



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102827073 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 19

(21) 申请号 201110172169. 1

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 17

A61P 35/02 (2006. 01)

(71) 申请人 安吉奥斯医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 曹晓东 J·泊泊威次-马勒

F·G·萨利图如 J·撒德斯

谭雪菲 J·特维斯 颜顺启

叶志雄

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 213/85 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 409/14 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 90 页

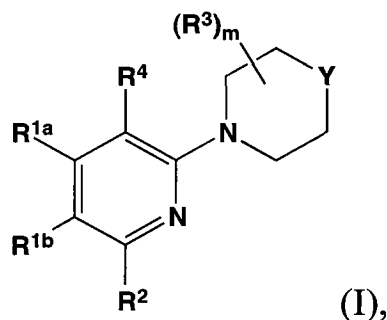
(54) 发明名称

治疗活性组合物和它们的使用方法

(57) 摘要

本发明提供用于治疗癌症的化合物和治疗癌症的方法,包括向需要的受试者施用本文中所述的化合物。

1. 结构式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

Y 是 $-N(R^5)-$ 或 $-CH(R^5)-$ ；

各 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地是氢， $-C_1-C_4$ 烷基， $-N(R^7)(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-N(R^7)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ，芳基，杂芳基，杂环基， $-C(O)N(R^7)-$ 芳基， $-N(R^7)C(O)-$ 芳基， $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基， $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基， $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基， $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基， $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂环基， $-N(R^7)-$ 芳基或 $-N(R^7)-$ 杂芳基，其中：

R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个不是氢或甲基；

R^{1a} 或 R^{1b} 中存在的任何亚烷基部分任选地被 OH 或 F 取代；

各 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；以及

R^{1a} 或 R^{1b} 的任何芳基，杂芳基或杂环基任选地被选自 $-G-L-M$ ，卤代， C_1-C_6 烷基， $-C \equiv N$ ， $=O$ ， $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 的一个或多个取代基取代；

G 是键或二价 C_1-C_6 饱和或不饱和，直链或支化的烃链，其中所述烃链的 1,2 或 3 个亚甲基单元任选地独立地被 $-NR^8-$ ， $-O-$ ， $-C(O)-$ ， $-OC(O)-$ ， $-C(O)O-$ ， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-C(=S)-$ ， $-C(=NR^8)-$ ， $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 取代；

L 是共价键或二价 C_{1-8} 饱和或不饱和，直链或支化的烃链，其中 L 的 1,2 或 3 个亚甲基单元任选地和独立地被环丙烯， $-NR^8-$ ， $-N(R^8)C(O)-$ ， $-C(O)N(R^8)-$ ， $-N(R^8)SO_2-$ ， $SO_2N(R^8)-$ ， $-O-$ ， $-C(O)-$ ， $-OC(O)-$ ， $-C(O)O-$ ， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-C(=S)-$ ， $-C(=NR^8)-$ ， $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 取代；

M 是 E 或 3-10 元单环或双环，具有 0-3 个杂原子的饱和，部分饱和或芳环，所述杂原子独立地选自氮、氧或硫，并且其中所述环被 1-4 个基团取代，所述基团独立地选自 $-D-E$ ，氧代， NO_2 ，卤素，CN， C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

D 是共价键或二价 C_1-C_6 饱和或不饱和、直链或支化的烃链，其中 D 的一个或两个亚甲基单元任选地和独立地被 $-NR^8-$ ， $-S-$ ， $-O-$ ， $-C(O)-$ ， $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 取代；

E 是氢， C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述烷基，烯基或炔基任选地被氧代，卤素或 CN 取代；以及

各 R^8 独立地是氢， C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基或任选地取代的基团，所述基团选自苯基，具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的 4-7 元杂环基或具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的 5-6 元单环杂芳基环；

R^2 选自苯基，3-7 元环烷基和 C_2-C_4 烷基，其中所述苯基或环烷基任选地被选自甲基或氟的取代基取代；

各 R^3 独立地选自 $-C_1-C_4$ 烷基， $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-C_1-C_4$ 氟烷

基, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $- \text{苯基}$, $- \text{杂芳基}$, $C_3-C_7 \text{ 环烷基}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $C(O)-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 和 $-C(O)-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 或

或两个 R^3 连接在一起形成 3-8 元饱和环或稠合苯基, 其中所述饱和环或稠合苯基任选地被 1 至 2 个甲基取代;

R^4 选自氢, $-\text{CN}$, 卤代, $C_1-C_4 \text{ 烷氧基}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $C_2-C_4 \text{ 烯基}$, $C_2-C_4 \text{ 炔基}$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $C_1-C_4 \text{ 氟烷基}$, $C(O)-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $-C(O)-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-OH$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 和 5- 元杂芳基;

R^5 选自: $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-Q$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(CH_2)_{0-2}-Q$, $-C(O)-O-(CH_2)_{1-2}-Q$, $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-O-(CH_2)_{0-2}-Q$, $-C(O)-C(O)-Q$, $-S(O)_2-Q$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(C_2-C_6 \text{ 炔基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(C_2-C_6 \text{ 烯基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(CH_2)_{0-2}-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-S-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-C(O)C(O)N(R^6)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-N(R^6)S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-N(R^6)S(O)_2Q$, 其中:

R^5 中存在的任何亚烷基部分任选地被 OH 或 F 取代;

R^5 中存在的任何末端甲基部分任选地被 $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $C(O)\text{CH}_3$ 或 $C(O)\text{CF}_3$ 取代;

各 R^6 独立地选自氢和甲基;

Q 选自芳基, 杂芳基, 碳环基和杂环基, 其中 Q 任选地被独立地选自 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$, $C_1-C_4 \text{ 烷氧基}$, $-\text{CN}$, 氟, 氯和溴的至多 3 个取代基取代; 以及

m 是 0, 1, 2 或 3。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 选自 $-\text{CN}$ 或 $C(O)-O-C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中:

Y 是 $-N(R^5)-$;

R^5 是 $-C(O)R^8$; 以及

R^8 选自杂芳基, 芳基, $-\text{CH}_2-$ 芳基, $-\text{CH}_2-$ 杂芳基和 $-(CH_2)_2-O-CH_3$, 其中 R^8 的任何芳基或杂芳基部分任选地被甲基取代。

4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中:

(i) R^{1a} 或 R^{1b} 中的一个选自氢和甲基; 以及

R^{1a} 或 R^{1b} 中的另一个选自异丙基, $-N(CH_3)-(CH_2)_2-NH-CH_3$, 芳基, 杂芳基, $-\text{CH}_2-$ 芳基, $-\text{CH}_2-$ 杂芳基, $-O-CH_2-$ 芳基和 $-O-CH_2-$ 杂芳基; 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 的任何芳基或杂芳基部分任选地被独立地选自烷氧基, 羟基, 卤代, 烷基, $-\text{CF}_3$, $-OC(O)CH_3$ 和 $-OCF_3$ 的一个或多个取代基取代; 或

(ii) R^{1a} 是 H;

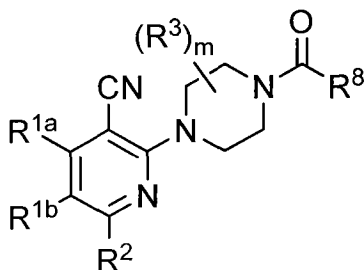
R^{1b} 是芳基, 杂芳基, $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基或 $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基, 其中所述

芳基或杂芳基被 -G-L-M, CH₃ 或 CN 取代。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R² 选自异丙基, 环丙基, 环己基和苯基。

6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 m 是 0, 1 或 2; 并且如果存在, 各 R³ 独立地选自甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基和苯基。

7. 权利要求 1 所述的化合物, 其为具有结构式 II 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

(II),

(i) R^{1a} 或 R^{1b} 中的一个选自氢和甲基; R^{1a} 或 R^{1b} 中的另一个选自异丙基, -N(CH₃)-(CH₂)₂-NH-CH₃, 芳基, 杂芳基, -CH₂-芳基, -CH₂-杂芳基, -O-CH₂-芳基和 -O-CH₂-杂芳基; 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 的任何芳基或杂芳基部分任选地被独立地选自烷氧基, 羟基, 卤代, C₁-C₆ 烷基, -CF₃, -OC(O)CH₃ 和 -OCF₃ 的一个或多个取代基取代; 或 (ii) R^{1a} 是 H; R^{1b} 是芳基, 杂芳基, -O-(C₁-C₄ 亚烷基)-芳基, 或 -O-(C₁-C₄ 亚烷基)-杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基被 -G-L-M, CH₃ 或 CN 取代;

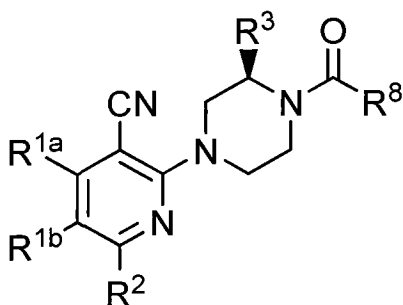
R² 选自异丙基, 环丙基, 环己基和苯基;

如果存在, 各 R³ 独立地选自甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基和苯基;

R⁸ 选自杂芳基, 芳基, -CH₂-芳基, -CH₂-杂芳基和 -(CH₂)₂-O-CH₃, 其中 R⁸ 的任何芳基或杂芳基部分任选地被甲基取代; 以及

m 是 0, 1 或 2。

8. 权利要求 7 所述的化合物, 其为具有结构式 IIa 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

(IIa),

其中:

(i) R^{1a} 选自氢和甲基; R^{1b} 选自芳基和杂芳基; 其中所述芳基或杂芳基任选地被独立地选自甲氧基, 氟, 氯, 甲基, -CF₃, -OCF₃ 的一个或多个取代基取代; 或 (ii) R^{1a} 是 H; R^{1b} 是芳基, 杂芳基, -O-(CH₂)-芳基, -O-CH(CH₃)-芳基, -O-(CH₂)-杂芳基或 -O-CH(CH₃)-杂芳基, 其中芳基是苯基并且杂芳基是吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 或吡唑基, 以及所述苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基或吡唑基被 -G-L-M, CH₃ 或 CN 取代;

R² 选自异丙基和环丙基;

R³ 选自甲基, 乙基, 异丙基或环丙基; 以及

R⁸ 选自 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$, 呋喃 -3- 基, 2- 甲基呋喃 -3- 基和噻吩 -2- 基。

9. 一种药物组合物, 包含权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。

10. 权利要求 9 所述的组合物, 还包含第二治疗剂。

11. 一种治疗特征在于存在 IDH1 突变的癌症的方法, 其中所述 IDH1 突变导致酶在患者中具有新的能力催化 α -酮戊二酸酯 NADPH- 依赖性还原至 R(-)-2- 羟基戊二酸酯, 包括下列步骤: 向需要的患者施用权利要求 9 所述的组合物。

12. 权利要求 11 所述的方法, 其中所述 IDH1 突变是 IDH1 R132H 或 IDH1 R132C 突变。

13. 权利要求 12 所述的方法, 其中所述癌症选自成胶质细胞瘤, 急性骨髓性白血病, 肉瘤, 黑色素瘤, 非小细胞肺癌和胆管瘤。

14. 权利要求 11-13 中任一项所述的方法, 还包括向所述需要的患者施用第二治疗剂。

治疗活性组合物和它们的使用方法

背景技术

[0001] 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 催化异柠檬酸酯氧化性脱羧至 2- 氧代戊二酸酯 (即, α -酮戊二酸酯)。这些酶属于两种不同的亚类, 一种利用 NAD(+) 作为电子接受剂并且另一种利用 NADP(+). 已经报道 5 种异柠檬酸酯脱氢酶: 3 种 NAD(+)- 依赖性异柠檬酸酯脱氢酶, 其定位至线粒体基质, 和两种 NADP(+)- 依赖性异柠檬酸酯脱氢酶, 其中一者是线粒体并且另一者主要是细胞溶质。各 NADP(+)- 依赖性同功酶是同型二聚体。

[0002] IDH1 (异柠檬酸酯脱氢酶 1 (NADP+), 细胞溶质) 以已知为 IDH; IDP; IDCD; IDPC 或 PICD。由这种基因编码的蛋白是在细胞质和过氧化物酶体中发现的 NADP(+)- 依赖性异柠檬酸酯脱氢酶。其含有 PTS-1 过氧化物酶靶向信号序列。该酶在过氧化物酶体中的存在暗示在用于内部过氧化物酶还原的 NADPH 的再生中的作用, 例如 2, 4- 二烯酰基 -CoA 转化至 3- 烯酰基 -CoA, 以及在消耗 2- 氧代戊二酸酯的过氧化物酶反应中的作用, 即植烷酸的 α -羟化。细胞质酶在细胞质 NADPH 产生中起到重要的作用。

[0003] 人 IDH1 基因编码 414 个氨基酸的蛋白。人 IDH1 的核苷酸和氨基酸序列可分别在 GenBank 登录 NM_005896.2 和 NP_005887.2 中发现。IDH1 的核苷酸和氨基酸序列也描述在下列文献中: 例如 Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684 (1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533 (1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435 (2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004); Lubec et al., Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DBJ databases; 以及 Sjoeblo et al., Science 314:268-274 (2006)。

[0004] 非突变例如野生型 IDH1 催化异柠檬酸酯氧化性脱羧成 α -酮戊二酸酯, 从而在例如下列正向反应中还原 NAD⁺ (NADP⁺) 至 NADP (NADPH):

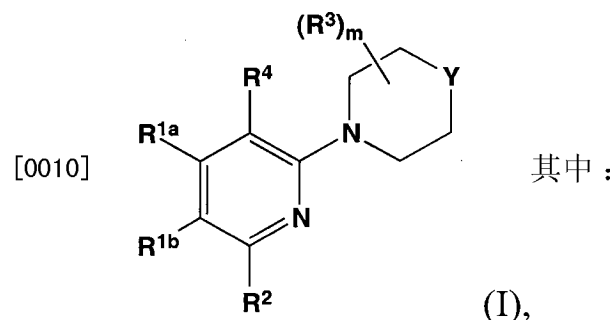
[0005] 异柠檬酸酯 + NAD⁺ (NADP⁺) $\rightarrow$ α -KG + CO₂ + NADH (NADPH) + H⁺。

[0006] 已经揭示, 某些癌症细胞中存在的 IDH1 的突变导致酶具有新的能力催化 α -酮戊二酸酯 NADH- 依赖性还原成 R(-)-2- 羟基戊二酸酯 (2HG)。2HG 不由野生型 IDH1 形成。2HG 的产生据信有助于癌症的形成和发展 (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44)。

[0007] 因此, 突变 IDH1 及其新活性的抑制是用于癌症的潜在治疗性疗法。因此, 正存在需要具有 α -羟基新活性的 IDH1 突变的抑制剂。

[0008] 发明概述

[0009] 本文中描述结构式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0011] Y 是 $-N(R^5)-$ 或 $-CH(R^5)-$;

[0012] 各 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地是氢, $-C_1-C_4$ 烷基, $-N(R^7)(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-N(R^7)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 芳基, 杂芳基, 杂环基, $-C(O)N(R^7)-$ 芳基, $-N(R^7)C(O)-$ 芳基, $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基, $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基, $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基, $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基, $-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂环基, $-N(R^7)-$ 芳基, 或 $-N(R^7)-$ 杂芳基, 其中:

[0013] R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个不是氢或甲基;

[0014] R^{1a} 或 R^{1b} 中存在的任何亚烷基部分任选地被 OH 或 F 取代;

[0015] 各 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基; 以及

[0016] R^{1a} 或 R^{1b} 的任何芳基, 杂芳基或杂环基任选地被选自 $-G-L-M$, 卤代, C_1-C_6 烷基, $-C \equiv N$, $=O$, $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 的一个或多个取代基取代;

[0017] G 是键或二价 C_1-C_6 饱和或不饱和, 直链或支化的烃链, 其中所述烃链的 1、2 或 3 个亚甲基单元任选地独立地被 $-NR^8$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR^8)-$, $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 取代;

[0018] L 是共价键或二价 C_{1-8} 饱和或不饱和, 直链或支化的烃链, 其中 L 的 1、2 或 3 个亚甲基单元任选地和独立地被环丙烯, $-NR^8$, $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, $-N(R^8)SO_2-$, $SO_2N(R^8)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR^8)-$, $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 取代;

[0019] M 是 E 或 3-10 元单环或双环, 具有 0-3 个杂原子的饱和, 部分饱和或芳环, 所述杂原子独立地选自氮、氧或硫, 并且其中所述环被 1-4 个基团取代, 所述基团独立地选自 $-D-E$, 氧代, NO_2 , 卤素, CN, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0020] D 是共价键或二价 C_1-C_6 饱和或不饱和、直链或支化的烃链, 其中 D 的一个或两个亚甲基单元任选地和独立地被 $-NR^8$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 取代;

[0021] E 是氢, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其中所述烷基, 烯基或炔基任选地被氧代, 卤素或 CN 取代; 以及

[0022] 各 R^8 独立地是氢, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基或任选地取代的基团, 所述基团选自苯基, 具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的 4-7 元杂环基或具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的 5-6 元单环杂芳基环;

[0023] R^2 选自苯基, 3-7 元环烷基和 C_2-C_4 烷基, 其中所述苯基或环烷基任选地被选自甲基或氟的取代基取代;

[0024] 各 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C_1-C_4$ 氟烷基, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-$ 苯基, $-$ 杂芳基, C_3-C_7 环烷基, $-CH_2-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $C(O)-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $-C(O)-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 任选地被卤代或 $-OH$ 取代的 $-C_1-C_4$ 烷基, 或两个 R^3 连接在一起形成 3-8 元饱和环或稠合苯基, 其中所述饱和环或稠合苯基任选地被 1 至 2 个甲基取代;

[0025] R^4 选自氢, $-CN$, 卤代, C_1-C_4 烷氧基, $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, C_1-C_4 氟烷基, $C(O)-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $-C(O)-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-OH$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 和 5- 元杂芳基;

[0026] R^5 选自: $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 亚烷基})-Q$, $-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 亚烷基})-N(R^6)-(C_0-C_2 \text{ 亚烷基})-Q$, $-C(O)-O-(C_0-C_2 \text{ 亚烷基})-Q$, $-C(O)-(C_1-C_2 \text{ 亚烷基})-O-(C_0-C_2 \text{ 亚烷基})-Q$, $-C(O)-C(O)-Q$, $-S(O)_2-Q$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-C(O)-(C_1-C_4$

烷基), $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ 炔基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ 烯基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}) (\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ 亚烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6) (\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{Q}$, 其中:

[0027] R^5 中存在的任何亚烷基部分任选地被 OH 或 F 取代;

[0028] R^5 中存在的任何末端甲基部分任选地被 $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, CN 或 CO_2H 取代;

[0029] 各 R^6 独立地选自氢和甲基;

[0030] Q 选自芳基, 杂芳基, 碳环基和杂环基, 其中 Q 任选地被独立地选自 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, $-\text{CN}$, 氟, 氯和溴的至多 3 个取代基取代; 以及

[0031] m 是 0, 1, 2 或 3。

[0032] 式 I 的化合物抑制突变 IDH1, 特别是具有 α 羟基新活性的突变 IDH1。此外本文中描述了包含式 I 化合物的药物组合物, 和使用这些组合物来治疗特征为存在突变 IDH1 的癌症的方法。

[0033] 发明详述

[0034] 本发明不限于应用于下列说明书中所阐述或附图中所示的组分的构建和布置的细节。本发明能够有其他实施方案并且以各种方式实施或进行。此外, 本文中使用的措词和语法是为了描述的目的, 并且不应该被认为是限制性的。“包括,” “包含,” 或“具有,” “含有”, “涉及”及其本文中的变体形式的使用意欲包括下文中所列的条目及其等价形式以及另外的条目。

[0035] 定义

[0036] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

[0037] 术语“烷基”是指这样的烃链, 其可以是直链或支链, 含有指定数量的碳原子。例如, C_1-C_{12} 烷基表示基团中可具有 1 至 12 (包括) 个碳原子。术语“卤代烷基”, 是指这样的烷基, 其中一个或多个氢原子被卤代, 并且包括这样的烷基部分其中所有的氢被卤代 (例如全氟烷基)。术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指烷基部分, 其中烷基氢原子被芳基取代。芳烷基包括这样的基团, 其中多于一个的氢原子被芳基取代。“芳基烷基”或“芳烷基”的例子包括苄基, 2- 苯基乙基, 3- 苯基丙基, 9- 苄基, 二苯甲基和三苯甲基。

[0038] 术语“亚烷基”是指二价烷基, 例如 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。

[0039] 术语“烯基”是指直链或支化的烃链, 其含有 2-12 个碳原子并且具有一个或多个双键。烯基的例子包括但不限于烯丙基, 丙烯基, 2- 丁烯基, 3- 己烯基和 3- 辛烯基。一个双键碳可任选地是烯基取代基的附接点。

[0040] 术语“炔基”是指直链或支化的炔链,其含有 2-12 个碳原子并且特征在于具有一个或多个三键。炔基的例子包括但不限于乙炔基,丙炔基和 3-己炔基。一个三键碳可任选地是炔基取代基的附接点。

[0041] 术语“烷氧基”是指 -O- 烷基基团。术语“卤代烷氧基”是指这样的烷氧基,其中一个或多个氢原子被卤代,并且包括这样的烷氧基部分其中所有的氢被卤代(例如全氟烷氧基)。

[0042] 术语“芳基”是指全芳族单环、双环或三环烃环体系。芳基部分的例子是苯基,萘基和蒽基。除非另外清楚说明,芳基中的任何环原子可被一个或多个取代基取代。

[0043] 术语“碳环基”是指非芳族单环、双环或三环烃环体系。碳环基包括全饱和环体系(例如环烷基)和部分饱和环体系。

[0044] 本文中使用的术语“环烷基”包括具有 3 至 12 个碳原子的饱和的环、双环、三环或多环烷基。任何的环原子可被取代(例如被一个或多个取代基取代)。环烷基部分的例子包括但不限于环丙基,环己基,甲基环己基,金刚烷基和冰片基。

[0045] 术语“杂芳基”是指全芳族 5-8 元单环,8-12 元双环或 11-14 元三环体系,如果是单环具有 1-3 个杂原子,如果是双环具有 1-6 个杂原子,或如果是三环具有 1-9 个杂原子,所述杂原子选自 O, N 或 S(或氧化形式,例如 N^+-O^- , $S(O)$ 和 $S(O)_2$)。

[0046] 术语“杂环基”是指非芳族 3-10 元单环,8-12 元双环或 11-14 元三环体系,如果是单环具有 1-3 个杂原子,如果是双环具有 1-6 个杂原子,或如果是三环具有 1-9 个杂原子,所述杂原子选自 O, N 或 S(或氧化形式,例如 N^+-O^- , $S(O)$ 和 $S(O)_2$)。杂原子可任选地是杂环基取代基的附接点。杂环基的例子包括但不限于四氢呋喃基,四氢吡喃基,哌啶基,吗啉代,吡咯基,噻吩基,和吡咯烷基。杂环基包括全饱和环体系和部分饱和环体系。

[0047] 含有一个或多个杂原子以及芳族和非芳族的双环和三环体系被认为是杂环基。这样的双环或三环体系被认为是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基稠合碳环基或杂环基,并且环体系的附接点通过芳环连接分子的其余部分。

[0048] 芳基,杂芳基,碳环基(包括环烷基)和杂环基,单独或作为基团的一部分(例如芳烷基的芳基部分),被任选地在一个或多个可取代的原子处取代,除非另外特别说明,取代基独立地选自:卤代, $-C \equiv N$, C_1-C_4 烷基, $=O$, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^{b'})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^b)$, $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-OR^{b'}$, $R^{b'}$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)R^{b'}$, $-C(O)N(R^{b'})(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$, $-N(R^b)SO_2(R^b)$, $-SO_2N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$, 和 $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$, 其中任何烷基取代基任选地被 $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 卤代, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 中的一个或多个进一步取代;

[0049] 各 R^b 独立地选自氢和 $-C_1-C_4$ 烷基;或

[0050] 两个 R^b 和它们结合的氮原子连接在一起形成 4- 至 8- 元杂环基,其任选地包含选自 N, S 和 O 的一个另外的杂原子;以及

[0051] 各 $R^{b'}$ 独立地选自 C_3-C_7 碳环基,苯基,杂芳基和杂环基,其中所述苯基,环烷基,杂芳基或杂环取代基上的一个或多个可取代的位置任选地被 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(C_1-C_4 \text{ 氟烷基})$

基), $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基)}$, $-\text{O}-\text{(C}_1\text{-C}_4\text{ 氟烷基)}$, 卤代, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$, 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})_2$ 中的一个或多个进一步取代。

[0052] 杂环基, 单独或作为基团的一部分, 任选地取代在一个或多个任何可取代的氮原子上 (以氧代, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$, 或氟-取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$)。

[0053] 术语“取代的”是指氢原子被另外的基团取代。

[0054] 如本文中所使用的, 术语“2HG 的水平增加”是指未携带突变 IDH1 等位基因的受试者中存在 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 或更多的 2HG。术语“2HG 的水平增加”可是指细胞、肿瘤、包含肿瘤的器官或体液内的 2HG 的量。

[0055] 术语“体液”包括围绕胎儿的羊水, 水状液, 血液 (例如血浆), 血清, 脑脊髓液, 耳垢, 食糜, 尿道球腺流体, 女性精液, 间隙流体, 淋巴液, 母乳, 黏液 (例如鼻涕或粘液), 胸膜液, 脓, 唾液, 脂肪, 精液, 血清, 汗液, 泪液, 尿液, 阴道分泌物或呕吐物中的一种或多种。

[0056] 如本文中所使用的, 术语“抑制”或“预防”包括完全和部分抑制和预防。抑制剂可完全或部分抑制期望的靶。

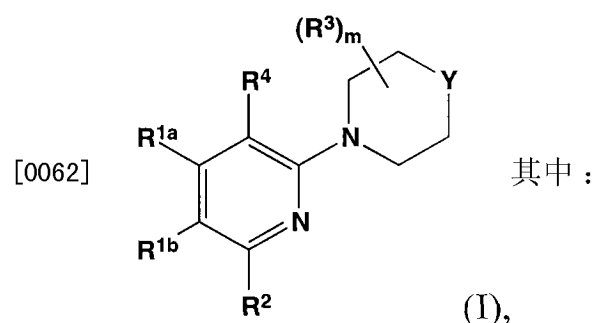
[0057] 术语“治疗”是指减少、抑制、削弱、减轻、阻止或稳定疾病 / 疾患 (例如癌症) 的发展或恶化、减轻疾病 / 疾患 (例如癌症) 的严重程度、或改善和疾病 / 疾患 (例如癌症) 有关的症状。

[0058] 如本文中所使用的, 有效地治疗疾患的化合物的量或“治疗有效量”是指这样的化合物的量, 在单或多剂量施用至受试者后, 其有效地治疗细胞或治愈、缓解、减轻或改善患有疾患的受试者超出在不存在这种治疗的条件下所预期的情况。

[0059] 如本文中所使用的, 术语“受试者”旨在包括人和非人动物。示例性人受试者包括具有疾患例如本文中所述的疾患的人患者 (称为患者) 或正常受试者。本发明的术语“非人动物”包括所有脊椎动物, 例如非哺乳动物 (例如鸡、两栖动物、爬行动物) 和哺乳动物例如非人灵长类、家畜和 / 或驯化动物例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等。

[0060] 化合物

[0061] 提供结构式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0063] Y 是 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^5)-$;

[0064] 各 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地是氢, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$, 芳基, 杂芳基, 杂环基, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 芳基, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$ 芳基, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基})-$ 芳基, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基})-$ 杂芳基, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基})-$ 芳基, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基})-$ 杂芳基, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基})-$ 杂环基, $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 芳基或 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 杂芳基, 其中:

[0065] R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个不是氢或甲基;

[0066] R^{1a} 或 R^{1b} 中存在的任何亚烷基部分任选地被 OH 或 F 取代;

[0067] 各 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基 ; 以及

[0068] R^{1a} 或 R^{1b} 的任何芳基, 杂芳基或杂环基任选地被选自 $-G-L-M$, 卤代, C_1-C_6 烷基, $-C \equiv N$, $=O$, $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 的一个或多个取代基取代 ;

[0069] G 是键或二价 C_1-C_6 饱和或不饱和, 直链或支化的烃链, 其中所述烃链的 1、2 或 3 个亚甲基单元任选地独立地被 $-NR^8$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR^8)-$, $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 取代 ;

[0070] L 是共价键或二价 C_{1-8} 饱和或不饱和, 直链或支化的烃链, 其中 L 的 1、2 或 3 个亚甲基单元任选地和独立地被环丙烯, $-NR^8$, $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, $-N(R^8)SO_2-$, $SO_2N(R^8)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR^8)-$, $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 取代 ;

[0071] M 是 E 或 3-10 元单环或双环, 具有 0-3 个杂原子的饱和, 部分饱和或芳环, 所述杂原子独立地选自氮、氧或硫, 并且其中所述环被 1-4 个基团取代, 所述基团独立地选自 $-D-E$, 氧代, NO_2 , 卤素, CN , C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基 ;

[0072] D 是共价键或二价 C_1-C_6 饱和或不饱和、直链或支化的烃链, 其中 D 的一个或两个亚甲基单元任选地和独立地被 $-NR^8$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 取代 ;

[0073] E 是氢, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其中所述烷基, 烯基或炔基任选地被氧代, 卤素或 CN 取代 ; 以及

[0074] 各 R^8 独立地是氢, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基或任选地取代的基团, 所述基团选自苯基, 具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的 4-7 元杂环基或具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的 5-6 元单环杂芳基环 ;

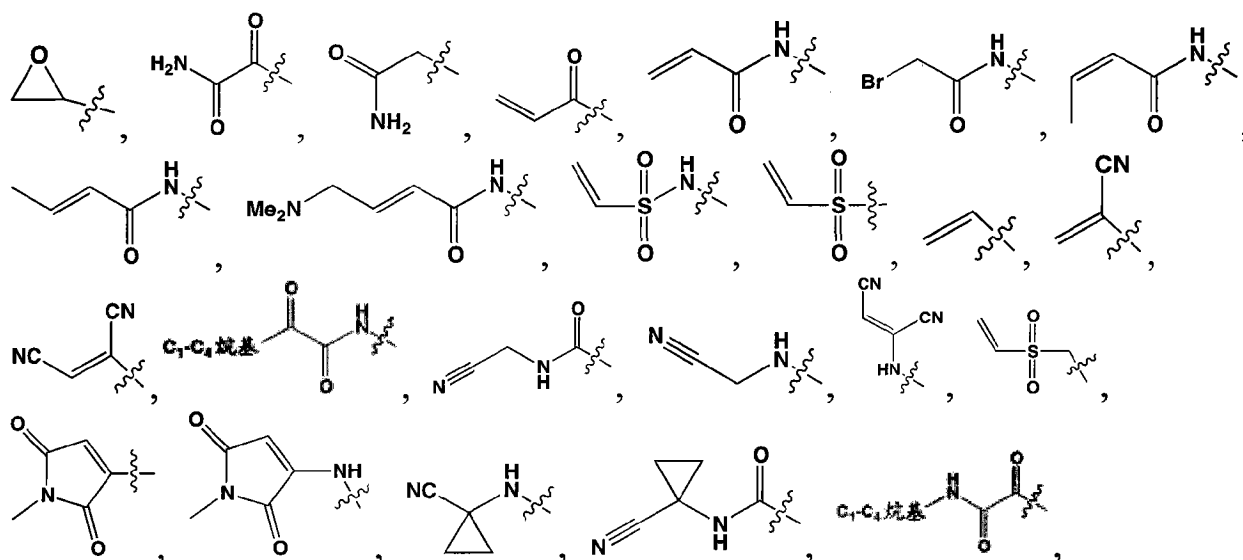
[0075] R^2 选自苯基, 3-7 元环烷基和 C_2-C_4 烷基, 其中所述苯基或环烷基任选地被选自甲基或氟的取代基取代 ;

[0076] 各 R^3 独立地选自 $-C_1-C_4$ 烷基, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C_1-C_4$ 氟烷基, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-$ 苯基, $-$ 杂芳基, C_3-C_7 环烷基, $-CH_2-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $C(O)-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 和 $-C(O)-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 或

[0077] 或两个 R^3 连接在一起形成 3-8 元饱和环或稠合苯基, 其中所述饱和环或稠合苯基任选地被 1 至 2 个甲基取代 ;

[0078] R^4 选自氢, $-CN$, 卤代, C_1-C_4 烷氧基, $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, C_1-C_4 氟烷基, $C(O)-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$, $-C(O)-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-OH$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 和 5- 元杂芳基 ;

[0079] R^5 选自 : $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-Q$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(CH_2)_{0-2}-Q$, $-C(O)-O-(CH_2)_{1-2}-Q$, $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-O-(CH_2)_{0-2}-Q$, $-C(O)-C(O)-Q$, $-S(O)_2-Q$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(C_2-C_6 \text{ 炔基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(C_2-C_6 \text{ 烯基})$, $-C(O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^6)-(CH_2)_{0-2}-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-S-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$

