ND	ND
10	5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [2' - 氟 -5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 联苯 -2- 基] - 酰胺	ND	ND
11	5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [2- 环己 -1- 烯基 -4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯基] - 酰胺	0.15	ND
12	5- 氰基 - 呋喃 -2- 羧酸 [2-(3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -4- 基) -4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯基] - 酰胺	> 0.25	ND

13	4- 氰基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基)- 酰胺三氟乙酸盐	0.26	ND
化合物号	名称	C-KIT 荧光偏振 IC50 (μ M)	C-KIT BR-1 增殖 IC50 (μ M)
14	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基)- 酰胺三氟乙酸盐	0.071	ND
15	4- 氰基 -1H- 吡咯 -2- 羧酸 [4- (1- 乙酰基 - 哌啶 -4- 基)-2- 环己 -1- 烯基 - 苯基]- 酰胺	ND	ND
16	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [4- (1- 乙酰基 - 哌啶 -4- 基)-2- 环己 -1- 烯基 - 苯基]- 酰胺	0.057	ND
17	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- (4- 甲基 - 环己 -1- 烯基)-4- 哌啶 -4- 基 - 苯基]- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
18	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环戊 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基)- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
20	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4- [1- (2- 甲磺酰基 - 乙酰基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	ND	ND
21	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- 环己 -1- 烯基 -4- (1- 吡啶 -2- 基甲基 - 哌啶 -4- 基)- 苯基]- 酰胺三氟乙酸盐	0.05	ND
22	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- (4- 甲基 - 环己 -1- 烯基)-4- (1- 吡啶 -2- 基甲基 - 哌啶 -4- 基)- 苯基]- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
23	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环戊 -1- 烯基 -4- [1- (1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
24	4- {4- [(4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧基)- 氨基]-3- 环己 -1- 烯基 - 苯基 }- 哌啶 -1- 羧酸酰胺	ND	ND
化合物号	名称	C-KIT 荧光偏振 IC50 (μ M)	C-KIT BR-1 增殖 IC50 (μ M)
25	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- 环己 -1- 烯基 -4- (3,4,5,6- 四氢 -2H- [1,2'] 联吡啶 -4- 基)- 苯基]- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND

26	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 羟基 - 乙基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	0.026	ND
27	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {4-[1-(2- 氰基 - 乙基) - 哌啶 -4- 基] -2- 环己 -1- 烯基 - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	0.080	ND
28	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [4-(1- 氨基甲酰基甲基 - 哌啶 -4- 基) -2- 环己 -1- 烯基 - 苯基] - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
29	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 吡啶 -2- 基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
30	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 吡啶 -3- 基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
31	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 吡啶 -4- 基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
32	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4-{1-[2-(1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 乙酰基] - 哌啶 -4- 基} - 苯基) - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
33	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2-1H- 咪唑 -4- 基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
化合 物号	名称	C-KIT 荧光偏振 IC50 (μ M)	C-KIT BR-1 增殖 IC50 (μ M)
34	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺二 - 三氟乙酸盐	0.052	ND
35	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2-(1,1- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢 -1λ ⁶ - 噻喃 -4- 基) -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基] - 酰胺	0.073	ND
36	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2-(1,1- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢 -1λ ⁶ - 噻喃 -4- 基) -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基] - 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
37	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [4-(1- 乙酰基 - 哌啶 -4- 基) -2-(1,1- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢 -1λ ⁶ - 噻喃 -4- 基) - 苯基] - 酰胺	> 0.25	ND
38	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 二甲基氨基 - 乙酰基) - 哌啶 -4- 基] - 苯基} - 酰胺	0.039	0.09

