

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101687885 B

(45) 授权公告日 2012.08.22

(21) 申请号 200880024430.X

C07D 519/00(2006.01)

(22) 申请日 2008.06.24

C07D 513/12(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/437(2006.01)

PCT/GB2007/002390 2007.06.26 GB

A61K 31/519(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010.01.12

WO 2006114606 A1, 2006.11.02,

(86) PCT申请的申请数据

审查员 刘杰

PCT/GB2008/002194 2008.06.24

(87) PCT申请的公布数据

W02009/001089 EN 2008.12.31

(73) 专利权人 UCB 医药有限公司

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 R·P·亚历山大 P·S·奥吉拉

K·V·L·克雷佩 A·M·福雷

R·J·弗兰克林

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 任宗华

(51) Int. Cl.

C07D 513/04(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 28 页

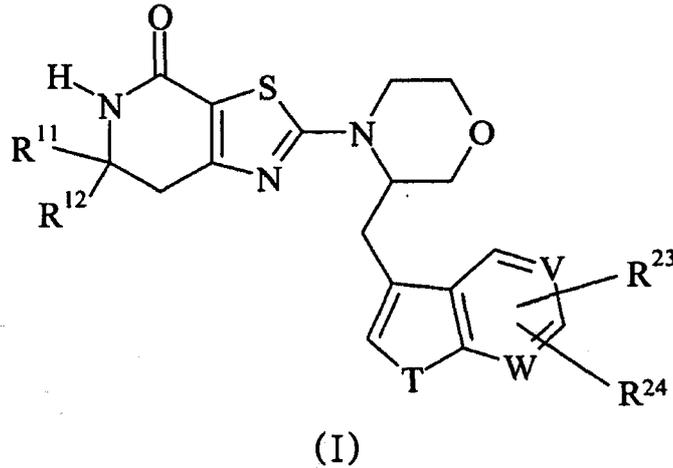
(54) 发明名称

作为激酶抑制剂的稠合噻唑衍生物

(57) 摘要

一系列 6,7-二氢 [1,3] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶-4(5H)-酮衍生物,它们在 2-位上被取代的吗啉-4-基结构部分取代,是 PI3 激酶的选择性抑制剂,由此具有药物的有益性,例如用于治疗炎性、自身免疫性、心血管、神经变性、代谢、肿瘤、感受伤害或眼科疾病。

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：



其中

$R^{11}$  表示  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{12}$  表示  $C_{1-6}$  烷基；

T 表示氧或  $N-R^{25}$ ；

V 表示碳；

W 表示碳；

$R^{23}$  表示氢, 氰基, 羧基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基 - 氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基] [ 氰基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基 ] 氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基] [( $C_{1-6}$ ) 烷基] 氨基羰基或氮杂环丁烷基羰基；

$R^{24}$  表示氢；且

$R^{25}$  表示  $C_{1-6}$  烷基。

2. 如权利要求 1 中所述的化合物, 其中 T 表示  $N-R^{25}$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 中所述的化合物, 其中  $R^{25}$  表示甲基。

4. 如权利要求 1 中所述的化合物, 其选自：

3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯；

3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸；

3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-吗啉-3-基]甲基}-N,1-二甲基-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺；

N-(氰基甲基)-3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,1-二甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺；

2-[(3S)-3-{[5-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}吗啉-4-基]-6,6-二甲基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮；

3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺；

3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)

吗啉-3-基]甲基}-1-苯并呋喃-5-甲酸甲酯;

3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,N-二甲基-1-苯并呋喃-5-甲酰胺;

2-[(3S)-3-{[5-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-1-苯并呋喃-3-基]甲基}吗啉-4-基]-6,6-二甲基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮;

3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-腈;

3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶;

2-[(3S)-3-(1-苯并呋喃-3-基甲基)吗啉-4-基]-6,6-二甲基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮;和

3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-苯并呋喃-5-腈。

5. 药物组合物,所述组合物包含如权利要求1中所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

6. 如权利要求1中所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and / 或预防表明需要给予选择性PI3K抑制剂的疾病的药剂中的用途。

7. 如权利要求1中所述的化合物,其为:

3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺。

8. 药物组合物,所述组合物包含 3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺和药学上可接受的载体。

9. 3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺在制备用于治疗 and / 或预防炎性、自身免疫性、心血管、神经变性、代谢、肿瘤、伤害感受或眼科疾病的药剂中的用途。

## 作为激酶抑制剂的稠合噻唑衍生物

[0001] 本发明涉及一类稠合的噻唑衍生物及其在疗法中的用途。更具体地说,本发明提供了一族 6,7-二氢 [1,3] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶 -4(5H)-酮衍生物,它们在 2-位上被取代的吗啉 -4-基结构部分取代。这些化合物是磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 的选择性抑制剂,且由此具有作为药剂的有益性,尤其是用于治疗不良炎性、自身免疫性、心血管、神经变性、代谢、肿瘤、感受伤害或眼科疾病。

[0002] PI3K 途径涉及认为在一定范围人疾病中起作用的各种生理和病理功能。因此,PI3K 提供了细胞增殖、细胞存活、膜运输、葡萄糖转运、神经突派生、膜起皱、超氧化物产生、肌动蛋白重组和趋化作用的关键信号 (cf. S. Ward 等, *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213; and S. G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); 并且已知其涉及癌症病理学和代谢、炎症和心血管疾病 (cf. M. P. Wymann 等, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376)。PI3K 途径的异常增量调节涉及各种人癌症 (cf. S. Brader & S. A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8)。

[0003] 作为本发明有效和选择性 PI3K 抑制剂的化合物由此在治疗和 / 或预防各种人体疾病中是有益的。这些疾病包括自身免疫性和炎性疾病,诸如类风湿性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、银屑病和移植排斥;心血管疾病,包括血栓形成、心脏肥大、高血压和心脏不规则收缩 (例如在心力衰竭过程中);神经变性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、中风、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、头损伤和发作;代谢性疾病,诸如肥胖和 2 型糖尿病;肿瘤疾病,包括白血病、胶质母细胞瘤、淋巴瘤、黑素瘤和人肝、骨、皮肤、脑、胰腺、肺、乳腺、胃、结肠、直肠、前列腺、卵巢和宫颈的癌症;疼痛和感受伤害疾病;和眼科疾病,包括年龄相关性黄斑变性 (ARMD)。

[0004] 此外,本发明的化合物可以有益地用作用于研发新生物试验和研发新药理学活性剂的药理学标准。因此,本发明的化合物可以用作检测能够结合人 PI3K 酶的化合物的测定法中的放射性配体。

[0005] WO 2006/114606 描述了稠合双环噻唑衍生物作为 PI3 激酶的选择性抑制剂,由此具有在药物中的有益性,例如用于治疗炎性、自身免疫性、心血管、神经变性、代谢、肿瘤、伤害感受和眼科疾病。

[0006] 各种稠合噻唑衍生物披露在 *Liebigs Annalen der Chemie*, 1986, 780-784; 和 *Russian Journal of General Chemistry* (translation of *Zhurnal Obshechi Khimii*), 2000, 70 [5], 784-787 中。然而,在那些公开文献中披露的化合物无一相当于本发明的化合物;并且治疗用途未归因于其中未披露的任一化合物。

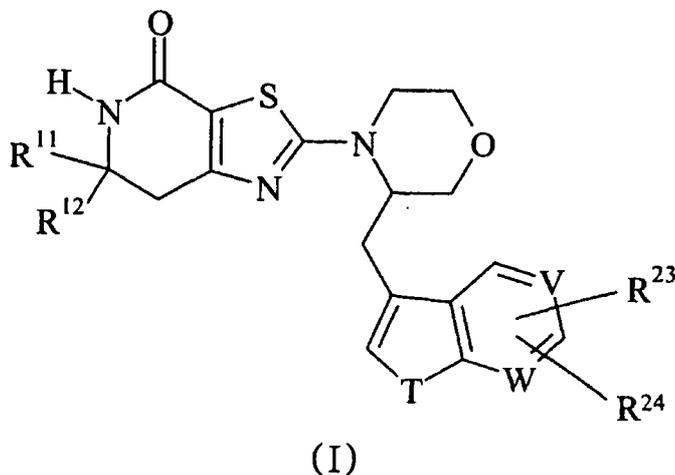
[0007] 本发明的化合物是有效的和选择性 PI3K 抑制剂,其具有 50  $\mu$ M 或 50  $\mu$ M 以下,一般 20  $\mu$ M 或 20  $\mu$ M,通常 5  $\mu$ M 或 5  $\mu$ M,一般 1  $\mu$ M 或 1  $\mu$ M,合适的是 500nM 或 500nM 以下,理想的是 100nM 或 100nM 以下,且优选 20nM 或 20nM 以下的对人 PI3K  $\alpha$  和 / 或 PI3K  $\beta$  和 / 或 PI3K  $\gamma$  和 / 或 PI3K  $\delta$  同种型的结合亲和力 ( $IC_{50}$ ) (本领域技术人员可以理解较低的  $IC_{50}$  数值表示更具有活性的化合物)。本发明的化合物可以具有的对人 PI3K  $\alpha$  和 / 或 PI3K  $\beta$  和 / 或 PI3K  $\gamma$  和 / 或 PI3K  $\delta$  同种型的选择性亲和力是对其它人激酶的至少 10-倍的选择

性亲和力,一般至少是 20- 倍的选择性亲和力,合适的是至少 50- 倍的选择性亲和力,且理想的是至少 100- 倍的选择性亲和力。

[0008] 本发明的化合物在其高度效力和选择性、可证实的功效和有价值的药理学特性方面具有值得关注的优势(包括清除率和生物利用度)。

[0009] 本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0010]



[0011] 其中

[0012]  $R^{11}$  表示氢或  $C_{1-6}$  烷基;且

[0013]  $R^{12}$  表示氢;或  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $C_{3-7}$  环烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 芳基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基,  $C_{3-7}$  杂环烷基,  $C_{3-7}$  杂环烷基- ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 杂芳基或杂芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 这些基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代;或

[0014]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们共同连接的碳原子一起表示  $C_{3-7}$  环烷基或  $C_{3-7}$  杂环烷基, 这些基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

[0015] T 表示氧或  $N-R^{25}$ ;

[0016] V 表示碳或氮;

[0017] W 表示碳或氮;

[0018]  $R^{23}$  表示氢, 卤素, 氰基, 硝基,  $C_{1-6}$  烷基, 羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 三氟甲基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 噁唑啉基, 三唑基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基,  $C_{3-7}$  环烷氧基,  $C_{3-7}$  环烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 吗啉基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 芳氧基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基,  $C_{1-6}$  烷硫基,  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基, 氨基, 氮杂环丁烷基, 吗啉基,  $C_{2-6}$  烷基羰基氨基,  $C_{2-6}$  烷基羰基氨基甲基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基氨基, [( $C_{2-6}$ ) 烷氧基羰基][( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基,  $C_{2-6}$  烷基羰基,  $C_{2-6}$  烷基羰基肟,  $C_{2-6}$  烷基羰基 O-(甲基)肟, 三氟甲基羰基, 羧基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基, 氨基羰基,  $C_{1-6}$  烷基氨基羰基, [羟基 ( $C_{1-6}$ )-烷基]氨基羰基, [二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基-氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基][氰基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基][羟基 ( $C_{1-6}$ )-烷基]氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基][( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, [二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基-氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基][( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基,  $C_{3-7}$  环烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, 杂芳基氨基羰基, 杂芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基-羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 羟基氮杂环丁烷基羰基, 氨基氮杂环丁烷基羰基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基氨基氮杂环丁烷基羰基, 吡咯烷基羰基, ( $C_{1-6}$ ) 烷基吡咯烷基-羰基,

C<sub>1-6</sub> 烷氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基吡咯烷基羰基, 二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基吡咯烷基 - 羰基, 噻唑烷基羰基, 氧代噻唑烷基羰基, 哌啶基羰基, (C<sub>1-6</sub>) - 烷基哌嗪基羰基, 吗啉基羰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 - 甲基或二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基磺酰基 ; 且

[0019] R<sup>24</sup> 表示氢, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基羰基 ; 或

[0020] R<sup>23</sup> 和 R<sup>24</sup> 在位于相邻碳原子上时一起表示亚甲二氧基或二氟亚甲二氧基 ; 且

[0021] R<sup>25</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷基。

[0022] 如果上述式 (I) 化合物中的任一基团被描述为任选被取代, 那么该基团可以未被取代或被一个或多个取代基取代。一般而言, 这类基团未被取代或被一个或两个取代基取代。合适的是这类基团未被取代或被单取代。

[0023] 就药物应用而言, 式 (I) 化合物的盐可以是药学上可接受的盐。然而, 其它盐可以用于制备本发明的化合物或其药学上可接受的盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成的盐, 例如, 可以通过混合本发明化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液形成这类盐, 所述的药学上可接受的酸诸如盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸或磷酸。此外, 如果本发明的化合物携带酸性结构部分, 例如羧基, 那么其药学上可接受的盐可以包括碱金属盐, 例如钠或钾盐 ; 碱土金属盐, 例如钙或镁盐 ; 和与合适的有机配体形成的盐, 例如季铵盐。