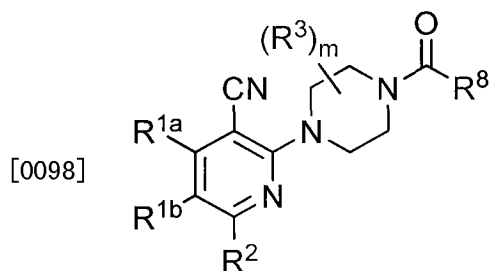


[0094] $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OH}$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 。

[0095] 在一些实施方案中, R^2 选自异丙基, 环丙基, 环己基和苯基。在一些实施方案中, R^2 是环丙基。

[0096] 在一些实施方案中, m 是 0, 1 或 2; 并且如果存在, 各 R^3 独立地选自甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基和苯基。在一些实施方案中, R^3 是甲基。

[0097] 在一些实施方案中, R^4 是 CN ; Y 是 $-\text{N}(\text{R}^5)-$; R^5 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$; 并且具有结构式 II 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0098]

其中:

(II),

[0099] R^{1a} 或 R^{1b} 中的一个选自氢和甲基;

[0100] R^{1a} 或 R^{1b} 中的另一个选自异丙基, $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, 芳基, 杂芳基, $-\text{CH}_2-$ 芳基, $-\text{CH}_2-$ 杂芳基, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 芳基和 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 杂芳基; 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 的任何芳基或杂芳基部分任选地被独立地选自烷氧基, 羟基, 卤代, C_1-C_6 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 的一个或多个取代基取代;

[0101] R^2 选自异丙基, 环丙基, 环己基和苯基;

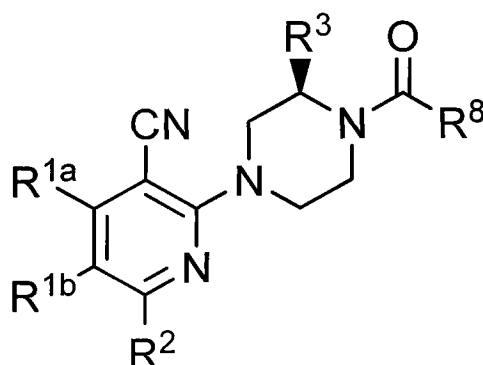
[0102] 如果存在, 各 R^3 独立地选自甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基和苯基;

[0103] R^8 选自杂芳基, 芳基, $-\text{CH}_2-$ 芳基, $-\text{CH}_2-$ 杂芳基和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$, 其中 R^8 的任何芳基或杂芳基部分任选地被甲基取代; 以及

[0104] m 是 0, 1 或 2。

[0105] 在某些实施方案中, m 是 1; 并且具有结构式 IIa 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0106]

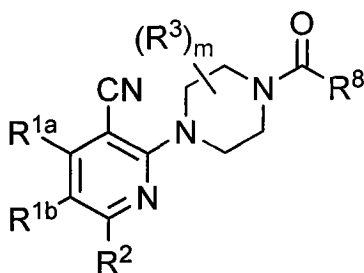


其中：

(IIa),

[0107] R^{1a} 选自氢和甲基；[0108] R^{1b} 选自芳基和杂芳基；其中所述芳基或杂芳基任选地被独立地选自甲氧基，氟，氯，甲基， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OCF}_3$ 的一个或多个取代基取代；[0109] R^2 选自异丙基和环丙基；[0110] R^3 选自甲基，乙基，异丙基和环丙基；以及[0111] R^8 选自 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ，呋喃-3-基，2-甲基呋喃-3-基和噻吩-2-基。[0112] 在一些实施方案中， R^4 是 CN；Y 是 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ； R^5 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ；并且具有结构式 II 的化合物或其药学上可接受的盐：

[0113]



其中：

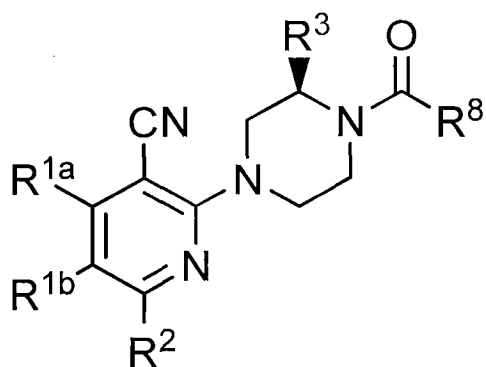
(II),

[0114] R^{1a} 是 H；[0115] R^{1b} 是芳基，杂芳基， $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{芳基}$ ，或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 亚烷基})-\text{杂芳基}$ ，其中所述芳基或杂芳基被 $-\text{G}-\text{L}-\text{M}$ ， CH_3 或 CN 取代；[0116] R^2 选自异丙基，环丙基，环己基和苯基；[0117] 如果存在，各 R^3 选自甲基，乙基，异丙基，环丙基和苯基；[0118] R^8 选自杂芳基，芳基， $-\text{CH}_2-\text{芳基}$ ， $-\text{CH}_2-\text{杂芳基}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ，其中 R^8 的任何芳基或杂芳基任选地被甲基取代；以及

[0119] m 是 0, 1 或 2。

[0120] 在某些实施方案中，m 是 1；并且具有结构式 IIa 的化合物或其药学上可接受的盐：

[0121]



其中：

(IIa),

[0122] R^{1a} 是 H；

[0123] R^{1b} 是芳基，杂芳基， $-O-(CH_2)-$ 芳基， $-O-CH(CH_3)-$ 芳基， $-O-(CH_2)-$ 杂芳基或 $-O-CH(CH_3)-$ 杂芳基，其中芳基是苯基并且杂芳基是吡啶基，嘧啶基，咪唑基，或吡唑基，以及所述苯基，吡啶基，嘧啶基，咪唑基或吡唑基被 $-G-L-M$ ， CH_3 或 CN 取代；

[0124] R^2 选自异丙基和环丙基；[0125] R^3 选自甲基，乙基，异丙基和环丙基；以及[0126] R^8 选自 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ，呋喃-3-基，2-甲基呋喃-3-基和噻吩-2-基。

[0127] 在另外的实施方案中，化合物选自下列表 1 中所阐述的化合物中的任一种。

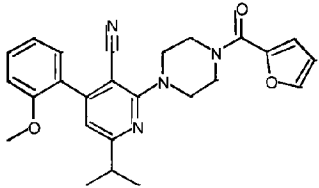
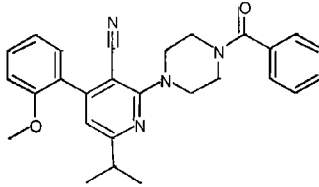
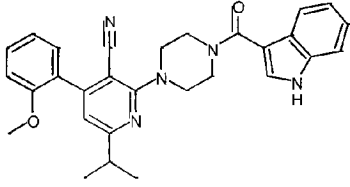
[0128] 表 1. 式 I 的示例性化合物

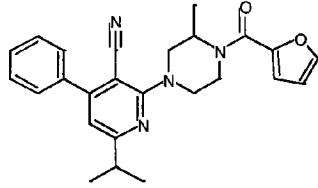
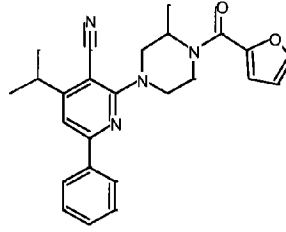
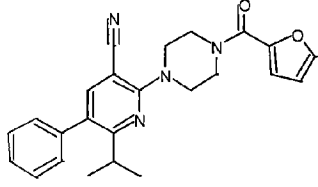
[0129]

化合物 No.	结构
100	
101	

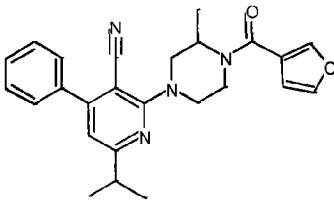
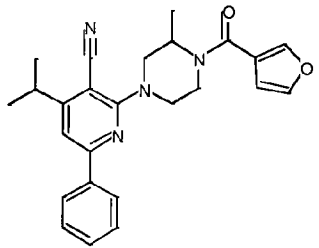
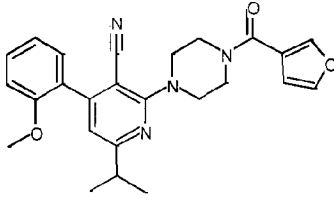
化合物 No.	结构
102	
103	

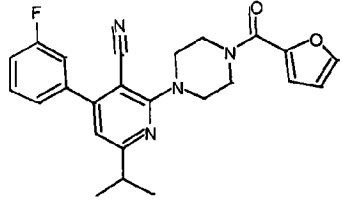
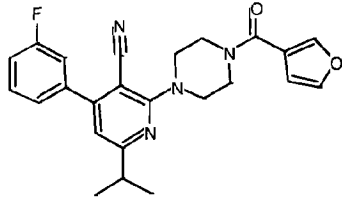
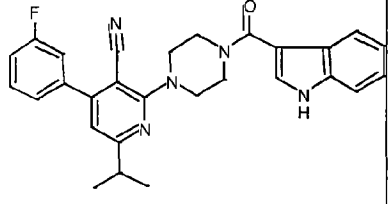
[0130]

化合物 No.	结构
104	
105	
106	

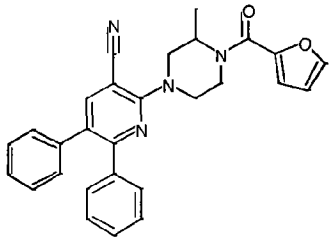
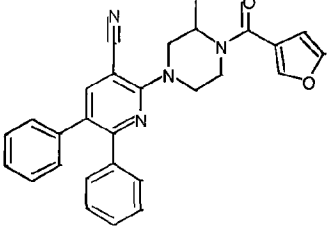
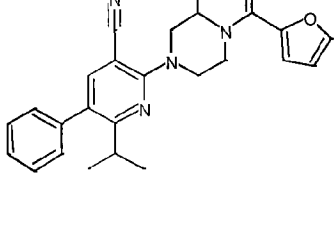
化合物 No.	结构
107	
108	
109	

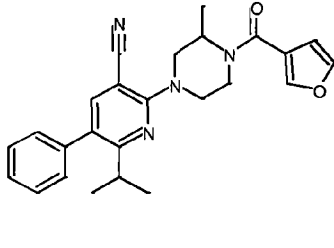
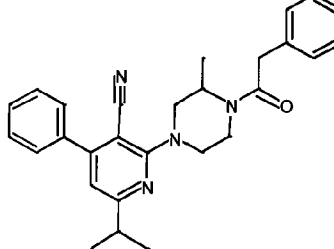
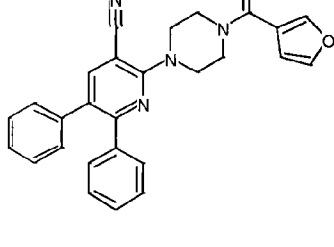
[0131]

化合物 No.	结构
110	
111	
113	

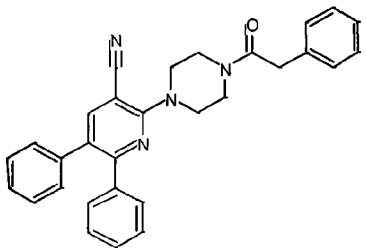
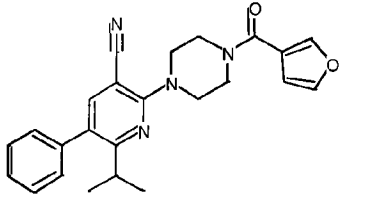
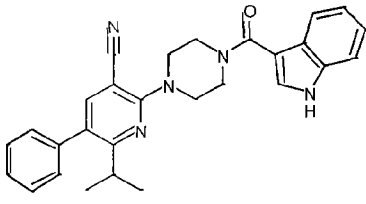
化合物 No.	结构
114	
115	
116	

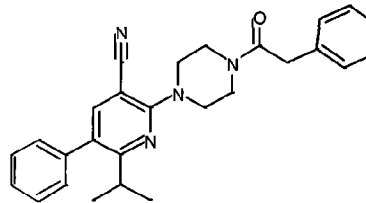
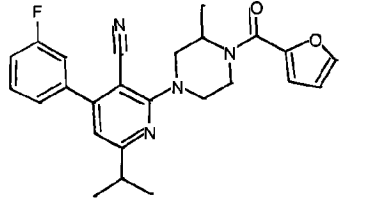
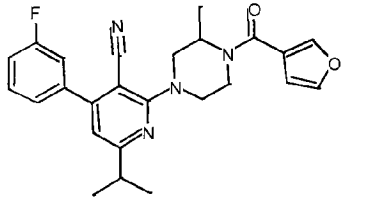
[0132]

化合物 No.	结构
117	
118	
119	

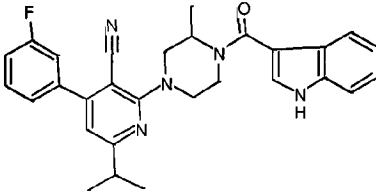
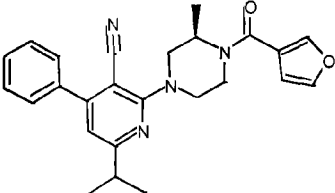
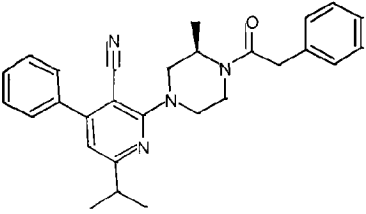
化合物 No.	结构
120	
121	
122	

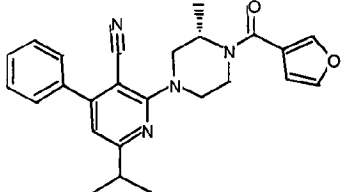
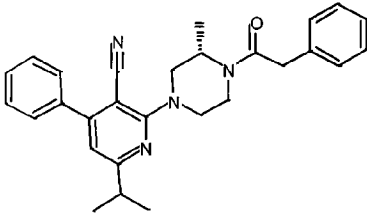
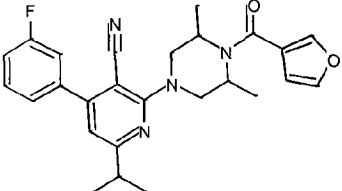
[0133]

化合物 No.	结构
123	
124	
125	

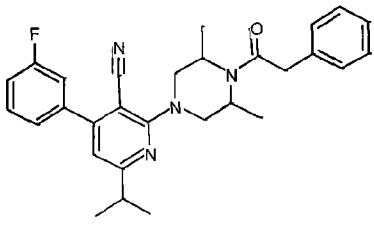
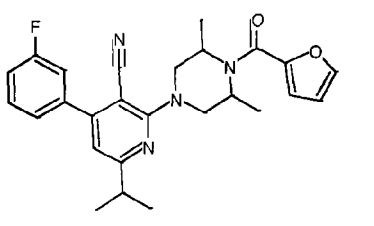
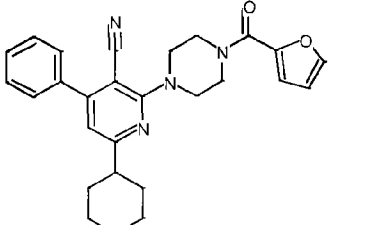
化合物 No.	结构
126	
127	
128	

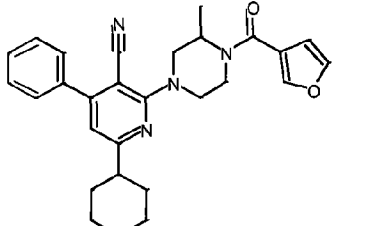
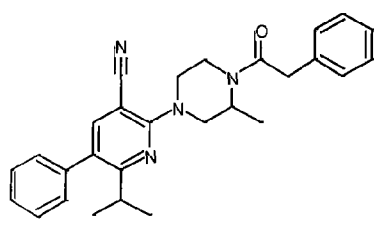
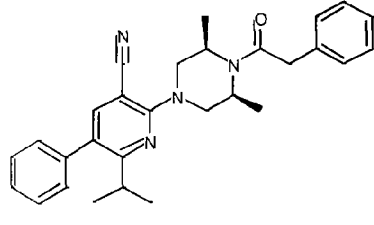
[0134]

化合物 No.	结构
129	
130	
131	

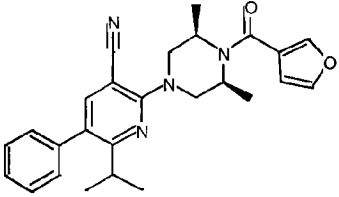
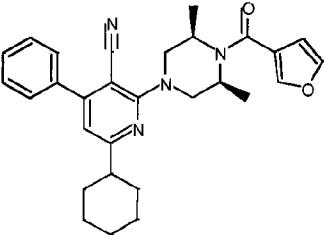
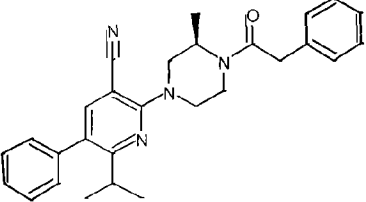
化合物 No.	结构
132	
133	
134	

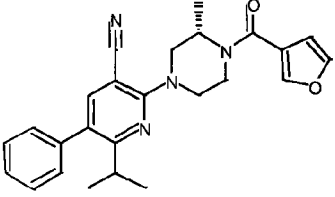
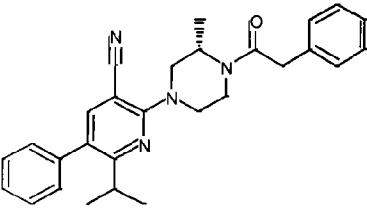
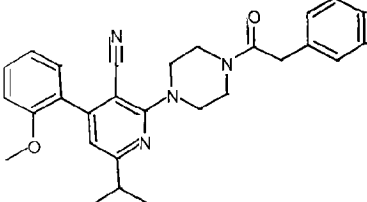
[0135]

化合物 No.	结构
135	
136	
137	

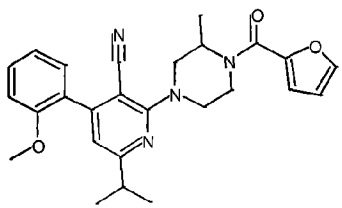
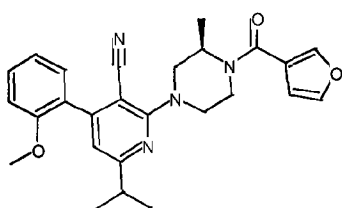
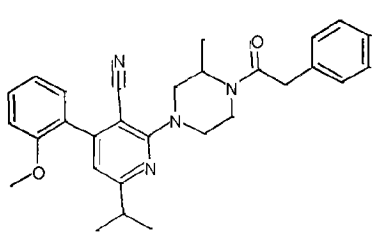
化合物 No.	结构
138	
139	
140	

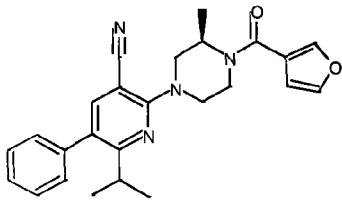
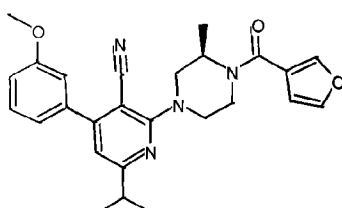
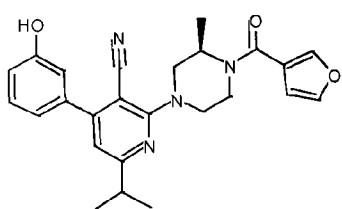
[0136]

化合物 No.	结构
141	
142	
143	

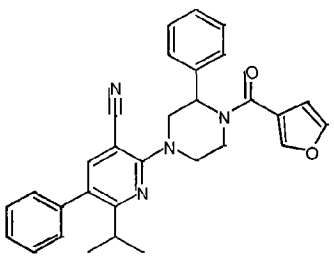
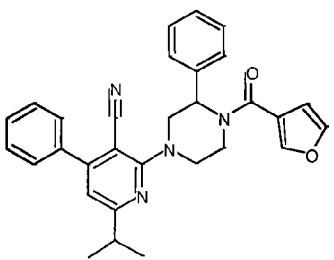
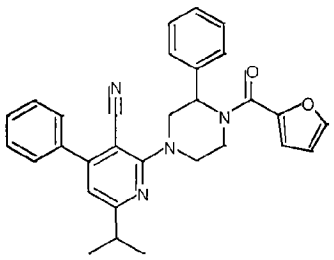
化合物 No.	结构
144	
145	
146	

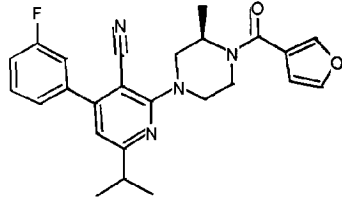
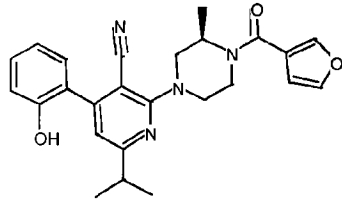
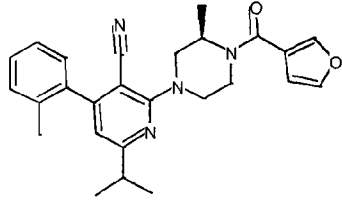
[0137]

化合物 No.	结构
147	
148	
149	

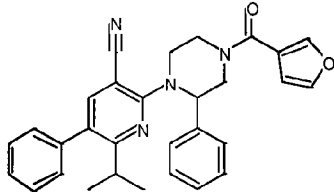
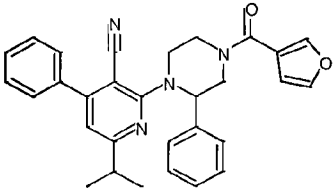
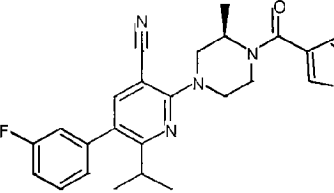
化合物 No.	结构
150	
151	
152	

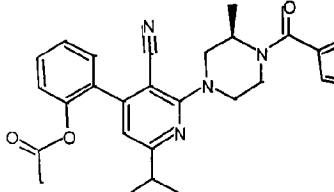
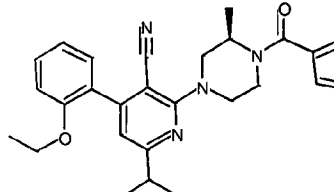
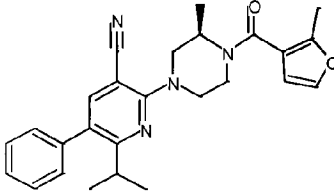
[0138]

化合物 No.	结构
153	
154	
155	

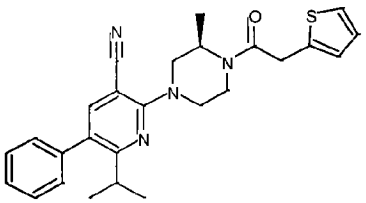
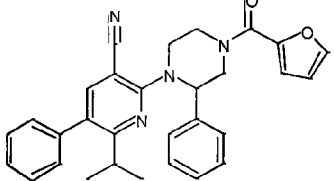
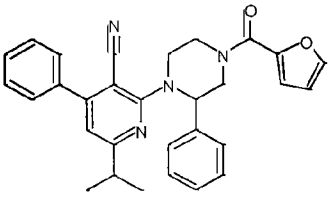
化合物 No.	结构
156	
157	
158	

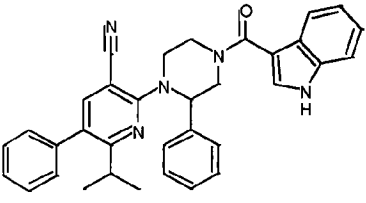
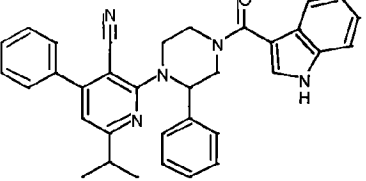
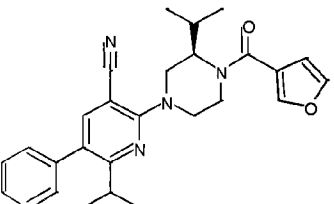
[0139]

化合物 No.	结构
159	
160	
161	

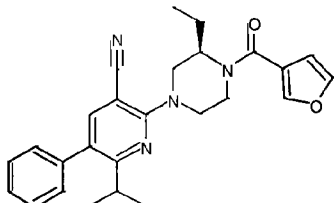
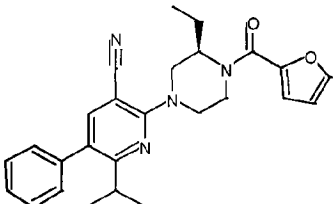
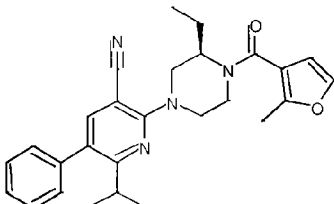
化合物 No.	结构
162	
163	
164	

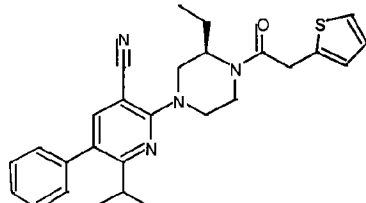
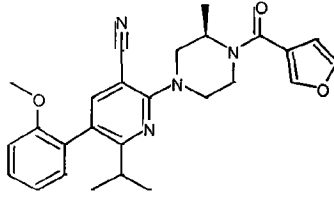
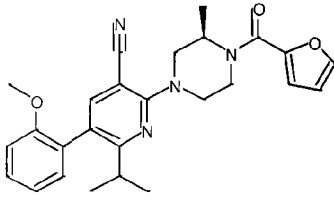
[0140]

化合物 No.	结构
165	
166	
167	

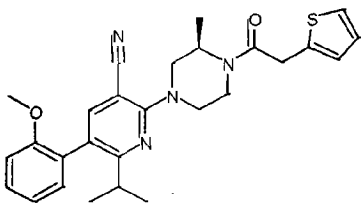
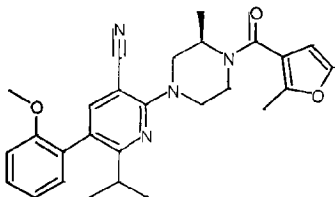
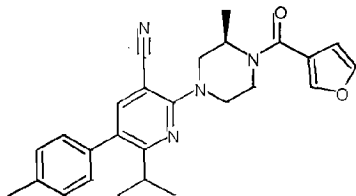
化合物 No.	结构
168	
169	
170	

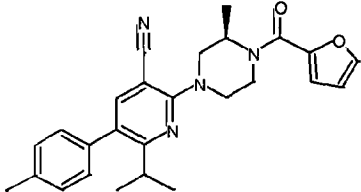
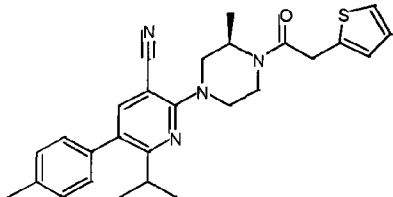
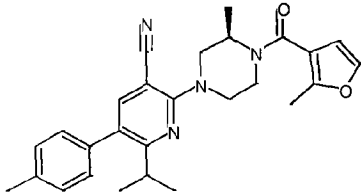
[0141]

化合物 No.	结构
171	
172	
173	

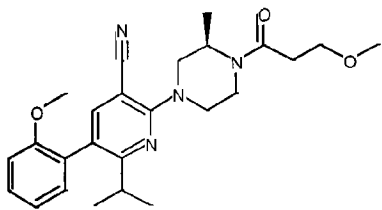
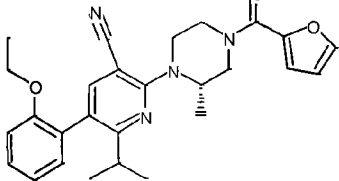
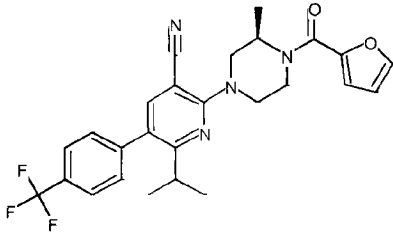
化合物 No.	结构
174	
175	
176	

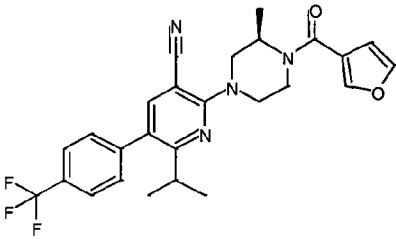
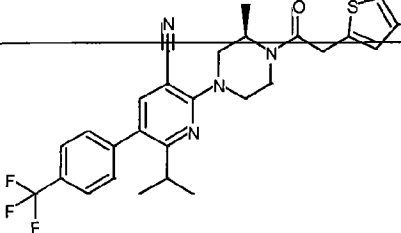
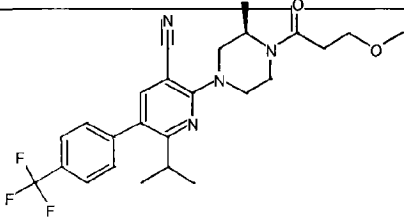
[0142]

化合物 No.	结构
177	
178	
179	

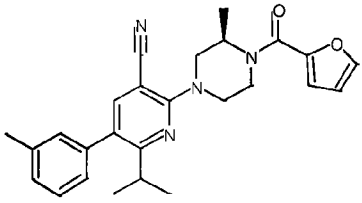
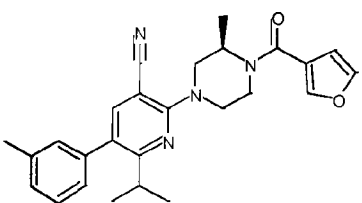
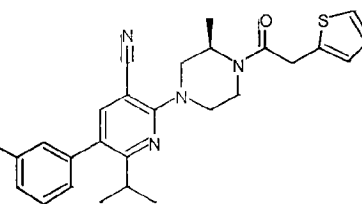
化合物 No.	结构
180	
181	
182	

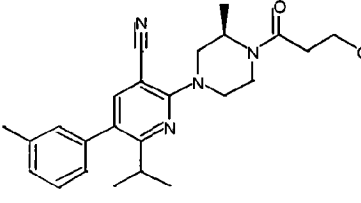
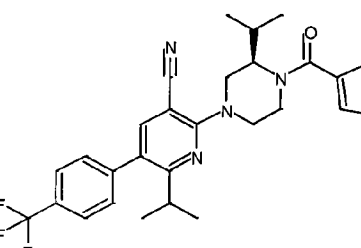
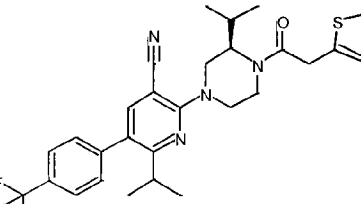
[0143]

化合物 No.	结构
183	
184	
185	

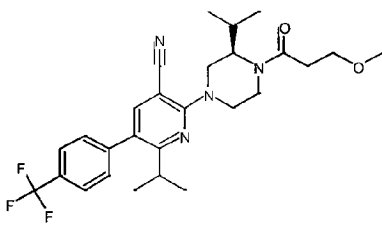
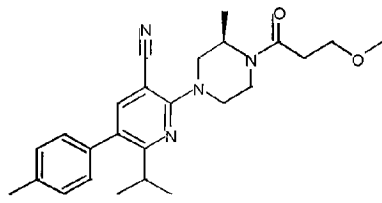
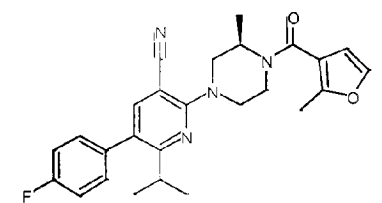
化合物 No.	结构
187	
188	
189	

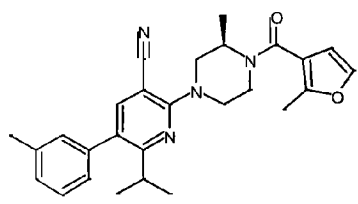
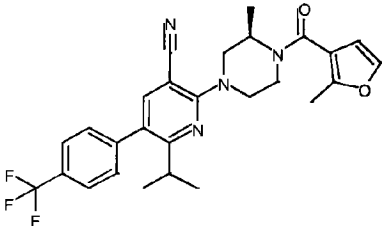
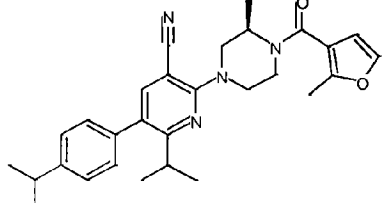
[0144]

