



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101990401 A

(43) 申请公布日 2011. 03. 23

(21) 申请号 200980112357. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 02. 05

A01N 43/90 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A01N 43/56 (2006. 01)

61/026, 563 2008. 02. 06 US

A61K 31/519 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 10. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/033128 2009. 02. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/100166 EN 2009. 08. 13

(71) 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 詹姆斯·F·卡拉汉 林国良

万泽红 严洪兴

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 孔宪静

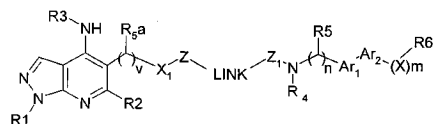
权利要求书 12 页 说明书 147 页

(54) 发明名称

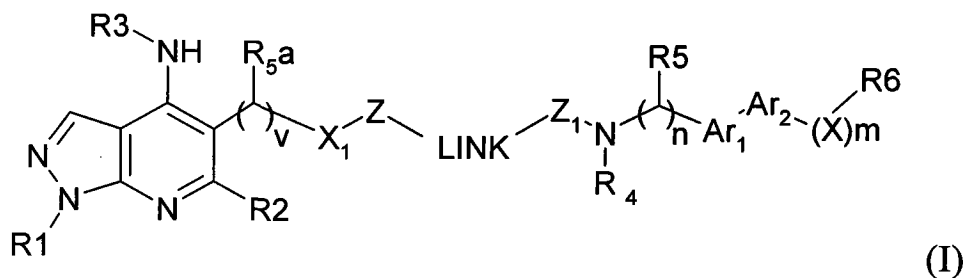
双药效团-PDE4- 毒蕈碱拮抗剂

(57) 摘要

本发明涉及新的式 (I) 化合物及其可药用盐、药物组合物以及它们作为对 PDE4 和毒蕈碱性乙酰胆碱受体 (mAChRs) 具有抑制活性的双生色团的用途, 并因此可用于治疗呼吸系统疾病。



1. 下式的化合物或其可药用盐



其中

LINK 是 $((\text{CReRe})_{s3} - (\text{CRf} = \text{CRf})_{v1} - (\text{CRgRg}))_{s4} - \text{X}_3 - ((\text{CReRe})_{t2} - (\text{CRf} = \text{CRf})_{v2} - (\text{CRgRg}))_{t3}$;

X_1 是氧, 或 $\text{N}(\text{R}_{4a})$;

X_3 是任选取代的杂芳环;

R_{4a} 是氢、甲基或乙基;

R_{5a} 是氢、甲基或乙基;

Z 选自 $\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_q$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{O}$;

Z_1 选自 $\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_q$, $\text{HNC}(\text{O})$ 和 $\text{OC}(\text{O})$;

n 是具有 1、2 或 3 的数值的整数;

m 是 0 或者具有 1 或 2 的数值的整数;

q 是 0 或者具有 1 或 2 的数值的整数;

v 是具有 1-5 的数值的整数;

v_1 是 0 或者 1-5 的整数;

v_2 是 0 或者 1-5 的整数;

s_3 是 0 或者 1-5 的整数;

s_4 是 0 或者 1-5 的整数;

t_2 是 0 或者 1-5 的整数;

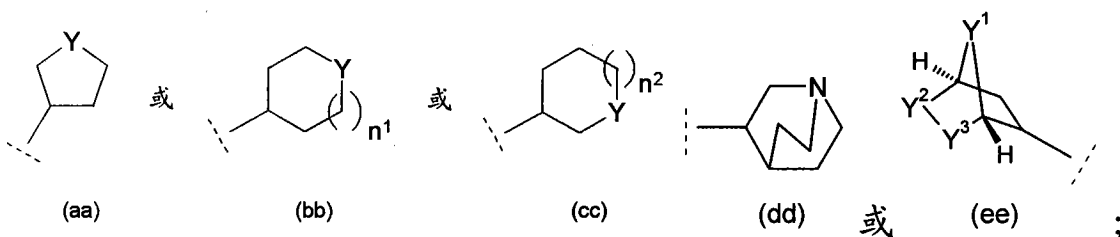
t_3 是 0 或者 1-5 的整数;

Re、Rf 和 Rg 在各种情况下各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R^1 选自 C_{1-3} 烷基, $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-2}$ 氟代烷基和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R^2 选自氢原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-2} 氟代烷基, 环丙基, 环丁基和 (环丙基) 甲基-;

R^3 选自任选取代的 C_{4-7} 环烷基, 任选取代的单不饱和的 $-\text{C}_{5-7}$ 环烯基, 任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基, 和子式 (dd) 和 (ee) 的双环基;



n^1 是具有 1 或 2 的数值的整数;

n^2 是具有 1 或 2 的数值的整数;

Y 是 O, S, SO_2 或 NR^{10a} ;

R^{10a} 是氢原子 (H), 甲基, $C(O)NH_2$, $C(O)-$ 甲基, 或 $C(O)-C_1$ 氟代烷基;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 CH_2 或氧, 条件是 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的至多一个是氧;

并且其中当 R^3 是 C_{4-7} 环烷基时, 则该 C_{4-7} 环烷基在环碳上任选被一或两个独立地选自下列的取代基所取代: 氧代 ($=O$); OH ; 甲氧基; C_1 氟代烷氧基; NH_2 ; C_{1-2} 烷基; C_1 氟代烷基; $-CH_2OH$; $-CH(Me)OH$; $-CH_2CH_2OH$; $-CH_2NH_2$; $-C(O)OH$; $-C(O)NHR^{24}$, 其中 R^{24} 是 H 或甲基; $-C(O)$ 甲基; 氟; 肟基 ($=N-OH$); 或 (C_{1-2} 烷氧基) 亚氨基 ($=N-OR^{26}$, 其中 R^{26} 是 C_{1-2} 烷基);