[0024] 本发明在其范围内包括上述式 (I) 化合物的溶剂合物。这类溶剂合物可以与常用的有机溶剂形成, 例如烃溶剂, 诸如苯或甲苯 ; 氯化溶剂, 诸如氯仿或二氯甲烷 ; 醇溶剂, 诸如甲醇、乙醇或异丙醇 ; 醚溶剂, 诸如乙醚或四氢呋喃 ; 或酯溶剂, 诸如乙酸乙酯。或者式 (I) 化合物的溶剂合物可以与水形成, 在这种情况下它们是水合物。

[0025] 可以存在于本发明化合物上的合适的烷基包括直链和支链 C<sub>1-6</sub> 烷基, 例如 C<sub>1-4</sub> 烷基。典型实例包括甲基和乙基, 和直链或支链丙基、丁基和戊基。具体的烷基包括甲基、乙基、正 - 丙基、异丙基、正 - 丁基、仲 - 丁基、异丁基、叔 - 丁基、2,2- 二甲基丙基和 3- 甲基丁基。由此解释了衍生的表述, 诸如“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”, “C<sub>1-6</sub> 烷硫基”, “C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基”和“C<sub>1-6</sub> 烷基氨基”。

[0026] 具体的 C<sub>3-7</sub> 环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0027] 合适的芳基包括苯基和萘基, 优选苯基。

[0028] 合适的芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基包括苄基, 苄基乙基, 苄基丙基和萘基甲基。

[0029] 合适的杂环烷基, 可以包括其苯并稠合的类似物, 包括氮杂环丁烷基, 四氢呋喃基, 二氢苯并呋喃基, 吡咯烷基, 二氢吲哚基, 噻唑烷基, 咪唑烷基, 四氢吡喃基, 苯并二氢吡喃基, 哌啶基, 1,2,3,4- 四氢喹啉基, 1,2,3,4- 四氢异喹啉基, 哌嗪基, 1,2,3,4- 四氢 - 喹啉基, 高哌嗪基, 吗啉基, 苯并噁嗪基和硫代吗啉基。

[0030] 合适的杂芳基包括呋喃基, 苯并呋喃基, 二苯并呋喃基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基, 吲哚基, 吡咯并 [2,3-b] 吡啶基, 吡咯并 [3,2-c] 吡啶基, 吡唑基, 吡唑并 [1,5-a] 吡啶基, 吲唑基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 咪唑并 [1,2-a] 吡啶基, 咪唑并 [4,5-b] 吡啶基, 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶基, 咪唑并 [1,2-a] 吡嗪基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 苯并三唑基, 四唑基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 哒嗪基, 噌啉基, 嘧啶基, 吡嗪基, 喹啉基和色烯基。

[0031] 本文所用的术语“卤素”用以包括氟、氯、溴和碘原子, 尤其是氟或氯。

[0032] 如果式 (I) 化合物具有一个或多个不对称中心,那么它们由此可以作为对映异构体存在。如果本发明的化合物具有两个或多个不对称中心,那么它们还可以作为非对映异构体存在。应理解本发明扩展至所有这类对映异构体和非对映异构体及其任一比例的混合物,包括外消旋物。除非另作陈述或表示,否则式 (I) 和下文描述的通式用以表示所有单个立体异构体及其所有可能的混合物。此外,式 (I) 化合物可以作为互变异构体存在,例如酮基 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ )-烯醇 ( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) 互变异构体。除非另作陈述或表示,否则式 (I) 和下文描述的通式用以表示所有单个互变异构体及其所有可能的混合物。

[0033]  $\text{R}^{11}$  的典型值包括氢,甲基和乙基。在一个实施方案中, $\text{R}^{11}$  是氢。在另一个实施方案中, $\text{R}^{11}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基,尤其是甲基。

[0034]  $\text{R}^{12}$  适当地表示氢;或  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{3-7}$  环烷基或芳基,这些基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0035]  $\text{R}^{12}$  上典型的取代基的实例包括卤素,氰基,硝基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,三氟甲基,羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,芳氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷硫基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基,二 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基氨基,  $\text{C}_{2-6}$  烷基羰基氨基,  $\text{C}_{2-6}$  烷氧基羰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基氨基,甲酰基,  $\text{C}_{2-6}$  烷基羰基,羧基,  $\text{C}_{2-6}$  烷氧基羰基,氨基羰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基羰基,二 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基,氨基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基磺酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基氨基磺酰基;尤其是卤素,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基或  $\text{C}_{1-6}$  烷硫基。

[0036]  $\text{R}^{12}$  上具体的取代基的实例包括氟,氯,溴,氰基,硝基,甲基,三氟甲基,羟基,甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,苯氧基,甲硫基,甲基磺酰基,氨基,甲基氨基,二甲基氨基,乙酰氨基,甲氧基羰基氨基,甲基磺酰基氨基,甲酰基,乙酰基,羧基,甲氧基羰基,氨基羰基,甲基氨基羰基,二甲基氨基羰基,氨基磺酰基,甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基;尤其是氯,甲氧基或甲硫基。

[0037]  $\text{R}^{12}$  的典型值包括氢,甲基,正-丙基,异丙基,异丁基,环己基和苯基。 $\text{R}^{12}$  的具体值是甲基。

[0038] 或者, $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  可以一起形成任选地被取代的螺键。因此, $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  与它们共同连接的碳原子一起表示  $\text{C}_{3-7}$  环烷基或  $\text{C}_{3-7}$  杂环烷基,这些基团中的任一个可以未被取代或被一个或多个,一般被一个或两个取代基取代。在本文的上下文中, $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  与它们共同连接的碳原子一起可以适当地表示任选地被取代的环戊基,环己基,吡咯烷或哌啶环。

[0039] 在一个优选的实施方案中,T 是  $\text{N-R}^{25}$ 。在另一个实施方案中,T 是氧。

[0040] 在一个优选的实施方案中,V 是碳。在另一个实施方案中,V 是氮。

[0041] 在一个优选的实施方案中,W 是碳。在另一个实施方案中,W 是氮。

[0042] 本发明还提供了如上所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中  $\text{R}^{23}$  表示氢,卤素,氰基,硝基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,羟基 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基,三氟甲基,芳基 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基,羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,芳氧基,芳基 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷硫基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基亚磺酰基,芳基亚磺酰基,芳基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氧基,氨基,  $\text{C}_{2-6}$  烷基羰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基氨基,  $\text{C}_{2-6}$  烷基羰基,羧基,  $\text{C}_{2-6}$  烷氧基羰基,氨基羰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基羰基, [羟基 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基] 氨基-羰基,二 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, [( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基] [羟基 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基] 氨基羰基,芳基 ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基,氮杂环丁烷基羰基,吡咯烷基羰基,哌啶基羰基, ( $\text{C}_{1-6}$ ) 烷基哌嗪基羰基或吗啉基羰基。

[0043] 本发明还提供了如上所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中  $R^{23}$  表示氢, 卤素, 氰基,  $C_{1-6}$  烷基, 羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 三氟甲基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 三氟甲氧基, 芳氧基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基,  $C_{1-6}$  烷硫基,  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基, 氨基,  $C_{2-6}$  烷基羰基氨基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基,  $C_{2-6}$  烷基羰基或氨基羰基。

[0044]  $R^{23}$  的具体值包括卤素, 卤素, 氰基, 硝基, 噁唑啉基, 三唑基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基,  $C_{3-7}$  环烷氧基,  $C_{3-7}$  环烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 吗啉基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 氮杂环丁烷基, 吗啉基,  $C_{2-6}$  烷基羰基氨基,  $C_{2-6}$  烷基羰基氨基甲基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基氨基, [( $C_{2-6}$ ) 烷氧基羰基][( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基,  $C_{2-6}$  烷基羰基,  $C_{2-6}$  烷基羰基肟,  $C_{2-6}$  烷基羰基 O-(甲基)肟, 三氟甲基羰基, 羧基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基, 氨基羰基,  $C_{1-6}$  烷基氨基羰基, [羟基 ( $C_{1-6}$ )-烷基]氨基羰基, [二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基-氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基][氰基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基][羟基 ( $C_{1-6}$ )-烷基]氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基][(  $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, [二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基-氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基][(  $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基,  $C_{3-7}$  环烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, 杂芳基氨基羰基, 杂芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基-羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 羟基氮杂环丁烷基羰基, 氨基氮杂环丁烷基羰基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基氨基氮杂环丁烷基羰基, 吡咯烷基羰基, ( $C_{1-6}$ ) 烷基吡咯烷基-羰基,  $C_{1-6}$  烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基吡咯烷基羰基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基吡咯烷基-羰基, 噁唑烷基羰基, 氧代噁唑烷基羰基, 哌啶基羰基, ( $C_{1-6}$ )-烷基哌啶基羰基, 吗啉基羰基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰基,  $C_{1-6}$  烷基磺酰基-甲基和二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基磺酰基。

[0045]  $R^{23}$  的典型值包括氢, 卤素, 硝基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 羧基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基,  $C_{1-6}$  烷基氨基羰基, [羟基-( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基][羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]-氨基羰基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 哌啶基羰基, ( $C_{1-6}$ ) 烷基哌啶基羰基和吗啉基羰基。

[0046]  $R^{23}$  的合适值包括氢,  $C_{1-6}$  烷基, 羟基, 芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基和  $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基。

[0047]  $R^{23}$  的例证值包括氢, 氟, 氯, 溴, 氰基, 硝基, 甲基, 羟基甲基, 三氟甲基, 苄基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 苯氧基, 苄氧基, 甲硫基, 甲基亚磺酰基, 苯基亚磺酰基, 苯基磺酰基, 甲基磺酰氧基, 氨基, 乙酰基氨基, 甲基磺酰基氨基, 乙酰基, 羧基, 甲氧基羰基, 氨基羰基, 甲基氨基羰基, (羟基乙基)氨基羰基, 二甲基氨基羰基, N-(羟基乙基)-N-甲基氨基羰基, 苄基氨基羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 吡咯烷基羰基, 哌啶基羰基, 甲基哌啶基羰基和吗啉基羰基。

[0048]  $R^{23}$  的具体值包括氢, 氟, 氯, 溴, 氰基, 甲基, 羟基甲基, 三氟甲基, 苄基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 三氟甲氧基, 苯氧基, 苄氧基, 甲硫基, 甲基亚磺酰基, 苯基亚磺酰基, 苯基磺酰基, 甲基磺酰氧基, 氨基, 乙酰基氨基, 甲基磺酰基氨基, 乙酰基和氨基羰基; 尤其是氢, 甲基, 羟基, 苄氧基或甲基磺酰氧基。

[0049]  $R^{23}$  的确定值包括氢, 氟, 氯, 氰基, 硝基, 噁唑啉基, 三唑基, 甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 环丁氧基, 环丙基-甲氧基, 吗啉基乙氧基, 氮杂环丁烷基, 吗啉基, 乙酰基氨基, 乙酰基氨基甲基, 甲氧基羰基氨基, N-甲氧基羰基-N-甲基氨基, 甲基磺酰基氨基, 乙酰基, 乙酰基肟, 乙酰基 O-(甲基)肟, 三氟甲基羰基, 羧基, 甲氧基羰基, 氨基羰基, 甲基氨基羰基, (羟基乙基)氨基羰基, (二甲基氨基乙基)氨基羰基, (1-羟基丙-2-基)氨基羰基,

二甲基-氨基羰基, N-(氰基甲基)-N-甲基氨基羰基, N-(氰基乙基)-N-甲基-氨基羰基, N-(羟基乙基)-N-甲基氨基羰基, N-(甲氧基乙基)-N-甲基-氨基羰基, N-(二甲基氨基乙基)-N-甲基氨基羰基, N-异丙基-N-甲基-氨基羰基, 二乙基氨基羰基, 环丙基甲基氨基羰基, 苄基氨基-羰基, 吡啶基氨基羰基, 吡啶基甲基氨基羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 羟基氮杂环丁烷基羰基, 氨基氮杂环丁烷基羰基, 叔-丁氧基羰基氨基-氮杂环丁烷基羰基, 吡咯烷基羰基, 甲基吡咯烷基羰基, 甲氧基甲基-吡咯烷基羰基, 二甲基氨基吡咯烷基羰基, 噁唑烷基羰基, 氧代噁唑烷基羰基, 哌啶基羰基, 甲基哌啶基羰基, 吗啉基羰基, 甲基磺酰基, 甲基磺酰基甲基和二甲基氨基-磺酰基。

[0050]  $R^{23}$  的选择值包括氢, 氟, 硝基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 羧基, 甲氧基羰基, 氨基羰基, (羟基乙基)-氨基羰基, 二甲基氨基羰基, N-(羟基乙基)-N-甲基氨基羰基, 苄基氨基羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 哌啶基羰基, 甲基哌啶基羰基和吗啉基羰基。

[0051] 一般而言,  $R^{23}$  可以表示氢, 氰基, 羧基,  $C_{2-6}$  烷氧基羰基, 二( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷基][氰基( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, [( $C_{1-6}$ ) 烷氧基-( $C_{1-6}$ ) 烷基][( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基或氮杂环丁烷基羰基。

[0052]  $R^{23}$  可以适当地表示氢, 氰基, 羧基, 甲氧基羰基, 二甲基氨基羰基, N-(氰基甲基)-N-甲基氨基羰基, N-(甲氧基乙基)-N-甲基氨基羰基或氮杂环丁烷基羰基。