化合物 No.	结构
190	
191	
192	

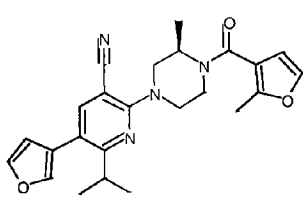
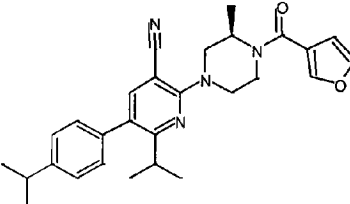
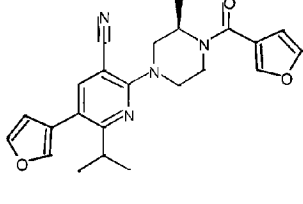
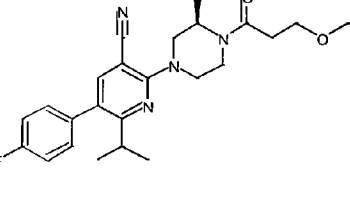
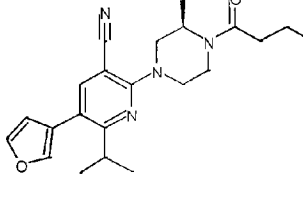
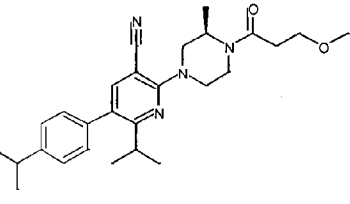
化合物 No.	结构
193	
195	
196	

[0145]

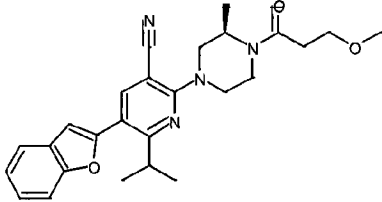
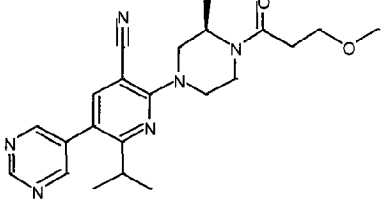
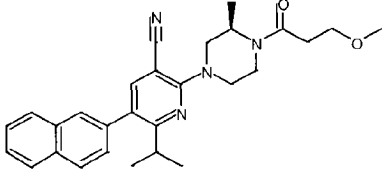
化合物 No.	结构
197	
198	
199	

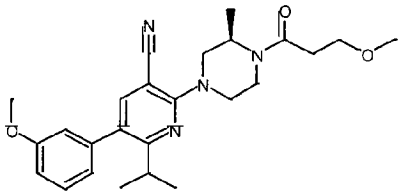
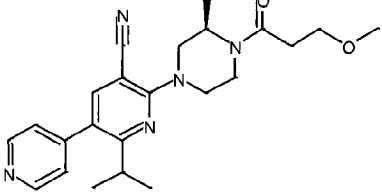
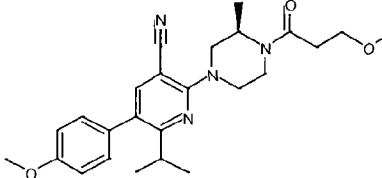
化合物 No.	结构
200	
201	
202	

[0146]

化合物 No.	结构	化合物 No.	结构
203		206	
204		207	
205		208	

[0147]

化合物 No.	结构
209	
210	
211	

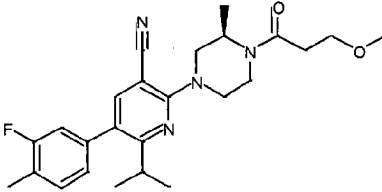
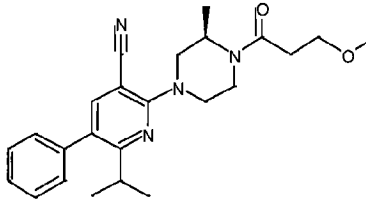
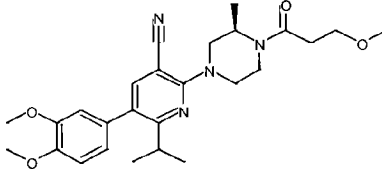
化合物 No.	结构
212	
213	
214	

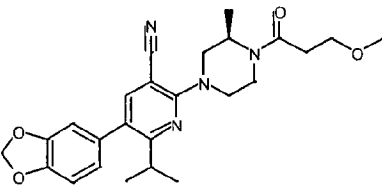
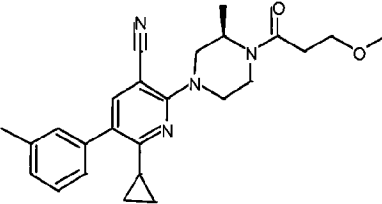
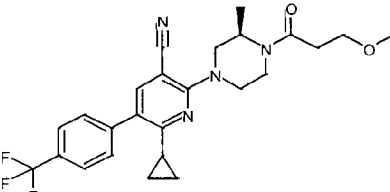
[0148]

化合物 No.	结构
215	
216	
217	

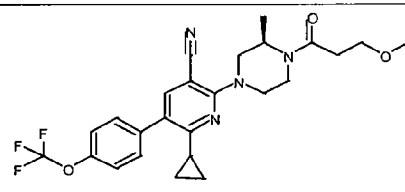
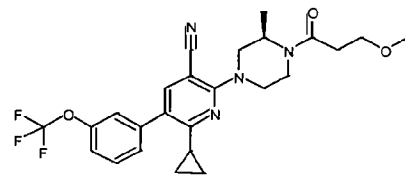
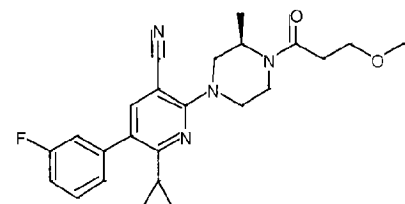
化合物 No.	结构
218	
219	
220	

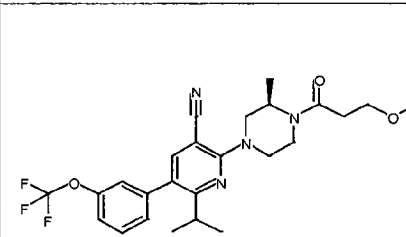
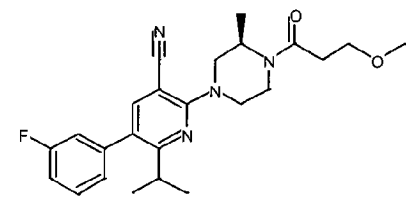
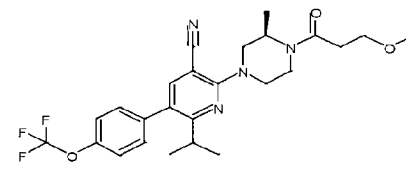
[0149]

化合物 No.	结构
221	
222	
223	

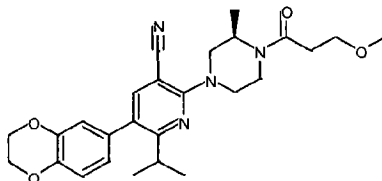
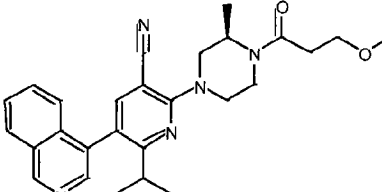
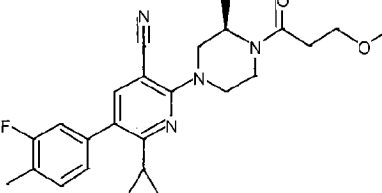
化合物 No.	结构
224	
225	
226	

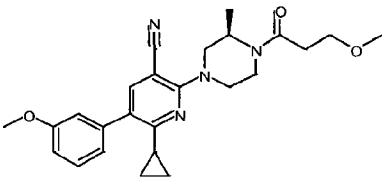
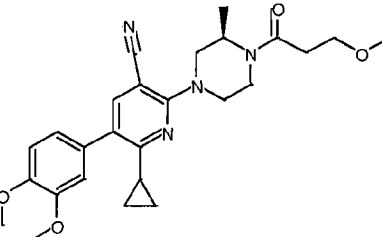
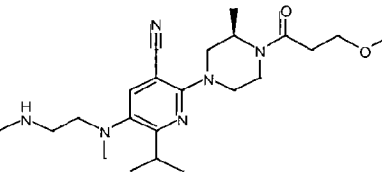
[0150]

化合物 No.	结构
227	
228	
229	

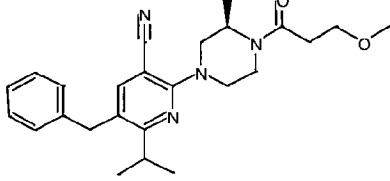
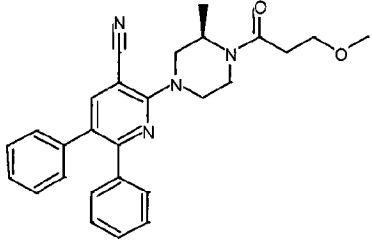
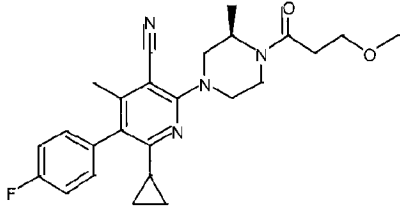
化合物 No.	结构
230	
231	
232	

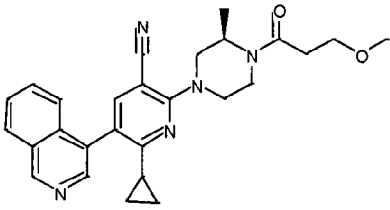
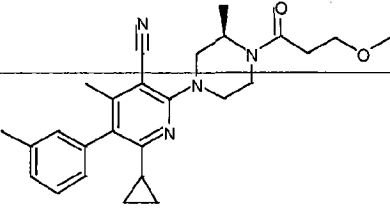
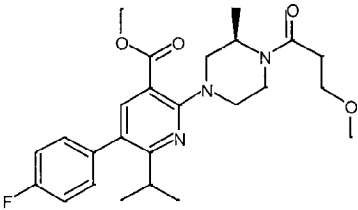
[0151]

化合物 No.	结构
233	
234	
235	

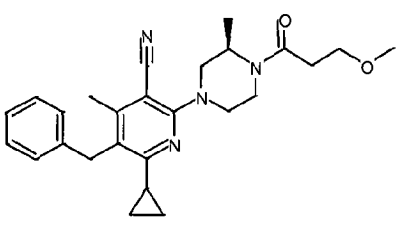
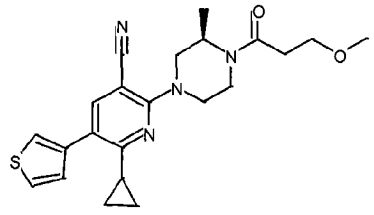
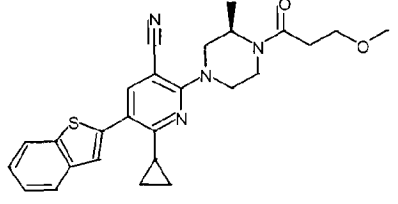
化合物 No.	结构
236	
237	
238	

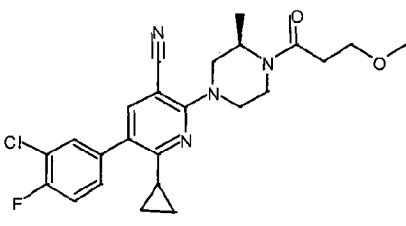
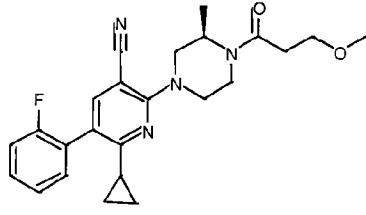
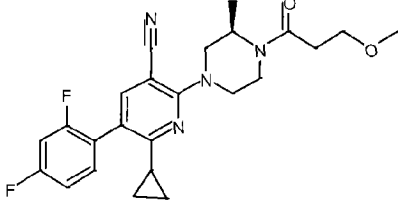
[0152]

化合物 No.	结构
239	
240	
241	

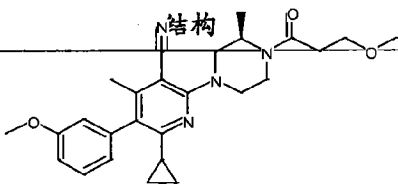
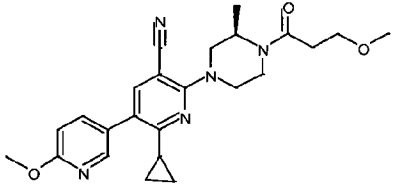
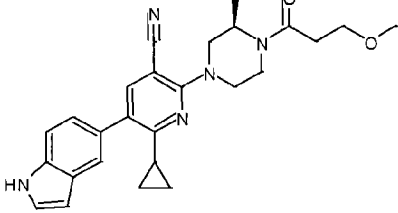
化合物 No.	结构
242	
243	
244	

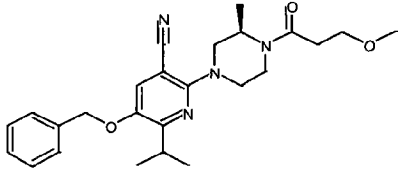
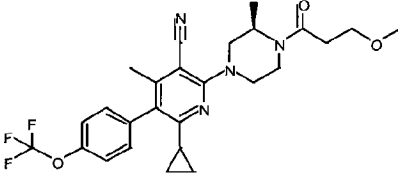
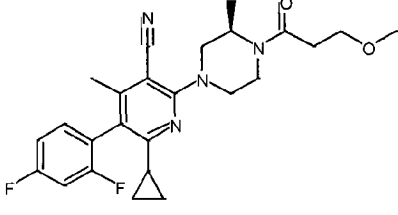
[0153]

化合物 No.	结构
245	
246	
247	

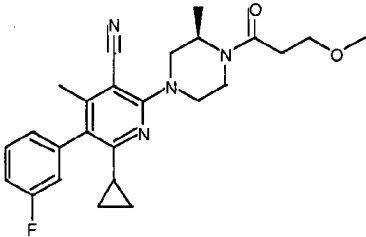
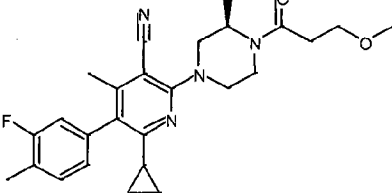
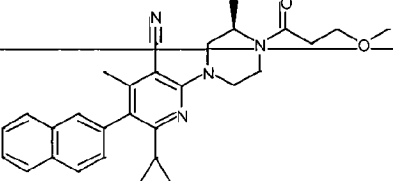
化合物 No.	结构
248	
249	
250	

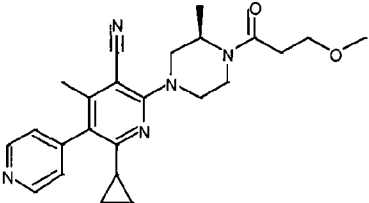
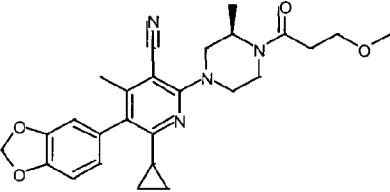
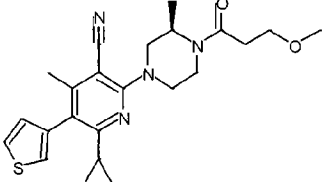
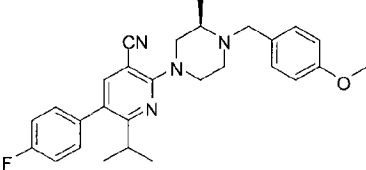
[0154]

化合物 No.	结构
251	
252	
253	

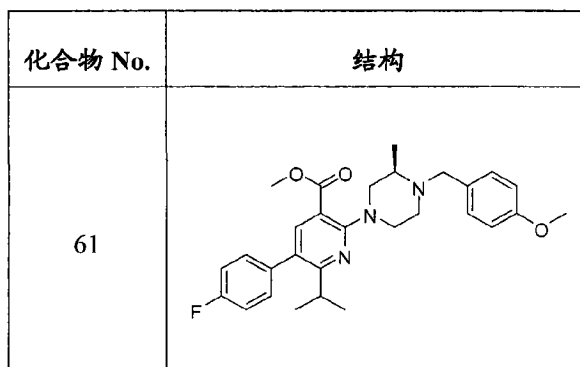
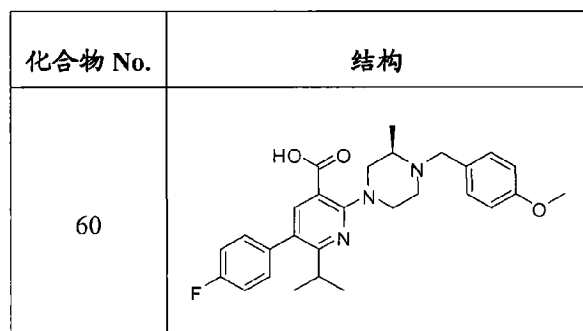
化合物 No.	结构
254	
255	
256	

[0155]

化合物 No.	结构
257	
258	
259	

化合物 No.	结构
260	
261	
262	
59	

[0156]



[0157] 本发明的化合物可含有一个或多个非对称中心,并因此以外消旋体和外消旋混合物、非外消旋混合物、和非对映体混合物、以及单一对映异构体或单独的立体异构体(基本上不含另外可能的对映体或)形式出现。本文中使用的术语“基本上不含其他立体异构体”是指富集化合物的制剂在一个或多个选择的立体中心的选择的立体化学为至少约 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99%。术语“富集”是指至少指示百分率的制剂是在一个或多个选择的立体中心具有选择的立体化学的化合物。获得或合成给定化合物的单独的对映体或立体异构体的方法是本领域已知的,并且可切实可行地应用于最终化合物或初始材料或中间体。

[0158] 式 I, II 和 IIa 化合物还可包含一个或多个同位素置换。例如, H 可是任何同位素形式,包括 ^1H , ^2H (D 或氘) 和 ^3H (T 或氚); C 可是任何同位素形式,包括 ^{12}C , ^{13}C 和 ^{14}C ; O 可是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ; 等。

[0159] 除非另外说明,当公开的化合物命名或由结构表示而没有说明立体化学并且具有一个或多个手性中心时,应该理解代表所述化合物的所有可能的立体异构体。

[0160] 本发明的化合物还可表示为多个异构化形式,在这些情况下,本发明明确地包括本文中所述的化合物的所有互变异构形式,即使仅有单一互变异构形式可表示(例如环体系的烷基化可导致在多个位点的烷基化,本发明明确地包括所有这些反应产物)。这些化合物的所有这些异构体形式明确地包括在本发明中。本文中所述的化合物的所有晶体形式明确地包括在本发明中。

[0161] 可便捷地或期望制备、纯化和/或处理活性化合物的对应的盐,例如药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的例子在下列文献中有所讨论: Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19。

[0162] 例如,如果化合物是阴离子的或具有可以是阴离子的官能团(例如 $-\text{COOH}$ 可以是 $-\text{COO}^-$),则可以和合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的例子包括但不限于碱金属离子例如 Na^+ 和 K^+ 、碱土金属离子例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 、以及其他阳离子例如 Al^{3+} 。合适的有机阳离子的例子包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如 NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+})。一些合适的取代的铵离子的例子是衍生自下列中的那些: 乙胺, 二乙胺, 二环己胺, 三乙胺, 丁胺, 乙二胺, 乙醇胺, 二乙醇胺, 哌嗪, 苄胺, 苯基苄胺, 胆碱, 甲葡胺和氨基丁三醇, 以及氨基酸例如赖氨酸和精氨酸。通常季铵离子的例子是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0163] 如果化合物是阳离子或具有可以是阳离子的官能团(例如 $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$), 则可以和合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的例子包括但不限于衍生自下列无机酸中的那些: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0164] 合适的有机阴离子的例子包括但不限于衍生自下列有机酸中的那些：2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟乙酸、羟基马来酸、羟基萘羧酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合物有机阴离子的例子包括但不限于衍生自下列聚合酸的那些：鞣酸、羧甲基纤维素。

[0165] 除非另外清楚说明，涉及的特定化合物也包括其盐的形式。

[0166] 组合物和施用途径

[0167] 在施用至受试者之前，本文中所述方法中使用的化合物可和药学上可接受的载体或佐剂一起配制成药学上可接受的组合物。在另外的实施方案中，这些药学上可接受的组合物还可包含另外的治疗剂，其量有效地实现调节疾病或疾患的症状，包括本文中所述的那些。

[0168] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可和本发明的化合物一起施用至受试者的载体或佐剂，其不会破坏其药理活性，并且当以足以递送治疗量的化合物的剂量施用时是非毒性的。

[0169] 本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自-乳化的药物递送系统((SEDDS)如 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐、用于药物剂型中的表面活性剂如吐温或其他类似的聚合递送基质、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲剂物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精如 α -、 β -和 γ -环糊精、或化学修饰的衍生物例如羟基烷基环糊精包括 2-和 3-羟基丙基- β -环糊精、或其他增溶衍生物也可有利地用于提高本文中所述制剂的化合物的递送。

[0170] 本发明的药物组合物可口服、胃肠外、吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、面颊、阴道或通过植入的储库来施用，优选口服或通过注射施用。本发明的药物组合物可含有任何常规非毒性药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些情况下，制剂的 pH 可使用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂来调节以增强配制的化合物或其递送形式的稳定性。本文中所用术语胃肠外的包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病变内和颅内注射或输注技术。

[0171] 药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式，例如，无菌可注射的含水或油状混悬液。该混悬液可按照本领域已知的技术，使用适宜的分散或湿润剂（如，例如，吐温 80）和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如，在 1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油可常规用作溶剂或悬浮介质。就该目的而言，可使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸，如油酸及其甘油酯衍生物适用于制备可注射的制剂，因为它们是天然的药学上可接受的油，

如橄榄油或蓖麻油,特别是以它们聚氧乙基化的形式。这些油溶液或混悬液还可包含长链醇稀释剂或分散剂、或羧甲基纤维素或类似的分散剂,它们通常用于药学上可接受的剂型,如乳液和或混悬液的配制中。其他常用的表面活性剂如吐温或司盘和 / 或其他相似的乳化剂或生物利用度增强剂(它们通常用于制造药学上可接受的固体、液体、或其他剂型)也可用于配制的目的。

[0172] 本发明的药物组合物可以任何口服可接受的剂型口服给药,该剂型包括,但不限于胶囊剂、片剂、乳液和含水混悬液、分散体和溶液。就口服使用的片剂而言,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式口服给药来说,有效的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。口服给予含水混悬液和 / 或乳液时,可将活性成分混悬或溶于油相中,其可与乳化剂和 / 或悬浮剂混合。如果需要,可加入某些的甜味剂和 / 或调味剂和 / 或着色剂。

[0173] 本发明的药物组合物还可以栓剂形式用于直肠给药。这些组合物可通过将本发明化合物与适宜的无刺激性赋形剂混合而制备,其在室温下是固体,但在直肠温度下是液体,且因此将在直肠中融化,从而释放活性组分。这类材料包括但不限于,可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0174] 当期望的治疗包含局部应用可容易地接近的区域或器官时,本发明的药物组合物的局部给药是有用的。就局部应用于皮肤而言,应当将药物组合物配制成含有混悬或溶解于载体中的活性组分的合适软膏剂。用于局部施用本发明的化合物的载体包括但不限于矿物油,液体石油,白石油,丙二醇,聚氧乙烯聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。可选择地,可以将药物组合物配制成合适的洗剂或乳膏,其含有用合适的乳化剂混悬或溶解于载体中的活性化合物。合适的载体包括但不限于,矿物油,脱水山梨醇单硬脂酸酯,聚山梨醇酯 60,十六烷基酯蜡,鲸蜡醇(cetearyl alcohol),2-辛基十二烷醇,苧醇和水。通过直肠栓剂或合适的灌肠剂,也可以将本发明的药物组合物局部地应用于下肠道。局部透皮贴剂也包括在本发明中。

[0175] 本发明的药物组合物可通过鼻气溶胶或吸入给药。这类组合物可根据药物制剂领域中熟知的技术制备且可在盐水中制备成溶液,其中使用苧醇或其他适宜的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物、和 / 或本领域已知的其他增溶剂或分散剂。

[0176] 当本发明组合物包含本文中所述式的化合物和一种或多种另外的治疗或预防剂的组合时,化合物和另外的化合物应以单一疗法方案中通常给予的剂量的约 1 至 100%,且更优选约 5 至 95%的剂量水平存在。另外的药剂可作为多剂量方案的一部分与本发明化合物分开给药。可选择地,那些药剂可以是单一剂型的一部分,与本发明化合物共同混合于单一组合物中。

[0177] 本文中所述的化合物例如可通过注射、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内、或皮下给药;或通过口服、面颊、鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式、或通过吸入给药,剂量为约 0.5 至约 100mg/kg 体重,可替换地为 1mg 至 1000mg/剂之间的剂量,每隔 4-120 小时,或按照特定药物的要求给药。本文中所述方法包括给予有效量的化合物或化合物的组合物,以得到所需或规定作用。通常,本发明的药物组合物将以每天约 1 至约 6 次给药,或可选择地连续输注。这种给药可用作慢性或急性治疗。可与载体物质结合生产单一剂量形式的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的给药模式而变化。典型的制剂含有约 5%至约

95%活性化合物 (w/w)。可选择地,这种制剂含约 20%至约 80%活性化合物。

[0178] 可能需要比上面列举那些更低或更高的剂量。任何特定受试者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、疾病、病况或症状的严重程度和病程、受试者对疾病、病况或症状的处置、和治疗医师的判断。

[0179] 受试者的情况改善后,如果必要,可给予本发明化合物、组合物或组合的维持剂量。随后,作为症状的函数,当症状已经减轻到希望的水平时,可减少给药的剂量或频率或两者,达到保持改善的情况的水平。然而,受试者在疾病症状的任何反复时在长期基础上可能需要间歇治疗。

[0180] 上述药物组合物包含结构式 I, II 或 IIa 的化合物或本文中任一实施方案中所述的化合物,其还可包含用于治疗癌症的其他治疗剂。

[0181] 使用方法

[0182] 提供抑制突变 IDH1 活性的方法,包括使需要的受试者接触结构式 I, II 或 IIa 的化合物、本文中任一实施方案中所述的化合物、或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,待治疗的癌症的特征在于 IDH1 的突变等位基因,其中 IDH1 突变导致酶在受试者中具有新的能力催化 α -酮戊二酸酯 NAPH- 依赖性还原成 R(-)-2-羟基戊二酸酯。在该实施方案的一个方面,突变 IDH1 具有 R132X 突变。在该实施方案的一个方面,R132X 突变选自 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 和 R132G。在另外的方面中,R132X 突变是 R132H 或 R132C。在又一方面,R132X 突变是 R132H。

[0183] 还公开治疗特征在于存在 IDH1 突变等位基因的癌症的方法,包括下列步骤:向需要的受试者施用 (a) 结构式 I, II 或 IIa 的化合物、本文中任一实施方案中所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或 (b) 包含 (a) 和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0184] 在一个实施方案中,待治疗的癌症特征在于 IDH1 突变等位基因,其中 IDH1 突变导致酶在患者中具有新的能力催化 α -酮戊二酸酯 NAPH- 依赖性还原成 R(-)-2-羟基戊二酸酯。在该实施方案的一个方面, IDH1 突变是 R132X 突变。在该实施方案的另外的方面中, R132X 突变选自 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 和 R132G。在另外的方面中, R132X 突变是 R132H 或 R132C。癌症可通过下列方式来分析:对细胞样品进行测序,以确定在 IDH1 的氨基酸 132 处突变的存在和特定性质(例如存在改变的氨基酸)。

[0185] 不希望受到理论的束缚,申请人相信 IDH1 突变等位基因(其中 IDH1 突变导致酶具有新的能力催化 α -酮戊二酸酯 NAPH- 依赖性还原成 R(-)-2-羟基戊二酸酯)、特别是 IDH1 的 R132H 突变表征所有类型的癌症的子集,而不涉及它们的细胞性质或在机体中的位置。因此,本发明的化合物和方法有用于治疗任何类型的癌症,该癌症的特征在于存在赋予这种活性的 IDH1 突变等位基因、特别是 IDH1 R132H 或 R132C 突变。

[0186] 在该实施方案的一个方面,癌症治疗的效率由测量受试者的 2HG 水平来监控。典型地在治疗之前测量 2HG 的水平,其中水平增加表示使用式 I 的化合物治疗癌症。在建立增加的水平后,在治疗过程中和/或治疗终止之后测定 2HG 的水平以建立效率。在某些实施方案中,2HG 的水平仅在治疗过程中和/或治疗终止之后测定。在治疗过程中和治疗终止之后 2HG 水平降低表示有效率。类似地,在治疗过程中或治疗终止之后测定 2HG 的水平也表示有效率。通常,这些 2HG 测量将和其他熟知的癌症治疗的效率的测定一起使用,例如肿

瘤数量和尺寸的减少和 / 或其他癌症相关的损害,受试者通常健康的改善,和癌症治疗效率有关的其他生物标记物的改变。

[0187] 2HG 可以通过 LC/MS 在样品中检测。样品以 80 : 20 混合甲醇,并在 4 摄氏度以 3,000rpm 离心 20 分钟。所得上清可被收集并储存在 -80 摄氏度,随后进行 LC-MS/MS 以评价 2- 羟基戊二酸酯水平。可以使用多种不同的液相色谱 (LC) 分离方法。各种方法可偶联负电荷电子喷雾离子化 (ESI, -3.0kV) 以按照多个反应监控 (MRM) 方式用于三段 - 四极杆质谱仪操作,其中 MS 参数对于熔融的代谢物标准溶液而优化。代谢物可根据之前报道的方法 (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007) 的变体形式,使用 10mM 三丁基 - 胺在水性流动相中作为离子配对剂,通过反向色谱法来分离。一种方法允许 TCA 代谢物的解析: $t = 0, 50\% B$; $t = 5, 95\% B$; $t = 7, 95\% B$; $t = 8, 0\% B$, 其中 B 是指 100% 甲醇的有机流动相。另一种方法特定用于 2- 羟基戊二酸酯,其在 5 分钟内从 50% -95% B (上述缓冲液) 允许快速线性梯度。Synergi Hydro-RP, 100mm × 2mm, 2.1 μm 粒径 (Phenomenex) 可用作柱,如上所述。代谢物可通过比较峰面积和已知浓度的纯代谢物标准品来定量。来自 ^{13}C - 谷氨酰胺的代谢物流量研究可如例如下列文献中所述那样进行: Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008。

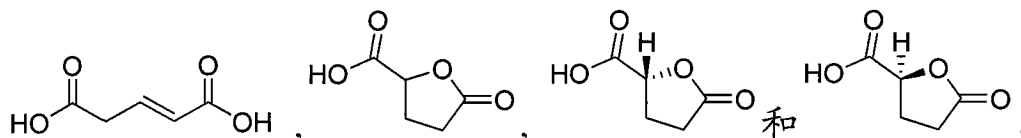
[0188] 在一个实施方案中, 2HG 直接评价。

[0189] 在另一实施方案中,在进行分析方法的过程中形成的 2HG 衍生物被评价。通过例子的方式,这种衍生物可以是形成在 MS 分析中的衍生物。衍生物可包括盐加合物例如 Na 加合物、水合物变体、或也是盐加合物例如 Na 加合物的水合物变体,例如在 MS 分析中形成。

[0190] 在另一实施方案中, 2HG 的代谢衍生物被评价。例子包括由于存在 2HG 而积累或增加或减少的物质,例如相关于 2HG 的戊二酸酯或谷氨酸酯,例如 R-2HG。

[0191] 示例性 2HG 衍生物包括脱水衍生物,例如下列提供的化合物或其盐加合物:

[0192]



[0193] 在一个实施方案中,癌症是肿瘤,其中在诊断或治疗时,至少 30, 40, 50, 60, 70, 80 或 90% 的肿瘤细胞携带 IDH1 突变,特别地携带 IDH1 R132H 或 R132C 突变。

[0194] IDH1 R132X 突变已知在下列表 2 中所述的癌症的某些类型中发生。

[0195] 表 2 和某些癌症有关的 IDH 突变

[0196]

癌症类型	IDH1 R132X 突变	肿瘤类型
脑肿瘤	R132H	原发性肿瘤
	R132C	原发性肿瘤
	R132S	原发性肿瘤
	R132G	原发性肿瘤
	R132L	原发性肿瘤
	R132V	原发性肿瘤
纤维肉瘤	R132C	HT1080 纤维肉瘤细胞系
急性髓细胞样白血病 (AML)	R132H	原发性肿瘤
	R132G	原发性肿瘤
	R132C	原发性肿瘤
前列腺癌	R132H	原发性肿瘤
	R132C	原发性肿瘤
急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)	R132C	原发性肿瘤
副神经节瘤	R132C	原发性肿瘤

[0197]

[0198] IDH1 R132H 突变已经在成胶质细胞瘤, 急性骨髓性白血病, 肉瘤, 黑色素瘤, 非小细胞肺癌和胆管瘤中鉴定。因此, 在一个实施方案中, 本文中所述方法用于在患者中治疗成胶质细胞瘤, 急性骨髓性白血病, 肉瘤, 黑色素瘤, 非小细胞肺癌或胆管瘤。

[0199] 因此, 在一个实施方案中, 癌症是选自表 2 中所列癌症类型的任一种的癌症, 并且 IDH R132X 突变是表 2 中所列用于该特定癌症类型的一种或多种 IDH1 R132X 突变。

[0200] 在使用结构式 I, II 或 IIa 的化合物、或本文中所述的任一种实施方案所述的化合物治疗之前和 / 或之后, 本文中所述治疗方法可另外包括多种评价步骤。

[0201] 在一个实施方案中, 在使用结构式 I, II 或 IIa 的化合物、或本文中所述的任一种实施方案所述的化合物治疗之前和 / 或之后, 所述方法还包括评价癌症的生长、尺寸、重量、侵袭、阶段和 / 或其他显型的步骤。