并且其中任何 OH 、甲氧基、氟代烷氧基或 NH_2 取代基不与式 (I) 的 $-NH-$ 基团所键合的 R^3 环碳键合; 并且 C_{4-7} 环烷基的环碳上的任何 OH 、甲氧基、氟代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 或 $-C(O)OH$ 取代基在 R^3 环丁基环的 3- 位上; 或在 R^3 环戊基环的 3- 或 4- 位上; 或在 R^3 环己基环的 3-、4- 或 5- 位上; 或在 R^3 环庚基环的 3-、4-、5- 或 6- 位上;

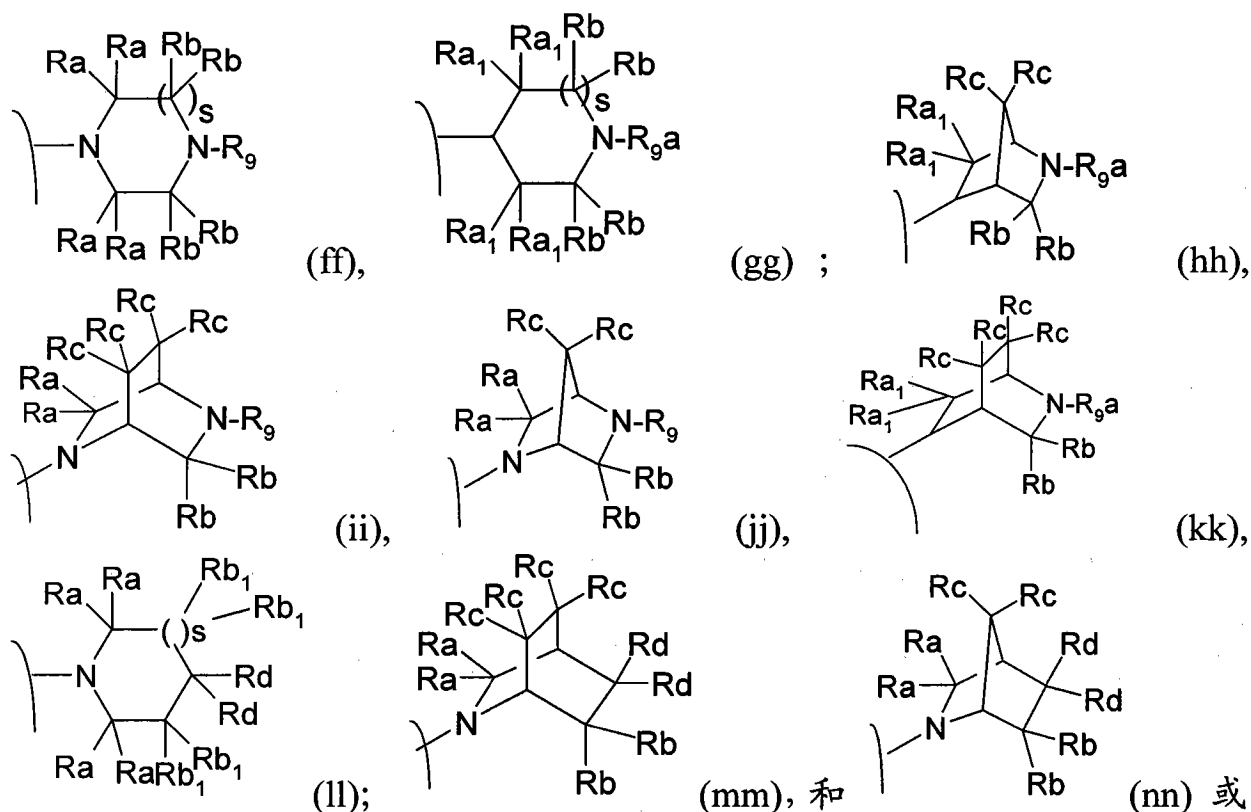
并且如果 C_{4-7} 环烷基在环碳上被 $-C(O)NHR^{24}$ 或 $-C(O)$ 甲基取代基取代, 那么它在 R^3 环丁基环的 3- 位上; 或在 R^3 环戊基环的 3- 或 4- 位上; 或在 R^3 环己基环的 4- 位上; 或在 R^3 环庚基环的 3-、4-、5- 或 6- 位上 (其中, 在这方面, 认为 R^3 环烷基环的 1- 位是与式 (I) 中的 $-NH-$ 的连接点, 也就是连接式 (I) 中的 $-NH-$ 的环原子);

并且其中, 当 R^3 是任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基时, 则 R^3 是子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基, 其在环碳上任选被一或两个氧代 ($=O$) 取代基取代;

并且其中, 当 R^3 是任选取代的单不饱和的 $-C_{5-7}$ 环烯基时, 则该环烯基在环碳上任选被一个氟或甲基取代基取代, 并且与式 (I) 的 $-NH-$ 基团键合的 R^3 环碳不参与该环烯基双键的构成;

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自任选取代的苯基和任选取代的单环杂芳基;

R_6 是 NR_7R_8 , 或子式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 的杂环基:



R_6 是含有一或两个氮的任选取代的 C_5-C_7 元环 ; 或相应的含有一或两个氮的双环 ;

R_9 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基和 $C(O)C_{1-2}$ 烷基 ;

R_{9a} 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基和 $C(O)C_{1-2}$ 烷基 ;

R_d 在各种情况下独立地选自 : 氢, 羟基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, $=O$, $C(O)C_{1-2}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$ 和 $C(O)N(R_{10})_2$;

R_{15} 和 R_{16} 在各种情况下各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基 ;

R_{17} 在各种情况下独立地选自 : 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 杂环基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基 ;

R_a 在各种情况下独立地选自 : 氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基 ;

R_{a1} 在各种情况下独立地选自 : 氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, 羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基 ;

R_b 在各种情况下独立地选自 : 氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基 ;

R_{b1} 在各种情况下独立地选自 : 氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, 羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基 ;

R_c 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基 ;

R_{10} 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基 ;

R_{13a} 选自氢或 C_{1-2} 烷基 ;

R_{13} 独立地选自氢, C_{1-2} 烷基, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, OH 和 $=O$;

X 是 $(C(R_{13}))_p$ 或 $(CR_eR_e)_{s1}-X_2-(CR_fR_f)_{s2}$,

X_2 是 NR_{13a} , O , $S(O)_m$ 或 $C(O)$;

s 是 0 , 或者具有 1 或 2 的数值的整数 ;

s1 是 0, 或者具有 1 至 2 的数值的整数;

s2 是 0, 或者具有 1 至 2 的数值的整数, 条件是当 R_6 是子式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (ll) 的杂环基, 和 X_2 是 NR_{13a} 、0 或 $S(O)_m$ 且 m 是 0 或 1 时, 则 s2 是 1 或 2, 或 X 是 $(CH(R_{13}))_p$;

p 是具有 1 或 2 的数值的整数;

t 是具有 1 至 4 的数值的整数;

t1 是 0 或具有 1 至 4 的数值的整数;

R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R_4 和 R_5 各自独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_3-C_7 环烷基, 任选取代的 C_3-C_7 环烷基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的烯基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

R_7 选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基;

R_8 是 $(CR_{d1}R_{d1})_t-NR_{11}R_{12}$ 或 $(CR_{d1}R_{d1})_{t1}-R_{14}$;

R_{d1} 在各种情况下独立地选自: 氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基; 和

R_{14} 选自 C_{1-4} 烷基, C_3-C_6 环烷基, 任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基部分。

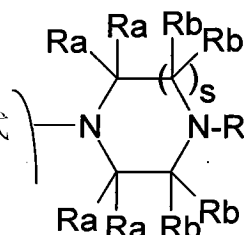
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_6 是 NR_7R_8 , 且 R_8 是 $(CR_dR_d)_t-NR_{11}R_{12}$ 或 $(CR_dR_d)_{t1}-R_{14}$ 。

3. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_{14} 是乙基、环丙基、环戊基、环己基、任选取代的哌啶基、任选取代的氧代-六氢-1H-氮杂~~革~~、任选取代的 3'-[(1-氮杂双环-[2.2.2]辛-3-基)、任选取代的吡啶基或任选取代的嘧啶基。

4. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_6 是子式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 的杂环基。

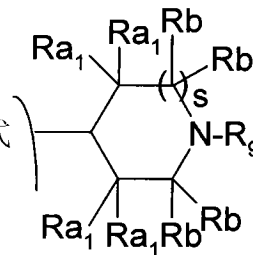
5. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_6 是含有一或两个氮的任选取代的 C_5-C_7 元环; 或相应的含有一或两个氮的双环。

6. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_6 是子式



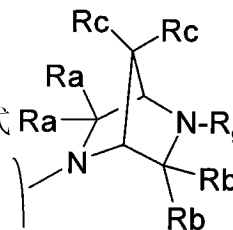
且 R_a 是氢, s 是 1 或 2, R_b 是氢或甲基, 且 R_9 是氢或甲基。

7. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_6 是子式



R_{a1} 是氢, s 是 1, R_b 是氢, 且 R_{9a} 是氢或甲基。

8. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R_6 是子式 Ra 是子式 Ra 的杂环基; R_a



是氢, s 是 1, R_b 是氢, R_c 是氢, 且 R_9 是氢或甲基。

9. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^1 是 C_{1-3} 烷基。
10. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^1 是乙基。
11. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基。
12. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^2 是乙基。
13. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^3 是任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基,或子式 (dd) 或 (ee) 的双环基。
14. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^3 是吗啉代。
15. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 Ar_1 和 Ar_2 独立地是任选取代的苯基。
16. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 Ar_2 是苯基,且 Ar_1 是苯基或被卤素、烷基、烷氧基或氰基取代的苯基。
17. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 Z 和 Z_1 都是 $C(0)$ 。
18. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 X_3 是选自下列的任选取代的杂芳基: 吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩基、吡咯、1,4- 二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 吡咯和苯并咪唑。
19. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 X_3 是任选取代的 2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基。
20. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 X_3 是任选取代的呋喃、噻吩基、嘧啶、吡咯环、1,4- 二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 吡咯或苯并咪唑。
21. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 s_2 、 v_1 、 s_4 、 t_2 、 v_2 和 t_3 都是 0。
22. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 X_1 是 $N(R_{4a})$ 。
23. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R_{4a} 是氢或甲基。
24. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 v 是 1。
25. 根据权利要求 1 的化合物,所述化合物为:
- N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基}-N'-[(6- 氟 -3'-{[(3S)-3- 甲基 -1- 哌嗪基] 甲基}-3- 联苯基) 甲基]-2,6- 吡啶二甲酰胺;
- N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基}-N'-[(6- 氟 -3'-{[(3S)-3- 甲基 -1- 哌嗪基] 甲基}-3- 联苯基) 甲基]-2,6- 吡啶二甲酰胺;
- N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基}-N'-[(6- 氟 -3'-{[(3S)-3- 甲基 -1- 哌嗪基] 甲基}-3- 联苯基) 甲基]-3,4- 双(甲氧基)-2,5- 呋喃二甲酰胺;
- N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基}-N'-[(6- 氟 -3'-{[(3S)-3- 甲基 -1- 哌嗪基] 甲基}-3- 联苯基) 甲基]-2,3- 二