[0053]  $R^{23}$  的具体值包括氢。 $R^{23}$  的另一个具体值是氰基。 $R^{23}$  的另一个具体值是羧基。 $R^{23}$  的另一个具体值是  $C_{2-6}$  烷氧基羰基, 尤其是甲氧基羰基。 $R^{23}$  的额外值是二( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基, 尤其是二甲基氨基羰基。 $R^{23}$  的额外值是 [( $C_{1-6}$ ) 烷基][氰基( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基-羰基, 尤其是 N-(氰基甲基)-N-甲基氨基羰基。 $R^{23}$  的额外值是 [( $C_{1-6}$ ) 烷氧基( $C_{1-6}$ ) 烷基][( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基羰基, 尤其是 N-(甲氧基乙基)-N-甲基氨基羰基。 $R^{23}$  的额外值是氮杂环丁烷基羰基。

[0054]  $R^{24}$  的确定值包括氢, 氯, 甲氧基和二甲基氨基-羰基。 $R^{24}$  的具体值是氢。

[0055] 在一个实施方案中,  $R^{25}$  适当地是甲基。

[0056] 本发明的具体新化合物包括其制备描述在附带实施例中的每种化合物及其药学上可接受的盐和溶剂合物。

[0057] 本发明还提供了药物组合物, 其包含如上所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与一种或多种药学上可接受的载体。

[0058] 本发明的药物组合物可以采用适合于口服、口含、胃肠外、鼻部、局部、眼部或直肠给药的形式或适合于通过吸入或吹入给药的形式。

[0059] 就口服给药而言, 药物组合物可以采用例如片剂、锭剂或胶囊的形式, 通过常规方式使用药学上可接受的赋形剂制备, 所述赋形剂诸如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素); 填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙); 润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅); 崩解剂(例如马铃薯淀粉或乙醇酸钠); 或湿润剂(例如十二烷基硫酸钠)。可以通过本领域众所周知的方法给片剂包衣。用于口服给药的液体制剂可以采用例如溶液、糖浆剂或混悬液的形式, 或可以将它们制成在使用前用水或其它适当的媒介物溶解的干产品。可以通过常规方式, 使用药学上可接受的添加剂, 诸如助悬剂、乳化剂、非水媒介物或防腐剂制备这类液体制剂。如果合适, 所述制剂还可以包含缓冲盐、矫味剂、着色剂或甜味剂。

[0060] 可以将用于口服给药的制剂适当配制成可控释活性化合物。

[0061] 就口含给药而言,组合物可以采用按照常规方式配制的片剂或锭剂形式。

[0062] 可以将式 (I) 化合物配制成可通过注射,例如通过快速浓注或输注的胃肠外给药。可以将用于注射的制剂制成单位剂型,例如在玻璃安瓿或多剂量容器中,例如玻璃小瓶。用于注射的组合物可以采用诸如在油或水媒介物中的混悬液、溶液或乳剂的形式,并且可以包含配制试剂,诸如助悬剂、稳定剂、防腐剂 and / 或分散剂。或者,活性成分可以是使用前用适当的媒介物,例如无菌无热原水溶解的粉末形式。

[0063] 除上述制剂外,还可以将式 (I) 化合物配制成贮存制剂 (depotpreparation)。可以通过植入或肌内注射给予这类长效制剂。

[0064] 就鼻部给予或通过吸入给药而言,可以便利地将本发明的化合物以加压药包或喷雾器的气溶胶喷雾剂形式递送,其中使用适当的抛射剂,例如二氯二氟甲烷,氟三氯甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其它适当的气体或气体混合物。

[0065] 如果需要,可以将组合物提供在可以包含一种或多种含活性成分的单位剂型的药包或配药装置中。药包或调配装置中可以附带用于给药的说明书。

[0066] 就局部给药而言,可以便利地将本发明的化合物配制成合适的软膏剂,其包含悬浮于或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分。具体载体包括,例如矿物油、液体石蜡、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蜡和水、或者,可以将本发明的化合物配制成包含悬浮于或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分的适当洗剂。具体载体包括,例如矿物油、硬脂山梨坦、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡醇 (cetearyl alcohol)、苜醇、2-辛基十二烷醇和水。

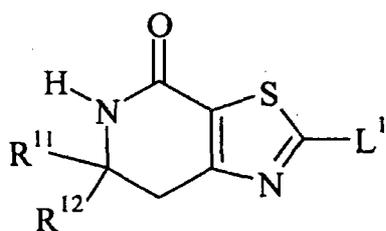
[0067] 就眼部给药而言,可以将本发明的化合物便利地配制成在含或不含防腐剂,诸如杀细菌剂或杀真菌剂,例如硝酸苯汞、苯扎氯铵或乙酸氯己定的等渗 pH- 调节的无菌盐水中的微粉化混悬液。或者,就眼部给药而言,可以将化合物配制成诸如凡士林这类软膏剂。

[0068] 就直肠给药而言,可以将本发明的化合物便利地配制成栓剂。可以通过将活性成分与适当的无刺激性赋形剂混合制备它们,所述赋形剂在室温下是固体,而在直肠温度下为液体,且由此在直肠中融化而释放活性成分。这类材料包括,例如可可脂、蜂蜡或聚乙二醇。

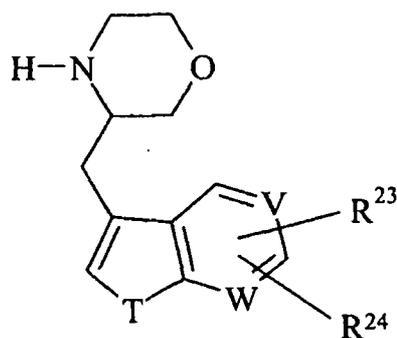
[0069] 预防或治疗具体疾病的本发明化合物用量根据选择的化合物和所治疗的患者病情的不同而改变。然而,一般而言,每日剂量可以在约 10ng/kg 至 1000mg/kg 的范围,一般在 100ng/kg 至 100mg/kg,例如约 0.01mg/kg 至 40mg/kg 体重,用于口服或口含给药;约 10ng/kg 至 50mg/kg 体重,用于胃肠外给药;和约 0.05mg 至约 1000mg,例如约 0.5mg 至约 1000mg,用于鼻部给药或通过吸入和吹入给药。

[0070] 可以通过一种方法制备上述式 (I) 化合物,该方法包括使式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物反应:

[0071]



(II)



(III)

[0072] 其中  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , T, V, W,  $R^{23}$  和  $R^{24}$  如上述所定义, 且  $L^1$  表示适当的离去基。

[0073] 离去基  $L^1$  一般是卤原子, 例如溴。

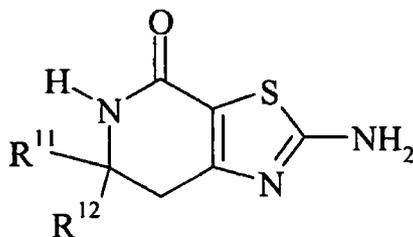
[0074] 该反应便利地在升温下和适当的溶剂, 例如低级链烷醇, 诸如异丙醇或环醚, 诸如四氢呋喃中, 一般在碱性条件下, 例如在有机碱, 诸如 N, N-二异丙基乙胺或 2,6-二甲基吡啶存在下进行。

[0075] 或者, 该反应可以在升温下和溶剂, 诸如 2-乙氧基乙醇中, 在催化量的无机酸, 例如浓盐酸存在下进行。

[0076] 在另一种可替代选择中, 该反应在升温下和适当的溶剂, 例如环醚, 诸如四氢呋喃或芳族溶剂, 诸如甲苯中, 一般在碱性条件下, 例如在无机碱, 诸如叔丁醇钠存在下, 在过渡金属催化剂存在下进行。过渡金属催化剂适当地是乙酸钯 (II), 其中该反应理想地在有叔丁基磷鎓四氟硼酸盐或二环己基二苯基膦存在下进行。

[0077] 可以通过重氮化 / 溴化由式 (IV) 的化合物制备上述式 (II) 的中间体, 其中  $L^1$  是溴:

[0078]



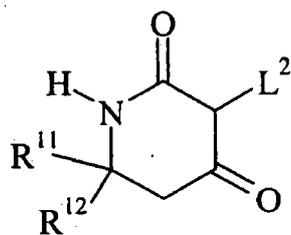
(IV)

[0079] 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  如上述所定义。

[0080] 该反应便利地通过在适当溶剂, 例如乙腈中搅拌化合物 (IV) 与亚硝酸叔丁酯和溴化铜 (II) 进行。

[0081] 可以通过使硫脲与式 (V) 的化合物反应制备上述式 (IV) 的中间体:

[0082]



(V)

[0083] 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  如上述所定义, 且  $L^2$  表示适当的离去基。

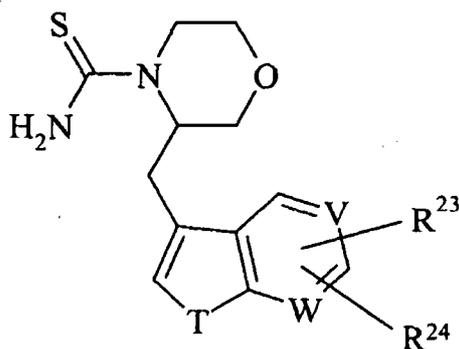
[0084] 离去基  $L^2$  一般是卤原子, 例如溴。

[0085] 该反应便利地在升温下和适当的溶剂, 例如环醚, 诸如四氢呋喃中, 一般在碱性条件下, 例如在有机碱, 诸如 N, N-二异丙基乙胺存在下进行。

[0086] 或者, 可以通过在低级链烷醇溶剂, 例如  $C_{1-6}$  烷基醇, 诸如乙醇中加热反应物进行该反应。

[0087] 在另一种方法中, 在与上述硫脲与化合物 (V) 之间的反应所述类似的条件下, 可以通过一种方法制备式 (I) 化合物, 该方法包括使如上述定义的式 (V) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应:

[0088]

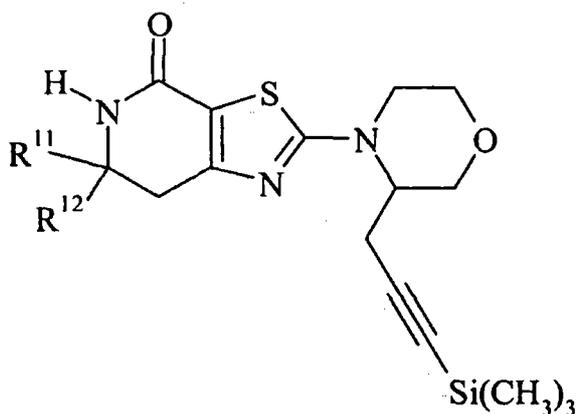


(VI)

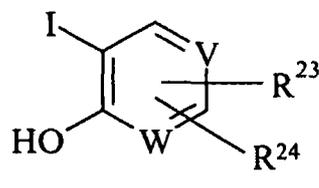
[0089] 其中 T, V, W,  $R^{23}$  和  $R^{24}$  如上述所定义。

[0090] 在另一种方法中, 可以通过一种方法制备式 (I) 化合物, 其中 T 是氧, 该方法包括在过渡金属催化剂存在下使式 (VII) 的化合物与式 (VIII) 的化合物反应, 随后从所得环加成产物的 2-位上除去三甲基甲硅烷基结构部分:

[0091]



(VII)



(VIII)

[0092] 其中  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ , V, W,  $\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  如上述所定义。

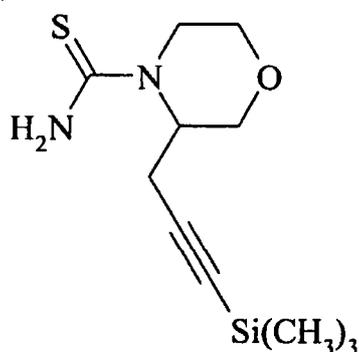
[0093] 用于化合物 (VII) 与 (VIII) 之间的反应的过渡金属催化剂适当地是乙酸钯 (II), 其中该反应便利地在升温下和适当溶剂, 例如偶极非质子惰性溶剂, 诸如 N, N-二甲基甲酰胺中, 在氯化锂和碱, 一般是无机碱, 例如碱土金属碳酸盐, 诸如碳酸钠存在下进行。

[0094] 可以通过用酸, 例如无机酸, 诸如盐酸处理从所得环加成产物中除去三甲基甲硅烷基结构部分。

[0095] 或者, 可以通过用碱, 一般是无机碱, 例如碱金属氢氧化物, 诸如氢氧化锂处理除去三甲基甲硅烷基结构部分。

[0096] 在与上述化合物 (V) 与 (VI) 之间的反应类似的条件下, 可以通过使如上述定义的式 (V) 的化合物与式 (IX) 的化合物反应制备式 (VII) 的中间体:

[0097]



(IX)

[0098] 如果是非商购的, 那么可以通过与附带实施例中所述类似的方法或通过本领域众所周知的标准方法制备式 (III), (V), (VI), (VIII) 和 (IX) 的原料物质。