[0202] 在一个实施方案中, 在使用结构式 I 或 I-a 的化合物、或本文中所述的任一种实施方案所述的化合物治疗之前和 / 或之后, 所述方法还包括评价癌症的 IDH1 基因型的步骤。这可通过本领域普通方法来实现, 例如 DNA 测序、免疫分析和 / 或 2HG 存在、分布或水平的评价。

[0203] 在一个实施方案中, 在使用结构式 I 或 I-a 的化合物、或本文中所述的任一种实施方案所述的化合物治疗之前和 / 或之后, 所述方法还包括测定受试者中的 2HG 水平的步骤。

这可通过光谱分析来实现,例如磁共振基分析如 MRI 和 / 或 MRS 测量、体液的样品分析例如血清或脊髓液分析、或外科手术材料的分析(例如通过质谱方法)。

[0204] 联合疗法

[0205] 在一些实施方案中,本文中所述方法包括向需要的受试者共施用第二治疗的另外的步骤,例如另外的癌症治疗剂或另外的癌症治疗。示例性另外的癌症治疗剂包括例如化疗、靶向疗法、抗体疗法、免疫疗法和激素疗法。另外的癌症治疗包括例如外科手术和辐射疗法。这些治疗中的每种例子都在下面提供。

[0206] 相对于另外的癌症治疗剂而在本文中使用的术语“共施用”是指另外的癌症治疗剂可和本发明的化合物一起施用,其作为单一剂型的一部分(例如包含本发明的化合物和上述第二治疗剂的本发明的组合物)或作为单独的多剂型。可选择地,另外的癌症治疗剂治疗可在本发明的化合物施用之前、一起或之后施用。在这种联合疗法治疗中,本发明的化合物和第二治疗剂的联合通过常规方法来施用。包含本发明的化合物和上述第二治疗剂的本发明的组合物施用至受试者不排除该相同治疗剂的单独施用,任何其他第二治疗剂或任何本发明的化合物在治疗过程的另一时间施用至所述受试者。相对于另外的癌症治疗剂而在本文中使用的术语“共施用”是指另外的癌症治疗可在本发明的化合物施用之前、一起、伴随或之后施用。

[0207] 在一些实施方案中,另外的癌症治疗剂是化疗剂。癌症疗法中使用的化疗剂的例子包括例如,抗代谢物(例如叶酸,嘌呤和嘧啶衍生物)和烷化剂(例如氮芥,亚硝脲,铂,烷基磺酸酯,肼,三氮烯,氮丙啶,纺锤体抑制剂,细胞毒素剂,拓扑异构酶抑制剂和其他物质)。示例性药剂包括阿柔比星,放射菌素,阿利维 A 酸,六甲蜜胺,氨基蝶呤,氨基乙酰丙酸,氨柔比星,安吖啶,阿那格雷,三氧化二砷,天冬酰胺酶,阿曲生坦,贝洛替康,贝沙罗汀,苯达莫司汀,博莱霉素,硼替佐米,白消安,喜树碱,卡培他滨,卡铂,卡波醌,卡莫氟,卡氮芥,塞来考昔,苯丁酸氮芥,氮芥,顺铂,克拉屈滨,氯法拉滨, Crisantaspase, 环磷酰胺,阿糖胞苷,氮烯唑胺,更生霉素,道诺霉素,丁西他滨,地美可辛,多西他赛,阿霉素,乙丙昔罗, Elesclomol, 依沙芦星,依诺他滨,表柔比星,雌氮芥,乙环氧啶,依托泊甙,氟尿苷,氟达拉滨,5- 氟尿嘧啶 (5FU), 福莫司汀,吉西他滨, Gliadel 移植物,羟基尿素,羟基脲,去甲氧基柔红霉素,异环磷酰胺,依立替康,伊罗夫文,伊沙匹隆, Larotaxel, 亚叶酸,阿霉素脂质体,道诺霉素脂质体,氯尼达明,洛莫司汀,硫蒽酮,甘露舒凡,马丙考,左旋溶肉瘤素,疏嘌呤,疏乙磺酸钠,甲氨蝶呤,甲基氨基乙酰丙酸酯,二溴甘露醇,丙脒脒,米托坦,丝裂霉素,米托蒽醌,奈达铂,尼莫司汀, Oblimersen, Omacetaxine, Ortataxel, 奥沙利铂,紫杉酚,培加帕酶,培美曲塞,喷司他丁,吡柔比星, Pixantrone, 光辉霉素,吡吩姆钠,泼尼氮芥,甲基苄肼,雷替曲塞,雷诺氮芥,卢比替康, Sapacitabine, 司莫司汀, Sitimagene ceradenovec, Strataplavin, 链佐星,他拉泊芬,优福定,替莫泊芬,替莫唑胺,替尼泊甙, Tesetaxel, 鞣内酯,四硝酸酯,噻替派,噻唑呋林,硫鸟嘌呤, Tipifarnib, 托泊替康, Trabectedin, 三亚胺醌,曲他胺, Triplatin, 维甲酸,苏消安,曲洛磷胺,尿嘧啶氮芥,戊柔比星,维替泊芬,长春碱,长春新碱,长春地辛,长春氟宁,长春瑞滨,伏立诺他,佐柔比星,和本文中所述的其他细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。

[0208] 由于一些药物在一起比单独使用作用更好,因此通常同时给予两种或多种药物。通常,两种或多种化疗剂用作联合疗法。

[0209] 在一些实施方案中,另外的癌症治疗剂是靶向治疗剂。靶向疗法包括使用对于癌细胞的失调蛋白具有特异性的药剂。小分子靶向治疗药物通常是癌细胞内突变、过度表达或其他关键蛋白上酶结构域的抑制剂。卓越的例子是酪氨酸激酶抑制剂,例如 Axitinib, 伯舒替尼, Cediranib, 达沙替尼, 厄洛替尼, 伊马替尼, 吉非替尼, 拉帕替尼, 来妥替尼, 尼罗替尼, 司马沙尼, 索拉非尼, 舒尼替尼和凡德他尼, 并且还有细胞周期蛋白 - 依赖性激酶抑制剂例如 Alvociclib 和 Seliciclib。单克隆抗体疗法另一种策略,其中治疗剂是对于癌细胞的表面上的蛋白特异性结合的抗体。例子包括通常用在乳腺癌中的抗 -HER2/neu 抗体曲妥单抗 (HERCEPTIN®)、和通常用在多种 B- 细胞恶性肿瘤中的抗 -CD20 抗体利妥昔单抗和托西莫单抗。其他示例性抗体包括西妥昔单抗, 潘尼单抗, 曲妥单抗, 阿仑单抗, 贝伐单抗, 依决可单抗和吉妥珠单抗。示例性融合蛋白包括阿柏西普和地尼白介素 - 毒素连接物。在一些实施方案中,靶向疗法可和本文中所述的化合物联合使用,例如双胍如二甲双胍或苯乙双胍,优选苯乙双胍。

[0210] 靶向疗法还可包括小肽作为“归巢装置”,其可结合细胞表面受体或影响围绕肿瘤的细胞外基质。如果核酸在细胞周围衰退,附接这些肽(例如 RGD)的放射性核素最终杀死癌症细胞。这种疗法的例子包括 BEXXAR®。

[0211] 在一些实施方案中,另外的癌症治疗剂是免疫治疗剂。癌症免疫疗法是指不同组的治疗策略,其被设计以诱导受试者自身的免疫系统以对抗肿瘤。产生针对肿瘤的免疫应答的当代方法包括用于表浅膀胱肿瘤的胞内 BCG 免疫疗法、和使用干扰素和其他细胞因子以在肾细胞癌和黑色素瘤受试者中诱导免疫应答。

[0212] 异基因造血干细胞移植可被认为是一种免疫疗法的形式,因为供体的免疫细胞将通常以移植物 - 对 - 肿瘤效果攻击肿瘤。在一些实施方案中,免疫治疗剂可联合使用本文中所述的化合物或组合物。

[0213] 在一些实施方案中,另外的癌症治疗剂是激素治疗剂。一些癌症的生长可通过提供或阻断某些激素而受到抑制。激素 - 敏感性肿瘤的通常例子包括某些类型的乳腺癌和前列腺癌。除去或阻断雌激素或睾丸激素通常是重要的另外的治疗。在某些癌症中,激素拮抗剂例如孕激素类的施用可以是治疗上有益的。在一些实施方案中,激素治疗剂可联合使用本文中所述的化合物或组合物。

[0214] 其他可能的另外的治疗药征包括伊马替尼,基因疗法,肽和树突状细胞疫苗,合成氯霉素,和放射标记的药物和抗体。

实施例

[0215] 缩写

[0216]

anhy. - 无水

min - 分钟

aq. - 水性

mL - 毫升

[0217]

mmol - 毫摩尔	THF - 四氢呋喃
mol - 摩尔	AcOH - 乙酸
MS - 质谱法	HCl - 盐酸
NMR - 核磁共振	H ₂ SO ₄ - 硫酸
TLC - 薄层色谱法	NH ₄ Cl - 氯化铵
HPLC - 高效液相色谱法	KOH - 氢氧化钾
Hz - 赫兹	NaOH - 氢氧化钠
δ - 化学位移	K ₂ CO ₃ - 碳酸钾
J - 偶合常数	Na ₂ CO ₃ - 碳酸钠
s - 单重峰	TFA - 三氟乙酸
d - 双重峰	Na ₂ SO ₄ - 硫酸钠
t - 三重峰	NaBH ₄ - 硼氢化钠
q - 四重峰	NaHCO ₃ - 碳酸氢钠
m - 多重峰	LiHMDS - 双三甲基硅基胺基锂
br - 宽峰	NaHMDS - 双(三甲基硅烷基)氨基钠
qd - 四二重峰	LAH - 氢化锂铝
dquin - 双五重峰	NaBH ₄ - 硼氢化钠
dd - 双二重峰	LDA - 二异丙基氨基锂
dt - 双三重峰	Et ₃ N - 三乙胺
CHCl ₃ - 氯仿	DMAP - 4-(二甲基氨基)吡啶
DCM - 二氯甲烷	DIPEA - <i>N,N</i> -二异丙基乙基胺
DMF - 二甲基甲酰胺	NH ₄ OH - 氢氧化铵
Et ₂ O - 乙醚	EDCI - 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)
EtOH - 乙醇	碳化二亚胺
EtOAc - 乙酸乙酯	HOBt - 1-羟基苯并三唑
MeOH - 甲醇	HATU - <i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-
MeCN - 乙腈	基)- <i>N,N,N',N'</i> -四-甲基脲
PE - 石油醚	BINAP - 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-
[0218]	

联苯基

[0219] 在下列例子中,试剂购自商业来源(包括 Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 和 Shanghai Chemical Reagent Company),并且无需进一步纯化而使用。在 Ez Purifier III 上使用 200-300 目地硅胶粒的柱来进行快速色谱法。分析和制备薄层色谱板(TLC)是 HSGF

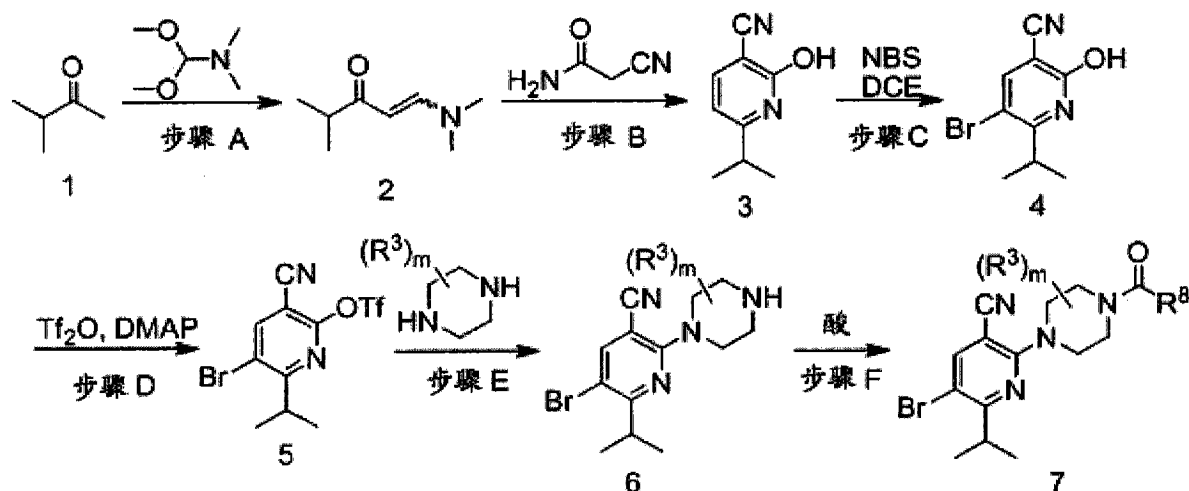
254(0.15-0.2mm 厚, Shanghai Anbang Company, China)。核磁共振 (NMR) 谱得自 Brucker AMX-400NMR(Bruker, Switzerland)。化学位移记录为四甲基硅烷低磁场的百万分之份 (ppm, δ) 表示。质谱使用 Waters LCT TOF 质谱仪 (Waters, USA) 的电喷射离子化 (ESI) 来进行。HPLC 色谱法在 Agilent 1200 Liquid Chromatography 上记录 (Agilent, USA, 柱: Ultimate 4.6mmx50mm, 5 μ m, 流动相 A: 在水中的 0.1% 甲酸; 流动相 B: 乙腈)。微波反应在 Initiator 2.5 Microwave Synthesizer (Biotage, Sweden) 上进行。

[0220] 对于本章节中公开的示例性化合物, 立体异构体 (例如 (R) 或 (S) 立体异构体) 的说明表示制备该化合物使得化合物的特定立体中心富集至少约 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99%。

[0221] 实施例 1 (R)-5-溴-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基) 烟碱甲腈的制备。(R)-5-溴-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基) 烟碱甲腈 (7, 其中 R^{1a} 是氢; m 是 1; R^3 是 3-甲基; 并且 R^8 是甲氧基乙基) 根据下列通用路线 1 来制备。

[0222] 路线 1:

[0223]



[0224] 步骤 A: 1-(二甲基氨基)-4-甲基戊-1-烯-3-酮 (2). 向市售 3-甲基丁-2-酮 (1; 8.613g, 100mmol) 在 150mL 的无水 DMF 的溶液中加入市售 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (29.80g, 250mmol)。将所得混合物在 100℃ 搅拌过夜。在除去过量的 DMF 和过量的乙缩醛后, 获得 14g 的标题化合物的粗产物, 并且在随后反应中使用而无需进一步纯化。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.57 (d, J = 12.8Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.5Hz, 1H), 2.80-3.10 (m, 6H), 2.56 (dt, J = 13.7, 6.8Hz, 1H), 1.06-1.14 (m, 6H)。

[0225] 步骤 B: 6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈 (3). 将在 24mL 的 H₂O 中的 8.8g 的 1-(二甲基氨基)-4-甲基戊-1-烯-3-酮 (2; 62mmol) 和 5.3g 的市售氰基乙酰胺 (62mmol) 用 0.7mL 的乙酸, 1.8mL 的 H₂O 和足够的哌啶的预混合的缓冲液处理, 以使缓冲液成碱性。将所得溶液回流 2 小时, 并且 LC-MS 显示形成期望的产物。在冷却至室温后, 将混合物用冰醋酸酸化, 形成褐黄色析出物。将滤饼用 H₂O 洗涤, 并且空气干燥以得到 6.5g 的标题化合物。MS (ES) M+H 预测值 163.1, 测得值 163.0. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.51 (br. s., 1H), 7.96-8.18 (m, 1H), 6.24 (d, J = 7.5Hz, 1H), 2.83 (spt, J = 6.9Hz, 1H), 1.19 (s, 29H), 1.17 (s, 3H)。

[0226] 步骤 C: 5-溴-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈 (4). 在室温下向 2-羟基-6-异丙基烟碱甲腈 (3; 3.0g, 19mmol) 在 50mL 的 DCE 的溶液中加入 NBS (5g, 28mmol)。然后将反应混合物回流加热 3 小时。在 LC-MS 显示反应完全后, 混合物冷却至室温, 并倾倒入水中, 用二氯甲烷萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。进行柱层析法 (4% MeOH/DCM) 得到 3.9g 的标题化合物的褐色固体。MS (ES) M+H 预测值 241.0, 测得值 240.9. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.58 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

[0227] 步骤 D: 5-溴-3-氰基-6-异丙基吡啶-2-基三氟甲磺酸酯 (5). 向 5-溴-2-羟基-6-异丙基烟碱甲腈 (4; 2.0g, 8mmol) 在 20mL 的二氯甲烷的溶液中加入 DMAP (100mg, 0.8mmol) 和三乙胺 (1.01g, 10mmol)。将混合物在冰水浴中冷却至 0°C, 通过注射器滴加三氟甲磺酸酐 (2.82g, 10mmol)。所得反应混合物在 0°C 搅拌 30min, 之后使其加热至室温, 并且另外搅拌 2 小时。在 TLC 显示起始材料完全转化至产物后, 将反应混合物浓缩, 并通过柱层析法 (20% EtOAc/石油醚) 纯化以得到 2.8g 的标题化合物。 ^1H NMR (氯仿-d) δ 8.22 (s, 1H), 3.57 (spt, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.28 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H).

[0228] 步骤 E: (R)-5-溴-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (6). 使混悬在 5mL 的 MeCN 中的上述三氟甲磺酸酯 5 (1.68g, 4.5mmol), (R)-2-甲基哌嗪 (770mg, 6.77mmol) 和三乙胺 (1.9mL, 13.5mmol) 的混合物在 175°C 进行微波反应 45min。在混合物真空浓缩后, 将残渣通过柱层析法 (10% DCM/MeOH) 纯化, 以得到 0.91g 的标题化合物的浅黄色固体。MS (ES) M+H 预测值 323.1, 测得值 323.0. ^1H NMR (氯仿-d) δ 7.79 (s, 1H), 4.35-4.40 (m, 0.5H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.30 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 0.5H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 0.5H), 3.05-3.08 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 0.5H), 2.96-3.01 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 1.21 (dd, $J = 6.8, 0.8\text{Hz}$, 6H), 1.13 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H).

[0229] 步骤 F: (R)-5-溴-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (7). 向 25mL 的圆底烧瓶中加入 (R)-5-溴-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (6; 680mg, 2.1mmol), 3-甲氧基丙酸 (438mg, 4.2mmol), HATU (1.6g, 4.2mmol), DIPEA (1.1mL, 6.31mmol) 和 5mL 的二氯甲烷。将所得反应混合物在室温下搅拌 4 小时, 直到 TLC 显示反应完全。在用 Satd. NaHCO_3 盐水洗涤后, 合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。进行柱层析法纯化 (20% EtOAc/石油醚) 得到 550mg 的标题化合物的浅黄色固体。MS (ES) M+H 预测值 409.1, 测得值 409.0. ^1H NMR (氯仿-d) δ 7.83 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, $J = 12.3\text{Hz}$, 0.5H), 4.19-4.39 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 0.5H), 3.73 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.50-3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1.5H), 1.25 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1.5H), 1.21-1.23 (m, 3H), 1.19-1.21 (m, 3H).

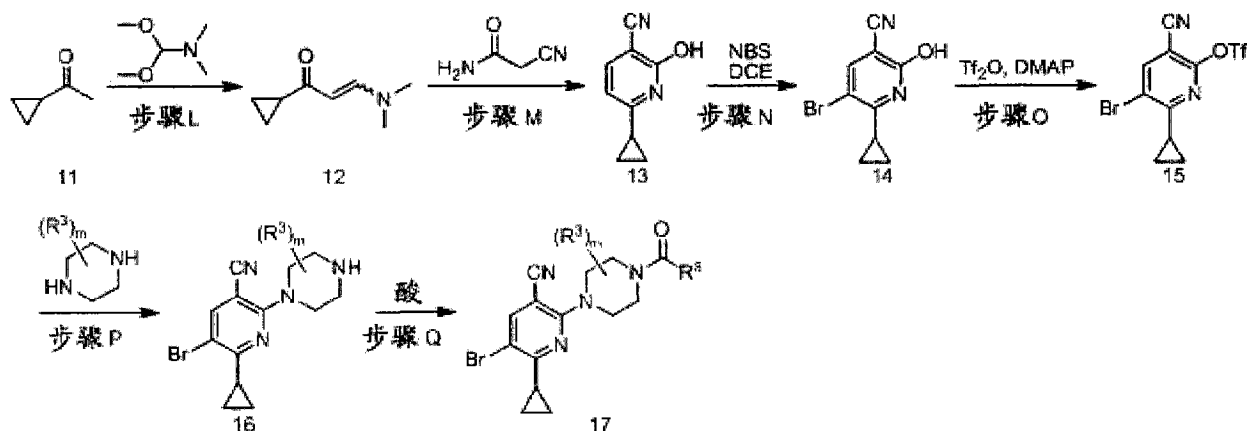
[0230] 其他中间体 7 根据路线 1 通过类似的步骤来制备, 并且: (1) 在步骤 E 中用可替换地替换或未取代的哌嗪代替 (R)-2-甲基哌嗪; 和 / 或 (2) 在步骤 F 中用可替换的酸代替 3-甲氧基丙酸。

[0231] 实施例 2 (R)-5-溴-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈的制备. (R)-5-溴-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟

碱甲腈 (17; 其中 R^{1a} 是氢; R^2 是环丙基; m 是 1; R^3 是 3-甲基; 并且 R^8 是甲氧基乙基) 根据下列通常路线 2 制备。

[0232] 路线 2:

[0233]



[0234] 步骤 L: 1-环丙基-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (12). 向市售 1-环丙基乙酮 (11; 8.584g, 100mmol) 在 200mL 的无水 DMF 的溶液中加入 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (29.80g, 250mmol)。所得混合物在 100℃ 搅拌过夜。在除去 DMF 和过量的乙缩醛后, 获得 13.9g 的标题化合物的粗产物, 并且在随后反应中使用而无需进一步纯化。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.56 (d, J = 12.8Hz, 1H), 5.20 (d, J = 12.5Hz, 1H), 2.78-3.08 (m, 6H), 1.79 (tt, J = 7.9, 4.5Hz, 1H), 0.94-1.04 (m, 2H), 0.67-0.80 (m, 2H)。

[0235] 步骤 M: 6-环丙基-2-羟基烟碱甲腈 (13). 将在 10mL 的 H₂O 中的 3.532g 的 1-环丙基-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 12 和 2.032g 的氰基乙酰胺用 0.33mL 的乙酸, 0.82mL 的 H₂O 和足够量的哌啶的预混合的缓冲液处理, 以使溶液成碱性。将所得溶液回流 2hrs, LC-MS 显示形成期望的产物 13。在冷却至室温后, 将混合物用冰醋酸酸化, 并且形成褐色析出物。稠的褐色浆料过滤, 并且滤饼用 H₂O 洗涤, 空气干燥以得到 1.30g 的标题化合物。MS (ES) M+H 预测值 161.1, 测得值 161.0. ¹H NMR (氯仿-d) δ 13.60 (br. s., 1H), 7.77 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.8Hz, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H)。

[0236] 步骤 N: 5-溴-6-环丙基-2-羟基烟碱甲腈 (14). 在室温下向 6-环丙基-2-羟基烟碱甲腈 (13; 0.32g, 2.0mmol) 在 5mL 的 DCE 的溶液中加入 NBS (0.534g, 3.0mmol)。将反应混合物回流加热 3 小时。在 LC-MS 显示反应完全后, 将反应混合物冷却至室温, 并倾倒入水中。在用二氯甲烷 (3x5mL) 萃取后, 合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。柱层析法 (4% MeOH/DCM) 得到 0.45g 的 14. MS (ES) M+H 预测值 239.0, 测得值 238.9. ¹H NMR (氯仿-d) δ 8.49-8.72 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.29-1.36 (m, 2H)。

[0237] 步骤 O: 5-溴-3-氰基-6-环丙基吡啶-2-基三氟甲磺酸酯 (15). 向在 10mL 的二氯甲烷的 5-溴-6-环丙基-2-羟基烟碱甲腈 (14; 0.45g, 1.882mmol) 中加入 DMAP (23.2mg, 0.19mmol) 和三乙胺 (0.247g, 2.45mmol)。将混合物在冰水浴中冷却至 0℃, 并且通过注射器滴加三氟甲磺酸酐 (0.69g, 2.45mmol)。将所得反应混合物在 0℃ 搅拌 30min, 之后使其加热至室温并另外搅拌 2 小时。在 TLC 显示起始材料完全转化成产物后, 将反应混合物浓

缩,通过柱层析法(20%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到537mg的15。¹H NMR(氯仿-d) δ 8.14-8.19(m,1H),2.55-2.66(m,1H),1.30(dt, J = 7.8,3.1Hz,2H),1.21-1.27(m,2H)。

[0238] 步骤P:(R)-5-溴-6-环丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(16)。使混悬在5mL的MeCN中的上述三氟甲磺酸酯15(1.68g,4.6mmol),(R)-2-甲基哌嗪(790mg,6.9mmol)和三乙胺(1.9mL,13.8mmol)的混合物在175℃经历微波反应60min。在混合物减压浓缩后,将残渣在乙酸乙酯和水之间萃取。然后合并的有机层用aq. NaHCO₃、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到1.26g的粗16。MS(ES)M+H预测值321.1,测得值321.2。¹H NMR(氯仿-d) δ 7.78(s,1H),4.14-4.24(m,2H),3.09-3.14(m,1H),3.02-3.07(m,1H),2.96-3.00(m,2H),2.71(dd, J = 12.9,10.2Hz,1H),2.42-2.52(m,1H),1.16(d, J = 6.3Hz,3H),1.08(s,,2H),1.07(d, J = 3.8Hz,2H)。

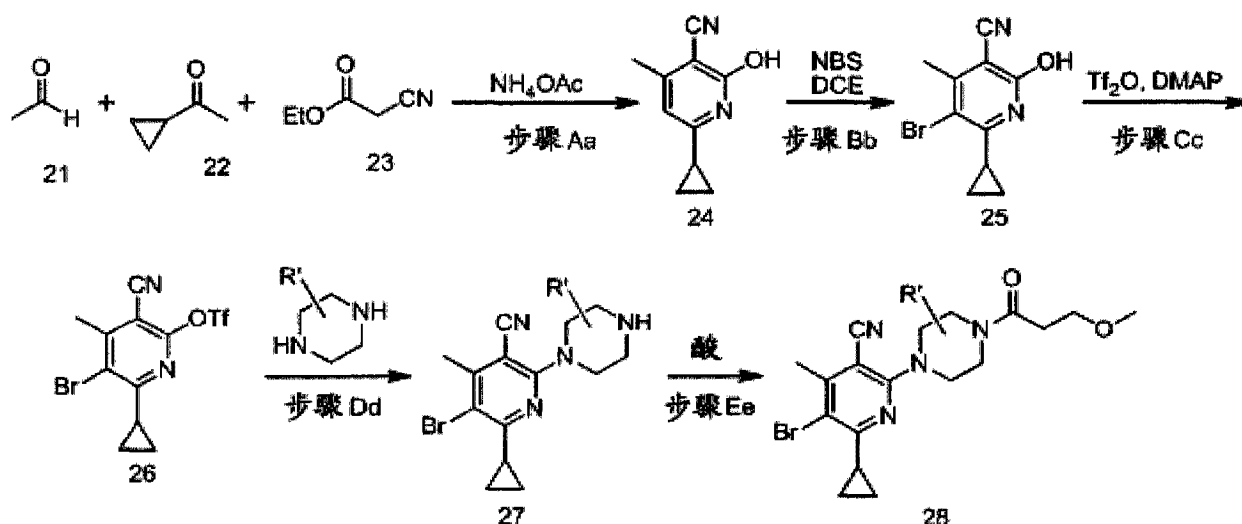
[0239] 步骤Q:(R)-5-溴-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(17)。向25mL的圆底烧瓶中加入(R)-5-溴-6-环丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(16;1.26g,3.9mmol),3-甲氧基丙酸(0.74mL,7.8mmol),HATU(2.98g,7.8mmol),DIPEA(2mL,11.76mmol)和10mL的二氯甲烷。将所得反应混合物在室温搅拌过夜,直到TLC显示反应完全。将反应混合物用Satd. NaHCO₃和盐水洗涤。然后合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。柱层析法纯化(30% EtOAc/石油醚)得到1.28g的标题化合物的白色固体。MS(ES)M+H预测值407.1,测得值407.0。¹H NMR(氯仿-d) δ 7.78-7.85(m,1H),4.82-4.92(m,0.5H),4.50(d, J = 13.6Hz,0.5H),4.18-4.21(m,2H),4.07-4.16(m,1H),3.75-3.82(m,0.5H),3.70-3.75(m,2H),3.45-3.55(m,0.5H),3.36(s,3H),3.15-3.27(m,1H),2.92-3.14(m,1H),2.67-2.78(m,1H),2.51-2.61(m,1H),2.40-2.51(m,1H),1.34(d, J = 6.8Hz,1.5H),1.25(d, J = 2.5Hz,1.5H),1.09(d, J = 3.5Hz,2H),1.08(s,2H)。

[0240] 其他中间体17根据路线2通过类似的步骤来制备,并且:(1)在步骤P中用可替换地替换或未取代的哌嗪代替(R)-2-甲基哌嗪;和/或(2)在步骤Q中用可替换的酸代替3-甲氧基丙酸。

[0241] 实施例3(R)-5-溴-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈的制备。(R)-5-溴-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(28;其中R^{1a}是甲基;R²是环丙基;m是1;R³是3-甲基;且R⁸是甲氧基乙基)根据下列通常路线3制备。

[0242] 路线3:

[0243]



[0244] 步骤Aa: 6-环丙基-2-羟基-4-甲基烟碱甲腈 (24). 向乙酸铵 (140g, 1.82mol) 在 400mL 的 EtOH 的混悬液中连续加入市售 1-环丙基乙酮 (22; 22.5mL, 22.7mmol), 乙醛 (21; 10g, 22.7mmol) 和氰基乙酸乙酯 (23; 24.2mL, 22.7mmol)。将所得混合物在回流温度搅拌 2 小时, 并且随后在室温下搅拌过夜。在 LC-MS 显示形成期望的产物后, 在减压下除去溶剂。快速柱层析法 (10% MeOH/DCM) 得到 1.3g 的 24 的白色固体。MS (ES) M+H 预测值 175.1, 测得值 175.1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.36 (br. s., 1H), 5.93 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.06-1.14 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 2H)。

[0245] 步骤Bb: 5-溴-6-环丙基-2-羟基-4-甲基烟碱甲腈 (25). 在室温下向 6-环丙基-2-羟基-4-甲基烟碱甲腈 (24; 2.6g, 15mmol) 在 10mL 的 DCE 的溶液中加入 NBS (4g, 22.5mmol)。然后将反应混合物回流加热 3 小时。在 LC-MS 显示反应完全后, 将混合物冷却至室温, 倾倒入水中并用二氯甲烷萃取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。柱层析法 (4% MeOH/DCM) 得到 4g 的 25 的褐色固体。MS (ES) M+H 预测值 253.0, 测得值 253.0. ¹H NMR (氯仿-d) δ 2.68 (s, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.03-1.09 (m, 2H), 0.93-1.01 (m, 2H)。

[0246] 步骤Cc: 5-溴-3-氰基-6-环丙基-4-甲基吡啶-2-基三氟甲磺酸酯 (26). 向 5-溴-2-羟基-6-异丙基烟碱甲腈 (25; 4.0g, 14.6mmol) 在 20mL 的二氯甲烷的溶液中加入 DMAP (178mg, 1.46mmol) 和三乙胺 (2.5mL, 17.5mmol)。将混合物在冰水浴中冷却至 0°C, 并且通过注射器滴加三氟甲磺酸酐 (3.7mL, 21.9mmol)。将所得反应混合物在 0°C 搅拌 30min, 然后使其加热至室温, 并搅拌过夜。在 TLC 显示起始材料完全转化成产物后, 将反应混合物浓缩, 通过柱层析法 (20% EtOAc/石油醚) 纯化以得到 1.66g 的 26. ¹H NMR (氯仿-d) δ 2.70 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.23-1.25 (m, 2H), 1.19-1.22 (m, 2H)。

[0247] 步骤Dd: (R)-5-溴-6-环丙基-4-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (27). 使混悬在 5mL 的 MeCN 中的上述三氟甲磺酸酯 26 (1.66g, 4.3mmol), (R)-2-甲基哌嗪 (738mg, 6.46mmol) 和三乙胺 (1.8mL, 12.9mmol) 的混合物在 150°C 经历微波反应 1 小时。在减压下除去溶剂后, 将残渣在 EtOAc 和水之间萃取。然后有机层用 satd. aq. NaHCO₃ 和盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。快速柱层析法 (10% DCM/MeOH) 得到 330mg 的 27 的浅黄色固体。MS (ES) M+H 预测值 335.1, 测得值 335.2. ¹H NMR (氯仿-d) δ 4.08-4.16 (m, 0.5H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 0.5H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.97 (d, J = 8.8Hz, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 3H), 1.77 (br. s., 1H), 1.12 (s, 1.5H),

1.10 (s, 1.5H), 1.05–1.09 (m, 2H), 1.00–1.05 (m, 2H).