38b	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 甲基氨基 - 乙酰基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	ND	ND
39	4-{4-[(4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧基)- 氨基]-3- 环己 -1- 烯基 - 苯基 }- 哌啶 -1- 羧酸 (2- 羟基 - 乙基)- 酰胺	ND	ND
40	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(2- 甲磺酰基 - 乙基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	0. 16	0. 25
41	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(1- 氧基 - 吡啶 -4- 羧基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	0. 035	ND
42	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(1- 氧基 - 吡啶 -3- 羧基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	ND	ND
化合 物号	名称	C-KIT 荧光偏 振 IC50 (μ M)	C-KIT BR-1 增 殖 IC50 (μ M)
43	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(吡啶 -3- 羧基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	ND	ND
44	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4-{1-[2-(2- 羟基 - 乙基氨基)- 乙酰基]- 哌啶 -4- 基 }- 苯基)- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
45	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4-{1-[2-(2- 羟基 - 乙基)- 甲基 - 氨基 - 乙酰基]- 哌啶 -4- 基 }- 苯基)- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
46	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [4-(1- 乙酰基 - 哌啶 -4- 基)-2-(1,2,5,6- 四氢 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
47	(4-{4-[(4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧基)- 氨基]-3- 环己 -1- 烯基 - 苯基 }- 哌啶 -1- 基)- 乙酸三氟乙酸盐	0. 1	ND
48	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {4-[1-(3- 氨基 -3- 甲基 - 丁酰)- 哌啶 -4- 基]-2- 环己 -1- 烯基 - 苯基 }- 酰胺三氟乙酸盐	0. 005	ND
49	4H-[1,2,4]- 三唑 -3- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基)- 酰胺双三氟乙酸盐	ND	ND
50	5- 氯 -4H-[1,2,4]- 三唑 -3- 羧酸 (2- 环己 -1- 烯基 -4- 哌啶 -4- 基 - 苯基)- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND

51a	5- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- 环己 -1- 烯基 -4-(顺式 -2,6- 二甲基 - 哌啶 -4- 基)- 苯基]- 酰胺双三氟乙酸盐	0.0043	ND
51b	5- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- 环己 -1- 烯基 -4-(反式 -2,6- 二甲基 - 哌啶 -4- 基)- 苯基]- 酰胺双三氟乙酸盐	ND	ND
化合 物号	名称	C-KIT 荧光偏 振 IC50 (μ M)	C-KIT BR-1 增 殖 IC50 (μ M)
52	5- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {2- 环己 -1- 烯基 -4-[1-(R)-(+)-(2,3- 二羟基 - 丙酰基)- 哌啶 -4- 基]- 苯基 }- 酰胺	0.008	ND
53	5- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2- 环己 -1- 烯基 -4-(1- 甲氧基 - 哌啶 -4- 基)- 苯基]- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
54	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [6-(4,4- 二甲基 - 环己 -1- 烯基)-1',2',3',4',5',6'- 六氢 -[2,4'] 联吡啶 -5- 基]- 酰胺三氟乙酸盐	ND	0.9
55	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [1'-(2- 二甲基氨基 - 乙酰基)-6-(4,4- 二甲基 - 环己 -1- 烯基)-1',2',3',4',5',6'- 六氢 -[2,4'] 联吡啶 -5- 基]- 酰胺三氟乙酸盐	0.012	0.25
56	4- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [6-(4,4- 二甲基 - 环己 -1- 烯基)-1'-(2- 甲磺酰基 - 乙基)-1',2',3',4',5',6'- 六氢 -[2,4'] 联吡啶 -5- 基]- 酰胺三氟乙酸盐	0.039	0.5
57	5- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 {4-[1-(2- 氨基 -2- 甲基 - 丙酰基)- 哌啶 -4- 基]-2- 环己 -1- 烯基 - 苯基 }- 酰胺三氟乙酸盐	ND	ND
58	5- 氰基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [6- 环己 -1- 烯基 -1'-(2- 甲磺酰基 - 乙基)-1',2',3',4',5',6'- 六氢 -[2,4'] 联吡啶 -5- 基]- 酰胺	ND	1

[0866] 治疗 / 预防的方法

[0867] 本发明包括本发明化合物在细胞或患者抑制 C-KIT 激酶活性,或者治疗患者与 C-KIT 激酶活性或表达相关疾病的用途。

[0868] 在该方面的一个实施方案中,本发明提供用于在细胞中减少或抑制 C-KIT 激酶活性的方法,其包括使细胞与本发明化合物接触的步骤。本发明也提供用于在患者中减少或抑制 C-KIT 激酶活性的方法,该方法包括给予患者本发明化合物的步骤。本发明另外提供在细胞中抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与本发明化合物接触的步骤。