[0099] 可以理解, 如果合适, 可以通过本领域公知的技术将最初获自任一上述方法的任一式 (I) 化合物制成式 (I) 的另一种化合物。作为实例, 可以例如通过用碱, 诸如氢氧化锂处理, 在标准皂化条件下将式 (I) 化合物, 其中  $\text{R}^{23}$  表示  $\text{C}_{2-6}$  烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基, 转化成相应的化合物, 其中  $\text{R}^{23}$  表示羧基 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ )。可以将式 (I) 化合物, 其中  $\text{R}^{23}$  表示羧基 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ) 转化成相应的化合物, 其中  $\text{R}^{23}$  包含酰氨基, 例如甲基氨基羰基, 2-羟基乙基氨基羰基, 二甲基氨基羰基, N-(氰基甲基)-N-甲基氨基羰基, N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基羰基。

基, N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基羰基, 苄基氨基-羰基, 氮杂环丁烷-1-基羰基, 吡咯烷-1-基羰基, 哌啶-1-基羰基, 4-甲基哌嗪-1-基羰基或吗啉-4-基羰基, 通过两步法进行, 包括: (i) 在缩合试剂, 诸如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺存在下用五氟苯酚处理羧基衍生物; 和 (ii) 使由此获得的五氟苯酯与适当的胺反应, 例如甲胺, 2-羟基乙胺, 二甲胺, N-(氰基甲基)-N-甲胺, N-(2-羟基乙基)-N-甲胺, N-(2-甲氧基乙基)-N-甲胺, 苄胺, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 1-甲基哌嗪或吗啉。

[0100] 如果产物混合物获自上述制备本发明化合物的任一方法, 那么可以通过常规方法, 诸如制备型 HPLC; 或柱色谱法, 使用例如二氧化硅和 / 或氧化铝与适当溶剂系统在适当阶段从其中分离所需产物。

[0101] 如果上述制备本发明化合物的方法产生立体异构体混合物, 那么可以通过常规技术分离这些异构体。特别地, 如果需要获得式 (I) 化合物的特定对映异构体, 那么可以由相应的对映异构体混合物, 使用拆分对映异构体的任一合适的常规方法生产它。因此, 例如, 可以通过使式 (I) 的对映异构体混合物, 例如外消旋物, 和适当的手性化合物, 例如手性碱反应生产非对映异构体衍生物, 例如盐。然后通过任一便利的方式, 例如通过结晶分离非对映异构体并且例如通过用酸处理回收所需的对映异构体, 在这种情况下, 所述非对映异构体是盐。在另一种拆分方法中, 可以使用手性 HPLC 分离式 (I) 的外消旋物。此外, 如果需要, 可以通过使用适当的手性中间体在上述方法之一中获得具体对映异构体。或者, 可以通过进行对映异构体-特异性酶生物转化, 例如使用酯酶的酯水解, 且然后仅纯化对映异构体纯的从未反应酯对映异构体的水解酸获得具体的对映异构体。色谱、重结晶和其它常规的分离方法也可以用于中间体或终产物, 其中需要获得本发明的具体几何异构体。

[0102] 在上述合成顺序的任一过程中, 必要和 / 或理想的是保护涉及任一分子上的, 敏感性或反应性基团。可以用常规保护基, 诸如 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition, 1999 中所述的那些进行这一过程。可以使用本领域公知的方法在任一随后便利的阶段除去保护基。

[0103] 下列实施例例证本发明化合物的制备。

[0104] 本发明的化合物有效地抑制人 PI3K  $\alpha$  和 / 或 PI3K  $\beta$  和 / 或 PI3K  $\gamma$  和 / 或 PI3K  $\delta$  的活性。

[0105] 酶抑制测定

[0106] 使用如 Gray 等, Anal. Biochem., 2003, 313, 234-245 所述的可商购的均相时间分辨荧光分析法, 根据制造商的说明 (Upstate) 测定化合物抑制四种类型 1PI3 激酶同种型 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  和  $\delta$ ) 的脂质激酶活性的能力。所有测定均在 2  $\mu$  M ATP 和已知在本测定线性范围内产生产物的纯化类型 1PI3 激酶的浓度下进行。向测定中加入在 DMSO 中稀释的抑制剂并且与在单独 2% (v/v) DMSO (100% 活性) 存在下进行的测定比较。将抑制酶活性达 50% 所需的抑制剂浓度描述为 IC<sub>50</sub>。

[0107] 当在上述测定法中测试时, 发现附带实施例中的化合物均具有 50  $\mu$  M 或更好的抑制人 PI3K  $\alpha$  和 / 或 PI3K  $\beta$  和 / 或 PI3K  $\gamma$  和 / 或 PI3K  $\delta$  活性的 IC<sub>50</sub> 值。

## 实施例

- [0108] 缩写
- [0109] DCM: 二氯甲烷                      DMF: N,N-二甲基甲酰胺
- [0110] DMSO: 二甲亚砜                      Et: 乙基
- [0111] Et<sub>2</sub>O: 乙醚                              THF: 四氢呋喃
- [0112] r. t.: 室温                                sat.: 饱和的
- [0113] MeCN: 乙腈                                EtOAc: 乙酸乙酯
- [0114] MeOH: 甲醇                                AcOH: 乙酸
- [0115] EtOH: 乙醇                                IPA: 异丙醇
- [0116] RT: 保留时间                            Me: 甲基
- [0117] h: 小时                                    conc.: 浓的
- [0118] SiO<sub>2</sub>: 二氧化硅                        br.: 宽的
- [0119] w 或 wt: 重量                            M: 质量
- [0120] <sup>t</sup>Bu: 叔丁基                            v: 体积
- [0121] NBS: N-溴代琥珀酰亚胺
- [0122] 盐水: 饱和氯化钠水溶液
- [0123] HPLC: 高效液相色谱法
- [0124] LCMS: 液相色谱质谱法
- [0125] DIPEA: N,N-二异丙基乙胺
- [0126] ES+: 电喷雾正电离化
- [0127] ES-: 电喷雾负电离化
- [0128] EDC: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
- [0129] DMPU: 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
- [0130] 分析条件
- [0131] 在 300MHz 或 400MHz 下获得全部 NMR。
- [0132] 借助于 Advanced Chemical Development, Toronto, Canada 提供的 ACD Labs Name (v. 7.0, 9.0 或 10.0) 命名化合物。
- [0133] 所有涉及空气敏感性或湿气敏感性试剂的反应均在氮气环境中使用干燥溶剂和玻璃器皿进行。
- [0134] 通过 LCMS, 使用下列方法 1-9 之一测定化合物纯度和保留时间。
- [0135] 使用下列方法 10-13 之一对需要的化合物进行制备型 HPLC。
- [0136] 方法 1: Luna C18(2) 100×4.6mm, 5 μm 柱。流动相 A: 99.92% 水, 0.08% 甲酸。流动相 B: 99.92% MeCN, 0.08% 甲酸。
- [0137] 梯度程序 (流速 3.0mL/min, 柱温 35°C):
- | [0138] 时间   | A%   | B%  |
|-------------|------|-----|
| [0139] 0.00 | 95.0 | 5.0 |
| [0140] 4.40 | 5.09 | 5.0 |
| [0141] 5.30 | 5.09 | 5.0 |
| [0142] 5.32 | 95.0 | 5.0 |
| [0143] 6.50 | 95.0 | 5.0 |

[0144] 方法 2 :Luna C18(2) 100×4.6mm, 5 μ m 柱。流动相 A :5mM NH<sub>4</sub>OAc, pH 5.8。流动相 B :95 : 5MeCN :100mM NH<sub>4</sub>OAc, pH 5.8。

[0145] 梯度程序 ( 流速 3.0mL/min, 柱温 35℃ ) :

[0146] 时间 A% B%

[0147] 0.00 95.0 5.0

[0148] 4.40 5.0 95.0

[0149] 5.30 5.0 95.0

[0150] 5.32 95.0 5.0

[0151] 6.50 95.0 5.0

[0152] 方法 3 :Gemini C18 50×4.6mm, 5 μ m 柱。流动相 A :99.9% 10mM 甲酸铵, 0.1% 甲酸。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 甲酸, 5% 流动相 A。

[0153] 梯度程序 ( 流速 0.9mL/min, 柱温 40℃ ) :

[0154] 时间 A% B%

[0155] 0.00 95.0 5.0

[0156] 2.00 5.0 95.0

[0157] 5.50 5.0 95.0

[0158] 方法 4 :Gemini C18 50×4.6mm, 5 μ m 柱。流动相 A :99.9% 10mM 甲酸铵, 0.1% 氨。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 氨, 5% 流动相 A。

[0159] 梯度程序 ( 流速 3.0mL/min, 柱温 40℃ ) :

[0160] 时间 A% B%

[0161] 0.00 95.0 5.0

[0162] 2.00 5.0 95.0

[0163] 5.50 5.0 95.0

[0164] 方法 5 :Gemini C18 50×4.6mm, 5 μ m 柱。流动相 A :99.9% 甲酸铵, 0.1% 甲酸。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 甲酸, 5% 流动相 A。

[0165] 梯度程序 ( 流速 0.9mL/min, 柱温 40℃ ) :

[0166] 时间 A% B%

[0167] 0.00 95.0 5.0

[0168] 2.00 5.0 95.0

[0169] 4.00 5.0 95.0

[0170] 方法 6 :Gemini C18 30×3.0mm, 3 μ m 柱。流动相 A :99.9% 10mM 甲酸铵, 0.1% 甲酸。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 甲酸, 5% 流动相 A。

[0171] 梯度程序 ( 流速 1.2mL/min, 柱温 40℃ ) :

[0172] 时间 A% B%

[0173] 0.00 95.0 5.0

[0174] 4.00 5.0 95.0

[0175] 5.50 5.0 95.0

[0176] 方法 7 :Gemini C18 30×3.0mm, 3 μ m 柱。流动相 A :99.9% 10mM 甲酸铵, 0.1% 氨溶液。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 氨溶液, 5% 流动相 A。

[0177] 梯度程序 (流速 1.2mL/min, 柱温 40℃) :

[0178] 时间 A% B%

[0179] 0.00 95.0 5.0

[0180] 4.00 5.0 95.0

[0181] 5.50 5.0 95.0

[0182] 方法 8 :Gemini C18 30×3.0mm, 3 μ m 柱。流动相 A :99.9% 10mM 甲酸铵, 0.1% 甲酸。流动相 B :100% MeCN。

[0183] 梯度程序 (流速 1.2mL/min, 柱温 40℃) :

[0184] 时间 A% B%

[0185] 0.00 95.0 5.0

[0186] 2.30 5.0 95.0

[0187] 3.40 5.0 95.0

[0188] 3.50 95.0 5.0

[0189] 方法 9 :Gemini C18 30×3.0mm, 3 μ m 柱。流动相 A :99.9% 10mM 甲酸铵, 0.1% 氨溶液。流动相 B :100% MeCN。

[0190] 梯度程序 (流速 1.2mL/min, 柱温 40℃) :

[0191] 时间 A% B%

[0192] 0.00 95.0 5.0

[0193] 2.30 5.0 95.0

[0194] 3.40 5.0 95.0

[0195] 3.50 95.0 5.0

[0196] 方法 10 :Luna C18(2) 250×21.2mm, 5 μ m 柱。流动相 A :99.92% 水, 0.08% 甲酸。流动相 B :99.92% MeCN, 0.08% 甲酸。

[0197] 梯度程序 (流速 25.0mL/min), 柱温 :环境, 可变梯度。

[0198] 方法 11 :Luna C18(2) 250×21.2mm, 5 μ m 柱。流动相 A :10mMNH<sub>4</sub>OAc, pH 5.8。流动相 B :95% MeCN, 5% 200mM NH<sub>4</sub>OAc, pH 5.8。

[0199] 梯度程序 (流速 25.0mL/min), 柱温 :环境, 可变梯度。

[0200] 方法 12 :Gemini C18 150×21.2mm, 10 μ m 柱。流动相 A :99.9% 甲酸铵, 0.1% 甲酸。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 甲酸, 5% 流动相 A。

[0201] 梯度程序 (流速 20.0mL/min), 柱温 :环境, 可变梯度。

[0202] 方法 13 :Gemini C18 150×21.2mm, 10 μ m 柱。流动相 A :99.9% 甲酸铵, 0.1% 氨溶液。流动相 B :94.9% MeCN, 0.1% 氨溶液, 5% 流动相 A。

[0203] 梯度程序 (流速 20.0mL/min), 柱温 :环境, 可变梯度。

[0204] 中间体 1

[0205] 3-氨基-3-甲基丁酸乙酯盐酸盐

[0206] 向在 0℃ 的在 **Parr**<sup>®</sup> 反应器中搅拌的 3,3-二甲基丙烯酸乙酯 (5.0g, 39.1mmol) 在 EtOH(20mL) 中的溶液中加入液体 NH<sub>3</sub> (约 20mL)。密封反应器并且加热至 90℃ 下 24h。然后将该反应混合物冷却至 r. t., 用氮气发泡以除去残留的 NH<sub>3</sub> 并且用在二噁烷中的 4M HCl (10mL) 处理。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 30 分钟且然后在真空中蒸发至干。将所