[0248] 步骤 Ee: (R)-5-溴-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈 (28). 向 50mL 的圆底烧瓶中加入 (R)-5-溴-6-环丙基-4-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (27; 1.12g, 3.34mmol), 3-甲氧基丙酸 (0.63mL, 6.68mmol), HATU (2.54g, 6.68mmol), DIPEA (3.8g, 10mmol) 和 10mL 的二氯甲烷。将所得反应混合物在室温搅拌过夜, 直到 TLC 显示反应完全。在用 Satd. NaHCO₃, 盐水洗涤反应混合物后, 有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。快速柱层析法 (20% EtOAc/ 石油醚) 得到 1.7g 的 28 的淡黄色固体。MS (ES) M+H 预测值 421.1, 测得值 421.3. ¹H NMR (氯仿-d) δ 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6Hz, 0.5H), 4.22 (br. s., 0.5H), 3.95–4.13 (m, 2H), 3.78 (br. s., 0.5H), 3.74 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.50–3.61 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.07–3.24 (m, 1.5H), 2.90–3.06 (m, 1H), 2.65–2.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.52–2.63 (m, 1H), 2.17–2.21 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.27 (d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.09 (s, 2H), 1.05–1.08 (m, 2H).

[0249] 其他中间体 28 根据路线 3 通过类似的步骤来制备, 并且: (1) 在步骤 Dd 中用可替换地替换或未取代的哌嗪代替 (R)-2-甲基哌嗪; 和 / 或 (2) 在步骤 Ee 中用可替换的酸代替 3-甲氧基丙酸。

[0250] 实施例 4 (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-烟碱甲腈 (化合物 189) 的制备。使混悬在 1mL 的 DMF 中的来自实施例 1 的溴化物 7 (26mg, 0.06mmol), 4-(三氟甲基)苯基硼酸 (17mg, 0.089mmol), Pd(PPh₃)₄ (3mg, 0.003mmol) 和 K₂CO₃ (16mg, 0.119mmol) 的混合物在 150°C 经历微波反应 45min。在反应后, 反应混合物真空浓缩, 残渣通过柱层析法纯化以得到 19mg 的化合物 189 的淡黄色油状物。MS (ES) M+H 预测值 475.2, 测得值 475.1. ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.70 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 11.0Hz, 0.5H), 4.44 (d, J = 12.3Hz, 1H), 4.32–4.39 (m, 1H), 4.28 (br. s., 0.5H), 3.83 (d, J = 13.3Hz, 0.5H), 3.68–3.79 (m, 2H), 3.53–3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (br. s., 0.5H), 3.33 (br. s., 0.5H), 3.10–3.28 (m, 1.5H), 3.07 (dt, J = 13.3, 1Hz, 1H), 2.65–2.80 (m, 1H), 2.52–2.65 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.5Hz, 6H).

[0251] 下面列出的式 II 的其他化合物 (其中 R^{1b} 是芳基或杂芳基; 并且 R² 是异丙基或环丙基) 使用中间体 7 (路线 1), 17 (路线 2) 或 28 (路线 3) 中的任一种作为起始材料类似地制备。

[0252] (R)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)烟碱甲腈 (化合物 185).

[0253] ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.70 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47–7.56 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.48–6.55 (m, 1H), 4.86–4.96 (m, 1H), 4.43–4.59 (m, 2H), 4.38 (dt, J = 13.3, 2.0Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.46 (dd, J = 13.3, 3.8Hz, 1H), 3.28 (td, J = 12.4, 3.4Hz, 1H), 3.07 (quin, J = 6.7Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16 (dd, J = 6.7, 1.6Hz, 6H). LC-MS: m/z 483.1 (M+H)⁺.

[0254] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)烟碱甲腈 (化合物 187).

[0255] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.76(s, 1H), 7.70(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.38(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.56-6.63(m, 1H), 4.75(br. s., 1H), 4.45(d, J = 13.1Hz, 1H), 4.35-4.42(m, 2H), 3.42-3.64(m, 1H), 3.31-3.41(m, 1H), 3.18(td, J = 12.5, 3.5Hz, 1H), 3.07(dt, J = 13.2, 6.6Hz, 1H), 1.44(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16(dd, J = 6.7, 1.9Hz, 6H). LC-MS :m/z 483.2 (M+H)⁺.

[0256] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)烟碱甲腈(化合物 188).

[0257] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.69(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.37(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.22(dd, J = 5.1, 1.1Hz, 1H), 6.95-7.00(m, 1H), 6.89-6.95(m, 1H), 4.95(br. s., 0.5H), 4.59(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.19-4.48(m, 3H), 3.89-4.06(m, 2H), 3.82(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.57(t, J = 11.3Hz, 0.5H), 3.20-3.38(m, 1H), 3.08-3.20(m, 1H), 3.00-3.08(m, 1H), 1.35(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.31(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.15(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 513.1 (M+H)⁺.

[0258] (R)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-m-甲基烟碱甲腈(化合物 190).

[0259] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.60(s, 1H), 7.51(d, J = 1.0Hz, 1H), 7.31(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.19(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.01-7.09(m, 3H), 6.51(dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.90(br. s., 1H), 4.52(d, J = 13.3Hz, 1H), 4.42(d, J = 13.8Hz, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 3.56(br. s., 1H), 3.41(dd, J = 13.2, 3.6Hz, 1H), 3.24(td, J = 12.4, 3.3Hz, 1H), 3.15(dt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 1.48(d, J = 6.5Hz, 3H), 1.15(dd, J = 6.8, 2.3Hz, 6H). LC-MS :m/z 429.1 (M+H)⁺.

[0260] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-m-甲基烟碱甲腈(化合物 191).

[0261] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.75(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.46(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.31(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.20(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 6.59(d, J = 1.0Hz, 1H), 4.74(br. s., 1H), 4.20-4.50(m, 3H), 3.41-3.61(m, 1H), 3.32(dd, J = 13.1, 3.0Hz, 1H), 3.08-3.19(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.45(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.19(m, 6H). LC-MS :m/z 429.1 (M+H)⁺.

[0262] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-m-甲基烟碱甲腈(化合物 192).

[0263] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.28-7.35(m, 1H), 7.16-7.25(m, 2H), 7.00-7.07(m, 2H), 6.89-6.99(m, 2H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.58(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.33-4.43(m, 1H), 4.19-4.33(m, 2H), 3.90-4.05(m, 2H), 3.80(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 3.51-3.63(m, 0.5H), 3.17-3.33(m, 1H), 3.10-3.17(m, 1H), 2.99-3.10(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.36(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.32(d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.14(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 459.1 (M+H)⁺.

[0264] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-m-甲基烟碱甲腈(化合物 193).

[0265] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.60(s, 1H), 7.31(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.19(d, J = 7.8Hz,

1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.5H), 4.30-4.44 (m, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 0.5H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). LC-MS :m/z 421.1 (M+H)⁺.

[0266] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-异丙基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)烟碱甲腈(化合物 195).

[0267] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.67-7.84 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.49-4.69 (m, 2H), 3.81-4.22 (m, 1H), 3.22-3.57 (br. s., 3H), 3.07 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.19-2.38 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88-1.05 (m, 6H). LC-MS :m/z 511.1 (M+H)⁺.

[0268] (R)-6-异丙基-2-(3-异丙基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-烟碱甲腈(化合物 196).

[0269] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.64-7.75 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.37-7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (ddd, $J = 4.8, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.87-7.02 (m, 2H), 4.68-4.82 (m, 1.5H), 4.35-4.54 (m, 1.5H), 3.81-4.11 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.5H), 3.37-3.53 (m, 0.5H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 0.5H), 2.04-2.17 (m, 0.5H), 1.17 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.08 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz, 3H), 0.87-0.93 (m, 1.5H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H). LC-MS :m/z 541.1 (M+H)⁺.

[0270] (R)-6-异丙基-2-(3-异丙基-4-(3-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)烟碱甲腈(化合物 197).

[0271] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.66-7.76 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.68-4.84 (m, 1.5H), 4.47-4.5 (s, 1.5H), 3.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 0.5H), 3.69-3.82 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.5H), 3.42-3.52 (m, 0.5H), 3.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 0.5H), 2.53-2.83 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 0.5H), 1.98-2.16 (m, 0.5H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H). LC-MS :m/z 407.4 (M+H)⁺.

[0272] (R)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 199).

[0273] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.41 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.20-4.28 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.39-3.59 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14 (dd, $J = 6.8, 2.3$ Hz, 6H). LC-MS :m/z 447.2 (M+H)⁺.

[0274] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-*m*-甲苯基烟碱甲腈(化合物 200).

[0275] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H),

7.08-7.16(m, 2H), 6.38(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.68(br. s., 1H), 4.41(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.36(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.28(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.59(m, 4H), 3.25-3.37(m, 4H), 3.03-3.18(m, 8H), 2.41(s, 11H), 1.41(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 11H), 1.14(dd, $J = 6.8, 2.3\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 443.3 (M+H)⁺.

[0276] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-烟碱甲腈(化合物 201).

[0277] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.70(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.57-7.64(m, 1H), 7.37(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.32(m, 1H), 6.35-6.42(m, 1H), 4.68(br. s., 1H), 4.34-4.53(m, 2H), 4.20-4.34(m, 1H), 3.48(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.28-3.40(m, 1H), 3.16(td, $J = 12.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.00-3.11(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.38-1.48(m, 3H), 1.16(dd, $J = 6.8, 2.3\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 497.2 (M+H)⁺.

[0278] (R)-6-异丙基-5-(4-异丙基苯基)-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 202).

[0279] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58-7.65(m, 1H), 7.28(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 3H), 7.11-7.20(m, 2H), 6.37(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.68(br. s., 1H), 4.30-4.43(m, 2H), 4.19(br. s., 1H), 3.40-3.54(m, 1H), 3.30(dd, $J = 12.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.14-3.22(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 2.96(spt, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.41(s, 3H), 1.39-1.45(m, 3H), 1.30(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.15(dd, $J = 6.8, 3.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 471.3 (M+H)⁺.

[0280] (R)-5-(呋喃-3-基)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 203).

[0281] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.64(s, 1H), 7.49-7.53(m, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.29(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.45(d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.36(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.68(br. s., 1H), 4.39(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.26(br. s., 1H), 3.38-3.56(m, 1H), 3.22-3.35(m, 2H), 3.11(td, $J = 12.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.36-2.47(m, 3H), 1.39(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.18(dd, $J = 6.7, 1.6\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 419.2 (M+H)⁺.

[0282] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(呋喃-3-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 204).

[0283] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.72-7.77(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.50(t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.47(m, 2H), 6.58(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.45(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.30(s, 1H), 4.73(br. s., 1H), 4.38(s, 1H), 4.41(s, 1H), 4.31(t, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.35(t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.48(br. s., 1H), 3.32(dd, $J = 9.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.30(m, 1H), 3.14(td, $J = 12.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 1.42(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.19(dd, $J = 6.8, 1.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 405.2 (M+H)⁺.

[0284] (R)-5-(呋喃-3-基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 205).

[0285] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.63(s, 1H), 7.50(t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.47(m, 1H), 6.44(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.54(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 0.5H), 4.38(dd, $J = 12.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.35(m, 2H), 3.80(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 0.5H), 3.74(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.62(m, 0.5H), 3.36-3.39(m, 3H), 3.23-3.35(m, 2H), 3.06-3.17(m, 1H),

2.64-2.80(m, 1H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.38(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.19(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 397.2(M+H)⁺.

[0286] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(4-异丙基苯基)烟碱甲腈(化合物 206).

[0287] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.72-7.77(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.46(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.12-7.19(m, 2H), 6.59(dd, J = 1.8, 0.8Hz, 1H), 4.74(br. s., 1H), 4.39(d, J = 13.3Hz, 1H), 4.33(dt, J = 13.2, 1.9Hz, 2H), 3.49(br. s., 1H), 3.32(dd, J = 13.2, 3.4Hz, 1H), 3.08-3.23(m, 2H), 2.96(dt, J = 13.8, 6.9Hz, 1H), 1.45(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.30(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.15(dd, J = 6.5, 2.3Hz, 6H). LC-MS :m/z 457.2(M+H)⁺.

[0288] (R)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 207).

[0289] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.08-7.16(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.55(d, J = 12.0Hz, 0.5H), 4.40(dd, J = 12.2, 1.9Hz, 1H), 4.19-4.35(m, 2H), 3.82(d, J = 12.5Hz, 0.5H), 3.69-3.78(m, 2H), 3.53-3.63(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.26-3.35(m, 1H), 3.13-3.22(m, 1H), 3.03-3.12(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.40(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.30(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.14(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 425.2(M+H)⁺.

[0290] (R)-6-异丙基-5-(4-异丙基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 208).

[0291] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59-7.65(m, 1H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.14-7.22(m, 2H), 4.95(br. s., 0.5H), 4.58(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.37-4.44(m, 1H), 4.22-4.37(m, 2H), 3.83(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 3.70-3.80(m, 2H), 3.55-3.67(m, 0.5H), 3.40(s, 3H), 3.33(t, J = 12.3Hz, 1H), 3.15-3.25(m, 2H), 2.98(quin, J = 6.9Hz, 1H), 2.67-2.83(m, 1H), 2.55-2.67(m, 1H), 1.43(d, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.34(m, 1.5H), 1.32(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.17(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 449.2(M+H)⁺.

[0292] (R)-5-(苯并呋喃-2-基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 209).

[0293] ¹H NMR(氯仿-d) δ 8.12(s, 1H), 7.61(dd, J = 7.7, 0.9Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 1H), 7.32(td, J = 7.7, 1.5Hz, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 6.78-6.88(m, 1H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.38-4.64(m, 2H), 4.27(br. s., 0.5H), 3.83(d, J = 12.8Hz, 1H), 3.75(br. s., 2H), 3.55(quin, J = 6.7Hz, 2H), 3.38(s, 3H), 3.08-3.29(m, 2H), 2.66-2.83(m, 1H), 2.60(br. s., 1H), 1.38(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.33(br. s., 1.5H), 1.28(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 447.1(M+H)⁺.

[0294] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(嘧啶-5-基)烟碱甲腈(化合物 210).

[0295] ¹H NMR(氯仿-d) δ 9.23-9.28(m, 1H), 8.69(s, 2H), 7.62(s, 1H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.56(d, J = 9.5Hz, 0.5H), 4.37-4.53(m, 2H), 4.29(br. s., 0.5H), 3.84(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 3.68-3.79(m, 2H), 3.52-3.64(m, 0.5H), 3.40-3.46(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.20-3.32(m, 1H), 3.16(d, J = 9.5Hz, 1H), 2.93-3.04(m, 1H), 2.65-2.78(m, 1H),

2.52-2.64(m, 1H), 1.39(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.29(d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.19(dd, J = 6.7, 1.1Hz, 6H). LC-MS :m/z 409.2 (M+H)⁺.

[0296] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(萘-2-基)烟碱甲腈(化合物 211).

[0297] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.83-7.97(m, 3H), 7.66-7.77(m, 2H), 7.49-7.60(m, 2H), 7.36(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.57(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.42(d, J = 12.8Hz, 1H), 4.30-4.38(m, 1H), 4.27(br. s., 1H), 3.83(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 3.69-3.79(m, 2H), 3.54-3.65(m, 0.5H), 3.39(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 3.18-3.24(m, 1H), 3.06-3.17(m, 1H), 2.66-2.83(m, 1H), 2.52-2.65(m, 1H), 1.42(d, J = 7.3Hz, 1.5H), 1.32(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.17(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 457.1 (M+H)⁺.

[0298] (R)-6-异丙基-5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 212).

[0299] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.61(s, 1H), 7.34(t, J = 7.9Hz, 1H), 6.92(dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 6.82(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.74-6.79(m, 1H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.56(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.39(d, J = 13.6Hz, 1H), 4.21-4.34(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.79(d, J = 8.0Hz, 0.5H), 3.70-3.77(m, 2H), 3.53-3.64(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.26-3.36(m, 1H), 3.12-3.22(m, 2H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.52-2.64(m, 1H), 1.41(d, J = 1.5Hz, 4H), 1.31(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.10-1.19(m, 6H). LC-MS :m/z 437.1 (M+H)⁺.

[0300] (R)-2-异丙基-6-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)-3,4'-二吡啶-5-腈(化合物 213).

[0301] ¹H NMR(氯仿-d) δ 8.69(d, J = 5.3Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.22(d, J = 5.5Hz, 2H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.56(d, J = 9.8Hz, 0.5H), 4.34-4.51(m, 2H), 4.28(br. s., 1H), 3.83(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 3.68-3.79(m, 2H), 3.58(t, J = 11.0Hz, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.14-3.28(m, 2H), 3.03-3.14(m, 1H), 2.65-2.83(m, 1H), 2.52-2.65(m, 1H), 1.39(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.29(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.18(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 408.1 (M+H)⁺.

[0302] (R)-6-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 214).

[0303] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.11-7.20(m, 2H), 6.92-7.01(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.56(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.37(d, J = 12.5Hz, 1H), 4.29(d, J = 13.1Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.81(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.75(br. s., 2H), 3.53-3.64(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.31(t, J = 13.2Hz, 1H), 3.11-3.20(m, 2H), 2.66-2.82(m, 1H), 2.52-2.64(m, 1H), 1.41(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.31(d, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.14(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 437.3 (M+H)⁺.

[0304] (R)-5-(4-氯苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 215).

[0305] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.38-7.43(m, 2H), 7.14-7.20(m, 2H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.55(d, J = 12.5Hz, 0.5H), 4.40(d, J = 12.8Hz, 1H), 4.21-4.36(m, 2H), 3.82(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.69-3.78(m, 2H), 3.53-3.63(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.27-3.37(m, 1H), 3.11-3.23(m, 1H), 3.02-3.11(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.40(d,

$J = 6.5\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.30(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.14(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 441.1 ($M+H$)⁺.

[0306] 5-(4-乙基苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 216).

[0307] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.60(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.15(d, $J = 8.0\text{Hz}, 2\text{H}), 4.93(\text{br. s.}, 0.5\text{H}), 4.56(\text{d}, J = 12.5\text{Hz}, 0.5\text{H}), 4.38(\text{d}, J = 12.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.30(\text{d}, J = 12.3\text{Hz}, 2\text{H}), 3.81(\text{d}, J = 13.3\text{Hz}, 0.5\text{H}), 3.75(\text{br. s.}, 2\text{H}), 3.51-3.64(\text{m}, 0.5\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 3.31(\text{t}, J = 13.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.12-3.22(\text{m}, 2\text{H}), 3.10(\text{d}, J = 14.3\text{Hz}, 0.5\text{H}), 2.77(\text{br. s.}, 0.5\text{H}), 2.71(\text{q}, J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}), 2.61(\text{br. s.}, 1\text{H}), 1.41(\text{d}, J = 6.0\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.32(\text{br. s.}, 1.5\text{H}), 1.29(\text{t}, J = 7.5\text{Hz}, 3\text{H}), 1.15(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 435.3 ($M+H$)⁺.

[0308] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(萘-1-基)烟碱甲腈(化合物 217).

[0309] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.92(t, $J = 7.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.63(\text{s}, 1\text{H}), 7.49-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.39-7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.27-7.34(\text{m}, 1\text{H}), 4.96(\text{br. s.}, 0.5\text{H}), 4.59(\text{d}, J = 12.5\text{Hz}, 0.5\text{H}), 4.45(\text{d}, J = 13.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.32-4.41(\text{m}, 1\text{H}), 4.30(\text{br. s.}, 1\text{H}), 3.85(\text{d}, J = 13.6\text{Hz}, 0.5\text{H}), 3.70-3.81(\text{m}, 2\text{H}), 3.55-3.67(\text{m}, 0.5\text{H}), 3.39(\text{s}, 3\text{H}), 3.07-3.27(\text{m}, 2\text{H}), 2.67-2.76(\text{m}, 2\text{H}), 2.53-2.66(\text{m}, 1\text{H}), 1.45(\text{d}, J = 5.5\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.36(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.06(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 457.3 ($M+H$)⁺.

[0310] (R)-5-(3-氯苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 218).

[0311] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.56-7.61(m, 1H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.55(d, $J = 11.8\text{Hz}, 0.5\text{H}), 4.42(\text{d}, J = 12.5\text{Hz}, 1\text{H}), 4.29-4.37(\text{m}, 1\text{H}), 4.26(\text{br. s.}, 1\text{H}), 3.82(\text{d}, J = 13.6\text{Hz}, 0.5\text{H}), 3.68-3.78(\text{m}, 2\text{H}), 3.53-3.65(\text{m}, 0.5\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 3.28-3.37(\text{m}, 1\text{H}), 3.12-3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.04-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 2.65-2.80(\text{m}, 1\text{H}), 2.50-2.64(\text{m}, 1\text{H}), 1.40(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.30(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.15(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 441.2 ($M+H$)⁺.

[0312] (R)-5-(3,4-二甲基苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 220).

[0313] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.18(d, $J = 7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.00(\text{s}, 1\text{H}), 6.97(\text{dd}, J = 7.7, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.93(\text{br. s.}, 0.5\text{H}), 4.55(\text{d}, J = 13.1\text{Hz}, 0.5\text{H}), 4.32-4.42(\text{m}, 1\text{H}), 4.29(\text{d}, J = 12.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.78-3.85(\text{m}, 0.5\text{H}), 3.71-3.77(\text{m}, 2\text{H}), 3.53-3.64(\text{m}, 0.5\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 3.24-3.35(\text{m}, 1\text{H}), 3.17(\text{dt}, J = 13.3, 6.7\text{Hz}, 2\text{H}), 3.01-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 2.65-2.80(\text{m}, 1\text{H}), 2.53-2.63(\text{m}, 1\text{H}), 2.31(\text{d}, J = 3.0\text{Hz}, 6\text{H}), 1.40(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.31(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.14(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 435.4 ($M+H$)⁺.

[0314] (R)-5-(3-氟-4-甲基苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 221).

[0315] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.23(t, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 6.90-6.95(\text{m}, 1\text{H}), 6.89(\text{dd}, J = 5.8, 1.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.93(\text{br. s.}, 0.5\text{H}), 4.55(\text{d}, J = 12.8\text{Hz}, 0.5\text{H}), 4.21-4.45(\text{m}, 3\text{H}), 3.81(\text{d}, J = 13.3\text{Hz}, 0.5\text{H}), 3.70-3.77(\text{m}, 2\text{H}), 3.52-3.63(\text{m}, 0.5\text{H}),$

3.38 (s, 3H), 3.26-3.37 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.5Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 439.4 (M+H)⁺.

[0316] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈 (化合物 222).

[0317] ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.56-7.61 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.5Hz, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.82 (d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 407.4 (M+H)⁺.

[0318] (R)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (化合物 223).

[0319] ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.61 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 1.9Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.88-4.96 (m, 0.5H), 4.55 (d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.18-4.46 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.78-3.86 (m, 0.5H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.52-3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 1.33 (s, 1.5H), 1.28 (s, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 467.3 (M+H)⁺.

[0320] (R)-5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (化合物 224).

[0321] ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.57 (s, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.5Hz, 0.5H), 4.20-4.43 (m, 3H), 3.81 (d, J = 12.8Hz, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.53-3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 451.3 (M+H)⁺.

[0322] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)烟碱甲腈 (化合物 230).

[0323] ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.3Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8Hz, 0.5H), 4.27-4.46 (m, 3H), 3.78-3.88 (m, 0.5H), 3.75 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.50-3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 2.65-2.81 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 491.3 (M+H)⁺.

[0324] (R)-5-(3-氟苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈 (化合物 231).

[0325] ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.39 (td, J = 8.0, 6.1Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 9.4, 2.1Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8Hz, 0.5H), 4.26-4.45 (m, 3H), 3.82 (d, J = 13.1Hz, 0.5H), 3.75 (t, J = 6.1Hz, 2H),

3.51-3.64(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.27-3.35(m, 1H), 3.16-3.23(m, 1H), 3.09-3.14(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.60(t, J = 5.9Hz, 1H), 1.40(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.30(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.15(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 443.3(M+H)⁺.

[0326] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)烟碱甲腈(化合物232).

[0327] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.27(s, 4H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.49-4.61(m, 0.5H), 4.26-4.47(m, 3H), 3.82(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.72-3.77(m, 2H), 3.51-3.65(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.28-3.36(m, 1H), 3.13-3.23(m, 1H), 3.08(dt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.60(t, J = 5.9Hz, 1H), 1.40(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.30(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.16(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 491.3(M+H)⁺.

[0328] (R)-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物233).

[0329] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.27(s, 4H), 4.93(br. s., 0.5H), 4.49-4.61(m, 0.5H), 4.26-4.47(m, 3H), 3.82(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.72-3.77(m, 2H), 3.51-3.65(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.28-3.36(m, 1H), 3.13-3.23(m, 1H), 3.08(dt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.60(t, J = 5.9Hz, 1H), 1.40(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.30(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.16(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 465.3(M+H)⁺.

[0330] (R)-6-异丙基-5-(异喹啉-4-基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物234).

[0331] ¹H NMR(氯仿-d) δ 9.33(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.06-8.16(m, 1H), 7.64-7.69(m, 2H), 7.45-7.50(m, 2H), 4.96(br. s., 0.5H), 4.58(br. s., 0.5H), 4.31-4.54(m, 3H), 3.86(d, J = 12.5Hz, 0.5H), 3.76(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.56-3.67(m, 0.5H), 3.42(d, J = 3.8Hz, 1H), 3.36-3.40(m, 3H), 3.08-3.33(m, 1H), 2.65-2.78(m, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 1.44(d, J = 4.5Hz, 1.5H), 1.35(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.05-1.11(m, 6H). LC-MS :m/z 458.2(M+H)⁺.

[0332] (R)-6-环丙基-5-(4-氟苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物219).

[0333] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.57(s, 1H), 7.31-7.39(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 4.07-4.33(m, 3H), 3.77-3.84(m, 0.5H), 3.71-3.76(m, 2H), 3.48-3.60(m, 0.5H), 3.36-3.41(m, 3H), 3.25(t, J = 10.4Hz, 1H), 3.06-3.18(m, 1H), 2.63-2.79(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.95-2.07(m, 1H), 1.38(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.12-1.18(m, 2H), 0.91-0.97(m, 2H). LC-MS :m/z 423.3(M+H)⁺.

[0334] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基))-3-甲基哌嗪-1-基)-5-m-甲苯基烟碱甲腈(化合物225).

[0335] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.14-7.22(m, 3H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.52(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 3.80-4.36(m, 3H), 3.80(br. s., 0.5H), 3.74(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.50-3.61(m, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.19-3.29(m, 1H), 3.07-3.17(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.03-2.13(m, 1H), 1.39(d, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.29(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.11-1.17(m, 2H), 0.89-0.97(m, 2H). LC-MS :m/z

419.3(M+H)⁺.

[0336] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)烟碱甲腈(化合物226).

[0337] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.71(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.52(d, J = 8.0Hz, 2H), 4.82-4.95(m, 0.5H), 4.53(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.17-4.39(m, 3H), 3.80(d, J = 13.6Hz, 0.5H), 3.74(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.49-3.62(m, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.24-3.33(m, 1H), 3.03-3.15(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 1.38(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 3.5Hz, 1.5H), 1.14-1.20(m, 2H), 0.93-0.99(m, 2H). LC-MS :m/z 473.3(M+H)⁺.

[0338] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)烟碱甲腈(化合物227).

[0339] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.41-7.44(m, 1H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, J = 11.5Hz, 0.5H), 4.12-4.34(m, 3H), 3.81(br. s., 0.5H), 3.74(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.55(t, J = 11.4Hz, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.26(br. s., 1H), 3.11(br. s., 1H), 2.63-2.78(m, 1H), 2.58(d, J = 5.8Hz, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 1.38(d, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.13-1.18(m, 2H), 0.93-0.99(m, 2H). LC-MS :m/z 489.2(M+H)⁺.

[0340] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-烟碱甲腈(化合物228).

[0341] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.60(s, 1H), 7.48(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.33(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.27(br. s., 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.17-4.36(m, 3H), 3.77-3.86(m, 0.5H), 3.74(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.51-3.62(m, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.28(t, J = 8.9Hz, 1H), 3.12(d, J = 10.8Hz, 1H), 2.64-2.80(m, 1H), 2.52-2.63(m, 1H), 1.96-2.04(m, 1H), 1.35-1.42(m, 1.5H), 1.28(d, J = 5.5Hz, 1.5H), 1.14-1.20(m, 2H), 0.93-1.01(m, 2H). LC-MS :m/z 489.2(M+H)⁺.

[0342] (R)-6-环丙基-5-(3-氟苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物229).

[0343] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.41(td, J = 7.8, 6.1Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 7.04-7.13(m, 2H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.52(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.12-4.34(m, 3H), 3.77-3.85(m, 0.5H), 3.74(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.48-3.61(m, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.26(t, J = 9.4Hz, 1H), 3.06-3.16(m, 1H), 2.64-2.79(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.99-2.08(m, 1H), 1.38(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.12-1.19(m, 2H), 0.93-0.99(m, 2H). LC-MS :m/z 423.3(M+H)⁺.

[0344] (R)-6-环丙基-5-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物235).

[0345] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.57(s, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.06(s, 1H), 7.01-7.05(m, 1H), 4.89(br. s., 0.5H), 4.52(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.11-4.33(m, 3H), 3.80(b r. s., 0.5H), 3.74(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.49-3.60(m, 0.5H), 3.36-3.41(m, 3H), 3.25(t, J = 9.8Hz, 1H), 3.03-3.15(m, 1H), 2.63-2.79(m, 1H), 2.51-2.61(m, 1H), 2.32(d, J = 1.5Hz,

3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1.5H), 1.26-1.30 (m, 1.5H), 1.12-1.17 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 2H). LC-MS :m/z 437.3 (M+H)⁺.

[0346] (R)-6-环丙基-5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 236).

[0347] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, $J = 13.1\text{Hz}$, 0.5H), 4.18-4.26 (m, $J = 12.7\text{Hz}$, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 0.5H), 3.74 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J = 11.0\text{Hz}$, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.63-2.79 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1.5H), 1.29 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1.5H), 1.11-1.18 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H). LC-MS :m/z 435.3 (M+H)⁺.

[0348] (R)-6-环丙基-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 237).

[0349] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.60 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 0.5H), 4.16-4.30 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 0.5H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.55 (br. s., 0.5H), 3.37 (s, 1H), 3.24 (br. s., 1H), 3.03-3.09 (m., 1H), 2.66-2.79 (m, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.08-2.15 (m, 1.5H), 1.38 (br. s., 1.5H), 1.13-1.17 (m, 2H), 0.93 (dd, $J = 8.0, 3.3\text{Hz}$, 2H). LC-MS :m/z 465.1 (M+H)⁺.

[0350] (R)-6-环丙基-5-(异喹啉-4-基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 242).

[0351] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.47 (dd, $J = 5.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 0.5H), 3.98-4.27 (m, 3H), 3.75 (q, $J = 6.0\text{Hz}$, 2.5H), 3.53-3.63 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.11-3.25 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.32 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1.5H), 1.06-1.08 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H). LC-MS :m/z 456.2 (M+H)⁺.

[0352] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(噻吩-3-基)烟碱甲腈(化合物 246).

[0353] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J = 3.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 5.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 0.5H), 4.14-4.32 (m, 2.5H), 3.67-3.84 (m, 2.5H), 3.55 (br. s., 0.5H), 3.18-3.34 (m, 1H), 2.96-3.18 (m, 1.5H), 2.50-2.71 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.34-1.41 (m, 1.5H), 1.24-1.30 (m, 1.5H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.92-1.02 (m, 2H). LC-MS :m/z 411.3 (M+H)⁺.

[0354] (R)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 247).

[0355] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.82-7.87 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.5H), 4.24-4.39 (m, 3H), 3.70-3.80 (m, 2.5H), 3.35-3.41 (m, 3H), 3.29 (t, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.03-3.20 (m, 1.5H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1.5H), 1.23-1.29 (m, 1.5H), 1.15-1.21 (m, 2H), 0.95-1.06 (m, 2H). LC-MS :m/z

461.3 (M+H)⁺.

[0356] (R)-5-(3-氯-4-氟苯基)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 248).

[0357] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.45(dd, J = 6.9, 1.9Hz, 1H), 7.22-7.28(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.54(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.16-4.37(m, 3H), 3.70-3.81(m, 2.5H), 3.50-3.64(m, 0.5H), 3.37-3.42(m, 3H), 3.28(t, J = 10.2Hz, 1H), 3.12(d, J = 11.0Hz, 1H), 2.65-2.87(m, 1H), 2.55-2.65(m, 1H), 1.94-2.05(m, 1H), 1.39(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 4.0Hz, 1.5H), 1.14-1.21(m, 2H), 0.94-1.03(m, 2H). LC-MS :m/z 457.3 (M+H)⁺.

[0358] (R)-6-环丙基-5-(2-氟苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 249). ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.62(s, 1H), 7.37-7.45(m, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.19(t, J = 9.0Hz, 1H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.54(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.19-4.37(m, 3H), 3.78-3.86(m, 0.5H), 3.70-3.78(m, 2H), 3.51-3.61(m, 0.5H), 3.39(s, 3H), 3.27(t, J = 12.5Hz, 1H), 3.02-3.16(m, 1H), 2.65-2.82(m, 1H), 2.54-2.64(m, 1H), 1.83-1.90(m, 1H), 1.41(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.30(d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.12-1.19(m, 2H), 0.92-0.98(m, 2H). LC-MS :m/z 423.3 (M+H)⁺.