[0869] 通过本领域熟知的方法例如在此描述的 C-KIT 激酶试验可测定细胞或患者的

C-KIT 激酶活性。

[0870] 如在此使用的术语“患者”指已经为治疗、观察或试验对象的动物，优选地指哺乳动物，最优选地指人。

[0871] 如在此使用的术语“接触”指向细胞加入化合物，以使化合物被细胞摄取。

[0872] 在该方面的其他实施方案中，本发明提供了用于治疗处于发展期的细胞增殖性疾病或与 C-KIT 相关疾病的风险中（或者对此易感）的患者的预防性或治疗方法。

[0873] 在一个实例中，本发明提供用于在患者中预防细胞增殖性疾病或与 C-KIT 相关疾病的方法，该方法包括给予患者预防有效量的包含本发明化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。可在表现出细胞增殖性疾病或与 C-KIT 相关疾病的症状特征之前给予所述预防性药物，以使疾病或病症在其进展时得到防止或者延迟。

[0874] 在另一个实例中，本发明涉及在患者中治疗细胞增殖性疾病或与 C-KIT 相关疾病的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的包含本发明化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。可在表现出病症的症状特征的同时给予所述治疗药物，以使所述治疗药物用作抵消细胞增殖性疾病或与 C-KIT 相关疾病的疗法。

[0875] 术语“预防有效量”指在患者中抑制或延迟被研究者、兽医、医生或其他临床医师探寻的病症发作的活性化合物或药物的量。

[0876] 如在此使用的术语“治疗有效量”指在被研究者、兽医、医生或其他临床医师探寻的患者中产生生物或医学应答的活性化合物或药物的量，其包括缓解所治疗疾病或病症的症状。

[0877] 用于确定包含本发明化合物的药用组合物的治疗和预防有效剂量的方法在此被公开并且是本领域已知的。

[0878] 如在此使用的，术语“组合物”打算包括含有以规定量存在的规定组分的产物以及直接或间接由以规定量存在的规定组分的组合产生的任何产物。

[0879] 如在此使用的，术语“与 C-KIT 相关疾病”或“与 C-KIT 受体相关的疾病”或“与 C-KIT 受体酪氨酸激酶相关的疾病”应包括与 C-KIT 活性相关或涉及 C-KIT 活性例如 C-KIT 过分活动的疾病以及伴随有这些疾病的病症。术语“C-KIT 过分活动”指 1) 在正常地不表达 C-KIT 的细胞中的 C-KIT 表达；2) 由正常地不表达 C-KIT 的细胞表达 C-KIT；3) 导致不需要的细胞增殖的增加的 C-KIT 表达；或 4) 导致 C-KIT 组分激活的突变。“与 C-KIT 相关疾病”的实例包括因为由于异常高的量的 C-KIT 或 C-KIT 突变造成的 C-KIT 过度刺激引起的疾病，或者因为由于异常高的量的 C-KIT 或 C-KIT 突变造成的异常高的量的 C-KIT 活性引起的疾病。已知 C-KIT 过分活动涉及多种疾病的发病机理，包括细胞增殖性疾病、肿瘤疾病以及以下列出的癌症。

[0880] 术语“细胞增殖性疾病”指在多细胞生物中对多细胞生物导致危害（即不适或生命期望降低）的一个或更多个细胞亚群的不需要的细胞增殖。细胞增殖性疾病可发生于不同类型的动物和人。如在此使用的“细胞增殖性疾病”包括肿瘤性疾病。

[0881] 如在此使用的，“肿瘤性疾病”指由于异常或不受控制的细胞生长引起的肿瘤。肿瘤性疾病的实例包括（但不限于）血细胞生成疾病病例如骨髓组织增殖症，如血小板增多症、原发性血小板增多症（ET）、特发性髓外化生、骨髓纤维化（MF）、伴有髓样化生的骨髓纤维化（MMM）、慢性特发性骨髓纤维化（IMF）和真性红细胞增多症（PV）、血细胞减少以及癌前

骨髓增生异常综合征；癌症例如神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胃癌、胃肠间质瘤 (GIST)、食管癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌和血液恶性肿瘤，包括脊髓发育不良、多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤。血液恶性肿瘤的实例包括例如白血病、淋巴瘤（非何杰金氏淋巴瘤）、何杰金氏病（也称何杰金氏淋巴瘤）及骨髓瘤例如急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、急性未分化性白血病 (AUL)、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、幼淋巴细胞白血病 (PMI)、青少年骨髓单核细胞性白血病 (JMML)、成人急性 T- 细胞淋巴瘤性白血病 (T-cell ALL)、急性髓系白血病伴三系病态造血 (AML/TMDS)、混合谱系白血病 (MLL)、骨髓增生异常综合征 (MDSs)、骨髓增殖性疾病 (MPD) 和多发性骨髓瘤 (MM)。