氢-6H-[1,4] 二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 吡咯-5,7-二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,5-噻吩二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[6-氯-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[6-甲基-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({3' - [(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[3'-[(3R)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基]-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({3' - [(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[3'-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基]-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]

甲基}-N'-[(3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N²-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N⁴-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,4-吡啶二甲酰胺;

N-({6-氟-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺;

N⁴-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N²-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,4-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-氟-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-({6-氟-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-甲基-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-(甲氧基)-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺盐酸盐;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基}甲基)-3,5-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[2-(3-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}苯基)-4-吡啶基]甲基}-2,6-吡

啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂~~草~~-1-基)甲基]-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(2-[3-(4-哌啶基甲基)苯基]-4-吡啶基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-氟-3-联苯基}甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-({3'-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基}甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-[(2S)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-({3'-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基)-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基)-6-甲基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-({3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-氟-3-联苯基}甲基)-N'-[1,6-二

乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-6-氟-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基]-6-氟-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[6-氟-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂~~草~~-1-基)甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[6-(甲氧基)-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-[(3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-甲基-3-联苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-[(2S)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-[(3R)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺;

N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(3R)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡

啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(2S)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-[(3R)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(6-氯-3'-[(3R)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(6-氯-3'-[(1R,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-联苯基]甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(6-氯-3'-[(2S)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(6-氯-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(3'-[(3S)-3-氨基-1-吡咯烷基]甲基)-6-氟-3-联苯基]甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(6-氯-3'-(六氢-1H-1,4-二氮杂~~草~~-1-基甲基)-3-联苯基]甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N-[(3'-[(3S)-3-氨基-1-吡咯烷基]甲基)-6-氯-3-联苯基]甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基]-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-[(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂~~草~~-1-基)甲基]-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-[(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂~~草~~-1-基)甲基]-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啉二甲酰胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-N'-[(3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-6-甲基-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啉

二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-[(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂~~草~~-1-基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-氯-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-氯-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基}-3-联苯基)甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-{[3'-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基]-6-氟-3-联苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-{[6-氟-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-{[3'-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

N-({[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺；

或其可药用盐。

26. 根据权利要求1的化合物,其为N-({[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联

苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺或其盐。

27. 根据权利要求 26 的化合物,其为 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺。

28. 根据权利要求 26 的化合物,其为 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺或其可药用盐。

29. 根据权利要求 26 的化合物,其为 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺盐酸盐。

30. 根据权利要求 1 的化合物,其为 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺或其盐。

31. 根据权利要求 30 的化合物,其为 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺。

32. 根据权利要求 30 的化合物,其为 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺或其可药用盐。

33. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-32 中任一项的化合物和可药用载体或稀释剂。

34. 治疗有此需要的患者中的呼吸系统疾病的方法,该方法包括给药所述哺乳动物有效量的根据权利要求 1-32 中任一项的化合物。

35. 根据权利要求 34 的方法,其中呼吸系统疾病是哮喘、慢性阻塞性肺病或鼻炎。

36. 根据权利要求 34 的方法,其中给药于所述患者另一种治疗剂,其是皮质类甾醇或长效 β 激动剂。

37. 权利要求 1-32 中任一项所要求保护的式 (I) 化合物,其用于治疗。

38. 根据权利要求 1-32 中任一项的式 (I) 化合物,其用于治疗呼吸系统疾病。

39. 根据权利要求 1-32 中任一项的式 (I) 化合物在制备药物中的用途,该药物用于治疗呼吸系统疾病。

双药效团 -PDE4- 毒蕈碱拮抗剂

发明领域

[0001] 本发明涉及新的式 (I) 化合物或其盐、其制备方法、在这些方法中使用的中间体和含有该化合物或盐的药物组合物。本发明还涉及这些化合物或其盐在治疗中的用途,例如,作为磷酸二酯酶 IV 型 (PDE4) 的抑制剂和作为毒蕈碱性乙酰胆碱受体 (mAChRs) 的拮抗剂,和用于治疗 / 或预防呼吸系统疾病,包括抗炎性和过敏性疾病,例如慢性阻塞性肺病 (COPD),哮喘,鼻炎 (例如过敏性鼻炎),特应性皮炎或牛皮癣。