[0359] (R)-6-环丙基-5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 250).

[0360] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.26-7.35(m, 1H), 6.91-7.04(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.54(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.18-4.37(m, 3H), 3.78-3.85(m, 0.5H), 3.71-3.78(m, 2H), 3.51-3.62(m, 0.5H), 3.39(s, 3H), 3.23-3.33(m, 1H), 3.14(d, J = 10.5Hz, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.53-2.63(m, 1H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.40(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.30(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.11-1.19(m, 2H), 0.96(dd, J = 7.8, 3.0Hz, 2H). LC-MS :m/z 441.3 (M+H)⁺.

[0361] (R)-2-环丙基-6'-甲氧基-6-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-3,3'-二吡啶-5-腈(化合物 252).

[0362] ¹H NMR(氯仿-d) δ 8.18(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.60(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 6.83(d, J = 8.5Hz, 1H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.52(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.15-4.36(m, 3H), 3.96-4.02(m, 3H), 3.76-3.86(m, 0.5H), 3.74(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.53-3.61(m, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.21-3.31(m, 1H), 3.12(d, J = 11.3Hz, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.93-2.04(m, 1H), 1.38(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.28(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.12-1.19(m, 2H), 0.92-1.00(m, 2H). LC-MS :m/z 436.2 (M+H)⁺.

[0363] (R)-6-环丙基-5-(1H-吡啶-5-基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 253).

[0364] ¹H NMR(氯仿-d) δ 8.28(br. s., 1H), 7.66(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.46(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.29(t, J = 2.8Hz, 1H), 7.20(dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 6.60(t, J = 2.1Hz, 1H), 4.91(br. s., 0.5H), 4.54(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.12-4.33(m, 3H), 3.81(br. s., 0.5H), 3.75(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.51-3.63(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.22(d, J = 14.1Hz, 1H), 3.01-3.17(m, 1H), 2.66-2.81(m, 1H), 2.62(t, J = 5.8Hz, 1H), 2.11-2.21(m, 1H), 1.41(d, J = 5.5Hz, 1.5H), 1.31(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.11-1.17(m, 2H), 0.87-0.94(m, 2H). LC-MS :m/

z 444.3(M+H)⁺.

[0365] (R)-6-环丙基-5-(4-氟苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(化合物241).

[0366] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.17(s, 2H), 7.16(d, J = 1.8Hz, 2H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.03-4.22(m, 3H), 3.79(br. s., 0.5H), 3.74(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.52-3.63(m, 0.5H), 3.38(s, 3H), 3.16-3.25(m, 1H), 2.92-3.08(m, 1H), 2.64-2.79(m, 1H), 2.51-2.63(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.56-1.63(m, 1H), 1.41(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.31(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.03-1.09(m, 2H), 0.79-0.84(m, 2H). LC-MS :m/z 437.2(M+H)⁺.

[0367] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基-5-m-甲基烟碱甲腈(化合物243).

[0368] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.36(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.22(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.97-7.04(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.55(d, J = 12.3Hz, 0.5H), 4.24(br. s., 0.5H), 4.03-4.19(m, 2H), 3.76(s, 0.5H), 3.75(s, 2H), 3.55-3.64(m, 0.5H), 3.40(s, 3H), 3.11-3.26(m, 1H), 2.93-3.08(m, 1H), 2.68-2.80(m, 1H), 2.61(d, J = 11.0Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.62-1.71(m, 1H), 1.43(d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.34(d, J = 6.0Hz, 1.5H), 1.01-1.11(m, 2H), 0.80-0.85(m, 2H). LC-MS :m/z 433.3(M+H)⁺.

[0369] (R)-6-环丙基-5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(化合物251).

[0370] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.37(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.93(dd, J = 8.3, 2.5Hz, 1H), 6.78(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, J = 12.8Hz, 0.5H), 3.96-4.21(m, 3H), 3.83(s, 3H), 3.71-3.77(m, 2H), 3.52-3.63(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.09-3.25(m, 1H), 2.89-3.04(m, 1H), 2.63-2.79(m, 1H), 2.59(br. s., 1H), 2.16-2.29(m, 3H), 1.63-1.72(m, 1H), 1.41(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.29-1.33(m, 1.5H), 1.06(d, J = 7.3Hz, 2H), 0.78-0.84(m, 2H). LC-MS :m/z 449.3(M+H)⁺.

[0371] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)-苯基)烟碱甲腈(化合物255).

[0372] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.31-7.36(m, J = 8.0Hz, 2H), 7.23-7.28(m, J = 8.3Hz, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.55(d, J = 13.8Hz, 0.5H), 4.01-4.22(m, 2.5H), 3.69-3.85(m, 2.5H), 3.53-3.67(m, 0.5H), 3.36-3.43(m, 3H), 3.12-3.28(m, 1.5H), 2.94-3.12(m, 1H), 2.66-2.83(m, 1H), 2.61(br. s., 1H), 2.16-2.22(m, 3H), 1.54-1.65(m, 1H), 1.39-1.46(m, 1.5H), 1.32(d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.03-1.12(m, 2H), 0.80-0.89(m, 2H). LC-MS :m/z 503.3(M+H)⁺.

[0373] 6-环丙基-5-(2,4-二氟苯基)-2-((R)-4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基-烟碱甲腈(化合物256).

[0374] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.16-7.25(m, 1H), 6.93-7.07(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.55(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.03-4.30(m, 2.5H), 3.71-3.86(m, 2.5H), 3.51-3.67(m, 0.5H), 3.40(s, 3H), 3.12-3.30(m, 1.5H), 2.95-3.11(m, 1H), 2.73(td, J = 15.3, 7.3Hz, 1H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.18-2.25(m, 3H), 1.53-1.61(m, 1H), 1.39-1.47(m, 1.5H), 1.32(t, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.03-1.17(m, 2H), 0.82-0.93(m, 2H). LC-MS :m/z 455.4(M+H)⁺.

[0375] (R)-6-环丙基-5-(3-氟苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(化合物 257).

[0376] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.41-7.51(m, 1H), 7.12(td, $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.55(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.5H), 4.04-4.22(m, 2.5H), 3.72-3.84(m, 2.5H), 3.53-3.67(m, 0.5H), 3.40(s, 3H), 3.12-3.29(m, 1.5H), 2.93-3.11(m, 1H), 2.66-2.83(m, 1H), 2.61(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.16-2.25(m, 3H), 1.57-1.64(m, 1H), 1.43(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.33(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1.5H), 1.08(t, $J = 4.6\text{Hz}$, 2H), 0.80-0.91(m, 2H). LC-MS :m/z 437.4(M+H) $^+$.

[0377] (R)-6-环丙基-5-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(化合物 258).

[0378] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.23-7.33(m, 2H), 6.89(s, 1H), 6.87(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.91(br. s., 0.5H), 4.54(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 0.5H), 4.23(br. s., 1H), 4.01-4.21(m, 1.5H), 3.70-3.84(m, 2.5H), 3.50-3.66(m, 0.5H), 3.39(s, 3H), 3.10-3.28(m, 1.5H), 2.92-3.09(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.53-2.64(m, 1H), 2.32-2.39(m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.39-1.47(m, 1.5H), 1.30-1.35(m, 1.5H), 1.07(t, $J = 4.6\text{Hz}$, 2H), 0.83(dt, $J = 7.5, 3.5\text{Hz}$, 2H). LC-MS :m/z 451.4(M+H) $^+$.

[0379] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基-5-(萘-2-基)烟碱甲腈(化合物 259).

[0380] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ 7.96(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.95(m, 1H), 7.88(dd, $J = 6.1, 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.71(s, 1H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.34(dd, $J = 8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.57(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 0.5H), 4.05-4.32(m, 3H), 3.83(br. s., 0.5H), 3.77(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.67(m, 0.5H), 3.41(s, 3H), 3.17-3.29(m, 1H), 2.96-3.12(m, 1H), 2.67-2.83(m, 1H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.23(s, 3H), 1.63-1.71(m, 1H), 1.45(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1.5H), 1.35(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.05-1.14(m, 2H), 0.77-0.83(m, 2H). LC-MS :m/z 469.4(M+H) $^+$.

[0381] (R)-2-环丙基-6-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基-3,4'-二吡啶-5-腈(化合物 260).

[0382] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ 8.87(br. s., 2H), 7.86(br. s., 2H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.71(s, 0.5H), 4.31-4.35(s, 3H), 3.82(br. s., 0.5H), 3.71-3.79(m, 2H), 3.58(br. s., 0.5H), 3.40(s, 3H), 3.21(br. s., 1H), 3.14(br. s., 1H), 2.68(br. s., 1H), 2.61(br. s., 1H), 2.04(br. s., 1H), 1.45(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1.5H), 1.35(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.05-1.14(m, 2H), 0.77-0.83(m, 2H). LC-MS :m/z 420.5(M+H) $^+$.

[0383] (R)-5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(化合物 261).

[0384] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ 6.91(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.62-6.71(m, 2H), 6.03-6.10(m, 2H), 4.92(br. s., 0.5H), 4.55(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 0.5H), 4.03-4.24(m, 3H), 3.80(br. s., 0.5H), 3.76(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.59(t, $J = 11.7\text{Hz}$, 0.5H), 3.39(s, 3H), 3.18-3.25(m, 1H), 2.92-3.08(m, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.54-2.65(m, 1H), 2.22(s, 3H), 1.68-1.77(m, 1H), 1.42(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.33(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.06(t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 0.84(t, $J =$

6. 1Hz, 2H)

[0385] LC-MS :m/z 463. 3 (M+H)⁺.

[0386] (R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基-5-(噻吩-3-基)烟碱甲腈(化合物262).

[0387] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7. 47(dd, J = 5. 0, 3. 0Hz, 1H), 7. 17(dd, J = 2. 8, 1. 3Hz, 1H), 7. 00(dd, J = 5. 0, 1. 3Hz, 1H), 4. 91(br. s., 0. 5H), 4. 55(d, J = 10. 8Hz, 0. 5H), 3. 98-4. 27(m, 3H), 3. 75(q, J = 6. 0Hz, 2. 5H), 3. 53-3. 63(m, 0. 5H), 3. 40(s, 3H), 3. 11-3. 25(m, 1H), 2. 94-3. 06(m, 1H), 2. 69-2. 81(m, 1H), 2. 67(d, J = 7. 3Hz, 1H), 2. 25(s, 3H), 1. 71-1. 78(m, 1H), 1. 42(d, J = 6. 5Hz, 1. 5H), 1. 32(d, J = 6. 8Hz, 1. 5H), 1. 06-1. 08(m, 2H), 0. 83-0. 88(m, 2H). LC-MS :m/z 425. 3 (M+H)⁺.

[0388] 实施例5(R)-5-苄基-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物239)的制备。使在1mL的干燥THF中的来自实施例1的溴化物7(20mg, 0. 049mmol)和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(4mg, 0. 005mmol)的混合物在室温下在氮气气氛搅拌5min。然后通过转移针加入苄基溴化锌(2mL的在THF中的0. 5M溶液, 0. 098mmol)。然后将所得反应混合物回流4h, 之后挥发物减压蒸发。将黑色固体施加到快速硅胶柱的顶部, 其用CH₂Cl₂然后用8 : 1CH₂Cl₂-EtOAc洗脱, 以获得5. 1mg的化合物239的红色固体。MS(ES)M+H预测值421. 3, 测得值421. 2. ¹H NMR(氯仿-d) δ 7. 43(s, 1H), 7. 28-7. 36(m, 2H), 7. 19-7. 25(m, 1H), 7. 08(d, J = 7. 0Hz, 2H), 4. 90(br. s., 0. 5H), 4. 53(d, J = 13. 6Hz, 0. 5H), 4. 16-4. 36(m, 3H), 3. 91(s, 2H), 3. 79(br. s., 0. 5H), 3. 73(t, J = 6. 5Hz, 2H), 3. 51-3. 61(m, 0. 5H), 3. 37(s, 3H), 3. 22-3. 30(m, 1H), 3. 12-3. 21(m, 1H), 2. 63-2. 78(m, 1H), 2. 51-2. 61(m, 1H), 1. 38(d, J = 5. 8Hz, 1. 5H), 1. 28-1. 32(m, 1. 5H), 1. 12(d, J = 6. 5Hz, 6H).

[0389] 下面列出的式II的其他化合物(其中R^{1b}是烷基, -CH₂-芳基或-CH₂-杂芳基;并且R²是异丙基或环丙基)使用中间体7(路线1), 17(路线2)或28(路线3)中的任一种作为起始材料类似地制备。

[0390] (R)-5-苄基-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-甲基烟碱甲腈(化合物245).

[0391] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7. 29-7. 35(m, 2H), 7. 24(d, J = 7. 5Hz, 1H), 7. 09(d, J = 7. 3Hz, 2H), 4. 91(br. s., 0. 5H), 4. 54(d, J = 14. 1Hz, 0. 5H), 4. 22(br. s., 0. 5H), 4. 16(s, 2H), 4. 09(d, J = 15. 6Hz, 1. 5H), 3. 97-4. 05(m, 1H), 3. 69-3. 82(m, 2H), 3. 53-3. 63(m, 1H), 3. 36-3. 42(m, 3H), 3. 15(t, J = 13. 9Hz, 1H), 2. 90-3. 05(m, 1H), 2. 66-2. 81(m, 1H), 2. 54-2. 63(m, 1H), 2. 40(s, 3H), 2. 04(dd, J = 8. 0, 4. 8Hz, 1H), 1. 42(d, J = 6. 8Hz, 1. 5H), 1. 35(br. s., 1. 5H), 1. 07-1. 15(m, 2H), 0. 90-0. 92(m, 2H). LC-MS :m/z 433. 3 (M+H)⁺.

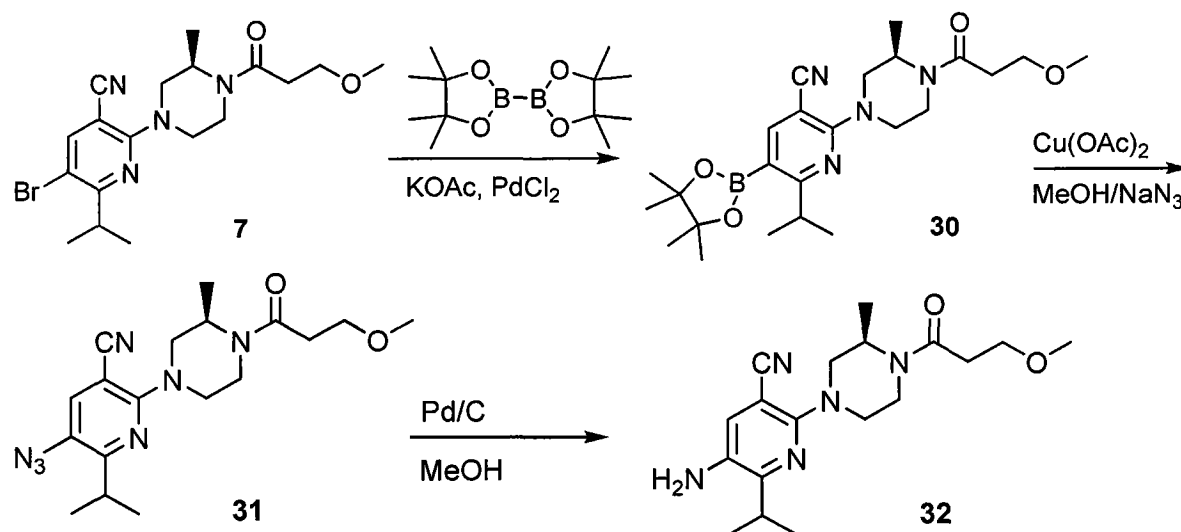
[0392] 实施例6(R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)烟碱甲腈(化合物238)的制备。通过下列方式制备(R)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)烟碱甲腈(化合物238):在橡胶垫片封端的5mL微波试管中混合溴化物7(30mg, 0. 074mmol), CuI(0. 7mg, 0. 004mmol), K₂CO₃(20mg, 0. 147mmol)和N1, N2-二甲基乙烷-1, 2-二胺(3. 25mg, 0. 035mmol)。将试管置于真空下, 并且重填氮气三次。将哌啶(19mg, 0. 22mmol)和DMSO(1mL)加入试管, 并且将橡胶垫片快速用微波试管帽代替。将

反应在油浴中在 120℃ 下加热过夜,之后使其冷却,用 EtOAc 稀释,通过 Celite 垫过滤。在旋转蒸发仪上除去 EtOAc。通过制备 TLC(DCM : MeOH/10 : 1) 分离获得 10mg 的量的化合物 238。MS(ES)M+H 预测值 417.3,测得值 417.5。¹H NMR(氯仿-d) δ 7.56(s,1H),4.91(br. s.,0.5H),4.53(d, J = 12.3Hz,0.5H),4.02-4.31(m,3H),3.67-3.83(m,3H),3.47-3.64(m,2H),3.34-3.41(m,3H),3.16-3.30(m,1H),2.93-3.13(m,4H),2.74-2.84(m,2H),2.61(s,3H),2.53(s,3H),1.39(d, J = 5.8Hz,1.5H),1.30-1.34(m,1.5H),1.17(d, J = 6.5Hz,6H)。

[0393] 实施例 7(R)-5-氨基-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈的制备,(R)-5-氨基-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈根据路线 4 制备。

[0394] 路线 4:

[0395]



[0396] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)烟碱甲腈(30). 向(R)-5-溴-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(7;747mg,1.8mmol)在DMF(8mL)的溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(563mg,2.2mmol)和KOAc(538mg,5.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5min,之后加入PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(45mg,0.03mmol)。在用氮气冲洗后,将反应混合物在85℃加热18小时。LC-MS分析指示起始材料仍存在,将温度升至120℃并且搅拌过夜。在冷却后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。然后将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。柱层析法(25%EtOAc/石油醚)得到334mg的30的白色固体。MS(ES)M+H预测值457.3,测得值457.4。¹H NMR(氯仿-d) δ 8.16(s,1H),4.90(br. s.,0.5H),4.52(d, J = 12.3Hz,0.5H),4.19-4.39(m,3H),3.76-3.85(m,0.5H),3.73(t, J = 6.4Hz,2H),3.50-3.61(m,0.5H),3.37(s,3H),3.25-3.35(m,1H),3.02-3.20(m,1H),2.63-2.80(m,1H),2.51-2.61(m,1H),1.45(d, J = 7.0Hz,1.5H),1.35(d, J = 6.3Hz,1.5H),1.34(s,12H),1.19-1.21(dd, J = 6.8,2.0Hz,3H),1.23-1.25(d, J = 6.8Hz,3H)。

[0397] (R)-5-叠氮基-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(31)。在搅拌的同时,向上述硼酸酯30(10mg,0.022mmol)和Cu(OAc)₂.H₂O(0.5mg,0.0025mmol)在MeOH(0.2mL)的溶液中缓慢加入NaN₃(2.4mg,0.037mmol)。在加入后,将反

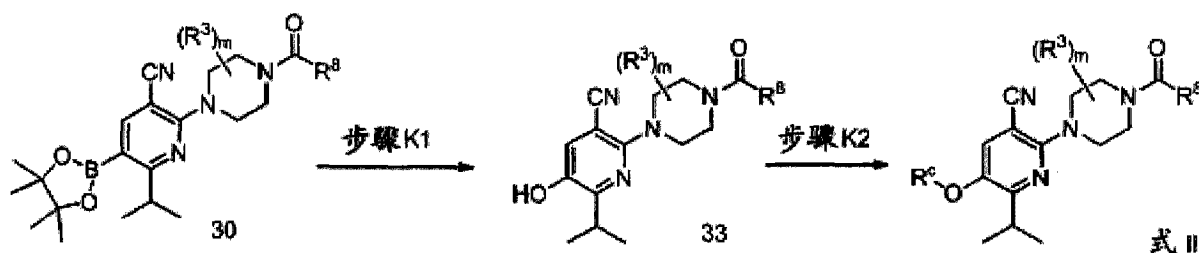
应混合物加热至 50℃ 并搅拌过夜。在冷却后用水稀释,将反应混合物用二氯甲烷萃取。然后将有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。柱层析法(25% 乙酸乙酯 / 石油醚)得到 3.7mg 的 31 的淡黄色固体。MS(ES)M+H 预测值 372.2,测得值 372.3。

[0398] (R)-5-氨基-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(32)。向上述叠氮化物 31(10mg,0.027mmol)在 1mL 的 MeOH 的溶液中加入 10% Pd/C(0.5mg)。将所得混合物用氢气清除,在氢气气氛中在室温下搅拌 1h。在 LC-MS 分析显示形成期望的产物后,将反应混合物过滤,滤液真空浓缩。柱层析法(25% EtOAc/石油醚)得到 9mg 的 32 的粉红色固体。MS(ES)M+H 预测值 346.2,测得值 346.1。 ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.25(s, 1H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.20(br. s., 1H), 3.95-4.07(m, 1H), 3.93(br. s., 1H), 3.75(br. s., 0.5H), 3.73(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.52-3.63(m, 0.5H), 3.37(s, 3H), 3.02-3.21(m, 2H), 2.88-3.02(m, 1H), 2.62-2.78(m, 1H), 2.59(t, J = 5.8Hz, 1H), 1.41(d, J = 5.8Hz, 1.5H), 1.31-1.32(m, 1.5H), 1.26(s, 6H)。

[0399] 实施例 8(R)-5-(苄基氧基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 254)的制备。根据下列通用路线 5 制备化合物 254:

[0400] 路线 5:

[0401]



[0402] 其中 R^c 是 $-\text{CH}_2-$ 芳基或 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基。

[0403] 步骤 K-1: (R)-5-羟基-6-异丙基-2-(3-异丙基-4-(3-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈。在室温下向来自实施例 7 的硼酸酯 30(30mg,0.066mmol)在 15mL 的 THF 的溶液中加入 aq. NaOH 溶液(2.86g,0.07mmol)。在搅拌 5min 后,加入 30% of H_2O_2 (2.43mg,0.07mmol)的溶液。使反应混合物在室温下另外搅拌 30min,之后使其调节至中性 pH 并真空浓缩。柱层析法(50% EtOAc/石油醚)得到 21mg 的 33。MS(ES)M+H 预测值 347.2,测得值 347.3。 ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 7.26(s, 1H), 4.82(br. s., 0.5H), 4.47(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.39(br. s., 0.5H), 3.95(d, J = 13.1Hz, 0.5H), 3.79-3.92(m, 2H), 3.55-3.74(m, 3H), 3.36(s, 3H), 3.10-3.23(m, 1H), 2.95-3.10(m, 1H), 2.81-2.93(m, 1H), 2.71-2.81(m, 1H), 2.59-2.69(m, 1H), 1.45(d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.36(br. s., 1.5H), 1.23(d, J = 6.8Hz, 6H)。

[0404] 步骤 K-2: (R)-5-(苄基氧基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物 254)。在 0℃ 向 (R)-5-羟基-6-异丙基-2-(3-异丙基-4-(3-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(33;15mg,0.043mmol)在 1mL 的 THF 的溶液中加入 60% NaH(2.1mg,0.052mmol)。在室温下搅拌 30min 后,然后加入苄基溴(8.9mg,0.052mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 30min,然后在室温搅拌过夜。在反应混合物浓缩后,粗产物的制备 TLC 分离(50% 乙酸乙酯 / 石油醚)得到 6.5mg 的化合物 254 的

淡黄色固体。MS(ES)M+H 预测值 437.3, 测得值 437.4. ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.33-7.43(m, 5H), 7.23(s, 1H), 5.02(s, 2H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 0.5H), 4.21(br. s., 0.5H), 4.02-4.09(m, 1H), 3.90-4.02(m, 1H), 3.65-3.85(m, 3H), 3.51-3.61(m, 0.5H), 3.42-3.51(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.09-3.23(m, 1H), 2.91-3.07(m, 1H), 2.63-2.78(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.40(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.31(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H).

[0405] 通过下列方式根据路线 5 类似地制备下面列出的式 II 的其他化合物其中 R^{1b} 是 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 芳基或 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 杂芳基; 并且 R^2 是异丙基或环丙基: 使用实施例 7 中阐述的类似的方法, 使用从中间体 7(路线 1), 17(路线 2) 或 28(路线 3) 中的任一者制备的可替换的硼酸酯来代替 (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 烟碱甲腈 30, 从而制备 30。

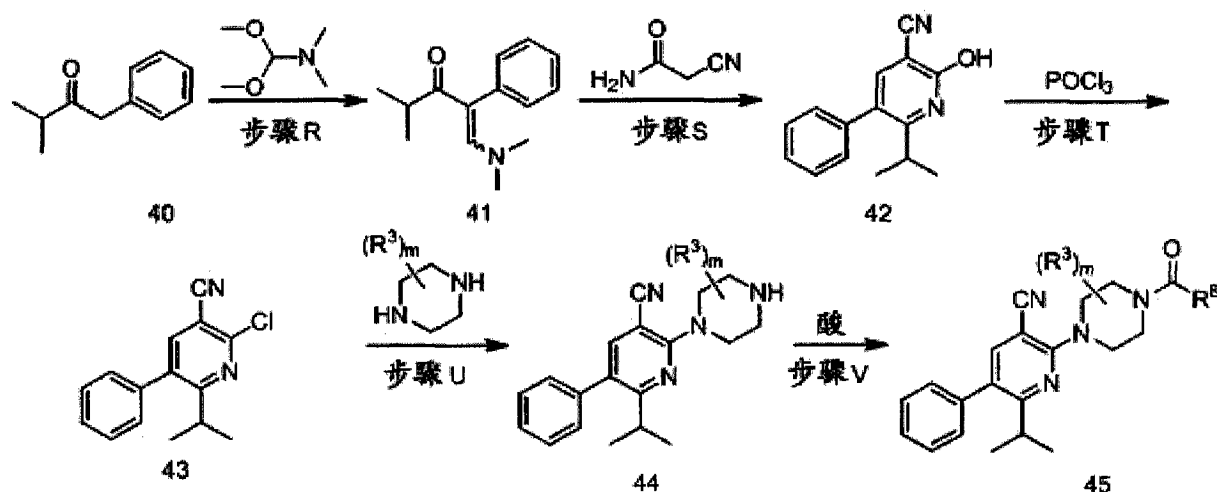
[0406] (R)-5-(苄基氧基)-6-环丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基) 烟碱甲腈 (化合物 254)。

[0407] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.33-7.43(m, 5H), 7.23(s, 1H), 5.02(s, 2H), 4.90(br. s., 0.5H), 4.53(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 0.5H), 4.21(br. s., 0.5H), 4.02-4.09(m, 1H), 3.90-4.02(m, 1H), 3.65-3.85(m, 3H), 3.51-3.61(m, 0.5H), 3.42-3.51(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.09-3.23(m, 1H), 2.91-3.07(m, 1H), 2.63-2.78(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.40(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.31(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS: m/z 437.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0408] 实施例 9 (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基) 哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈 (化合物 164) 的制备。根据下列通用路线 6 制备化合物 164 (45, 其中 m 是 1; R^3 是 3-甲基; 并且 R^8 是 2-甲基呋喃-3-基)

[0409] 路线 6:

[0410]



[0411] 步骤 R: 1-(二甲基氨基)-4-甲基-2-苯基戊-1-烯-3-酮 (41). 向 3-甲基-1-苯基丁-2-酮 (40; 3.38g, 20mmol) 在 40mL 的无水 DMF 的溶液中加入 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (5.958g, 50mmol)。将所得混合物在 100°C 搅拌过夜。在除去 DMF 和过量的乙缩醛后, 获得 4.3g 的 41 的粗产物, 并且在随后反应中使用而无需进一步纯化。MS(ES)M+H 预测值 218.2, 测得值 218.0。

[0412] 步骤 S: 2-羟基-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈 (42). 向含有 960mg 的氢化钠 (22mmol, 60% 分散在矿物油中) 的 20mL 的无水 DMF 溶液中滴加粗 1-(二甲基氨基)-4-甲基-2-苯基戊-1-烯-3-酮 (41; 4.3g, 20mmol DMF 溶液), 氰基乙酰胺 (1.72g, 20mmol) 和 2mL 的 MeOH 在 35mL 的 DMF 中的溶液。在加入完成后, 将所得混合物在 80℃ 搅拌过夜。在减压下除去 DMF 后, 将残渣重新溶解于二氯甲烷, 并用水和盐水进行洗涤。然后有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。快速柱层析法 (1 : 10 乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 3.84g 的 42 的白色固体。MS(ES)M+H 预测值 239.1, 测得值 239.0. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.03(s, 1H), 7.43-7.50(m, 2H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.29(s, 1H), 2.85-2.97(m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.20(s, 3H).

[0413] 步骤 T: 2-氯-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈 (43). 将 2-羟基-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈 (42; 2.3g, 10mmol), 5mL 的三氯氧磷和一滴 DMF 的混合物回流加热过夜, 直到 LC-MS 指示完全转化成产物。在减压下蒸发过量的三氯氧磷后, 将残渣重新溶解于二氯甲烷, 并且使用 satd. aq. NaHCO_3 仔细中和, 随后用 1N HCl 和盐水洗涤。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。快速柱层析法 (1 : 5 乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 2.4g 的 43 的淡黄色固体。MS(ES)M+H 预测值 257.1, 测得值 257.0. ^1H NMR(氯仿- d) δ 7.76-7.82(m, 1H), 7.43-7.54(m, 3H), 7.28(br. s., 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 3.20(spt, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.22(s, 3H), 1.20(s, 3H).

[0414] 步骤 U: (R)-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈 (44). 使混悬在 2mL 的乙腈中的上述氯化物 43 (192.5mg, 0.75mmol), (R)-2-甲基哌嗪 (187.8mg, 1.875mmol) 和三乙胺 (0.261mL, 1.875mmol) 的混合物在 175℃ 经历微波反应 45min。在反应混合物真空浓缩后, 将残渣通过快速柱层析法纯化, 以得到 184mg 的 44 的淡黄色油状物。MS(ES)M+H 预测值 321.2, 测得值 321.1. ^1H NMR(氯仿- d) δ 7.56-7.66(m, 1H), 7.34-7.51(m, 3H), 7.19-7.28(m, 2H), 4.31-4.59(m, 2H), 3.11-3.27(m, 3H), 3.01-3.11(m, 2H), 2.84(dd, $J = 12.8, 10.3\text{Hz}$, 1H), 1.22(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.15(dd, $J = 6.7, 1.1\text{Hz}$, 6H).

[0415] 步骤 V: (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈 (化合物 164). 在 5-mL 的棕色玻璃瓶中加入 (R)-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-烟碱甲腈 (50mg, 0.156mmol), 2-甲基呋喃-3-羧酸 (39mg, 0.312mmol), EDCI (60mg, 0.312mmol), HOBt (42mg, 0.312mmol), 三乙胺 (40mg, 0.312mmol) 和 2mL 的二氯甲烷。将所得反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用 1N HCl 水溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用 satd. NaHCO_3 和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过制备 TLC(EtOAc : 石油醚 / 100 : 20) 纯化以得到 28mg 的标题化合物的白色固体。MS(ES)M+H 预测值 429.2, 测得值 429.1. ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 7.59-7.67(m, 1H), 7.37-7.50(m, 3H), 7.31(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 6.39(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.70(br. s., 1H), 4.29-4.50(m, 2H), 4.23(br. s., 1H), 3.49(br. s., 1H), 3.33(dd, $J = 12.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.08-3.23(m, 2H), 2.40-2.47(m, 3H), 1.43(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16(dd, $J = 6.8, 2.8\text{Hz}$, 6H).

[0416] 下面列出的式 II 的其他化合物 (其中 R^{1a} 是氢; R^{1b} 是任选地取代的苯基) 根据路线 6 通过代替下列中的一种或多种而类似地制备: (1) 使用可替换的苯基酮代替甲

基-1-苯基丁-2-酮(40)作为起始材料;(2)在步骤U中使用可替换的哌嗪代替(R)-2-甲基哌嗪;和(3)在步骤V中使用可替换的酸来代替2-甲基呋喃-3-羧酸。

[0417] 2-(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物109)。

[0418] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.65(s, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.38-7.49(m, 3H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.10(d, J = 3.3Hz, 1H), 6.54(dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.03(br. s., 4H), 3.89(dd, J = 6.4, 3.6Hz, 4H), 3.17(dt, J = 13.4, 6.7Hz, 1H), 1.18(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 401.1(M+H)⁺.

[0419] 2-(4-呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物119)。

[0420] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.62-7.69(m, 1H), 7.54(d, J = 0.8Hz, 1H), 7.40-7.47(m, 3H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.08(d, J = 3.5Hz, 1H), 6.53(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.93(br. s., 1H), 4.54(d, J = 12.8Hz, 1H), 4.45(d, J = 12.3Hz, 1H), 4.37(d, J = 13.3Hz, 1H), 3.58(br. s., 1H), 3.44(dd, J = 13.3, 3.8Hz, 1H), 3.27(td, J = 12.4, 3.4Hz, 1H), 3.16(dt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 1.50(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.17(dd, J = 6.7, 1.9Hz, 6H). LC-MS :m/z 414.9(M+H)⁺.