[0882] 在该方面的另一个实施方案中，本发明包括用于在患者中治疗或抑制细胞增殖性疾病或与 C-KIT 相关疾病的发作的联合疗法。联合疗法包括给予患者治疗或预防有效量的本发明化合物和一种或更多种其它的抗细胞增殖疗法，包括化学疗法、放射疗法、基因疗法和免疫疗法。

[0883] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物可与化学疗法联合给药。如在此使用的，化学疗法指涉及化疗药物的疗法。多种化疗药物可用于在此公开的联合疗法。作为示例考虑的化疗药物包括（但不限于）：铂化合物（例如顺铂、卡铂、奥沙利铂）、紫杉烷化合物（例如紫杉醇、多西他赛）、喜树碱化合物（伊立替康、托泊替康）、长春花生物碱类（例如长春新碱、长春碱、长春瑞滨）、抗肿瘤核苷衍生物（例如 5- 氟尿嘧啶、亚叶酸、吉西他滨、卡培他滨）、烷化剂类（例如环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、塞替派）、表鬼臼毒素 / 鬼臼毒素类（例如依托泊苷、替尼泊苷）、芳香酶抑制剂（例如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）、抗雌激素化合物（例如他莫昔芬、氟维司群）、抗叶酸剂（例如培美曲塞二钠 (premetrexed disodium)、去甲基化试剂 (hypomethylating agents)（例如阿扎胞苷）、生物制品类（例如吉姆单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、曲妥单抗、贝伐单抗、埃罗替尼 (erlotinib)、抗生素 / 蒽环霉素类（例如伊达比星、放线菌素 D、博来霉素、柔红霉素、多柔比星、丝裂霉素 C、更生霉素、洋红霉素、道诺霉素）、抗代谢药（例如氨蝶呤、氟达拉滨、阿糖胞苷、甲氨蝶呤）、微管蛋白结合药物（例如考布他汀、秋水仙碱、诺考达唑）、拓扑异构酶抑制剂（例如喜树碱）。其它有用的药物包括被发现在与抗肿瘤药联合在对所接受的化疗药物有抗性的肿瘤细胞建立化学敏感性和在药物敏感肿瘤中增强这样化合物效力方面是有用的维拉帕米、钙拮抗剂。参见 Simpson WG, 钙通道阻断剂维拉帕米与癌症化学疗法 (The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy). Cell Calcium. 1985 年 10 月 ;6(6) :449-67。另外，仍然期待出现在与本发明化合物联合中是有用的化疗药物。

[0884] 在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物可与放射疗法联合给药。如在此使用的，“放射疗法”指包括使需要它的患者暴露于辐射的疗法。这样的疗法是本领域技术人员已知的。放射疗法的合适方案与其中放射疗法被单独使用或与其它化学治疗联合使用的临床疗法中已经使用的那些相似。

[0885] 在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物可与基因疗法联合给药。如在此使用的，“基因疗法”指靶向肿瘤发展中涉及的特殊基因的疗法。可能的基因疗法策略包括缺损癌症抑制基因的重建、细胞转导或用对应于生长因子及其受体的基因编码的反义 DNA 转

染;基于 RNA 的策略例如核酶、RNA 诱杀剂、反义信使 DNA 和小的干扰 RNA (siRNA) 分子及所谓的‘自杀基因’。

[0886] 在本发明的其他实施方案中,本发明化合物可与免疫疗法联合给药。如在此使用的,“免疫疗法”指通过对这样的蛋白特异性的抗体靶向涉及肿瘤发展的特殊蛋白的疗法。例如,抗血管内皮生长因子的单克隆抗体已经用于治疗癌症。

[0887] 当除了本发明化合物以外使用第二种药物时,两种药物可同时(例如以分开或单一的组合物)、以任何顺序连续、大约在同时或以分开的给药方案给药。在后一情况中,两种化合物将在一定时期内以足以确保达到有利的或协同作用的量和方式给药。应意识到对联合疗法中每种组分的优选给药方法和顺序及各给药量和方案将取决于与本发明化合物联合给药的具体化疗药物、它们的给药途径、所治疗的具体肿瘤及所治疗的具体宿主。