得灰色糊状物与 DCM 一起研磨, 过滤并且干燥至得到标题化合物 (5.0g, 70%), 为灰色固体, 将其不经进一步纯化使用。  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  8.27 (3H, br. s), 4.10 (2H, q, J 7.1Hz), 2.65 (2H, s), 1.26 (6H, s), 1.20 (3H, t, J 7.1Hz)。

[0207] 中间体 2

[0208] 3-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)氨基]-3-甲基丁酸乙酯

[0209] 向搅拌的中间体 1 (5.0g, 27.4mmol) 在 DCM (40mL) 中的混悬液中加入  $\text{NEt}_3$  (11.1g, 15.3mL, 109.6mmol)。然后将该反应混合物冷却至 0°C 并且滴加乙基丙二酰基氯 (4.4g, 3.7mL, 28.8mmol)。将该混悬液在 r. t. 下搅拌 2h, 此后用 DCM (50mL) 稀释并且用 1M HCl 水溶液 (50mL) 和水 (2×50mL) 洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相, 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (5.0g, 71%), 为橙色油, 将其不经进一步纯化使用。  $\delta_{\text{H}}(\text{DMSO-d}_6)$  7.75 (1H, br. s), 4.15-3.95 (4H, m), 3.14 (2H, s), 2.71 (2H, s), 1.29 (6H, s), 1.21-1.11 (6H, m)。

[0210] 中间体 3

[0211] 6,6-二甲基哌啶-2,4-二酮

[0212] 向在由 Na (0.53g, 23.16mmol) 在 EtOH (30mL) 中制备的 NaOEt 的搅拌溶液中滴加中间体 2 (5.00g, 19.30mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液并且将该反应混合物加热至 80°C 下 2h。然后将该溶液浓缩至约 10mL 并且将残余物溶于甲苯 (30mL) 并且用水 (3×30mL) 萃取。用 1M HCl 水溶液将合并的水层酸化至 pH 2-3 并且用 EtOAc (4×50mL) 萃取。干燥合并的有机级分 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并且在真空中蒸发而得到淡黄色固体, 将其溶于含 1% 水的 MeCN (90mL)。将该溶液加热至回流 2h 且然后在真空中蒸发至干。将所得固体与二异丙基醚一起研磨, 过滤并且干燥而得到标题化合物 (1.55g, 57%), 为乳膏状固体, 将其不经进一步纯化使用。观察到酮基和烯醇形式 (酮基 / 烯醇之比 3.6 : 1)。  $\delta_{\text{H}}(\text{DMSO-d}_6)$  10.29 (1H, br. s, 烯醇), 8.14 (1H, br. s, 酮基), 6.66 (1H, s, 烯醇), 4.81 (1H, s, 烯醇), 3.15 (2H, s), 2.51 (2H, s), 1.20 (6H, s, 酮基), 1.18 (6H, s, 烯醇)。

[0213] 中间体 4

[0214] (3a, R)-四氢-3H-[1,2,3]噁嗪并[4,3-c][1,4]噁嗪 1,1-二氧化物

[0215] 向中间体 19 (30g, 257mmol) 溶于无水 DCM (250mL) 的溶液中加入吡啶 (43.5mL, 539mmol) 并且将该溶液冷却至 -70°C ( $\text{CO}_2$ /IPA 浴)。在 1h 内滴加溶于无水 DCM (200mL) 的磺酰氯 (21.7mL, 270mmol) (以便维持反应温度低于 -60°C)。将该反应体系在 -70°C 下搅拌 2h 并且在 -10 至 -20°C 下 (MeOH/冰浴) 搅拌 2h, 此后通过添加水 (15mL) 使反应停止并且温至 r. t.。分离溶液并且再用 DCM (2×100mL) 萃取水级分。用水 (15mL), 盐水 (15mL) 洗涤合并的有机级分, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (24.7g, 54%), 为黄色油, 其在 r. t. 下静置时固化成橙色粘性固体, 将其不经进一步纯化使用。  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  4.51 (1H, dd, J 8.1 和 J 6.4Hz), 4.23 (1H, dd, J 9.1 和 J 8.1Hz), 3.95 (1H, dd, J 11.6 和 J 3.4Hz), 3.84-3.64 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J 11.6 和 J 7.7Hz), 3.29 (1H, dt, J 12.0 和 J 3.4Hz), 3.06 (1H, m)。

[0216] 中间体 5

[0217] (3S)-3-(丙-2-炔-1-基)吗啉

[0218] 在 15 分钟内向在 0°C 下的三甲基甲硅烷基乙炔 (27.59mL, 195.25mmol) 溶于无水 THF (250mL) 的溶液中滴加正-丁基锂 (78.1mL, 201mmol, 在己烷中 2.5M)。在该温度下搅

拌 40 分钟后,在 15 分钟内缓慢加入中间体 4(11.65g,65.083mmol) 溶于 DMPU(11mL) 的溶液并且将该反应混合物温至 r. t.。在 r. t. 下搅拌 18h 后,通过添加水(约 4mL) 使该反应混合物猝灭并且在真空中除去溶剂(非 DMPU)。向所得深色油中加入 HC 1 水溶液(10% v/v, 200mL) 和 MeOH(100mL) 并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 18h。然后在真空中浓缩该溶液而得到标题化合物(17.059g, 约 74% 产率),为粗的深色油(含约 11mL DMPU),将其不经进一步纯化使用。 $\delta_{\text{H}}(\text{CD}_3\text{OD})$  3.89(1H, dd, J 11.2 和 J 3.1Hz), 3.76(1H, dt, J 11.2 和 J 2.7Hz), 3.45-3.56(1H, m), 3.25(1H, m), 2.89(3H, m), 2.39(1H, t, J 2.7Hz), 2.25(2H, dd, J 6.8 和 J 2.7Hz)。未观察到可交换的质子。

[0219] 中间体 6

[0220] (3S)-3-(丙-2-炔-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0221] 向在 0°C 下的粗中间体 5(17.059g, 含 11mL DMPU) 溶于无水 DCM(300mL) 的溶液中加入 DIPEA(13.04mL, 74.85mmol) 和二碳酸二叔丁酯(15.624g, 71.59mmol) 并且将该反应混合物温至 r. t.。在搅拌 18h 后,用盐水洗涤反应混合物并且用 **Isolute**<sup>®</sup> 相分离器干燥有机级分并且在真空中浓缩而得到深棕色油。通过柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 10 : 1EtOAc/己烷) 而得到标题化合物(8.79g, 59% 来自中间体 4),为黄色油。 $\delta_{\text{H}}(\text{CD}_3\text{OD})$  3.95(1H, m), 3.75(1H, d, J 14.2Hz), 3.70(1H, m), 3.58(1H, m), 3.42(1H, m), 3.30(1H, m), 2.95(1H, m), 2.51(1H, m), 2.37(1H, m), 2.19(1H, t, J 2.7Hz), 1.35(9H, s)。

[0222] 中间体 7(方法 H)

[0223] (3S)-3-[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0224] 在 15 分钟内向在 0°C 下的中间体 6(8.05g, 35.7mmol) 溶于无水 THF(250mL) 的溶液中滴加正-丁基锂(15.7mL, 39.3mmol, 在己烷中 2.5M)。在搅拌 30 分钟后,在 5 分钟内缓慢加入三甲基氯硅烷并且将该反应混合物搅拌 45 分钟且然后温至 r. t.。在 r. t. 下搅拌 18h 后,通过添加水(约 1mL) 使该反应混合物猝灭并且在真空中除去溶剂。将粗的混合物溶于 DCM 并且用水洗涤,再用 DCM(500mL) 萃取水相并且用 **Isolute**<sup>®</sup> 相分离器干燥合并的有机级分且在真空中浓缩而得到深棕色油。通过柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 5-20% EtOAc/己烷) 而得到标题化合物(8.1g, 76%),为无色油并且回收了原料物质(1.25g, 15%)。 $\delta_{\text{H}}(\text{CD}_3\text{OD})$  3.91(1H, m), 3.82(1H, d, J 11.7Hz), 3.70(1H, dd, J 3.6 和 J 11.4Hz), 3.58(1H, dd, J 2.9 和 J 13.7Hz), 3.40-3.20(2H, m), 2.95(1H, m), 2.60(1H, dd, J 9.1 和 J 16.7Hz), 2.38(1H, dd, J 6.4 和 J 16.7Hz), 1.35(9H, s), 0.00(9H, s)。

[0225] 中间体 8(方法 I)

[0226] (3S)-3-[[5-(二氟甲氧基)-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-3-基]甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0227] 向中间体 7(0.571g, 1.93mmol) 溶于 DMF(23mL) 的溶液中加入中间体 20(0.55g, 1.93mmol), LiCl(0.082g, 1.93mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.409g, 3.86mmol) 和  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.017g, 0.08mmol) 并且在真空中给该反应混合物脱气且然后用氮气净化。然后将该反应混合物在 100°C 下加热 6h。将粗的反应混合物冷却至 r. t. 并且在真空中除去溶剂而得到棕色油。通过柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 10-30% EtOAc/己烷;随后  $\text{SiO}_2$ , DCM) 而得到标题化合物(0.462g, 53%),为黄色油。LCMS(ES+) 399.0( $(\text{M}^{\text{t}}\text{Bu})^{\text{H}})^+$ , RT 3.95 分钟(方法 5)。

[0228] 中间体 9(方法 J)

[0229] 5-(二氟甲氧基)-3-[(3S)-吗啉-3-基甲基]-1H-吡啶

[0230] 向在0℃下的中间体8(0.285g, 0.63mmol)中加入在1,4-二噁烷中的4M HCl(8mL)并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 2h。在真空中浓缩该反应混合物并且将粗残余物溶于 DCM(25mL) 且用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(5mL)洗涤。再用 DCM(3×20mL)萃取水级分并且干燥合并的有机级分(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物(0.197g, 定量), 为黄色油, 将其不经进一步纯化使用。LCMS(ES+) 283.0(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.27 分钟(方法5)。

[0231] 中间体 10(方法 K)

[0232] (3S)-3-[[5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-基]甲基]吗啉-4-硫脲酰胺

[0233] 向 1,1'-硫代羰基二咪唑(0.137g, 0.77mmol)在 THF(5mL)中的溶液中加入溶于 THF(5mL)的中间体 9(0.197g, 0.70mmol)并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 18h。在真空中浓缩该反应混合物并且溶于 MeCN(7mL)且加入 NH<sub>3</sub> 水(20% v/v, 7mL)。将该反应混合物在 60℃下搅拌 4h。在冷却至 r. t. 后, 在真空中浓缩该反应混合物而得到黄色油。通过柱色谱法纯化粗物质(SiO<sub>2</sub>, 9 : 10EtOAc/己烷)而得到标题化合物(0.106g, 44%), 为黄色油。LCMS(ES+) 342.0(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.91 分钟(方法5)。

[0234] 中间体 11

[0235] 3-[[[(3S)-4-(叔-丁氧基羰基)吗啉-3-基]甲基]-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

[0236] 根据方法 I 由 4-氨基-3-碘苯甲酸甲酯和中间体 7 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后(SiO<sub>2</sub>, 10-25% EtOAc/己烷)分离为黄色粘性固体(59%)。LCMS(ES+) 392.0((M-tBu)+H)<sup>+</sup>, RT 3.58 分钟(方法3)。

[0237] 中间体 12

[0238] 3-[(3S)-吗啉-3-基甲基]-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

[0239] 根据方法 J 由中间体 11 制备标题化合物并且分离为棕色胶状物(定量), 将其作为粗中间体使用。LCMS(ES+) 275.0(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.30 分钟(方法5)。

[0240] 中间体 13

[0241] 3-[[[(3S)-4-(氨基硫代羰基)吗啉-3-基]甲基]-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

[0242] 根据方法 K 由中间体 12 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后(SiO<sub>2</sub>, 0-4% MeOH/DCM)分离为黄色固体(99%)。LCMS(ES+) 334.0(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.25 分钟(方法4)。

[0243] 中间体 14

[0244] 3-[[[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基]-1H-吡啶-5-甲酸五氟苯酯

[0245] 向中间体 45(1.96g, 4.46mmol)在 DMF(10mL)和 DCM(150mL)中的溶液中加入五氟苯酚(0.86g, 4.68mmol)和 EDC(0.94g, 4.91mmol)并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h。加入 DIPEA(1.15g, 1.56mL, 8.92mmol), 且再加入五氟苯酚(0.22g, 1.20mmol)和 EDC(0.24g, 1.25mmol)并且在 r. t. 下再搅拌 2h。用水(2×50mL), 盐水(50mL)洗涤反应混合物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH/DCM)而得到标题化合物(1.41g, 52%), 为棕色胶状物。LCMS(ES+) 607.3(M+H)<sup>+</sup>, RT 3.23 分钟(方法3)。