[0002] 发明背景

[0003] 从外周和中枢神经系统中的胆碱能神经元释放的乙酰胆碱,通过与两类主要的乙酰胆碱受体 - 烟碱和毒蕈碱性乙酰胆碱受体的相互作用,影响很多不同生物学过程。毒蕈碱性乙酰胆碱受体 (mAChRs) 属于具有 7 个跨膜结构域的 G- 蛋白偶联受体的超家族。mAChRs 有五个亚型,称为 M1-M5,每个亚型是不同基因的产物。这五个亚型中的每一个显示了独特的药理学性能。毒蕈碱性乙酰胆碱受体广泛地分布在脊椎动物的器官中,并且这些受体可以介导抑制和兴奋作用。例如,在呼吸道中存在的平滑肌中,M3 mAChRs 介导收缩反应。综述参见 Caulfield (1993 Pharmac. Ther. 58 :319-79)。

[0004] 在肺中,mAChRs 位于气管和支气管平滑肌、粘膜下层的腺体和副交感神经节中。毒蕈碱性受体在副交感神经节中密度最大,然后其密度从粘膜下层的腺体至气管平滑肌然后是支气管平滑肌下降。毒蕈碱性受体在肺泡中几乎没有。mAChR 在肺中的表达和功能的综述请参见 Fryer 和 Jacoby (1998 Am J Respir Crit Care Med 158 (5, pt 3) S 154-60)。

[0005] 已经确定 mAChRs 的三种亚型,M1、M2 和 M3 mAChRs 在肺中是重要的。M3 mAChRs 位于气道平滑肌,介导肌肉收缩。通过与兴奋的 G 蛋白 Gq/11 (Gs) 结合,M3 mAChRs 的兴奋活化磷脂酶 C,引发磷脂酰肌醇 -4,5- 二磷酸酯的释放,导致收缩蛋白的磷酸化。在肺粘膜下层的腺体上也发现有 M3 mAChRs。该 M3 mAChRs 种群的兴奋导致粘液分泌。

[0006] M2 mAChRs 占气道平滑肌上胆碱能受体总量的大约 50-80%。尽管精确的功能还不知道,但它们通过抑制 cAMP 的产生来抑制气道平滑肌的儿茶酚胺舒张。神经元 M2 mAChRs 位于节后副交感神经。在正常生理学条件下,神经元 M2 mAChRs 提供对乙酰胆碱从副交感神经释放的紧密控制。已证明在一些物种的肺中的交感神经上也出现了抑制性 M2 mAChRs。这些受体抑制去甲肾上腺素的释放,因此降低对肺的交感神经输入。

[0007] M1 mAChRs 存在于肺副交感神经节中,在那里它们起作用来提高神经传递。这些受体也位于外周肺实质,然而它们在外周肺实质中的功能还是未知的。

[0008] 在很多不同的病理生理学状态中注意到肺中的毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能异常。具体地,在哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 中,炎症病症导致支持肺平滑肌的副交感神经上抑制性 M2 毒蕈碱性乙酰胆碱自身受体功能丧失,随着迷走神经兴奋引起乙酰胆碱释放增加 (Fryer 等 1999 Life Sci 64 (6-7) 449-55)。该 mAChR 功能障碍导致由 M3 mAChRs 兴奋增加介导的气道高反应性和高应答性。

[0009] 最近的文献集中在肺中的非神经元胆碱能系统上,在这些文献中,存在支持毒蕈碱性受体在介导呼吸系统疾病例如哮喘和 COPD 中的免疫调节和炎性功能中的作用的新的

兴文献。据报道,胆碱能信号的许多组成部分包括在肺的炎性和固有细胞之内,包括在淋巴细胞、肺泡巨噬细胞、肥大细胞和上皮细胞上的毒蕈碱性受体表达。目前,乙酰胆碱只是副交感神经系统的神经传递介质的观点受到挑战,因为存在表明其在宿主防御和气道炎症中具有整体作用的确定证据。全部综述参见 Gwilt 等人,2007 (Gwilt CR. 等人, The non-neuronal cholinergic system in the airways: An unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? Pharmacol. Ther. 2007; 115: 208-222) 和 Kummer & Lips 2006 (Kummer W and Lips KS. Non-neuronal acetylcholine release and its contribution to COPD pathology. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms 2006; 3: 47-52)。这种新兴科学的结论是:抗胆碱能拮抗剂的本质可以具有更宽范围的治疗呼吸系统疾病的潜力,具有抗炎性和疾病改善活性,以及它们作为支气管扩张药的非常确切的应用性。

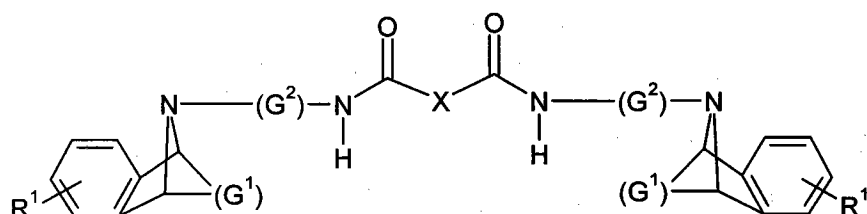
[0010] COPD 是一个不精密的术语,包括有慢性支气管炎、慢性细支气管炎和肺气肿在内的多种进行性健康问题,并且它是世界上死亡率和发病率的主要原因。吸烟是 COPD 进展的主要危险因素;仅在美国就有将近五千万人吸烟,并且估计每天有 3,000 人养成该习惯。因此,到 2020 年,预期 COPD 将列入世界范围健康负担的前五位。吸入式抗胆碱能药物治疗目前被认为是一线治疗 COPD 的“金标准”(Pauwels 等,2001 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163:1256-1276)。