[0888] 如同本领域普通技术人员应该理解的那样,化疗药物的合适剂量通常与其中化疗药物被单独给予或与其它化疗药物联合给药的临床疗法中已经使用的那些剂量相似或更少。

[0889] 最佳给药方法和顺序以及剂量和方案可由本领域技术人员采用常规方法和鉴于在此阐述的信息而易于确定。

[0890] 仅作为举例,铂化合物有利地以 1-500mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,例如 50-400 mg/m^2 ,特别是对于顺铂以约 75 mg/m^2 和对于卡铂以约 300 mg/m^2 每疗程的剂量给药。顺铂口服不吸收并且因此必须通过静脉内、皮下、肿瘤内或腹膜内注射传递。

[0891] 仅作为举例,紫杉烷化合物有利地以 50-400mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,例如 75-250 mg/m^2 ,特别是对于紫杉醇以约 175-250 mg/m^2 和对于多西他赛以约 75-150 mg/m^2 每疗程的剂量给药。

[0892] 仅作为举例,喜树碱化合物有利地以 0.1-400mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,例如 1-300 mg/m^2 ,特别是对于伊立替康以约 100-350 mg/m^2 和对于托泊替康以约 1-2 mg/m^2 每疗程的剂量给药。

[0893] 仅作为举例,长春花生物碱类可有利地以 2-30mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,特别是对于长春新碱以约 3-12 mg/m^2 ,对于长春碱以约 1-2 mg/m^2 和对于长春瑞滨以约 10-30 mg/m^2 每疗程的剂量给药。

[0894] 仅作为举例,抗肿瘤核苷衍生物可有利地以 200-2500mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,例如 700-1500 mg/m^2 。5-氟尿嘧啶 (5-FU) 通常通过以 200-500 mg/m^2 (优选地为 3-15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$) 范围内的剂量静脉内给药使用。吉西他滨有利地以约 800-1200 mg/m^2 和卡培他滨有利地以约 1000-2500 mg/m^2 每疗程的剂量给药。

[0895] 仅作为举例,烷化剂可有利地以 100-500mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,例如 120-200 mg/m^2 ,特别是对于环磷酰胺以约 100-500 mg/m^2 的剂量,对于苯丁酸氮芥以约 0.1-0.2 mg/kg 体重的剂量,对于卡莫司汀以约 150-200 mg/m^2 的剂量和对于洛莫司汀以约 100-150 mg/m^2 每疗程的剂量给药。

[0896] 仅作为举例,鬼臼毒素衍生物可有利地以 30-300mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的剂量给药,例如 50-250 mg/m^2 ,特别是对于依托泊苷以约 35-100 mg/m^2 和对于替尼泊苷以约 50-250 mg/m^2 每疗程的剂量给药。

[0897] 仅作为举例,蒽环霉素衍生物可有利地以 10-75mg 每平方米 (mg/m^2) 体表面积的

剂量给药,例如 15–60mg/m²,特别是对于多柔比星以约 40–75mg/m² 的剂量,对于柔红霉素以约 25–45mg/m² 的剂量和对于伊达比星以约 10–15mg/m² 每疗程的剂量给药。

[0898] 仅作为举例,抗雌激素化合物可有利地以约 1–100mg 每天的剂量给药,取决于具体药物和所治疗的病症。他莫昔芬有利地以 5–50mg,优选地以 10–20mg 一天两次的剂量口服给药,继续所述疗法足以达到和维持治疗作用的时间。托瑞米芬有利地以约 60mg 一天一次的剂量口服给药,继续所述疗法足以达到和维持治疗作用的时间。阿那曲唑有利地以约 1mg 一天一次的剂量口服给药。屈洛昔芬有利地以约 20–100mg 一天一次的剂量口服给药。雷洛昔芬有利地以约 60mg 一天一次的剂量口服给药。依西美坦有利地以约 25mg 一天一次的剂量口服给药。