[0246] 中间体 15

[0247] 3-溴-6,6-二甲基哌啶-2,4-二酮

[0248] 向搅拌的中间体 3(10.00g, 70.9mmol) 在 THF(200mL) 中的混悬液中加入 NaHSO<sub>4</sub>(2.12g, 17.7mmol)。将该混悬液冷却至 0℃ 并且分部分加入 NBS(12.62g, 70.9mmol)。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 5h, 然后加入 DCM(200mL) 和水(100mL)。用 DCM(2×100mL) 萃取水级分。用水(3×200mL) 洗涤合并的有机级分, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中蒸发溶剂。将白色固体与 IPA(3×50mL) 一起研磨, 然后过滤而得到标题化合物(10.3g, 66%), 为白色固体。δ<sub>H</sub>(DMSO-d<sub>6</sub>) 10.80(1H, br. s), 7.26(1H, br. s), 2.50(2H, s), 主要的互变异构体。LCMS(ES+) 220.0 和 222.0(1 : 1 之比)(M+H)<sup>+</sup>, RT 1.94 分钟(方法 3)。

[0249] 中间体 16

[0250] N-苄基-D-丝氨酸

[0251] 向搅拌的 D-丝氨酸(14.7g, 140.0mmol) 在 2NaOH 水溶液(70mL) 中的溶液中加入苯甲醛(14.6g, 14.0mL, 138.0mmol)。然后将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 1h, 此后冷却至 5℃。分部分加入 NaBH<sub>4</sub>(1.5g, 40.0mmol), 以便维持内部温度在 6 至 10℃。在添加后, 将该反应混合物在 5℃ 下搅拌 30 分钟且然后在 r. t. 下搅拌 1h。将该反应混合物冷却至 5℃ 并且分部分再加入部分 NaBH<sub>4</sub>(1.5g, 40.0mmol), 以便维持内部温度 < 10℃。在添加完成时除去冰浴并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h。然后用 Et<sub>2</sub>O(3×100mL) 萃取该反应混合物并且用浓 HCl 将水相酸化至 pH 5。过滤所得白色沉淀并且用水洗涤。在真空中干燥产物而得到标题化合物(24.0g, 88%), 为白色固体。δ<sub>H</sub>(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45-7.30(5H, m), 4.04-3.91(2H, m), 3.70-3.61(3H, m), 3.17(1H, t, J 5.8Hz)。

[0252] 中间体 17

[0253] (3R)-4-苄基-5-氧代吗啉-3-甲酸

[0254] 向在 0℃ 下的中间体 16(35.0g, 179.0mmol) 在 NaOH 水溶液(9.3g, 200.0mL, 232.5mmol) 中的搅拌溶液中缓慢加入氯乙酰氯(24.2g, 17.0mL, 214.0mmol)。将该反应混合物温至 r. t. 且然后搅拌 30 分钟。加入 10M NaOH 水溶液(45.0mL, 465.0mmol) 并且将该反应混合物加热至 45℃ 下 4h。然后将该反应混合物冷却至 10℃ 并且用浓 HCl 酸化至 pH 1。在 4℃ 下静置时产物从混合物中结晶并且通过过滤收集, 用冷水洗涤且然后在真空中干燥而得到标题化合物(18.0g, 43%), 为白色固体。δ<sub>H</sub>(DMSO-d<sub>6</sub>) 13.51-12.53(1H, br. s), 7.38-7.25(5H, m), 5.27(1H, d, J 15.3Hz), 4.24-4.10(3H, m), 3.94-3.88(2H, m), 3.83(1H, d, J 15.3Hz)。LCMS(ES+) 236.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0255] 中间体 18

[0256] [(3S)-(4-苄基吗啉-3-基)] 甲醇

[0257] 向搅拌的中间体 17(17.7g, 75.3mmol) 在 THF(300mL) 中的溶液中加入 NEt<sub>3</sub>(7.3g, 10.0mL, 72.0mmol)。然后将该溶液冷却至 0℃ 并且缓慢加入 BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S 络合物(在 THF 中 10M, 45.0mL, 450.0mmol)。将该反应混合物在回流状态下加热 12h, 并且在冷却至 r. t. 后, 通过在 0℃ 下缓慢添加 MeOH 破坏过量的硼烷。在真空中浓缩该反应混合物并且将所得白色固体溶于 EtOAc(120mL) 且用 NaOH 水溶液(20% v/v, 2×100mL) 洗涤。然后将有机级分萃取入 2M HCl 水溶液(2×150mL)。然后将合并的酸水级分碱化至 pH 14(添加固体 NaOH) 并且用 EtOAc(2×150mL) 再萃取。用盐水(150mL) 洗涤合并的有机级分, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物(13.5g, 87%), 为澄清油, 无需进一步纯化。

$\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>) 7.29–7.16 (5H, m), 4.05 (1H, d, J 12.8 Hz), 3.88 (1H, dd, J 11.5 和 J 4.5 Hz), 3.78 (1H, m), 3.70–3.53 (2H, m), 3.51–3.40 (2H, m), 3.20 (1H, d, J 13.2 Hz), 2.68 (1H, dt, J 12.1 和 J 2.8 Hz), 2.48 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.20–2.15 (1H, br. s)。

[0258] 中间体 19

[0259] (3S)-吗啉-3-基甲醇

[0260] 向充氮的中间体 18 (10.0g, 48.3mmol) 在 MeOH (300mL) 中的溶液中加入 10wt% 钯 / 碳 (2.0g) 并且将该反应混合物放入在 50psi H<sub>2</sub> 中的 Parr<sup>®</sup> 仪器中 18h。然后通过 Celite<sup>®</sup> 过滤所得混合物并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (5.2g, 92%), 为无色油。 $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>) 3.81–3.76 (2H, m), 3.58–3.43 (3H, m), 3.35–3.28 (1H, m), 2.99–2.91 (5H, br. m)。LCMS (ES+) 118.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0261] 中间体 20

[0262] 2-碘-4-二氟甲氧基苯胺

[0263] 将 4-(二氟甲氧基)苯胺 (1.0g, 6.30mmol) 在 AcOH (6mL) 中的溶液加热至 60°C 并且滴加在 AcOH (15mL) 中的一氯化碘 (1.07g, 6.6mmol)。然后将该反应混合物加热至 85°C 并且搅拌 1.5h。将该反应混合物冷却至 r. t. 并且倾入冷水且过滤所得混悬液。在真空中浓缩滤液而得到深棕色油。通过柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 10–20% EtOAc / 己烷) 而得到标题化合物 (0.40g, 22%), 为深棕色油。 $\delta_{\text{H}}$ (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.38 (1H, d, J 2.7 Hz), 6.98–6.94 (1H, m), 6.97 (1H, t, J 74.8 Hz), 6.75 (1H, d, J 8.8 Hz), 5.20 (2H, br. s)。LCMS (ES+) 286.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.28 分钟 (方法 5)。

[0264] 中间体 21

[0265] 3-{[(3S)-4-(叔-丁氧基羰基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

[0266] 向在 0°C 下搅拌的中间体 11 (2.0g, 4.48mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液中加入 NaH (0.19g, 60% 在油中的分散液, 4.93mmol)。将该反应混合物在该温度下搅拌 30 分钟。然后加入甲基碘 (0.33mL, 5.37mmol), 并且将该反应混合物温至 r. t., 然后搅拌 18h。加入水 (1mL), 并且在真空中浓缩该反应混合物。加入 DCM (25mL) 和水 (10mL)。分离有机级分, 用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 10–25% EtOAc / 己烷) 而得到标题化合物 (1.95g, 95%), 为淡黄色油。LCMS (ES+) 405.1 ((M-tBu)+H)<sup>+</sup>, RT 3.80 分钟 (方法 3)。

[0267] 中间体 22

[0268] 1-甲基-3-[(3S)-吗啉-3-基甲基]-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

[0269] 向搅拌的中间体 21 (1.95g, 4.23mmol) 在 MeOH (15mL) 中的溶液中加入在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的 4M HCl。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h, 然后在真空中浓缩。加入水 (10mL) 和 DCM (10mL)。分离水级分, 通过添加饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液碱化, 然后用 DCM (5×30mL) 萃取。干燥合并的有机级分 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (1.02g, 84%), 为黄色固体, 将其不经进一步纯化使用。LCMS (ES+) 289.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.00 分钟 (方法 3)。

[0270] 中间体 23

[0271] 3-{[(3S)-4-(氨基硫代羰基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲

酯

[0272] 根据方法 K 由中间体 22 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 ( $\text{SiO}_2$ , 0-6% MeOH/DCM) 分离为棕色胶状物 (80%)。LCMS (ES+) 348.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.63 分钟 (方法 3)。

[0273] 中间体 24

[0274] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸五氟苯酯

[0275] 向搅拌的实施例 2 (1.0g, 2.20mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入五氟苯酚 (0.49g, 2.64mmol), DIPEA (0.77mL, 4.41mmol) 和 EDC (0.55g, 2.86mmol)。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h, 然后在真空中浓缩。加入 DCM (15mL) 和水 (15mL)。分离有机级分, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 0-4% MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (1.04g, 76%), 为黄色胶状物。LCMS (ES+) 621.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.52 分钟 (方法 4)。

[0276] 中间体 25

[0277] (3S)-3-{[5-氰基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-3-基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0278] 根据方法 I 由中间体 7 和 4-氨基-3-碘苄腈制备标题化合物并且在后处理 (EtOAc 和水) 和通过柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 5-100% EtOAc/己烷) 后分离为黄色固体 (50%)。LCMS (ES+) 414.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.92 分钟 (方法 5)。

[0279] 中间体 26 和 27

[0280] 分别为 (3S)-3-[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]吗啉-4-硫羟酰胺和 (3S)-3-(丙-2-炔-1-基)吗啉-4-硫羟酰胺

[0281] 在 15 分钟内向在 0°C 下的搅拌的三甲基甲硅烷基乙炔 (30.3mL, 215.0mmol) 在 THF (300mL) 中的溶液中滴加正-丁基锂 (86.2mL, 在己烷中 2.5M, 215.0mmol)。在该温度下搅拌 30 分钟后, 在 5 分钟内加入中间体 4 (19.3g, 107.7mmol)。将该反应混合物在 0°C 下搅拌 20 分钟, 且然后温至 r. t.。在 r. t. 下搅拌 40 分钟后, 通过添加 2M HCl 水溶液 (80mL) 和 MeOH (50mL) 使该反应混合物猝灭, 然后在 r. t. 下搅拌 3h。在真空中浓缩该反应混合物。将残余物溶于 THF (60mL)。加入 DIPEA (4.9mL, 28.4mmol), 然后加入 1,1'-硫代羰基二咪唑 (5.3g, 29.7mmol)。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h, 然后使其分配在 DCM (50mL) 与水 (30mL) 之间。干燥有机级分 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 0-2% MeOH/DCM, 随后  $\text{SiO}_2$ , 60-80% EtOAc/己烷) 而得到第一种标题化合物 (2.35g, 34%), 为棕色胶状物, LCMS (ES+) 257.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.206 分钟 (方法 5), 随后得到第二种标题化合物 (1.55g, 31%), 为棕色胶状物, LCMS (ES+) 185.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.47 分钟 (方法 5)。将它们均各自不经进一步纯化使用。

[0282] 中间体 28

[0283] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-2-(三甲基甲硅烷基)-1-苯并呋喃-5-甲酸甲酯

[0284] 根据方法 I 由中间体 49 和 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 ( $\text{SiO}_2$ , 60-100% EtOAc/己烷) 分离为棕色胶状物 (49%)。LCMS (ES+) 528.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.46 分钟 (方法 9)。

[0285] 中间体 29

[0286] 3-[[ (3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基]-1-苯并呋喃-5-甲酸

[0287] 向搅拌的中间体 28 (0.326g, 0.62mmol) 在 1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.054g, 1.29mmol) 在水 (5mL) 中的溶液。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 1h, 然后在 60°C 下搅拌 1h, 且然后在 r. t. 下搅拌 18h, 此后在真空中浓缩。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 DCM (3×25mL) 洗涤该溶液。分离有机级分, 用 1M HCl 水溶液酸化, 然后用 EtOAc (4×50mL) 萃取。干燥合并的有机级分 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (0.135g, 49%), 为黄白色固体, 将其不经进一步纯化使用。LCMS (ES+) 442.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.82 分钟 (方法 9)。

[0288] 中间体 30

[0289] 3-[[ (3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基]-1-苯并呋喃-5-甲酸五氟苯酯

[0290] 向搅拌的中间体 29 (0.135g, 0.31mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液中加入五氟苯酚 (0.062g, 0.34mmol) 和 EDC (0.070g, 0.37mmol)。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h, 然后照此用于下一步。LCMS (ES+) 608.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.39 分钟 (方法 9)。

[0291] 中间体 31

[0292] (3S)-3-[[5-氰基-1-甲基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-3-基]甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0293] 向在 -78°C 下的搅拌的中间体 25 (1.6g, 3.87mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中加入正-丁基锂 (1.9mL, 在 THF 中 2.5M, 4.85mmol)。在该温度下搅拌 10 分钟后, 加入 MeI (0.3mL, 4.84mmol), 并且将该反应混合物在 1h 内温至 r. t.。加入 EtOAc (10mL) 和盐水 (20mL)。分离有机级分并且用 EtOAc (3×20mL) 萃取。干燥合并的有机级分 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 15-60% EtOAc/己烷) 而得到标题化合物 (1.60g, 定量), 为黄白色固体。LCMS (ES+) 427.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.51 分钟 (方法 12)。