[0011] 尽管有大量的证据支持使用抗胆碱能药疗法来治疗气道高反应性疾病,但是可得到的临床上用于肺适应症的抗胆碱能化合物相对较少。异丙托溴铵 (Atrovent ©; 和 Combivent ©, 与沙丁胺醇联用) 是当前市场上用于治疗气道高反应性疾病的少有的吸入式抗胆碱能药物之一。尽管该化合物是有效的抗毒蕈碱剂,但它作用时间短,并且因此为了缓解 COPD 病人,必须每天给药多达 4 次。最近在许多国家批准了长效抗胆碱能药噻托溴铵 (Spiriva ©)。

[0012] 由于 mAChRs 广泛分布在整个身体中,能够对呼吸道定位和/或局部地施用抗胆碱能药是尤其有利的,这将允许应用较低的药物剂量。而且,能够设计具有较长作用时间的局部活性药物,尤其是保持在受体上或由肺来容纳,将会避免在使用全身性抗胆碱能药时可见到的不想要的副作用。

[0013] WO 2004/091482 描述了具有抗毒蕈碱性受体活性的二聚双环胺衍生物:

[0014]



[0015] 其中,尤其是, X 代表式 (d) 或 (e) 的基团:

[0016] $-Y-Ar-Y-$ $-Y-L-Y-$

[0017] (d) (e)

[0018] Y 选自键, OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 和 C_{1-4} 烷基; L 代表键, C_{1-4} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0019] WO 2005/095407 还公开了具有抗毒蕈碱性受体活性的、与上面类似的二聚双环胺衍生物,其中,尤其是, X 是式 (d)、(e) 和 (f) 的基团:

[0020] $-Y-Ar-Y-$ $-Y-L-Y-$ $Y-Ar^1-Z-Ar^2-Y$

[0021] (d) (e) (f)

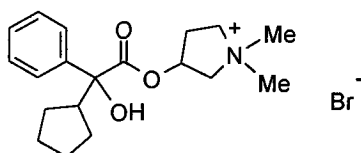
[0022] Y 独立地选自键, O, S, NR^2 , $-NR^2C_{1-4}$ 烷基- 和 C_{1-4} 烷基-; 每个烷基可以含有选自 O、 NR^2 或 S 的杂原子; 和

[0023] Z 代表键, O, NR^2 , S, C_{1-4} 亚烷基或 C_{1-4} 烷基。

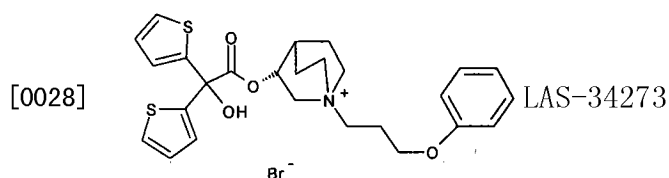
[0024] 其它非二聚结构的 mAChR 拮抗剂可以在下列文献中找到: WO2004/012684; WO 2005/009439; WO 2005/09362; WO 2005/09440; WO2005/037280; WO 2005/037224; WO 2005/046586; WO 2005/055940; WO2005/055941; WO 2005/067537; WO 2005/087236; WO 2005/086873; WO2005/094835; WO 2005/094834; WO 2005/094251; WO 2005/099706; WO2005/104745; WO 2005/112644; WO 2005/118594; WO 2006/005057; WO2006/017767; WO 2006/017768; WO 2006/050239; WO 2006/055503; WO2006/055553; WO 2006/062931; WO 2006/062883; WO 2006/065788; WO2006/065755; WO 2007/018514; WO 2007/018508; WO 2007/016639; WO2007/016650; 和 WO 2007/022351。

[0025] 具有抗胆碱能和抗毒蕈碱性能的 NVA237 (格隆铵) 格隆铵或格隆溴铵、季铵衍生物。正在由 Novartis 开发, 用于每天一次治疗 COPD。

[0026]



[0027] LAS-34273 (亦称阿地溴铵) 是由 Almirall 发明的季铵抗胆碱能的毒蕈碱 M3 拮抗剂, 并且据信其处于治疗 COPD 的 3 期研发阶段。



[0029] 对于 PDE4 部分: US 3,979,399、US 3,840,546 和 US 3,966,746 (E. R. Squibb & Sons) 公开了吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酰胺的 4-氨基衍生物, 其中, 4-氨基 NR_3R_4 可以是非环状的氨基, 其中 R_3 和 R_4 可以各自是氢, 低级烷基 (例如丁基), 苯基, 等等; 或者, NR_3R_4 可以是 3-6 元杂环基, 例如吡咯烷基, 哌啶基和哌嗪基。公开的化合物作为中枢神经系统抑制剂, 用作镇静剂、止痛剂和降血压剂。

[0030] US 3,925,388、US 3,856,799、US 3,833,594 和 US 3,755,340 (E. R. Squibb & Sons) 公开了吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酸和酯的 4-氨基衍生物。因为具有抗炎和止痛性能, 所以, 所提及的化合物作为中枢神经系统抑制剂, 用作镇静剂或安神剂。所提及的化合物可以增加腺苷-3', 5'-环单磷酸的胞内浓度, 并且用于减轻哮喘的症状。