[0899] 仅作为举例,生物制品可有利地以约 1–5mg 每平方米 (mg/m²) 体表面积或者如本领域已知的 (如果不同) 剂量给药。例如曲妥单抗有利地以 1–5mg/m²,特别是以 2–4mg/m² 每疗程的剂量给药。

[0900] 给药剂量可为例如每疗程一次、两次或更多次,例如每 7、14、21 或 28 天可重复疗程。

[0901] 本发明化合物可对患者全身给药,例如静脉内、口服、皮下、肌内、皮内或非肠道。本发明化合物也可局部给予患者。局部传递系统的非限定性实例包括使用含有血管内药物传递导管、线、药理支架和腔内涂膜 (paving) 的腔内医疗装置。本发明化合物可进一步与靶向剂 (targeting agent) 联合给予患者以达到化合物在靶点的高局部浓度。另外,本发明化合物可配制用于快速释放或缓慢释放。目的是保持药物或药物与靶组织接触数小时–数周的时间期间。

[0902] 本发明也提供了含有本发明化合物与药学上可接受的载体一起的药用组合物。药用组合物可含有约 0.1mg–1000mg,优选地为约 100–500mg 之间的化合物,并且可构成适合于所选择的给药方式的任何形式。

[0903] 短语“药学上可接受的”指当给予动物或人时 (合适时) 不产生副作用、变态反应或其它不需要的反应的分子实体和组合物。兽医用途同样被包含在本发明范围内并且“药学上可接受的”制剂包括临床和 / 或兽医用途两者。

[0904] 载体包括必要和惰性的药用赋形剂,赋形剂包括 (但不限于) 粘合剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适合于口服给药的组合物包括固体形式例如丸剂、片剂、胶囊形片剂、胶囊剂 (每一种包括即释、定时释放和缓释剂型)、颗粒剂和粉剂以及液体形式例如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于非肠道给药的形式包括灭菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0905] 本发明药用组合物也包括用于缓慢释放本发明化合物的药用组合物。组合物包含缓释载体 (一般地为聚合物载体) 和本发明的化合物。

[0906] 缓释可生物降解载体是本领域熟知的。这些载体为可形成其中俘获活性化合物并在合适的环境 (例如含水的、酸性、碱性等环境) 下降解 / 溶解,从而在体液中降解 / 溶解并释放其中的活性化合物的颗粒的原料。颗粒优选地为纳米微粒 (即直径在约 1–500nm 范围内,优选地直径在约 50–200nm 范围内和最优选地直径为约 100nm)。

[0907] 本发明也提供了制备本发明药用组合物的方法。按照常规药用混合技术,作为活性成分的本发明化合物与药用载体紧密混合,其载体可依给药例如口服或非肠道例如肌内

给药所要求的制剂形式而定采取广泛种类的形式。在制备以口服剂型存在的组合物中,可使用任何常用的药用介质。因此,对于液体口服制剂例如混旋剂、酞剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如粉剂、胶囊剂、胶囊形片剂、软胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖类、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于它们易于给药,片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型,在该情况中显然使用固体药用载体。如果要求,片剂可通过标准技术包糖衣或肠溶衣。对于非肠道给药,载体通常包括灭菌水,尽管可包含其它组分,例如用于有助于溶解度或防腐的目的。也可制备可注射混旋剂,在该情况中可使用合适的液体载体、悬浮剂等。在用于缓释的制剂中,使缓释载体,典型是聚合物载体和本发明化合物首先溶解或分散于有机溶剂中。然后将所得到的有机溶液加入到水溶液中以得到水包油型乳剂。优选地,水溶液中包含表面活性剂。随后,自水包油型乳剂蒸发有机溶剂得到含有缓释载体和本发明化合物的颗粒的胶体混旋剂。

[0908] 在此的药用组合物每剂量单位例如片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、茶匙剂等将包含传递如以上描述的有效剂量必要的量的活性成分。在此的药用组合物每剂量单位例如片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、栓剂、茶匙剂等将包含约 0.01mg-200mg/kg 体重 / 每天。优选地,剂量范围为约 0.03-100mg/kg 体重 / 每天,最优选地为约 0.05-10mg/kg 体重 / 每天。化合物可以每天 1-5 次的方案给药。然而,剂量可依患者的要求、所治疗病症的严重性和所使用的化合物而变化。可采用每天给药或周期后给药。