[0421] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物120)。

[0422] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.40-7.51(m, 4H), 7.24-7.28(m, 2H), 6.61(d, J = 1.3Hz, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.33-4.52(m, 3H), 3.51(s, 1H), 3.35(dd, J = 13.2, 3.1Hz, 1H), 3.12-3.22(m, 2H), 1.47(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.17(dd, J = 6.5, 2.0Hz, 6H). LC-MS :m/z 414.9(M+H)⁺.

[0423] 2-(4-(呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物124)。

[0424] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.76-7.81(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.36-7.51(m, 4H), 7.23-7.28(m, 2H), 6.62(dd, J = 1.9, 0.9Hz, 1H), 3.91(br. s., 4H), 3.84(br. s., 4H), 3.17(dt, J = 13.4, 6.6Hz, 1H), 1.17(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 401.1(M+H)⁺.

[0425] 2-(4-(1H-吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物125)。

[0426] ^1H NMR(氯仿-d) δ 8.97(b r. s., 1H), 7.74-7.81(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.53(br. s., 1H), 7.38-7.50(m, 4H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.24-7.28(m, 3H), 3.94(br. s., 4H), 3.85(br. s., 4H), 3.16(dt, J = 13.2, 6.6Hz, 1H), 1.17(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 450.2(M+H)⁺.

[0427] 6-异丙基-5-苯基-2-(4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物126)。

[0428] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.62(s, 1H), 7.41-7.47(m, 3H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.34-7.36(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.25(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 3.84-3.89(m, 2H), 3.83(s, 2H), 3.73-3.78(m, 2H), 3.64-3.68(m, 2H), 3.58-3.63(m, 2H), 3.15(dt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 1.15(d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 425.1(M+H)⁺.

[0429] 6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈(化合物139)。

[0430] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.61(s, 1H), 7.37-7.51(m, 4H), 7.33-7.37(m, 2H),

7.29-7.33(m, 2H), 7.22-7.27(m, 2H), 4.62(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 0.5H), 4.42(d, $J = 12.5\text{Hz}$, 0.5H), 4.19-4.35(m, 2H), 3.81(br. s., 1H), 3.76(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 0.5H), 3.49(t, $J = 12.0\text{Hz}$, 0.5H), 2.91-3.29(m, 3H), 1.31(br. s., 3H), 1.15(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 439.2(M+H)⁺.

[0431] 2-((3S,5R)-3,5-二甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物140).

[0432] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.61-7.64(m, 1H), 7.41-7.48(m, 3H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.34-7.36(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.27(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 4.90(br. s., 1H), 4.46(br. s., 2H), 4.20(br. s., 1H), 3.82(s, 2H), 3.12-3.22(m, 2H), 3.11(br. s., 1H), 1.43(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.16(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 453.1(M+H)⁺.

[0433] 2-((3S,5R)-4-(呋喃-3-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物141).

[0434] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.77(dd, $J = 1.5, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.65(s, 1H), 7.47-7.49(m, 1H), 7.45-7.47(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.40-7.43(m, 1H), 7.24-7.28(m, 2H), 6.65(dd, $J = 1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.71(br. s., 2H), 4.47(s, 1H), 4.50(s, 1H), 3.27(dd, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$, 2H), 3.18(dt, $J = 13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.55(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.18(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 429.2(M+H)⁺.

[0435] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈(化合物143).

[0436] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.61(s, 1H), 7.39-7.47(m, 3H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.22-7.28(m, 3H), 4.98(br. s., 0.5H), 4.62(d, $J = 13.8\text{Hz}$, 0.5H), 4.42(d, $J = 12.0\text{Hz}$, 0.5H), 4.15-4.35(m, 2H), 3.81(br. s., 2H), 3.72-3.79(m, 0.5H), 3.49(t, $J = 11.3\text{Hz}$, 0.5H), 3.29(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 0.5H), 3.04-3.21(m, 2.5H), 2.88-3.01(m, 0.5H), 1.27-1.34(m, 3H), 1.15(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 439.2(M+H)⁺.

[0437] (S)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物144).

[0438] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.74-7.80(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.36-7.52(m, 4H), 7.27(dd, $J = 7.9, 6.4\text{Hz}$, 2H), 6.59-6.64(m, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.20-4.50(m, 3H), 3.51(br. s., 1H), 3.35(dd, $J = 13.3, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.06-3.24(m, 2H), 1.47(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17(dd, $J = 6.5, 2.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 415.2(M+H)⁺.

[0439] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈(化合物145).

[0440] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.61(s, 1H), 7.29-7.47(m, 7H), 7.22-7.28(m, 3H), 4.98(br. s., 0.5H), 4.62(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 0.5H), 4.42(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.5H), 4.15-4.37(m, 2H), 3.80-3.85(m, 2H), 3.76(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.5H), 3.49(t, $J = 11.2\text{Hz}$, 0.5H), 3.25-3.37(m, 0.5H), 3.02-3.23(m, 2.5H), 2.88-3.01(m, 0.5H), 1.26-1.35(m, 3H), 1.15(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 439.2(M+H)⁺.

[0441] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈

(化合物 150).

[0442] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.77(dd, $J = 1.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.66(m, 1H), 7.38-7.50(m, 4H), 7.23-7.28(m, 2H), 6.61(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.30-4.51(m, 3H), 3.52(br. s., 1H), 3.35(dd, $J = 13.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.06-3.24(m, 2H), 1.47(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17(dd, $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 415.1(M+H)⁺.

[0443] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 153).

[0444] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.59-7.74(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.33-7.50(m, 8H), 7.29(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.25(m, 2H), 6.54(br. s., 1H), 5.74(br. s., 1H), 4.79(br. s., 1H), 4.51(br. s., 1H), 4.33(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 3.95(d, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), 3.58(br. s., 2H), 3.12(spt, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.08-1.18(m, 6H). LC-MS :m/z 477.1(M+H)⁺.

[0445] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-2-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 159).

[0446] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.72(br. s., 1H), 7.48-7.60(m, 5H), 7.46(br. s., 3H), 7.40(br. s., 2H), 7.27(br. s., 1H), 7.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.59(s, 1H), 5.14-5.37(m, 1H), 4.25(br. s., 2H), 3.87(br. s., 3H), 3.64(br. s., 1H), 2.81-2.95(m, 1H), 1.16(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.06(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H). LC-MS :m/z 477.2(M+H)⁺.

[0447] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-苯基烟碱甲腈(化合物 165).

[0448] ^1H NMR(甲醇-d₄) δ 7.62(s, 1H), 7.35-7.57(m, 3H), 7.21-7.28(m, 3H), 6.87-7.11(m, 2H), 4.60(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.37(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.59(t, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.04-3.27(m, 4H), 1.36(dd, $J = 15.2, 5.9\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 445.0(M+H)⁺.

[0449] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-2-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 166).

[0450] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.54-7.56(m, 2H), 7.52(br. s., 3H), 7.43(br. s., 2H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.20(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.52(br. s., 1H), 5.31-5.37(br. s., 1H), 4.40(br. s., 1H), 4.32(br. s., 1H), 3.85-4.03(m, 2H), 3.79(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 3.68(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.87(dt, $J = 13.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.15(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LC-MS :m/z 477.2(M+H)⁺.

[0451] 2-(4-(1H-吡啶-3-羰基)-2-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 168).

[0452] ^1H NMR(氯仿-d) δ 9.09(br. s., 1H), 7.76(br. s., 1H), 7.51(s, 2H), 7.55(s, 3H), 7.39(br. s., 3H), 7.29(s, 2H), 7.33(s, 1H), 7.24(br. s., 3H), 6.77(br. s., 1H), 5.29(br. s., 1H), 4.30(d, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), 4.18(br. s., 1H), 3.93(br. s., 3H), 3.64(br. s., 1H), 2.89(br. s., 1H), 1.16(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H), 1.07(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H). LC-MS :m/z 526.1(M+H)⁺.

[0453] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-异丙基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 170).

[0454] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.74(br. s., 1H), 7.61(s, 1H), 7.47(t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.46(m, 3H), 7.20-7.26(m, 2H), 6.58(s, 1H), 4.79(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.68(br. s., 1H), 4.45(br. s., 1H), 3.8-4.07(m, 1H), 3.56-3.74(m, 1H), 3.19(br. s., 1H), 3.06-3.18(m, 3H), 1.52-1.59(m, 3H), 1.40-1.48(m, 3H), 1.17(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H). LC-MS :m/z 443.1(M+H)⁺.

[0455] (R)-2-(3-乙基-4-(呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 171).

[0456] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.74(s, 1H), 7.58-7.65(m, 1H), 7.35-7.50(m, 4H), 7.20-7.26(m, 2H), 6.58(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.02(s, 1H), 4.69(br. s., 1H), 4.50(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.41(d, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.31(br. s., 1H), 3.46-3.86(m, 2H), 3.27(dd, $J = 13.3, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.10-3.21(m, 2H), 1.79-1.96(m, 2H), 1.54(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.45(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1.5H), 1.15(dd, $J = 6.8, 3.5\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 429.1(M+H)⁺.

[0457] (R)-2-(3-乙基-4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 172).

[0458] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.59-7.64(m, 1H), 7.51(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.46(m, 3H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.02-7.10(m, 1H), 6.51(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.71(br. s., 1H), 4.38-4.60(m, 3H), 3.50(br. s., 1H), 3.35(dd, $J = 13.3, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.22(td, $J = 12.5, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.08-3.18(m, 1H), 1.90-2.06(m, 1H), 1.83(dquin, $J = 14.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.15(dd, $J = 6.7, 3.1\text{Hz}$, 6H), 0.97(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H). LC-MS :m/z 429.1(M+H)⁺.

[0459] (R)-2-(3-乙基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 173).

[0460] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.58-7.66(m, 1H), 7.35-7.47(m, 3H), 7.29(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.26(m, 2H), 6.32-6.41(m, 1H), 4.59-4.80(m, 1H), 4.50(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.42(br. s., 1H), 3.91-3.97(br. s., 1H), 3.45-3.65(m, 1H), 3.27(dd, $J = 13.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.05-3.19(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.86-1.95(m, 1H), 1.79(dt, $J = 14.1, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.15(dd, $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$, 6H), 0.87-0.99(m, 3H). LC-MS :m/z 443.1(M+H)⁺.

[0461] (R)-2-(3-乙基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-苯基烟碱甲腈(化合物 174).

[0462] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.59(s, 1H), 7.35-7.49(m, 3H), 7.17-7.25(m, 3H), 6.92-6.99(m, 2H), 4.75(br. s., 0.5H), 4.59-4.71(m, 0.5H), 4.30-4.50(m, 2H), 3.79-4.07(m, 3H), 3.46-3.56(m, 0.5H), 3.17-3.30(m, 0.5H), 2.97-3.17(m, 3H), 1.78-1.89(m, 1H), 1.69-1.78(m, 1H), 1.10-1.16(m, 6H), 0.90-0.97(m, 3H). LC-MS :m/z 459.1(M+H)⁺.

[0463] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5,6-二苯基烟碱甲腈(化合物 117). 化合物 117 使用 1,2-二苯基乙酮作为起始材料来合成。

[0464] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.87(s, 1H), 7.53(dd, $J = 1.5, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.44(m, 2H), 7.27-7.35(m, 6H), 7.12-7.19(m, 2H), 7.06-7.12(m, 1H), 6.53(dd, $J = 3.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.94(br. s., 1H), 4.53(t, $J = 11.7\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.46(m, 1H), 3.62(br. s., 1H), 3.44-3.54(m, 1H), 3.26-3.37(m, 1H), 1.52(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LC-MS :m/z 448.9(M+H)⁺.

[0465] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5,6-二苯基烟碱甲腈(化合物118)。化合物118使用1,2-二苯基乙酮作为起始材料来合成。

[0466] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.88(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.27-7.33(m, 6H), 7.13-7.16(m, 2H), 6.61(s, 1H), 4.71-4.79(br. s., 1H), 4.47-4.50(s, 1H), 4.38(s, 1H), 4.41(s, 1H), 3.48-3.64(m, 1H), 3.38-3.42(m, 1H), 3.21(td, J = 12.4, 3.0Hz, 1H), 1.49(d, J = 6.5Hz, 3H). LC-MS :m/z 448.9(M+H)⁺.

[0467] 2-(4-(呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-5,6-二苯基烟碱甲腈(化合物122)。化合物122使用1,2-二苯基乙酮作为起始材料来合成。

[0468] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.27-7.35(m, 6H), 7.15(dd, J = 6.5, 3.0Hz, 2H), 6.62(s, 1H), 3.92(br. s., 4H), 3.89(br. s., 4H). LC-MS :m/z 435.1(M+H)⁺.

[0469] 5,6-二苯基-2-(4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物123)。化合物123使用1,2-二苯基乙酮作为起始材料来合成。

[0470] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.85(s, 1H), 7.34-7.39(m, 4H), 7.28-7.33(m, 8H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.13(dd, J = 6.5, 3.0Hz, 2H), 3.85-3.91(m, 2H), 3.79-3.84(m, 4H), 3.66(s, 4H). LC-MS :m/z 459.1(M+H)⁺.

[0471] (R)-5-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物161)。化合物161使用1-(3-氟苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0472] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.73-7.79(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.06-7.13(m, 1H), 7.00-7.04(m, 1H), 6.96(dt, J = 9.3, 2.1Hz, 1H), 6.54-6.63(m, 1H), 4.61-4.90(m, 1H), 4.41(s, 0.5H), 4.44(s, 0.5H), 4.19-4.39(m, 2H), 3.42-3.49(br. s., 1H), 3.34(dd, J = 13.2, 3.1Hz, 1H), 3.14-3.23(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 1.44(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.15(dd, J = 6.8, 1.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 433.1(M+H)⁺.

[0473] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物175)。化合物175使用1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0474] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.75(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46(t, J = 1.5Hz, 1H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.06-7.12(m, 1H), 7.01(t, J = 7.3Hz, 1H), 6.96(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.55-6.62(m, 1H), 4.74(br. s., 1H), 4.18-4.46(m, 3H), 3.77(s, 3H), 3.49(br. s., 1H), 3.31(dd, J = 13.2, 3.1Hz, 1H), 3.14(td, J = 12.5, 3.0Hz, 1H), 2.86(quin, J = 6.7Hz, 1H), 1.46(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.15(br. s., 3H), 1.04(br. s., 3H). LC-MS :m/z 445.2(M+H)⁺.

[0475] (R)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物176)。化合物176使用1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0476] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.56(s, 1H), 7.50-7.53(m, 1H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.03-7.06(m, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 6.96(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.51(dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.90(br. s., 1H), 4.51(d, J = 13.6Hz, 1H), 4.41(d, J = 13.8Hz, 1H), 4.34(d, J = 13.3Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.57(d, J = 10.5Hz, 1H), 3.39(dd, J = 13.1, 3.5Hz,

1H), 3.23(td, $J = 12.4, 3.1\text{Hz}$, 1H), 2.86(dt, $J = 13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.49(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.16(br. s., 3H), 1.05(br. s., 3H). LC-MS :m/z 445.2(M+H)⁺.

[0477] (R)-6-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-2-(3-甲基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物177). 化合物177使用1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0478] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.54(s, 1H), 7.33-7.41(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.05-7.11(m, 1H), 6.98-7.04(m, 1H), 6.89-6.98(m, 3H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.58(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.2H), 4.17-4.46(m, 3H), 3.91-4.04(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.56(t, $J = 11.2\text{Hz}$, 0.5H), 3.27(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.5H), 3.13-3.23(m, 1H), 2.98-3.11(m, 1H), 2.85(dt, $J = 13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.33-1.39(m, 3H), 1.15(br. s., 3H), 1.04(br. s., 3H). LC-MS :m/z 475.2(M+H)⁺.

[0479] (R)-6-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物178). 化合物178使用1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0480] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.52-7.59(m, 1H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.29(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.08(dd, $J = 7.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.01(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.38(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.69(br. s., 1H), 4.29-4.43(m, 2H), 4.00-4.29(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.46(br. s., 1H), 3.24-3.39(m, 1H), 3.11(td, $J = 12.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 2.86(spt, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.41(s, 3H), 1.43(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.12-1.19(m, 3H), 1.04(br. s., 3H). LC-MS :m/z 459.1(M+H)⁺.

[0481] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-p-甲基烟碱甲腈(化合物179). 化合物179使用3-甲基-1-p-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0482] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.75(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.24(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.13(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.55-6.62(m, 1H), 4.74(br. s., 1H), 4.20-4.49(m, 3H), 3.38-3.57(m, 1H), 3.31(dd, $J = 13.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.22(m, 2H), 2.37-2.46(m, 3H), 1.45(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.20(m, 6H). LC-MS :m/z 429.1(M+H)⁺.

[0483] (R)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-5-p-甲基烟碱甲腈(化合物180). 化合物180使用3-甲基-1-p-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0484] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.60(s, 1H), 7.50-7.53(m, 1H), 7.24(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.13(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.05(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.46-6.55(m, 1H), 4.90(br. s., 1H), 4.51(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 4.42(d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.33(dt, $J = 13.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.57(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.40(dd, $J = 13.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.30(m, 1H), 3.09-3.18(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.48(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.20(m, 6H). LC-MS :m/z 429.2(M+H)⁺.

[0485] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-p-甲基烟碱甲腈(化合物181). 化合物181使用3-甲基-1-p-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0486] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.58(s, 1H), 7.20-7.25(m, 3H), 7.12(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 6.88-7.00(m, 2H), 4.94(br. s., 0.5H), 4.58(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 0.5H), 4.32-4.43(m, 1H), 4.27(s, 1H), 4.30(s, 1H), 3.91-4.05(m, 2H), 3.80(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 0.5H), 3.51-3.63(m,

0.5H), 3.20-3.33 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.13 (d, J = 6.5Hz, 6H). LC-MS :m/z 459.1 (M+H)⁺.

[0487] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-p-甲基烟碱甲腈(化合物182). 化合物182使用3-甲基-1-p-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0488] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.36-6.41 (m, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.38 (d, J = 13.3Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.1Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.7, 3.4Hz, 6H). LC-MS :m/z 443.2 (M+H)⁺.

[0489] (R)-6-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物183). 化合物183使用1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0490] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.1Hz, 0.5H), 4.19-4.43 (m, 3H), 3.82 (d, J = 7.5Hz, 0.5H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (t, J = 13.3Hz, 1H), 3.02-3.22 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.16 (br. s., 3H), 1.05 (br. s., 3H). LC-MS :m/z 437.1 (M+H)⁺.

[0491] (S)-5-(2-乙氧基苯基)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物184). 化合物184使用1-(2-乙氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0492] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.53 (d, J = 11.3Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.3Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.38-3.67 (m, 3H), 2.84-2.97 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.27-1.30 (m, 3H), 1.24-1.27 (m, 6H). LC-MS :m/z 459.1 (M+H)⁺.

[0493] (R)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-p-甲基烟碱甲腈(化合物198). 化合物198使用3-甲基-1-p-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0494] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.21-4.42 (m, 3H), 3.81 (d, J = 13.8Hz, 0.5H), 3.69-3.77 (m, 6H), 3.53-3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (t, J = 12.3Hz, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 421.1 (M+H)⁺.

[0495] (R)-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-5,6-二苯基烟碱甲腈(化合物240). 化合物240使用1,2-二苯基乙酮作为起始材料来合成。

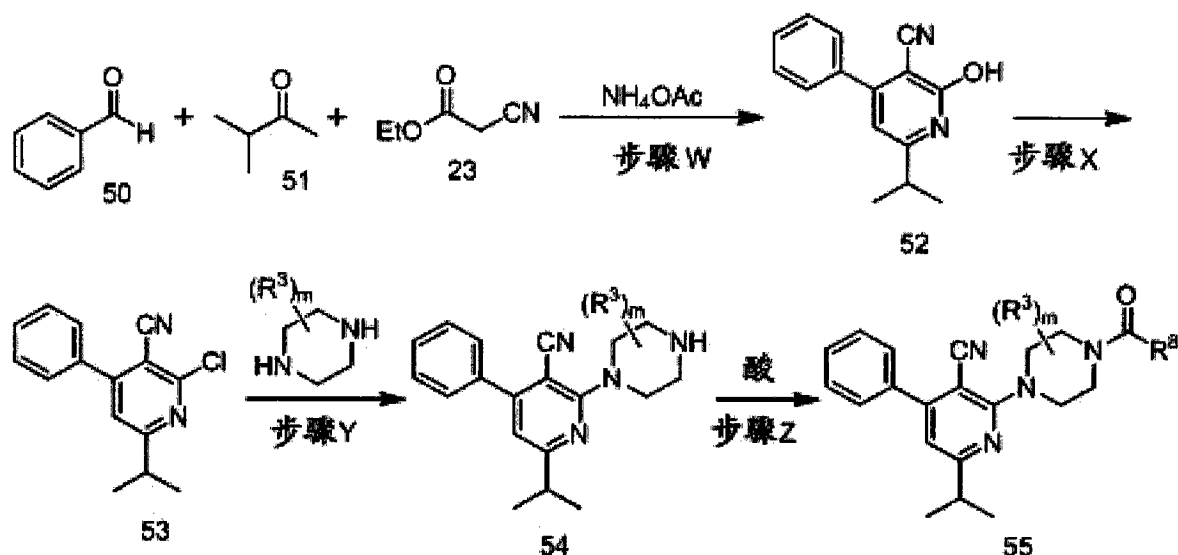
[0496] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.8Hz, 0.5H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 1H), 3.74 (t, J = 6.0Hz, 2H),

3.54-3.64 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 0.5H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.06-3.19 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 1.39-1.46 (m, 1.5H), 1.33 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1.5H). LC-MS : m/z 441.3 (M+H)⁺.

[0497] 实施例 10 (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈 (化合物 130) 的制备。化合物 130 (55, 其中 m 是 1, R^3 是甲基; 并且 R^8 是呋喃-3-基) 根据通用路线 7 来制备。

[0498] 路线 7.

[0499]



[0500] 步骤 W: 2-羟基-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈 (52). 向乙酸铵 (31.46g, 0.4mol) 在 200mL 的 EtOH 的混悬液中连续加入 3-甲基-2-丁酮 (51; 5.38mL, 50mmol), 苯甲醛 (50; 5.21g, 50mmol) 和氰基乙酸乙酯 (23; 5.6mL, 50mmol)。将所得混合物在回流温度搅拌 3 小时, 随后在室温搅拌过夜。在 LC-MS 显示形成期望的产物后, 将形成的析出物过滤并用 EtOH (10mLx3 次) 和己烷 (10mLx3 次) 洗涤。在空气干燥后, 获得 2.18g 的 52 的白色固体。MS (ES) M+H 预测值 239.1, 测得值 239.0. ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.61-7.70 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.06 (dt, $J = 13.8, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H).

[0501] 步骤 X: 2-氯-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈 (53). 将 2-羟基-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈 52; (0.702g, 2.94mmol), 7mL 的三氯氧磷和一滴 DMF 的混合物回流加热过夜, 直到 LC-MS 指示完全转化成产物。在减压下蒸发过量的三氯氧磷后, 将残渣重新溶解于二氯甲烷并使用 satd. aq. NaHCO₃ 仔细中和, 随后用 1N HCl 和盐水洗涤。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。快速柱层析法 (1 : 5 乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 717mg 的 53 的淡黄色固体。MS (ES) M+H 预测值 257.1, 测得值 257.0. ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.52-7.64 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H).

[0502] 步骤 Y: (R)-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈 (54). 使混悬在 1.5mL 的乙腈中的上述氯化物 53 (192.6mg, 0.75mmol), (R)-2-甲基哌嗪 (150mg, 1.5mmol) 和三乙胺 (0.21mL, 1.5mmol) 的混合物在 175°C 经历微波反应 45min。在反应混合物真空浓缩后, 将残渣通过快速柱层析法纯化以得到 197mg 的 54 的淡黄色油状物。MS (ES) M+H 预测值 321.2, 测得值 321.1. ¹H NMR (氯仿-d) δ 7.54-7.60 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 6.71 (s, 1H),

4.21-4.35(m, 2H), 3.03-3.18(m, 4H), 2.99(dt, $J = 13.8, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.78(dd, $J = 12.7, 10.2\text{Hz}$, 1H), 1.30(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.15-1.20(m, 3H).

[0503] 步骤 Z: (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 130). 在 5-mL 棕色玻璃瓶中加入 (R)-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基-烟碱甲腈(54; 32mg, 0.1mmol), 呋喃-3-羧酸(22.4mg, 0.312mmol), EDCI(38.2mg, 0.2mmol), HOBT(27mg, 0.2mmol), 三乙胺(35 μL , 0.2mmol) 和 1.5mL 的二氯甲烷。将所得反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用 1N HCl 水溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用 satd. NaHCO_3 和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过制备 TLC(EtOAc : 石油醚 /20 : 100) 纯化以得到 23mg 的化合物 130 的浅黄色固体。MS(ES)M+H 预测值 415.2, 测得值 415.1. ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.55-7.58(m, 2H), 7.50-7.53(m, 3H), 7.48(t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.79(s, 1H), 6.60-6.62(m, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.28(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.22(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 3.56(br. s., 1H), 3.34(dd, $J = 12.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.17(td, $J = 12.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.01(spt, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.47(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.31(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H).

[0504] 下面列出的式 II 的其他化合物(其中 R^{1a} 是任选地取代的苯基; 并且 R^{1b} 是氢)根据通用路线 7 通过代替下列中的一种或多种而类似地制备: (1) 使用可替换的苯基酮代替 3-甲基-2-丁酮(51) 作为起始材料; (2) 使用可替换的醛代替苯甲醛(50) 作为起始材料; (3) 在步骤 Y 中使用可替换的哌嗪代替 (R)-2-甲基哌嗪; 和 (4) 在步骤 Z 中使用可替换的酸来代替 2-甲基呋喃-3-羧酸。另外, 还通过通用路线 7 的相同方法来制备这样的化合物, 其中 R^{1a} 是异丙基; R^{1b} 是氢并且 R^2 是苯基。

[0505] 2-(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 100).

[0506] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54-7.59(m, 2H), 7.50-7.54(m, 3H), 7.47(s, 5H), 6.80(s, 1H), 4.01(br. s., 2H), 3.74-3.89(m, 3H), 3.66(br. s., 3H), 3.01(quin, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H). LC-MS :m/z 411.1 (M+H) $^+$.

[0507] 2-((3S, 5R)-4-苯甲酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 101).

[0508] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53-7.58(m, 2H), 7.49-7.53(m, 3H), 7.40-7.47(m, 5H), 6.79(s, 1H), 4.54(br. s., 2H), 4.24(s, 1H), 4.27(s, 1H), 3.28(dd, $J = 13.1, 4.3\text{Hz}$, 2H), 3.01(dt, $J = 13.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.52(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.31(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 439.1 (M+H) $^+$.

[0509] 2-((3S, 5R)-4-(呋喃-2-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 102).

[0510] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.54-7.61(m, 2H), 7.45-7.54(m, 4H), 7.08(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.78(s, 1H), 6.52(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.90(br. s., 2H), 4.30(s, 1H), 4.34(s, 1H), 3.32(dd, $J = 12.9, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.01(quin, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.60(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.31(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 429.1 (M+H) $^+$.

[0511] 2-(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-4-异丙基-6-苯基烟碱甲腈(化合物 103). 化合物 103 使用异丁醛和苯乙酮作为起始材料来合成。

[0512] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02-8.08(m, 2H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.46-7.50(m, 2H),

7.30(s, 1H), 7.08(dd, $J = 3.4, 0.6\text{Hz}$, 1H), 6.53(dd, $J = 3.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05(br. s., 4H), 3.79-3.85(m, 4H), 3.40(dt, $J = 13.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.38(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 400.8(M+H)⁺.

[0513] 2-(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物 104). 化合物 104 使用 2-甲氧基苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0514] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.51-7.57(m, 1H), 7.43-7.51(m, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.03-7.11(m, 3H), 6.75(s, 1H), 6.53(dd, $J = 3.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.02(br. s., 4H), 3.89(s, 3H), 3.74-3.82(m, 4H), 3.00(dt, $J = 13.8, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.31(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 430.9(M+H)⁺.

[0515] 2-(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物 105). 化合物 105 使用 2-甲氧基苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0516] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.43-7.50(m, 6H), 7.25(dd, $J = 7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.10(m, 1H), 7.02-7.06(m, 1H), 6.75(s, 1H), 3.99(br. s., 2H), 3.87(s, 3H), 3.78(br. s., 2H), 3.64(br. s., 4H), 2.99(dt, $J = 13.8, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H). LC-MS :m/z 440.8(M+H)⁺.

[0517] 2-(4-(1H-吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物 106). 化合物 106 使用 2-甲氧基苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0518] ¹H NMR(氯仿-d) δ 9.02(br. s., 1H), 7.73-7.80(m, 1H), 7.41-7.51(m, 3H), 7.21-7.28(m, 3H), 7.01-7.11(m, 2H), 6.75(s, 1H), 3.94(br. s., 4H), 3.87(s, 3H), 3.75(br. s., 4H), 3.02(dt, $J = 13.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.31(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 480(M+H)⁺.

[0519] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 107).

[0520] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.55-7.60(m, 2H), 7.48-7.54(m, 4H), 7.06(dd, $J = 3.5, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.52(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(br. s., 1H), 4.52(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.36(m, 1H), 4.23(dt, $J = 13.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.62(br. s., 1H), 3.43(dd, $J = 13.1, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.26(td, $J = 12.4, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.00(quin, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.50(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.31(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 415.1(M+H)⁺.

[0521] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-异丙基-6-苯基烟碱甲腈(化合物 108). 化合物 108 使用苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0522] ¹H NMR(氯仿-d) δ 8.00-8.08(m, 2H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.07(dd, $J = 3.5, 0.5\text{Hz}$, 1H), 6.52(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.94(br. s., 1H), 4.54(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 4.34(dd, $J = 12.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.24(dt, $J = 13.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.65(br. s., 1H), 3.41-3.46(m, 1H), 3.38-3.41(m, 1H), 3.25(td, $J = 12.4, 3.3\text{Hz}$, 1H), 1.53(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.38(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 415.1(M+H)⁺.

[0523] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 110).

[0524] ¹H NMR(氯仿-d) δ 8.00-8.06(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.50(br. s., 1H), 7.48(d, $J = 4.3\text{Hz}$, 3H), 7.30(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.78(br. s., 1H), 4.28(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.22(d,

$J = 13.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.58(\text{br. s.}, 1\text{H}), 3.40(\text{quin}, J = 6.9\text{Hz}, 1\text{H}), 3.33(\text{dd}, J = 12.9, 3.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.17(\text{td}, J = 12.4, 3.3\text{Hz}, 1\text{H}), 1.50(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 3\text{H}), 1.38(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 415.0 (M+H)⁺.

[0525] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-异丙基-6-苯基烟碱甲腈(化合物 111). 化合物 111 使用苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0526] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.49-7.53(m, 3H), 7.47(s, 1H), 6.79(s, 4H), 6.61(s, 1H), 4.71-4.76(br. s., 1H), 4.28(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.22(d, $J = 13.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.56(\text{br. s.}, 1\text{H}), 3.34(\text{dd}, J = 13.1, 3.3\text{Hz}, 1\text{H}), 3.17(\text{td}, J = 12.5, 3.4\text{Hz}, 1\text{H}), 3.00(\text{dt}, J = 13.7, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 1.47(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 3\text{H}), 1.29(\text{d}, J = 7.3\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 414.9 (M+H)⁺.

[0527] 2-(4-(呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物 113). 化合物 113 使用 2-甲氧基苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0528] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.42-7.53(m, 2H), 7.25(dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.02-7.13(\text{m}, 2\text{H}), 6.76(\text{s}, 1\text{H}), 6.59-6.66(\text{m}, 1\text{H}), 3.90(\text{br. s.}, 4\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 3.73(\text{br. s.}, 4\text{H}), 3.00(\text{dt}, J = 13.7, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 1.30(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 431.0 (M+H)⁺.

[0529] 4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 114). 化合物 114 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0530] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.42-7.56(m, 2H), 7.36(dq, $J = 7.7, 0.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.17-7.27(\text{m}, 2\text{H}), 7.09(\text{dd}, J = 3.4, 0.9\text{Hz}, 1\text{H}), 6.76(\text{s}, 1\text{H}), 6.53(\text{dd}, J = 3.5, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.03(\text{br. s.}, 4\text{H}), 3.83(\text{dd}, J = 6.3, 4.0\text{Hz}, 4\text{H}), 2.95-3.10(\text{m}, 1\text{H}), 1.31(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 419.1 (M+H)⁺.

[0531] 4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 115). 化合物 115 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0532] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.77-7.80(m, 1H), 7.45-7.53(m, 2H), 7.36(dt, $J = 7.7, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}), 7.17-7.28(\text{m}, 2\text{H}), 6.77(\text{s}, 1\text{H}), 6.62(\text{dd}, J = 1.9, 0.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.92(\text{br. s.}, 4\text{H}), 3.77(\text{br. s.}, 4\text{H}), 2.92-3.10(\text{m}, 1\text{H}), 1.31(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 419.0 (M+H)⁺.