[0294] 中间体 32

[0295] 1-甲基-3-[(3S)-吗啉-3-基甲基]-1H-吡啶-5-腈

[0296] 根据方法 J 由中间体 31 制备标题化合物并且分离为黄色油 (71%), 将其不经进一步纯化使用。LC, RT 1.45 分钟 (方法 12)。

[0297] 中间体 33

[0298] (3S)-3-[(5-氰基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]吗啉-4-硫羟酰胺

[0299] 根据方法 K 由中间体 32 制备标题化合物并且分离为棕色油 (92%), 将其不经进一步纯化使用。LCMS (ES+) 298.0 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, RT 1.76 分钟 (方法 12)。

[0300] 中间体 34

[0301] (3S)-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-3-基]甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0302] 根据方法 I 由中间体 7 和 2-碘苯胺制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 15-60% EtOAc/己烷) 分离为白色固体 (40%)。LCMS (ES+) 333.0 ((M<sup>t</sup>Bu)+H)<sup>+</sup>, 2.50 分钟 (方法 12)。

[0303] 中间体 35

[0304] (3S)-3-[[1-甲基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-3-基]甲基]吗啉-4-甲酸

## 叔丁酯

[0305] 根据方法 W 由中间体 34 制备标题化合物 (仅使用 1.1 当量的 NaH, 在 EtOAc 和水中进行后处理, 并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥分离的有机级分) 并且在通过柱色谱法纯化后 ( $\text{SiO}_2$ , 15-60% EtOAc/ 己烷) 分离为黄色油 (24%)。  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 7.90-7.60 (1H, br. s), 7.39 (1H, d, J 8.3Hz), 7.25-7.10 (1H, m), 7.10-7.00 (1H, m), 4.07-4.05 (1H, m), 3.88-3.85 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.60 (1H, br. s), 3.48-3.39 (2H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 3.24-3.22 (2H, m), 2.90-2.75 (1H, m), 1.38 (9H, s), 0.47 (9H, s)。 LCMS (ES+) 403.0 (M+H)<sup>+</sup>, 347.0 ((M-tBu)+H), RT 2.66 分钟 (方法 12)。

[0306] 中间体 36

[0307] 1-甲基-3-[(3S)-吗啉-3-基甲基]-1H-吡啶

[0308] 根据方法 J 由中间体 35 制备标题化合物并且分离为无色油 (88%), 将其不经进一步纯化使用。 LCMS (ES+) 230.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.53 分钟 (方法 12)。

[0309] 中间体 37

[0310] (3S)-3-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]吗啉-4-硫羟酰胺

[0311] 根据方法 K 由中间体 36 制备标题化合物并且分离为黄色固体 (48%), 将其不经进一步纯化使用。 LCMS (ES+) 290.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.66 分钟 (方法 12)。

[0312] 中间体 38

[0313] 6,6-二甲基-2-[(3S)-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)-1-苯并呋喃-3-基]甲基}吗啉-4-基]-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0314] 根据方法 I 由中间体 49 和 2-碘苯酚制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 ( $\text{SiO}_2$ , 0-50% EtOAc/ 己烷) 分离为黄色油 (77%)。  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.84-7.81 (1H, m), 7.27-7.25 (1H, m), 7.11-7.07 (2H, m), 5.00-4.90 (1H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 4.00-3.86 (1H, m), 3.60-3.20 (7H, m), 1.41 (2H, s), 1.98-1.20 (6H, m), 0.22 (9H, s)。

[0315] 中间体 39

[0316] 4-羟基-3-碘苯甲醛

[0317] 向搅拌的 4-羟基苯甲醛 (2.0g, 16.39mmol) 在 AcOH (30mL) 中的溶液中加入 N-碘代琥珀酰亚胺 (4.5g, 19.67mmol)。 将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h, 然后过滤。 将滤液倾倒入水 (100mL) 上并且加入 EtOAc (50mL)。 分离水级分, 然后用 EtOAc (3×50mL) 萃取。 用水 (2×20mL) 洗涤合并的有机级分, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (2.0g, 50%), 为白色固体, 将其不经进一步纯化使用。 LCMS (ES-) 247.1 (M-H)<sup>-</sup>, RT 1.44 分钟 (方法 9)。

[0318] 中间体 40

[0319] 4-羟基-3-碘苯腈

[0320] 向搅拌的中间体 39 (5.2g, 20.97mmol) 在甲酸 (60mL) 中的溶液中加入乙酸钠 (2.1g, 25.16mmol), 随后加入羟基胺盐酸盐 (8.7g, 125.8mmol)。 将该反应混合物在 105°C 下搅拌 3h, 然后冷却至 r. t. 并且倾倒入水上。 过滤形成的固体而得到标题化合物 (3.0g, 58%), 为白色固体, 将其不经进一步纯化使用。 LCMS (ES+) 246.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.64 分钟 (方法 11)。

[0321] 中间体 41

[0322] 3-[(3S)-吗啉-3-基甲基]-1-苯并呋喃-5-腈

[0323] 根据方法 I, 随后根据方法 J, 然后根据方法 AI 由中间体 7 和中间体 40 制备标题化合物, 并且在通过柱色谱法纯化后 ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% MeOH/DCM) 分离为黄色固体 (10%)。LCMS(ES+) 243.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.41 分钟 (方法 12)。

[0324] 中间体 42

[0325] (3S)-3-[(5-氰基-1-苯并呋喃-3-基)甲基]吗啉-4-硫羟酰胺

[0326] 根据方法 K 由中间体 41 制备标题化合物并且分离为黄色固体 (定量), 将其不经进一步纯化使用。LCMS(ES+) 302.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.54 分钟 (方法 12)。

[0327] 中间体 43 (方法 N)

[0328] 2-[(3S)-3-{[5-(二氟甲氧基)-1H-咪唑-3-基]甲基}吗啉-4-基]-6,6-二甲基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0329] 向中间体 10 (0.07g, 0.21mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液中加入中间体 15 (0.048g, 0.22mmol) 和 DIPEA (0.059mL, 0.41mmol) 并且将该反应混合物在 60°C 下搅拌 1.5h。在真空中浓缩该反应混合物而得到黄色油。通过柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 1-2% MeOH/DCM; 随后  $\text{SiO}_2$ , 80-100% EtOAc/DCM) 和冷冻干燥 (MeCN/水) 而得到标题化合物 (0.019g, 20%), 为黄白色固体。  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.73 (1H, d, J 2.1Hz), 7.32 (1H, d, J 8.7Hz), 7.20 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J 8.7 和 J 2.3Hz), 6.72 (1H, t, J 75.6Hz), 4.38-4.30 (1H, m), 4.09-4.06 (1H, m), 3.90 (1H, d, J 11.8Hz), 3.71-3.46 (4H, m), 3.40-3.31 (1H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 2.83 (2H, s), 1.36 (6H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 463.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.07 分钟 (方法 5)。

[0330] 中间体 44

[0331] 3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯

[0332] 根据方法 N 由中间体 13 和中间体 15 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 ( $\text{SiO}_2$ , 0-5% MeOH/DCM) 分离为黄色固体 (69%)。  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.62 (1H, d, J 1.0Hz), 7.81 (1H, dd, J 8.6 和 J 1.6Hz), 7.39 (1H, d, J 8.6Hz), 7.24 (1H, s), 4.37 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.90 (1H, d, J 11.7Hz), 3.73-3.52 (4H, m), 3.38 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J 13.9 和 J 5.4Hz), 2.87 (1H, d, J 16.9Hz), 2.81 (1H, d, J 16.9Hz), 1.37 (3H, s), 1.36 (3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 455.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.59 分钟 (方法 4)。

[0333] 中间体 45

[0334] 3-[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0335] 向溶于 1,4-二噁烷 (20mL) 中的中间体 44 (2.18g, 4.80mmol) 中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.40g, 9.60mmol) 在水 (20mL) 中的溶液并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 16h。再加入在水 (5mL) 中的 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.10g, 2.40mmol) 并且将该反应混合物在 50°C 下搅拌 3h。在真空中浓缩该反应混合物并且使粗残余物分配在水 (100mL) 与 DCM (200mL) 之间。通过添加 HCl 水溶液 (10% v/v) 将水相酸化至 pH 1 并且用 EtOAc (3×200mL) 萃取且在真空中浓缩合并的有机级分而得到标题化合物 (2.37g, 定量), 为黄色固体。  $\delta_{\text{H}}$ (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.35 (1H, br. s), 11.23 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J 8.6 和 J 1.5Hz), 7.38 (1H, d, J 8.6Hz), 7.30 (1H, d, J 2.1Hz), 7.27 (1H, s), 4.27 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.73 (1H, d, J 11.6Hz),

3.62-3.43(4H, m), 3.28(1H, m), 2.96(1H, dd, J 13.9 和 J 3.9Hz), 2.83(1H, d, J16.9Hz), 2.76(1H, d, J 16.9Hz), 1.26(6H, s)。LCMS(ES+)441.0(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.65 分钟(方法5)。

[0336] 中间体 46(方法O)

[0337] 6,6-二甲基-2-[(3S)-3-{[5-(哌啶-1-基羰基)-1H-吡啶-3-基]甲基}吗啉-4-基]-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0338] 向溶于DCM(5mL)中的中间体14(0.206g, 0.34mmol)中加入哌啶(0.035g, 0.04mL, 0.409mmol)并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 1h。在真空中浓缩该反应混合物并且通过柱色谱法纯化粗残余物(SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH/DCM)。冷冻干燥样品(MeCN/水)而得到标题化合物(0.086g, 50%), 为白色粉末。 $\delta_{\text{H}}$ (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.07(1H, s), 7.91(1H, s), 7.36(1H, d, J8.3Hz), 7.29(1H, s), 7.27(1H, d, J1.9Hz), 7.10(1H, dd, J 8.5 和 J 1.3Hz), 4.19(1H, m), 3.98(1H, d, J 6.0Hz), 3.74(1H, d, J 11.7Hz), 3.57(4H, br. s), 3.50(4H, m), 3.36-3.22(1H, m), 2.92(1H, dd, J 13.9 和 J 4.1Hz), 2.71(2H, t, J17.1Hz), 1.66-1.49(6H, m), 1.26(6H, s)。LCMS(ES+)508.0(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.88 分钟(方法5)。

[0339] 中间体 47

[0340] 3-[[ (3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基]-N,N-二甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0341] 根据方法O由中间体14和二甲基胺制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM)和冷冻干燥(MeCN/水)后分离为白色粉末(70%)。 $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD)8.08(1H, d, J 0.9Hz), 7.41(1H, dd, J 8.3 和 J0.6Hz), 7.24(1H, s), 7.21(1H, dd, J 8.5 和 J 1.7Hz), 4.35(1H, m), 4.07(1H, m), 3.89(1H, d, J 11.7Hz), 3.76-3.54(4H, m), 3.42(1H, dd, J 13.9 和 J 10.2Hz), 3.18-3.05(7H, m), 2.82(2H, s), 1.38(6H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+)468.5(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.36 分钟(方法3)。

[0342] 中间体 48(方法W)

[0343] N,N,1-三甲基-3-[[ (3S)-4-(5,6,6-三甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基]-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0344] 向搅拌的中间体47(0.103g, 0.22mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入NaH(0.019g, 60%在油中的分散液, 0.48mmol)并且将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 10 分钟。加入甲基碘(0.34mL, 0.55mmol)。将该反应混合物在 r. t. 下搅拌 2h, 然后通过添加水(0.5mL)猝灭并且在真空中浓缩。加入DCM(20mL)和水(20mL)。通过Isolute®相分离器分离有机级分并且在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0-3% MeOH/DCM)而得到标题化合物(0.085g, 78%), 为白色固体。 $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD)8.08(1H, d, J 0.9Hz), 7.41(1H, d, J 8.5Hz), 7.27(1H, dd, J 8.5 和 1.5Hz), 7.18(1H, s), 4.38-4.27(1H, m), 4.13-4.00(1H, m), 3.88(1H, d, J 11.8Hz), 3.80(3H, s), 3.73-3.52(4H, m), 3.46-3.34(1H, m), 3.23-3.02(7H, m), 2.99(3H, s), 2.87(2H, s), 1.40(3H, s), 1.39(3H, s)。LCMS(ES+)496.3(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.45 分钟(方法3)。

[0345] 中间体 49

[0346] 6,6-二甲基-2-[(3S)-3-[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]吗啉-4-基]-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0347] 根据方法N由中间体15和中间体26制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯

化后 (SiO<sub>2</sub>, 60-80% EtOAc/ 己烷) 分离为黄色固体 (70%)。通过柱色谱法进一步纯化部分 (0.10g) 该物质 (SiO<sub>2</sub>, 0-2% MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (0.06g), 为白色固体。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 4.22-4.08 (1H, m), 4.02-3.83 (2H, m), 3.71-3.50 (3H, m), 3.49-3.33 (1H, m), 2.76-2.66 (4H, m), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.00 (9H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 378.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.86 分钟 (方法 4)。