[0909] 优选地,这些组合物以单位剂型例如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、灭菌非肠道溶液剂或混旋剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂的形式存在,用于口服、非肠道、鼻内、舌下或直肠给药或者用于通过吸入或吹入给药。或者,组合物可以适合于每周一次或每月一次给药的形式呈现,例如活性化合物的不溶性盐如癸酸盐可适合于提供用于肌肉注射的贮库制剂。对于制备固体组合物例如片剂,主要活性成分与药用载体例如常规压片组分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶以及其它药用稀释剂例如水混合,以形成含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。当称这些预配制组合物为均匀的时,意指活性成分均匀分散于整个组合物中,以致于组合物可易于再细分为同样有效的剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预配制组合物再细分为以上描述形式的含有 0.1-500mg 本发明活性成分的单位剂型。本发明组合物的片剂或丸剂可被包衣或者被混合以提供得到延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可含有内部剂量和外部剂量组分,后者以包封前者的形式存在。两种组分可通过用于抵抗胃中崩解并允许内部组分完整地通过十二指肠或缓释的肠溶层隔开。多种原料可用于这样的肠溶层或包衣,这样的材料包括含有材料例如虫胶、乙酰基醇和醋酸纤维素的多种高分子酸。

[0910] 其中可加入本发明化合物用于口服或通过注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混旋剂和用食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂以及酞剂和类似的药用溶媒。用于含水混旋剂的合适的分散剂或悬浮剂包括合成和天然的树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。以适当矫味的悬浮或分散剂形式存在的液体形式也可包括合成和天然的树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。对于非肠道给药,需要灭菌混旋剂和溶液剂。当要

求静脉内给药时,使用通常含有合适的防腐剂的等渗制剂。

[0911] 有利地,本发明化合物可以每天单位剂量给药,或者每天总剂量可以每天 2、3 或 4 次的分开剂量给药。另外,本发明化合物可以鼻内形式,通过局部使用合适的鼻内载体,或者通过本领域普通技术人员熟知的透皮贴剂给药。为了以透皮传递系统的形式给药,在给药方案中给药当然应是连续的而不是间歇的。

[0912] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服给药,活性药物组分可与口服、非毒性药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等联合。另外,当要求或必要时,也可向混合物中加入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘合剂包括(但不限于)淀粉、明胶、天然糖类例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成的树胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠;硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0913] 本发明产物的每天剂量可在 1-5000mg 每个成年人每天的广泛范围内变化。对于口服给药用于所治疗患者的症状调节剂量,组合物优选地以含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克活性成分的片剂形式提供。有效量的本发明化合物通常以约 0.01mg/kg-200mg/kg 体重/每天的剂量水平提供。特别是,剂量范围为约 0.03-15mg/kg 体重/每天,并且更特别是,剂量范围为约 0.05-10mg/kg 体重/每天。本发明化合物可以高达每天 4 次或更多次,优选地为每天 1-2 次的方案给药。

[0914] 所给予的最佳剂量可由本领域技术人员易于确定并将随着所使用的具体化合物、给药方式、制剂规格、给药方式和病情的进展而变化。另外,与所治疗的具体患者有关的因素包括患者年龄、体重、饮食和给药时间将导致按需要调节剂量。

[0915] 本发明化合物也可以脂质体传递系统的形式给药,例如小的单层脂质体、大的单层脂质体和多层脂质体。脂质体可自多种脂质形成,包括(但不限于)两亲性脂质例如磷脂酰胆碱、鞘磷脂、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、心磷脂、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰肌醇、二酰基三甲基铵丙烷、二酰基二甲基铵丙烷和硬脂胺、中性脂质例如甘油三酯及其组合。它们可含有胆固醇或不含胆固醇。

[0916] 用于给予本发明化合物的另一种可供选择的方法可为使化合物共轭于直接轭合于其打算的作用位点,即血管内皮细胞或肿瘤细胞的靶向剂。可使用抗体和非抗体靶向剂两者。由于靶向剂与其对应的结合配偶体之间的特异性相互作用,本发明化合物可在靶向位点或其附近以高局部浓度给药并因此在靶向位点更有效地治疗疾病。