[0533] 2-(4-(1H-吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-4-(3-氟苯基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 116). 化合物 116 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0534] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.75(d, $J = 7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.40-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 7.36(\text{d}, J = 7.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.17-7.28(\text{m}, 3\text{H}), 6.77(\text{s}, 1\text{H}), 3.94(\text{br. s.}, 4\text{H}), 3.79(\text{br. s.}, 4\text{H}), 3.67(\text{s}, 1\text{H}), 3.02-3.13(\text{m}, 1\text{H}), 1.32(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H})$. LC-MS : m/z 468.1 (M+H)⁺.

[0535] 6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈(化合物 121).

[0536] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.48-7.58(m, 5H), 7.33-7.39(m, 3H), 7.30(d, $J = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.25-7.28(\text{m}, 1\text{H}), 6.75(\text{s}, 1\text{H}), 4.71(\text{s}, 1\text{H}), 4.27(\text{br. s.}, 1\text{H}), 4.09-4.20(\text{m}, 2\text{H}), 3.80(\text{br. s.}, 2\text{H}), 3.52(\text{s}, 1\text{H}), 3.19-3.26(\text{s}, 1\text{H}), 3.06-3.15(\text{m}, 1\text{H}), 2.98(\text{dt}, J = 13.7, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 1.40(\text{s}, 3\text{H}), 1.30(\text{d}, J = 4.5\text{Hz}, 19\text{H})$. LC-MS : m/z 439.2 (M+H)⁺.

[0537] 4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 127). 化合物 127 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0538] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.44-7.58(m, 2H), 7.31-7.40(m, 1H), 7.14-7.27(m, 2H), 7.07(d, J = 3.5Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.53(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.92(br. s., 1H), 4.52(d, J = 13.6Hz, 1H), 4.34(d, J = 10.5Hz, 1H), 4.24(dt, J = 13.1, 2.1Hz, 1H), 3.62(br. s., 1H), 3.45(dd, J = 13.3, 3.8Hz, 1H), 3.28(td, J = 12.4, 3.4Hz, 1H), 3.01(dt, J = 13.6, 6.9Hz, 1H), 1.44-1.54(m, 3H), 1.31(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 433.0 (M+H)⁺.

[0539] 4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 128). 化合物 128 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0540] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.73-7.81(m, 1H), 7.44-7.56(m, 2H), 7.35(dt, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 7.12-7.27(m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.61(dd, J = 1.8, 0.8Hz, 1H), 4.77(br. s., 1H), 4.31(d, J = 12.0Hz, 2H), 4.23(d, J = 13.1Hz, 1H), 3.57(br. s., 1H), 3.36(d, J = 10.0Hz, 1H), 3.19(td, J = 12.4, 3.5Hz, 1H), 3.01(dt, J = 13.5, 6.9Hz, 1H), 1.46(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.31(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 433.1 (M+H)⁺.

[0541] 2-(4-(1H-吡啶-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-(3-氟苯基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 129). 化合物 129 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0542] ^1H NMR(氯仿-d) δ 8.85(s, 1H), 7.75(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.40-7.54(m, 3H), 7.35(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.15-7.28(m, 4H), 6.74(s, 1H), 4.84(br. s., 1H), 4.28(t, J = 15.3Hz, 3H), 3.59(d, J = 11.8Hz, 1H), 3.41(d, J = 11.0Hz, 1H), 3.21(t, J = 10.8Hz, 1H), 3.00(dt, J = 13.8, 6.9Hz, 1H), 1.45(d, J = 6.5Hz, 3H), 1.30(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 482.2 (M+H)⁺.

[0543] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 130).

[0544] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.55-7.58(m, 2H), 7.50-7.53(m, 3H), 7.48(t, J = 1.6Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.60-6.62(m, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.28(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.22(d, J = 13.1Hz, 1H), 3.56(br. s., 1H), 3.34(dd, J = 12.9, 3.6Hz, 1H), 3.17(td, J = 12.5, 3.5Hz, 1H), 3.01(spt, J = 6.9Hz, 1H), 1.47(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.31(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 415.1 (M+H)⁺.

[0545] (R)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈(化合物 131).

[0546] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.52-7.57(m, 2H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.29-7.41(m, 4H), 7.24-7.28(m, 1H), 6.75(s, 1H), 4.98(br. s., 0.5H), 4.62(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.28(d, J = 13.1Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.81(br. s., 2H), 3.70-3.79(m, 0.5H), 3.54(t, J = 11.3Hz, 0.5H), 3.18-3.33(m, 1H), 3.03-3.17(m, 1H), 2.99(dt, J = 13.8, 6.9Hz, 1H), 1.33(br. s., 3H), 1.29(d, J = 7.0Hz, 6H). LC-MS :m/z 439.1 (M+H)⁺.

[0547] (S)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 132).

[0548] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.54-7.59(m, 2H), 7.49-7.54(m, 3H), 7.48(t, J = 1.6Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.59-6.63(m, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.28(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.22(d, J = 13.3Hz, 1H), 3.57(br. s., 1H), 3.34(dd, J = 13.2, 3.6Hz, 1H), 3.17(td, J = 12.5, 3.4Hz, 1H), 3.01(spt, J = 6.9Hz, 1H), 1.47(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.31(d, J = 6.8Hz,

6H). LC-MS :m/z 415.1 (M+H)⁺.

[0549] (S)-6-异丙基-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈(化合物 133).

[0550] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.53-7.56(m, 2H), 7.47-7.53(m, 3H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 6.75(s, 1H), 4.98(br. s., 0.5H), 4.62(d, J = 13.3Hz, 0.5H), 4.28(d, J = 12.8Hz, 1H), 4.08-4.20(m, 2H), 3.81(br. s., 2H), 3.70-3.79(m, 0.5H), 3.54(t, J = 11.3Hz, 0.5H), 3.17-3.32(m, 1H), 3.10(t, J = 12.7Hz, 1H), 2.98(dt, J = 13.7, 6.8Hz, 1H), 1.31-1.35(m, 3H), 1.29(d, J = 7.0Hz, 6H). LC-MS :m/z 439.1 (M+H)⁺.

[0551] 4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 134). 化合物 134 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0552] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.45-7.53(m, 2H), 7.35(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.17-7.25(m, 2H), 6.76(s, 1H), 6.65(d, J = 1.0Hz, 1H), 4.71(br. s., 1H), 4.31(d, J = 12.8Hz, 2H), 3.50-3.69(m, 1H), 3.27(dd, J = 13.2, 4.4Hz, 2H), 3.01(quin, J = 7.0Hz, 1H), 1.56(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H). LC-MS :m/z 447.1 (M+H)⁺.

[0553] 2-(3,5-二甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)-4-(3-氟苯基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 135). 化合物 135 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0554] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.43-7.55(m, 1H), 7.12-7.40(m, 8H), 6.74(s, 1H), 4.90(br. s., 1H), 4.26(br. s., 3H), 3.82(s, 2H), 3.14(br. s., 2H), 3.00(dt, J = 13.8, 6.9Hz, 1H), 1.44(d, J = 6.8Hz, 6H), 1.30(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 471.1 (M+H)⁺.

[0555] 4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-2-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 136). 化合物 136 使用 3-氟苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0556] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.45-7.55(m, 2H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.15-7.28(m, 2H), 7.08(d, J = 3.5Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.52(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.90(br. s., 2H), 4.34(d, J = 13.1Hz, 2H), 3.33(dd, J = 13.1, 4.5Hz, 2H), 2.93-3.08(m, 1H), 1.59(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.31(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 447.0 (M+H)⁺.

[0557] 6-环己基-2-(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈(化合物 137). 化合物 137 使用苯甲醛和 1-环己基乙酮作为起始材料来合成。

[0558] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.46-7.61(m, 6H), 7.08(dd, J = 3.4, 0.9Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.53(dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 4.03(br. s., 4H), 3.76-3.86(m, 4H), 2.66(tt, J = 11.6, 3.3Hz, 1H), 1.92-2.00(m, 2H), 1.83-1.91(m, 2H), 1.74-1.82(m, 1H), 1.55(qd, J = 12.3, 2.8Hz, 2H), 1.41(qt, J = 12.6, 3.1Hz, 2H), 1.25-1.35(m, 1H). LC-MS :m/z 441.0 (M+H)⁺.

[0559] 6-环己基-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈(化合物 138). 化合物 138 使用苯甲醛和 1-环己基乙酮作为起始材料来合成。

[0560] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.43-7.61(m, 6H), 6.77(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.29(d, J = 12.3Hz, 2H), 4.20(d, J = 13.1Hz, 1H), 3.56(br. s., 1H), 3.33(dd, J = 13.2, 3.1Hz, 1H), 3.16(td, J = 12.5, 3.1Hz, 1H), 2.56-2.72(m, 1H), 1.95(d,

$J = 12.5\text{Hz}$, 2H), 1.87(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 2H), 1.78(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 1.49–1.60(m, 2H), 1.46(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.35–1.44(m, 2H), 1.25–1.34(m, 1H). LC-MS :m/z 455.1 (M+H)⁺.

[0561] 6-环己基-2-((3S,5R)-4-(呋喃-3-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-苯基烟碱甲腈(化合物142). 化合物142使用苯甲醛和1-环己基乙酮作为起始材料来合成。

[0562] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.77(s, 1H), 7.54–7.58(m, 2H), 7.49–7.53(m, 3H), 7.48(t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.79(s, 1H), 6.65(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.73(br. s., 2H), 4.27(d, $J = 13.1\text{Hz}$, 2H), 3.25(dd, $J = 13.1, 4.5\text{Hz}$, 2H), 2.66(tt, $J = 11.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 1.95(d, $J = 12.5\text{Hz}$, 2H), 1.84–1.92(m, 2H), 1.78(d, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H), 1.57(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.49–1.54(m, 2H), 1.38–1.47(m, 2H), 1.31–1.37(m, 1H). LC-MS :m/z 469.1 (M+H)⁺.

[0563] 6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)-2-(4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物146). 化合物146使用2-甲氧基苯甲醛和3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0564] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.42–7.48(m, 1H), 7.28–7.40(m, 5H), 7.23(dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.01–7.10(m, 2H), 6.73(s, 1H), 3.83–3.90(m, 5H), 3.82(s, 2H), 3.62–3.70(m, 4H), 3.49–3.56(m, 2H), 2.91–3.03(m, 1H), 1.29(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 455.2 (M+H)⁺.

[0565] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物147). 化合物147使用2-甲氧基苯甲醛和3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0566] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.52(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.41–7.48(m, 1H), 7.25(dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.00–7.16(m, 3H), 6.73(s, 1H), 6.52(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(br. s., 1H), 4.51(d, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H), 4.32(d, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H), 4.22(dt, $J = 13.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.88(s, 3H), 3.62(br. s., 1H), 3.39(dd, $J = 13.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.22(td, $J = 12.4, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.00(dt, $J = 13.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.49(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 455.1 (M+H)⁺.

[0567] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)烟碱甲腈(化合物148). 化合物148使用2-甲氧基苯甲醛和3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0568] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.76(dd, $J = 1.5, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.51(m, 2H), 7.22–7.28(m, 1H), 7.01–7.11(m, 2H), 6.70–6.76(m, 1H), 6.61(dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.75(br. s., 1H), 4.16–4.45(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.55(br. s., 1H), 3.31(dd, $J = 12.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.14(td, $J = 12.5, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.00(dt, $J = 13.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.46(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.30(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). LC-MS :m/z 445.2 (M+H)⁺.

[0569] 6-异丙基-4-(2-甲氧基苯基)-2-(3-甲基-4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱甲腈(化合物149). 化合物149使用3-甲氧基苯甲醛和3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0570] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.41–7.49(m, 1H), 7.29–7.40(m, 4H), 7.20–7.28(m, 2H), 7.01–7.09(m, 2H), 6.71(s, 1H), 4.97(br. s., 1H), 4.60(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 4.25(br. s., 1H), 4.16(d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 3.87(s, 3H), 3.64–3.81(m, 2H), 3.53(t, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.14–3.29(m, 1H), 2.85–3.14(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.29(s, 6H). LC-MS :m/z 469.1 (M+H)⁺.

[0571] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-(3-甲氧基苯基)

烟碱甲腈（化合物 151）。化合物 151 使用 3- 甲氧基苯甲醛和 3- 甲基丁 -2- 酮作为起始材料来合成。

[0572] ^1H NMR(氯仿 -d) δ 7.76(dd, J = 1.5, 0.8Hz, 1H), 7.38-7.50(m, 2H), 7.00-7.17(m, 3H), 6.76-6.81(m, 1H), 6.61(dd, J = 1.9, 0.9Hz, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.29(d, J = 12.8Hz, 2H), 4.21(d, J = 13.1Hz, 1H), 3.84-3.92(m, 3H), 3.56(br. s., 1H), 3.33(dd, J = 13.2, 3.6Hz, 1H), 3.17(td, J = 12.5, 3.4Hz, 1H), 3.00(dt, J = 13.7, 6.8Hz, 1H), 1.47(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.30(d, J = 7.0Hz, 6H). LC-MS :m/z 445.1 (M+H)⁺.

[0573] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-(3-羟基苯基)-6-异丙基烟碱甲腈（化合物 152）。化合物 152 使用 3- 羟基苯甲醛和 3- 甲基丁 -2- 酮作为起始材料来合成。

[0574] ^1H NMR(氯仿 -d) δ 7.74-7.81(m, 1H), 7.41-7.51(m, 1H), 7.34(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.05(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.2, 2.4Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.57-6.64(m, 1H), 4.79(br. s., 1H), 4.15-4.44(m, 3H), 3.59(br. s., 1H), 3.34(d, J = 10.5Hz, 1H), 3.17(td, J = 12.5, 3.1Hz, 1H), 2.93-3.04(m, 1H), 1.47(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.27-1.31(m, 6H). LC-MS :m/z 431.2 (M+H)⁺.

[0575] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈（化合物 154）。

[0576] ^1H NMR(氯仿 -d) δ 7.61(br. s., 1H), 7.50-7.54(m, 2H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.37-7.43(m, 3H), 7.34(t, J = 7.7Hz, 2H), 7.22-7.27(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.52(br. s., 1H), 5.75(br. s., 1H), 4.57(br. s., 2H), 4.29(d, J = 11.5Hz, 1H), 4.00(d, J = 11.0Hz, 1H), 3.60-3.74(m, 1H), 3.55(d, J = 10.5Hz, 1H), 2.94(dt, J = 13.6, 6.8Hz, 1H), 1.25-1.27(m, 3H), 1.23(d, J = 7.0Hz, 3H). LC-MS :m/z 477.1 (M+H)⁺.

[0577] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-3-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈（化合物 155）。

[0578] ^1H NMR(氯仿 -d) δ 7.51-7.55(m, 2H), 7.46-7.50(m, 4H), 7.45(d, J = 7.5Hz, 2H), 7.33(t, J = 7.5Hz, 2H), 7.20-7.25(m, 1H), 6.92-7.07(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.45(br. s., 1H), 5.95(t, J = 4.5Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.33(d, J = 11.0Hz, 1H), 4.06(dd, J = 13.6, 4.0Hz, 1H), 3.69(br. s., 1H), 3.56-3.65(m, 1H), 2.97(dt, J = 13.7, 6.8Hz, 1H), 1.24-1.28(m, 6H). LC-MS :m/z 477.1 (M+H)⁺.

[0579] (R)-4-(3-氟苯基)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈（化合物 156）。化合物 156 使用 3- 氟苯甲醛和 3- 甲基丁 -2- 酮作为起始材料来合成。

[0580] ^1H NMR(氯仿 -d) δ 7.77(dd, J = 1.5, 1.0Hz, 1H), 7.43-7.53(m, 2H), 7.35(dq, J = 7.7, 0.9Hz, 1H), 7.12-7.28(m, 2H), 6.67-6.80(m, 1H), 6.61(dd, J = 1.9, 0.9Hz, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.17-4.45(m, 3H), 3.56(br. s., 1H), 3.36(dd, J = 13.1, 3.5Hz, 1H), 3.18(td, J = 12.5, 3.5Hz, 1H), 2.95-3.07(m, 1H), 1.46(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.29-1.32(m, 6H). LC-MS :m/z 433.1 (M+H)⁺.

[0581] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-(2-羟基苯基)-6-异丙基烟碱甲腈（化合物 157）。化合物 157 使用 2- 羟基苯甲醛和 3- 甲基丁 -2- 酮作为起始材料来

合成。

[0582] ^1H NMR(氯仿-d) δ 8.01(dd, J = 8.2, 1.4Hz, 1H), 7.73-7.77(m, 1H), 7.50-7.60(m, 1H), 7.46(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.21(s, 1H), 6.60(dd, J = 1.6, 0.6Hz, 1H), 4.71(br. s., 1H), 4.25(br. s., 1H), 4.07(d, J = 13.3Hz, 1H), 3.98(d, J = 13.8Hz, 1H), 3.71(br. s., 1H), 3.45-3.56(m, 1H), 3.15-3.26(m, 1H), 3.06(dt, J = 13.7, 6.8Hz, 1H), 1.32-1.37(m, 9H). LC-MS :m/z 432.2(M+H)⁺.

[0583] (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-氧-甲基烟碱甲腈(化合物 158). 化合物 158 使用 2-甲基苯甲醛和 3-甲基丁-2-酮作为起始材料来合成。

[0584] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.72-7.79(m, 1H), 7.47(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.29-7.40(m, 3H), 7.19(d, J = 6.8Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.60(dd, J = 1.9, 0.9Hz, 1H), 4.75(br. s., 1H), 4.17-4.46(m, 3H), 3.42-3.67(m, 1H), 3.34(dd, J = 13.1, 3.5Hz, 1H), 3.16(td, J = 12.5, 3.5Hz, 1H), 2.92-3.03(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.45(d, J = 6.3Hz, 3H), 1.30(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 429.1(M+H)⁺.

[0585] 2-(4-(呋喃-3-羰基)-2-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 160).

[0586] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.69(br. s., 1H), 7.64(s, 1H), 7.45(br. s., 2H), 7.36-7.44(m, 4H), 7.31(br. s., 2H), 7.16-7.26(m, 3H), 6.57(br. s., 1H), 5.37(br. s., 1H), 4.15(d, J = 9.8Hz, 2H), 3.96(d, J = 8.8Hz, 4H), 2.98-3.12(m, 1H), 1.13(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 477.2(M+H)⁺.

[0587] (R)-2-(3-氰基-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基吡啶-4-基)苯基乙酸酯(化合物 162). 化合物 162 通过和乙酰氯反应从 (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-(2-羟基苯基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 157) 合成。

[0588] ^1H NMR(甲醇-d₄) δ 7.76(s, 1H), 7.39-7.58(m, 3H), 7.31(t, J = 1.9Hz, 1H), 7.24(dd, J = 7.7, 1.9Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.61(d, J = 1.3Hz, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.17-4.44(m, 3H), 3.56(br. s., 1H), 3.34(dd, J = 12.9, 3.4Hz, 1H), 3.17(td, J = 12.5, 3.5Hz, 1H), 2.93-3.06(m, 1H), 2.27-2.43(m, 3H), 1.46(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.30(d, J = 7.0Hz, 6H). LC-MS :m/z 473.1(M+H)⁺.

[0589] (R)-4-(2-乙氧基苯基)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 163). 化合物 163 通过下列方式从 (R)-2-(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-(2-羟基苯基)-6-异丙基烟碱甲腈(化合物 157) 合成:用 NaH/DMF 处理,然后用溴乙烷淬灭。

[0590] ^1H NMR(甲醇-d₄) δ 7.76(s, 1H), 7.37-7.51(m, 2H), 6.98-7.16(m, 3H), 6.79(s, 1H), 6.57-6.64(m, 1H), 4.76(br. s., 1H), 4.17-4.45(m, 3H), 4.12(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.56(br. s., 1H), 3.34(dd, J = 12.9, 3.6Hz, 1H), 3.17(td, J = 12.4, 3.3Hz, 1H), 3.00(quin, J = 6.9Hz, 1H), 1.47(dt, J = 6.8, 3.5Hz, 6H), 1.30(d, J = 6.8Hz, 6H). LC-MS :m/z 459.1(M+H)⁺.

[0591] 2-(4-(呋喃-2-羰基)-2-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合

物 167)。

[0592] ^1H NMR(氯仿-d) δ 7.64(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.36-7.48(m, 5H), 7.31(br. s., 2H), 7.22(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 7.07(d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.52(br. s., 1H), 5.37-5.59(br. s., 1H), 4.17(br. s., 3H), 3.98(br. s., 2H), 3.92(br. s., 1H), 3.00-3.12(m, 1H), 1.13(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 0.79(br. s., 3H). LC-MS : m/z 477.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

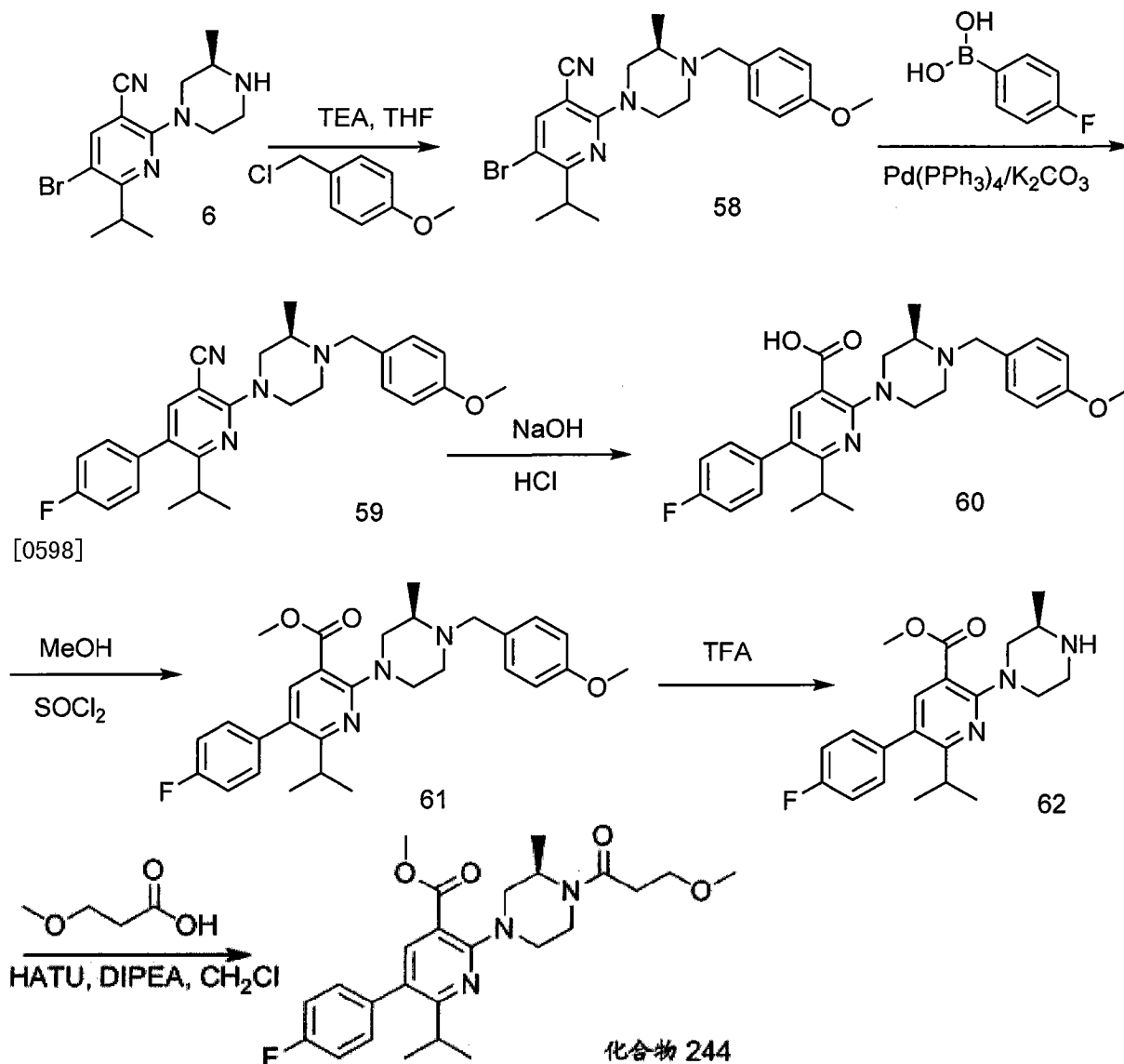
[0593] 2-(4-(1H-吡啶-3-羰基)-2-苯基哌嗪-1-基)-6-异丙基-4-苯基烟碱甲腈(化合物 169)。

[0594] ^1H NMR(氯仿-d) δ 9.00(br. s., 1H), 7.71(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.64(s, 1H), 7.42(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 6H), 7.24-7.34(m, 4H), 7.22(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 4H), 5.53(br. s., 1H), 4.13-4.35(m, 2H), 4.01(br. s., 2H), 3.76-3.96(m, 2H), 3.00-3.13(m, 1H), 1.14(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 0.80(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LC-MS : m/z 526.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0595] 实施例 11(R)-甲基 5-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟酸酯(化合物 244)的制备。根据路线 8 制备化合物 244。

[0596] 路线 8。

[0597]



[0599] 步骤1:(R)-5-溴-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(58). 在0℃下向(R)-5-溴-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(6;实施例1;1g,3.10mmol)和三乙胺(375mg,3.72mmol)在20mL THF的溶液中滴加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(485mg,3.10mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,之后加热至室温并且通过加入20mL水来淬灭。在减压下除去溶解,将残渣用EtOAc(3x20mL)萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。然后快速柱层析法分离(20% EtOAc/石油醚)得到1.3g的58的稠的褐色油状物。MS(ES)M+H 预测值443.1,测得值443.2

[0600] 步骤2:(R)-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(59). 在氮气保护下向(R)-5-溴-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)-烟碱甲腈(58;1g,2.18mmol)和4-氟苄基硼酸(610mg,4.36mmol)在5mL的DMF的溶液中加入Pd(PPh₃)₄(340mg 0.218mmol)和K₂CO₃(360mg,2.62mmol)。使反应在150℃经历微波反应1小时。在用20mL水稀释后,将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。然后快速柱层析法分离(20% EtOAc/石油醚)得到600mg的59的稠的褐色油状物。MS(ES)M+H 预测值459.3,测得值459.2.

[0601] 步骤3:(R)-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟酸(60)向(R)-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟碱甲腈(600mg,1.31mmol)在20mL乙醇的溶液中加入20mL 50% aq. NaOH溶液。将反应混合物加热至120℃过夜,然后用2N aq. HCl酸化至pH < 6。在减压下除去乙醇,将残渣用水洗涤数次并过滤。在空气干燥后获得500mg的粗标题化合物的淡黄色固体。MS(ES)M+H 预测值478.2,测得值478.2.

[0602] 步骤4:(R)-甲基-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟酸酯(61). 向25mL圆底烧瓶中加入10mL的甲醇。在0℃下冷却后,滴加1mL的亚硫酸氯,将溶液在室温下搅拌30min,之后缓慢加入(R)-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟酸(500mg,1.05mmol)。然后将所得混合物加热至回流温度2小时。在减压下除去挥发物后,获得500mg的粗标题化合物,并且直接使用而无需进一步纯化。MS(ES)M+H 预测值492.3,测得值492.2.

[0603] 步骤5:(R)-甲基-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酸酯(62). 将(R)-甲基-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟酸酯(61;500mg,1.02mmol)溶解于15mL的2,2,2-三氟乙酸。将混合物加热回流过夜。在减压下除去过量的TFA,将残渣重新溶解于二氯甲烷,并且用satd. NaHCO₃,盐水洗涤。然后有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。获得300mg的标题化合物的淡黄色油状物,随后使用而无需进一步纯化。MS(ES)M+H 预测值372.2,测得值372.2.

[0604] 步骤6:(R)-甲基-5-(4-氟苄基)-6-异丙基-2-(4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)烟酸酯(化合物244).

[0605] ¹H NMR(氯仿-d) δ 7.84(s,1H),7.20-7.25(m,2H),7.06-7.15(m,2H),4.86(br. s.,0.5H),4.43(d, J = 12.5Hz,0.5H),4.21(d, J = 6.0Hz,0.5H),3.92(d, J = 13.1Hz,0.5H),3.87(s,3H),3.81(d, J = 16.3Hz,1H),3.74(t, J = 6.7Hz,3H),3.64(br. s.,1H),3.37(s,3H),3.18-3.34(m,1H),2.96-3.15(m,2H),2.64-2.80(m,1H),2.60(br. s.,1H),

1.34-1.40 (m, 1.5H), 1.29-1.32 (m, 1.5H), 1.17 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H).
LC-MS :m/z 458.2 (M+H)⁺.

[0606] 实施例 12 IDH1 R132H 抑制剂的测定

[0607] 如下所示在标准 384-孔板中在体积 76 μl 的测定缓冲液 (150mM NaCl, 10mM MgCl_2 , 20mM Tris pH 7.5, 0.03% 牛血清清蛋白) 中进行测定: 向 25 μl 的底物混合物 (8 μM NADPH, 2mM aKG) 中加入在 DMSO 中的 1 μl 的测试化合物。将板简单离心, 然后加入 25 μl 的酶混合物 (0.2 $\mu\text{g/ml}$ IDH1 R132H), 随后简单离心并以 100RPM 振摇。将反应在室温温育 50 分钟, 然后加入 25 μl 的检测混合物 (30 μM 刃天青, 36 $\mu\text{g/ml}$), 将混合物在室温下进一步温育 5 分钟。通过荧光光谱法在 Ex544 Em590c/o 590 检测刃天青转化为试卤灵。

[0608] 在该测定中检测表 1 中所列的某些式 I 化合物, 并且结果列于下表 3 中。如表 3 中所使用的, “A”是指 $\text{IC}_{50} \leq 1.0 \mu\text{M}$ 的条件下针对 IDH1 R132H 的抑制活性; “B”是指 IC_{50} 大于 1 μM 并且 $\leq 5 \mu\text{M}$ 的条件下针对 IDH1 R132H 的抑制活性; “C”是指 IC_{50} 大于 5 μM 并且 $\leq 15 \mu\text{M}$ 的条件下针对 IDH1 R132H 的抑制活性。

[0609] 表 3. 式 I 化合物的 IDH1 R132H 抑制

[0610]

化合物No.	IC_{50}
100	C
101	B
102	B
103	C
104	C
105	B
106	C
107	B
108	C
109	C
110	B
111	C
113	C
114	B

化合物No.	IC_{50}
115	B
116	C
117	C
118	C
119	C
120	B
121	C
122	C
123	C
124	C
125	C
126	B
127	C
128	B

化合物No.	IC_{50}
129	C
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	B
136	C
137	C
138	B
139	B
140	B
141	C
142	B

化合物No.	IC_{50}
143	B
144	B
145	B
146	C
147	C
148	B
149	B
150	B
151	B
152	B
153	C
154	C
155	C
156	B

[0611]

化合物No.	IC ₅₀
157	C
158	B
159	C
160	C
161	B
162	B
163	B
164	B
165	B
166	C
167	B
168	B
169	B
170	B
171	B
172	C
173	B
174	B
175	B
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	A

化合物No.	IC ₅₀
183	B
184	B
185	B
187	A
188	B
189	B
190	C
191	A
192	B
193	B
195	B
196	B
197	B
198	B
199	B
200	B
201	B
202	B
203	B
204	B
205	B
206	B
207	A
208	B
209	B
210	C

化合物No.	IC ₅₀
211	B
212	A
213	B
214	B
215	B
216	B
217	B
218	B
219	A
220	B
221	B
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	B
229	A
230	B
231	B
232	B
233	B
234	A
235	A
236	A

化合物No.	IC ₅₀
237	B
238	B
239	B
240	B
241	A
242	A
243	A
244	B
245	B
246	A
247	B
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	B
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A

[0612] 在一些实施方案中,本发明提供化合物,其选自下列中的任一种:化合物号 182, 187, 191, 207, 212, 219, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 234, 235, 236, 241, 242, 243, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261 和 262。

[0613] 实施例 13 细胞测定。

[0614] 细胞生长在 DMEM 中的 T125 烧瓶中,所述 DMEM 含有 10% FBS, 1x 青霉素 / 链霉素和 500ug/mL G418。它们通过胰蛋白酶收获,并且以在具有 10% FBS 的 DMEM 中 5000 细胞 / 孔 (100uL / 孔) 的密度接种到 96 孔白底板中。在栏 1 和 12 没有接种细胞。将细胞在 37°C 在 5% CO₂ 温育过夜。第二天以 2x 浓度来补充化合物,并且向各细胞中加入 100uL。DMSO 的最终浓度是 0.2% 并且 DMSO 对照孔接种在行 G。然后将板置于温育器中 48 小时。在 48 小时,从各孔中除去 100uL 的培养基,并且通过用于 2-HG 浓度的 LC-MS 来进行分析。将细胞板放回到温育器中放置另外 24 小时。在 72 小时后加入化合物,将 10mL/ 板的 Promega Cell Titer Glo 试剂熔融并混合。从温育器中除去细胞板,并且使其平衡至室温。然后向各孔的培养基中加入 100uL 的试剂。然后将细胞板置于定轨振荡器上 10 分钟,然后使其在室温下静置 20 分钟。然后使用积分时间为 500ms 来读取板的发光。

[0615] 这样描述了数种实施方案的多个方面,应该意识到对于本领域技术人员而言容易发生各种改变、变化和改善。这种改变、变化和改善旨在是本公开的一部分,并且旨在本发明的精神和范围内。因此,上述说明书和附图仅是示例性的方式。