#### [0348] 实施例 1

[0349] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

[0350] 根据方法 N 由中间体 23 和中间体 15 制备标题化合物并且在通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 0-4% MeOH/DCM, 随后 SiO<sub>2</sub>, 0-2% MeOH/EtOAc), 然后通过制备型 HPLC (方法 13) 纯化后分离为白色固体 (91%)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.62-8.59 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J 8.7 和 1.6Hz), 7.41-7.35 (1H, m), 7.18 (1H, s), 4.41-4.31 (1H, m), 4.13-4.02 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.90 (1H, d, J 11.8Hz), 3.79 (3H, s), 3.76-3.55 (4H, m), 3.44-3.36 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J 13.9 和 5.4Hz), 2.85 (1H, d, J 16.9Hz), 2.80 (1H, d, J 16.9Hz), 1.36 (3H, s), 1.35 (3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 469.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.88 分钟 (方法 4)。

#### [0351] 实施例 2

[0352] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸

[0353] 向搅拌的实施例 1 (1.15g, 2.46mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 和 MeOH (5mL) 中的混悬液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.21g, 4.91mmol) 在水 (5mL) 中的溶液。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 16h, 然后在真空中浓缩。加入水 (100mL) 和 DCM (200mL)。分离水级分, 通过添加 1M HCl 水溶液酸化至 pH 1, 然后用 EtOAc (4×200mL) 萃取。干燥合并的有机级分 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中浓缩。用 EtOAc 洗涤固体而得到标题化合物 (1.0g, 90%), 为白色固体。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.64 (1H, d, J 1.1Hz), 7.88 (1H, dd, J 8.7 和 1.5Hz), 7.36 (1H, d, J 8.7Hz), 7.15 (1H, s), 4.52-4.39 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.91 (1H, d, J 11.7Hz), 3.79 (3H, s), 3.76-3.65 (2H, m), 3.64-3.50 (2H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J 13.9 和 5.3Hz), 2.87 (1H, d, J 17.0Hz), 2.81 (1H, d, J 17.0Hz), 1.36 (3H, s), 1.35 (3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 455.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.57 分钟 (方法 3)。

#### [0354] 实施例 3

[0355] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-吗啉-3-基]甲基}-N,1-二甲基-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0356] 制备标题化合物根据方法 O 由中间体 24 和 N-(2-甲氧基乙基)-甲胺并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH/DCM) 分离为白色固体 (70%)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.09 (1H, br. s), 7.40 (1H, d, J 8.4Hz), 7.26 (1H, dd, J 8.4 和 1.4Hz), 7.17 (1H, s), 4.42-4.32 (1H, m), 4.13-4.02 (1H, m), 3.89 (1H, d, J 11.7Hz), 3.79 (3H, s), 3.74-3.25 (12H, m), 3.16 (3H, s), 3.14-3.04 (1H, m), 2.81 (2H, s), 1.37 (6H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 526.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.58 分钟 (方法 3)。

#### [0357] 实施例 4

[0358] N-(氰基甲基)-3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并

[5,4-c] 吡啶 -2- 基 ) 吗啉 -3- 基 ] 甲基 } -N,1- 二甲基 -1H- 吡啶 -5- 甲酰胺

[0359] 根据方法 O 由中间体 24 和 ( 甲基氨基 )- 乙腈盐酸盐制备标题化合物 ( 通过添加 1.2 当量的 DIPEA ) 并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH/DCM) 分离为白色固体 (63%)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.17(1H, d, J 0.9Hz), 7.44(1H, d, J 8.6Hz), 7.34(1H, dd, J 8.6 和 1.5Hz), 7.20(1H, s), 4.59(1H, d, J 17.3Hz), 4.51(1H, d, J 17.3Hz), 4.41-4.30(1H, m), 4.11-4.01(1H, m), 3.88(1H, d, J 11.7Hz), 3.80(3H, s), 3.75-3.50(4H, m), 3.45-3.33(1H, m), 3.24(3H, s), 3.11(1H, dd, J 13.9 和 4.9Hz), 2.81(2H, s), 1.37(3H, s), 1.36(3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 507.2(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.62 分钟 ( 方法 3 )。

[0360] 实施例 5

[0361] 2-[(3S)-3-{[5-( 氮杂环丁烷 -1- 基羰基 )-1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基 ] 甲基 } 吗啉 -4- 基 ]-6,6- 二甲基 -6,7- 二氢 [1,3] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶 -4(5H)- 酮

[0362] 根据方法 O 由中间体 24 和氮杂环丁烷盐酸盐制备标题化合物 ( 通过添加 1.2 当量的 DIPEA ) 并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH/DCM) 分离为白色固体 (65%)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.19(1H, d, J 1.0Hz), 7.50(1H, dd, J 8.6 和 1.6Hz), 7.40(1H, d, J 8.6Hz), 7.18(1H, s), 4.53-4.45(2H, m), 4.36-4.28(1H, m), 4.29-4.18(2H, m), 4.11-4.01(1H, m), 3.87(1H, d, J 11.8Hz), 3.79(3H, s), 3.74-3.55(4H, m), 3.39(1H, dd, J 13.9 和 10.2Hz), 3.10(1H, dd, J 13.9 和 4.9Hz), 2.84(2H, s), 2.44-2.35(2H, m), 1.38(3H, s), 1.37(3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 494.3(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.59 分钟 ( 方法 3 )。

[0363] 实施例 6

[0364] 3-[[ (3S)-4-(6,6- 二甲基 -4- 氧代 -4,5,6,7- 四氢 [1,3] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶 -2- 基 ) 吗啉 -3- 基 ] 甲基 } -N,1- 三甲基 -1H- 吡啶 -5- 甲酰胺

[0365] 根据方法 O 由中间体 24 和二胺 ( 在水中 40% v/v ) 制备标题化合物 ( 在 MeCN ) 中并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH/DCM) 分离为白色固体 (92%)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.07(1H, d, J 1.0Hz), 7.41(1H, d, J 8.5Hz), 7.27(1H, dd, J 8.5 和 1.6Hz), 7.18(1H, s), 4.39-4.29(1H, m), 4.13-4.01(1H, m), 3.88(1H, d, J 11.7Hz), 3.79(3H, s), 3.75-3.55(4H, m), 3.39(1H, dd, J 13.9 和 10.1Hz), 3.14(6H, br. s), 3.12-3.02(1H, m), 2.80(2H, s), 1.37(6H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 482.3(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.57 分钟 ( 方法 3 )。

[0366] 实施例 7

[0367] 3-[[ (3S)-4-(6,6- 二甲基 -4- 氧代 -4,5,6,7- 四氢 [1,3] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶 -2- 基 ) 吗啉 -3- 基 ] 甲基 } -1- 苯并呋喃 -5- 甲酸甲酯

[0368] 根据方法 J 由中间体 28 ( 溶于 MeOH ) 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 60-100% EtOAc/ 己烷 ) 分离为白色固体 (44%)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.59(1H, d, J 1.4Hz), 7.93(1H, dd, J 8.7 和 1.7Hz), 7.69(1H, s), 7.44(1H, dd, J 8.7 和 0.4Hz), 4.55-4.39(1H, m), 4.05-3.94(1H, m), 3.89(3H, s), 3.82(1H, d, J 11.9Hz), 3.70-3.40(4H, m), 3.35-3.24(1H, m), 3.08(1H, dd, J 14.1 和 5.8Hz), 2.77(1H, d, J 17.0Hz), 2.70(1H, d, J 17.0Hz), 1.28(3H, s), 1.25(3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 456.1(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.68 分钟 ( 方法 9 )。

[0369] 实施例 8

[0370] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-N,N-二甲基-1-苯并呋喃-5-甲酰胺

[0371] 根据方法 O 由中间体 30 和二胺 (在水中 40% v/v, 3mL) 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 0-4% MeOH/DCM) 分离为白色固体 (33% 来自中间体 29)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.16(1H, d, J 1.3Hz), 7.76(1H, s), 7.54(1H, dd, J 8.5 和 0.4Hz), 7.39(1H, dd, J 8.5 和 1.7Hz), 4.55-4.45(1H, m), 4.14-4.01(1H, m), 3.90(1H, d, J 11.9Hz), 3.79-3.59(3H, m), 3.59-3.49(1H, m), 3.45-3.34(1H, m), 3.24-3.00(7H, m), 2.81(1H, d, J 16.9Hz), 2.75(1H, d, J 16.9Hz), 1.37(3H, s), 1.35(3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 469.1(M+H)<sup>+</sup>, RT 1.95 分钟 (方法 9), RT 1.50 分钟 (方法 10)。

[0372] 实施例 9

[0373] 2-[(3S)-3-{[5-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-1-苯并呋喃-3-基]甲基}吗啉-4-基]-6,6-二甲基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0374] 根据方法 O 由中间体 30 和氮杂环丁烷盐酸盐 (在水中 40% v/v, 3mL) 制备标题化合物 (通过添加 1.2 当量的 DIPEA) 并且在通过柱色谱法纯化后 (SiO<sub>2</sub>, 0-4% MeOH/DCM, 随后 SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH/EtOAc) 分离为白色固体 (28% 来自中间体 29)。δ<sub>H</sub>(CD<sub>3</sub>OD) 8.27(1H, d, J 1.3Hz), 7.77(1H, s), 7.61(1H, dd, J 8.6 和 1.7Hz), 7.53(1H, d, J 8.6Hz), 4.53-4.45(3H, m), 4.36-4.28(2H, m), 4.15-4.02(1H, m), 3.89(1H, d, J 11.9Hz), 3.77-3.54(4H, m), 3.37(1H, m), 3.12(1H, dd, J 14.0 和 5.4Hz), 2.85(1H, d, J 16.8Hz), 2.79(1H, d, J 16.8Hz), 2.44-2.35(2H, m), 1.37(3H, s), 1.35(3H, s)。未观察到可交换的质子。LCMS(ES+) 481.1(M+H)<sup>+</sup>, RT 1.89 分钟 (方法 9)。

[0375] 实施例 10

[0376] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-5-腈

[0377] 根据方法 N 由中间体 15 和中间体 33 制备标题化合物并且在通过柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/EtOAc), 随后制备型 HPLC (方法 13) 后分离为白色固体 (38%)。δ<sub>H</sub>(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.45(1H, s), 7.64-7.56(1H, m), 7.50(1H, dd, J 8.6 和 1.3Hz), 7.43(1H, s), 7.35-7.32(1H, m), 4.29-4.21(1H, m), 4.02-3.97(1H, m), 3.78(3H, s), 3.74(1H, d, J 11.9Hz), 3.60-3.45(4H, m), 3.32-3.24(1H, m), 2.93(1H, dd, J 14.1 和 11.8Hz), 2.77(2H, s), 1.26(6H, s)。LCMS(ES+) 436.2(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.37 分钟 (方法 12)。

[0378] 实施例 11

[0379] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶

[0380] 根据方法 N 由中间体 15 和中间体 37 制备标题化合物并且在通过制备型 HPLC 纯化后 (方法 13) 分离为白色固体 (39%)。δ<sub>H</sub>(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.77(1H, d, J 8.8Hz), 7.39(1H, d, J 8.1Hz), 7.32(1H, s), 7.20(1H, s), 7.23-7.10(1H, m), 7.06(1H, s), 4.06-3.99(1H, m), 4.10-3.85(1H, m), 3.72(3H, s), 3.70-3.60(1H, m), 3.56-3.54(2H, m), 3.49-3.47(1H, m), 3.33-3.31(2H, m), 2.85(1H, dd, J 13.8 和 4.0Hz), 2.73(2H, d, J 3.2Hz), 1.26(6H, s)。LCMS(ES+) 411.2(M+H)<sup>+</sup>, RT 2.49 分钟 (方法 12)。

[0381] 实施例 12 (方法 AI)

[0382] 2-[(3S)-3-(1-苯并呋喃-3-基甲基)吗啉-4-基]-6,6-二甲基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0383] 向搅拌的中间体 38 (0.25g, 0.53mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.047g, 1.11mmol) 在水 (2mL) 中的溶液。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 2h。加入 EtOAc (20mL)。分离有机级分,用水 (3×5mL) 洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并且在真空中浓缩。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc),随后制备型 HPLC (方法 13) 纯化得到标题化合物 (0.050g, 24%),为白色固体。δ<sub>H</sub>(CDCl<sub>3</sub>) 7.92-7.90 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.51-7.50 (1H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 5.17 (1H, s), 4.30-4.28 (1H, m), 4.09-4.07 (1H, m), 3.90-3.87 (1H, m), 3.74-3.57 (4H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 3.03-2.98 (1H, m), 2.87-2.86 (2H, m), 1.41 (6H, m)。LCMS(ES+) 398.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.50 分钟 (方法 12)。

[0384] 实施例 13

[0385] 3-{[(3S)-4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)吗啉-3-基]甲基}-1-苯并呋喃-5-腈

[0386] 根据方法 N 由中间体 15 和中间体 42 制备标题化合物并且在通过制备型 HPLC (方法 13) 纯化后分离为白色固体 (15%)。δ<sub>H</sub>(CDCl<sub>3</sub>) 8.65 (1H, s), 7.66-7.55 (3H, m), 5.27 (1H, s), 4.52-4.40 (1H, d, J 10.6Hz), 4.11-4.08 (1H, d, J 11.3Hz), 3.90-3.50 (4H, m), 3.43-3.30 (2H, m), 3.02 (2H, s), 3.00-2.90 (1H, d, J 13.7Hz), 1.44 (6H, s)。LCMS(ES+) 423.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.32 分钟 (方法 12)。