[0917] 抗体靶向剂包含结合于肿瘤细胞、肿瘤维管结构或肿瘤基质的可靶向或可接近的组分的抗体或其抗原结合片断。肿瘤细胞、肿瘤维管结构或肿瘤基质的“可靶向或可接近的组分”优选地为表面表达的、表面可接近的或位于表面的组分。抗体靶向剂也包含结合于自坏死肿瘤细胞释放的胞内组分的抗体或其抗原结合片断。优选地,这样的抗体是结合于存在于可被诱导渗透的细胞内或基本上所有的肿瘤和正常细胞的细胞血影(cell ghosts)中,但是在哺乳动物的正常活细胞外部不存在或可接近的不溶性胞内抗原的单克隆抗体或其抗原结合片断。

[0918] 如在此使用的,术语“抗体”打算广泛地指任何免疫结合剂例如 IgG、IgM、IgA、IgE、F(ab')₂, 单价片断例如 Fab'、Fab、Dab 以及工程抗体例如重组抗体、人源化抗体、双特异性抗体等。抗体可为多克隆或单克隆的,尽管单克隆的为优选。存在本领域已知的非常广

泛系列的实际上对任何实体肿瘤类型的细胞表面具有免疫特异性的抗体（参见，在 Thorpe 等的美国专利第 5855866 号中关于单克隆抗体对于实体肿瘤的一览表 (Summary Table on monoclonal antibodies for solid tumors)）。

[0919] 用于使治疗部分与抗体共轭的技术是熟知的。（参见例如 Amon 等。“用于癌症疗法中药物免疫靶向的单克隆抗体 (Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy)”，在单克隆抗体和癌症疗法中 (in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy)，Reisfeld 等（编辑），第 243-56 页 (Alan R. Liss, Inc. 1985)；Hellstrom 等。“用于药物传递的抗体 (Antibodies For Drug Delivery)”，在控制药物传递中 (in Controlled Drug Delivery)（第 2 版），Robinson 等（编辑），第 623-53 页 (Marcel Dekker, Inc. 1987)；Thorpe，“在癌症疗法中细胞毒药物的抗体载体：综述 (Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy :A Review)”，在单克隆抗体 84：生物学与临床应用中 (in Monoclonal Antibodies 84：Biological And Clinical Applications)，Pinchera 等（编辑），第 475-506 页 (1985)）。类似的技术也可用于将本发明化合物连接于非抗体靶向剂。本领域技术人员应认识到或者能够确定与非抗体靶向剂例如小分子、寡肽、多糖或其它聚阴离子化合物形成共轭物的方法。

[0920] 尽管在血液中适当稳定的任何连接部分可用于连接本发明化合物与靶向剂，但是可生物释放的键合和 / 或可选择性裂解的间隔键或连接体为优选。“可生物释放的键合”和“可选择性裂解的间隔键或连接体”仍然在循环中具有适当的稳定性，但是仅仅或优选地在某些条件下即在某些环境中或在与具体试剂接触时为可释放的、可裂解的或可水解的。这样的键合包括例如如在美国专利第 5474765 和 5762918 号中描述的二硫键和三硫键以及对酸不稳定的键合，和对酶敏感的键合，包括如在美国专利第 5474765 和 5762918 号中描述的肽键、酯、酰胺、磷酸二酯和糖苷。这样的选择性释放设计特征便于化合物在打算的靶点自共轭物持续释放。

[0921] 本发明进一步提供了治疗与 C-KIT 相关疾病，特别是肿瘤的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的与靶向剂共轭的本发明化合物。

[0922] 当蛋白例如抗体或生长因子或者多糖用作靶向剂时，它们优选地以可注射组合物的形式给药。可注射抗体溶液应在 2 分钟 - 约 45 分钟时间内，优选地在 10-20 分钟内给予静脉、动脉或脊髓液中。在某些情况中，对于限于特定皮肤区域和 / 或特定体腔附近的肿瘤，皮内和腔内给药是有利的。另外，对于位于脑内的肿瘤可采用鞘内给药。

[0923] 共轭于靶向剂的本发明化合物的治疗有效量取决于个体、疾病类型、疾病状态、给药方法及其他临床变量。采用来自动物模型的数据包括在此呈现的那些数据可易于确定有效剂量。

[0924] 尽管以上说明书用为了阐述的目的提供的实施例讲授了本发明的原理，应该理解本发明实践包括处于以下权利要求书及其等价物范围内的所有常见的变化、修改和 / 或修饰。