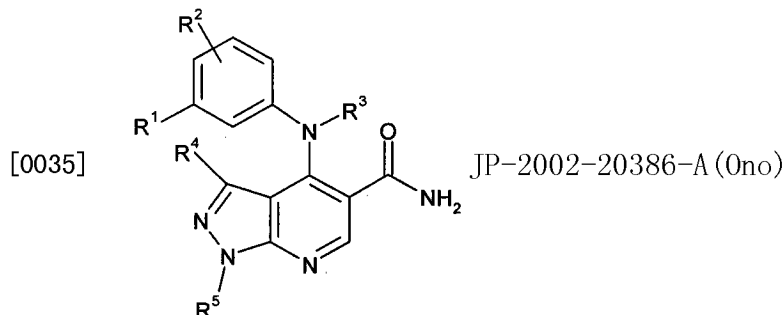
[0031] H. Hoehn 等人在 J. Heterocycl. Chem., 1972, 9(2), 235-253 中公开了具有 4-羟基、4-氯、4-烷氧基、4-胍基和 4-氨基取代基的一系列 1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酸衍生物。其中公开了 4-(正丁基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b]-吡啶-5-甲酸乙酯; 这种化合物是卡它唑酯。

[0032] 化合物曲卡唑酯, 4-(正丁基氨基)-1-乙基-6-甲基-1H-吡唑并 [3,4-b]-吡

啉-5-甲酸乙酯,已知为抗焦虑药(例如,参见 J. B. Patel 等人, Eur. J. Pharmacol., 1982, 78, 323)。在 T. M. Bare 等人 J. Med. Chem., 1989, 32, 2561-2573 中,公开了其它 1-取代的 4-(NH₂ 或 NH-烷基)-1H-吡唑并 [3,4-b]-吡啉-5-甲酸酯和酰胺,作为潜在的抗焦虑药。

[0033] CA 1003419、CH 553 799 和 T. Denzel, Archiv der Pharmazie, 1974, 307 (3), 177-186 公开了在 1-位是未取代的 4,5-二取代的 1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啉。

[0034] 日本公开专利申请 JP-2002-20386-A (Ono Yakuhin Kogyo KK) (在 2002 年 1 月 23 日公开) 公开了尤其是下式的吡唑并吡啉化合物:



[0036] JP-2002-20386-A 的化合物说明具有 PDE4 抑制活性,并且可用于预防和/或治疗炎性疾病和许多其它疾病。

[0037] Ono Pharmaceutical Co. 的发明人在下列文献中公开了与 JP-2002-20386-A 中的那些类似或相同的、具有 5-C(O)NH₂ 取代基的 1,3-二甲基-4-(芳基氨基)-吡唑并 [3,4-b] 吡啉作为口服活性的 PDE4 抑制剂:H. Ochiai 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, vol. 14 (1), pp. 29-32。关于这些及类似化合物(作为口服活性的 PDE4 抑制剂)的全部论文是:H. Ochiai 等人, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12 (15), 4089-4100, 和 H. Ochiai 等人, Chem. Pharm. Bull., 2004, 52 (9), 1098-1104。

[0038] EP 0 076 035 A1 (ICI Americas) 公开了吡唑并 [3,4-b] 吡啉衍生物作为中枢神经系统抑制剂,用作缓解焦虑和紧张状态的安定药或镇静剂。

[0039] J. W. Daly 等人, Med. Chem. Res., 1994, 4, 293-306 和 D. Shi 等人, Drug Development Research, 1997, 42, 41-56 公开了一系列 4-(氨基)取代的 1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啉-5-甲酸衍生物,包括 4-环戊基氨基-1-甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啉-5-甲酸乙酯,和它们对 A₁-和 A_{2A}-腺苷受体的亲合与拮抗活性,后者的论文公开了它们对 GABA_A-受体通道的各个结合位点的亲合性。S. Schenone 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2529-2531 和 F. Bondavalli 等人, J. Med. Chem., 2002, 45 (22), pp. 4875-4887 公开了一系列 4-氨基-1-(2-氯-2-苯乙基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啉-5-甲酸乙酯作为 A₁-腺苷受体配体。

[0040] WO 02/060900 A2 公开了具有 -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶ 取代基的一系列双环杂环化合物,作为 MCP-1 拮抗剂,用于治疗过敏性、炎性或自身免疫性疾病或疾病,包括异噁唑并 [5,4-b] 吡啉和 1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啉(称为吡唑并 [5,4-b] 吡啉),具有 -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶ 基团作为 5-取代基,和在 1-、3-、4-和/或 6-位任选被取代。具有 -C(O)NH₂ 取代基(代替 -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶ 取代基)的双环杂环化合物公开在 WO 02/060900 中,作为合成 -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶ 取代的化合物的中间体。对于类似 MCP-1 拮抗剂,参见 WO 02/081463 A1。

[0041] WO 00/15222 (Bristol-Myers Squibb) 尤其公开了吡唑并 [3,4-b] 吡啶, 其在环系的 5 位尤其具有 $C(O)-X_1$ 基团, 和在 4- 位具有基团 E_1 。尤其是, X_1 可以是, 例如 $-OR_9$, $-N(R_9)$ (R_{10}) 或 $-N(R_5)(-A_2-R^2)$, E_1 可以是, 例如 $-NH-A_1$ - 环烷基, $-NH-A_1$ - 取代环烷基, 或 $-NH-A_1$ - 杂环基; 其中 A_1 是 1 至 10 个碳的亚烷基或取代的亚烷基桥, A_2 可以是, 例如直接键或 1 至 10 个碳的亚烷基或取代的亚烷基桥。公开的化合物可以用作 cGMP 磷酸二酯酶, 尤其是 PDE V 型的抑制剂, 并且用于治疗各种 cGMP 相关的病症, 例如勃起功能障碍。

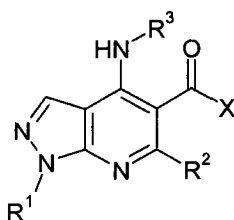
[0042] H. de Mello, A. Echevarria 等人在 J. Med. Chem., 2004, 47 (22), 5427-5432 中公开了 3- 甲基或 3- 苯基 4- 苯胺基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 5- 甲酸酯作为潜在的抗利什曼原虫的药物。

[0043] WO 2004/056823 A1 (PCT/EP2003/014867, 2003 年 12 月 19 日申请, 2004 年 7 月 8 日公开, Glaxo Group Limited) (以其全部引入本文中作为参考) 公开和要求保护吡唑并 [3,4-b] 吡啶化合物或其盐, 其具有 $4-NR^3R^{3a}$ 基团 (R^{3a} 优选是 H) 和在吡唑并 [3,4-b] 吡啶的 5 位具有基团 Het, 其中 Het 通常是 5- 元任选取代的杂芳基。

[0044] WO 2004/056823 A1 还公开了这些化合物作为 PDE4 抑制剂的用途, 和用于治疗和 / 或预防尤其是 COPD、哮喘或过敏性鼻炎的用途。

[0045] WO 2004/024728 A2 (PCT/EP2003/011814, 2003 年 9 月 12 日申请, 2004 年 3 月 25 日公开, Glaxo Group Limited) 公开了具有下列通式的吡唑并 [3,4-b] 吡啶。

[0046]



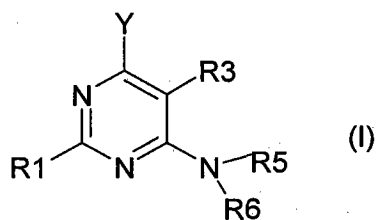
[0047] 在 WO 2004/024728 A2 中, 公开了吡唑并 [3,4-b] 吡啶化合物作为 PDE4 的抑制剂。在 Expert Opin. Ther. Patents, 2005 (1 月版本), 15 (1), 111-114 中记录了 WO 2004/024728 和 WO 2004/056823。

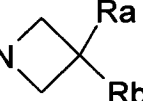
[0048] WO 2005/058892 A1 (PCT/EP2004/014490, 2004 年 12 月 17 日申请, 2005 年 6 月 30 日公开, Glaxo Group Limited) 公开了吡唑并 [3,4-b] 吡啶化合物用作 PDE4 抑制剂, 用于治疗炎性或过敏性疾病, 例如 COPD, 哮喘, 类风湿性关节炎, 过敏性鼻炎或特应性皮炎。

[0049] 另外的吡唑并 [3,4-b] 吡啶化合物和它们作为 PDE4 抑制剂的用途公开在专利申请 WO 2005/090353 A1 (PCT/GB2005/000976)、WO 2005/090348 A1 (PCT/GB2005/000983)、WO 2005/090354 A1 (PCT/GB2005/000987) 和 WO2005/090352 A1 (PCT/EP2005/003038) (均由 Glaxo Group Limited 申请) 中。PCT/EP2005/003038、PCT/GB2005/000987 和 PCT/GB2005/000983 都在 2005 年 3 月 15 日申请。

[0050] WO 03/087064 涉及具有 M3 毒蕈碱性受体的拮抗作用和 PDE4 的抑制作用的化合物, 具有下式:

[0051]



[0052] 其中,尤其是, Y 是 -NH-R^2 或 -N  两篇后来的论文描述了先导化合物的

的体外特性和鼻内给药之后的体内活性。Provins, L., 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 :1834-1839 (2006) 和 Provins, L. 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17 :3007-3080 (2007)。尽管希望数据表明所述化合物不显示体外特性,但是提供为各个分子靶点优化的化合物显示的体内特性。

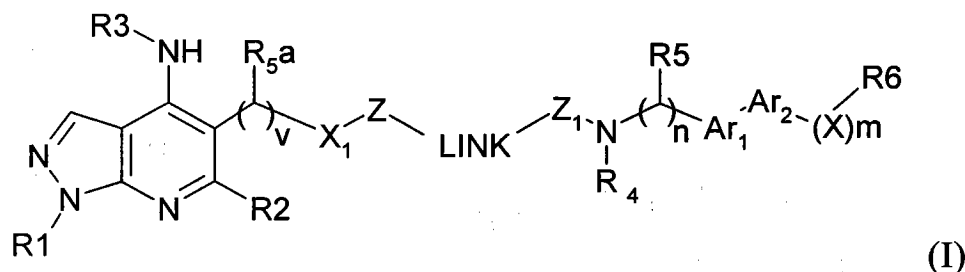
[0053] 因此,还存在对于具有 PDE4 抑制活性和毒蕈碱拮抗剂活性的联合的强度和益处化合物的需求,用于治疗 / 或预防呼吸系统疾病,例如慢性阻塞性肺病 (COPD),哮喘,或炎性或过敏性疾病例如鼻炎 (例如过敏性鼻炎),特应性皮炎或牛皮癣。本发明涉及提供具有两种活性的双药效团的新概念。

[0054] 发明概述

[0055] 本发明提供了新的式 (I) 化合物和包含式 (I) 化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

[0056] 式 (I) 的化合物由下列结构式代表:

[0057]



[0058] 其中

[0059] LINK 是 $((\text{CReRe})_{s3}-\text{(CRf} = \text{CRf)})_{v1}-\text{(CRgRg)}_{s4}-\text{X}_3-\text{(CReRe)}_{t2}-\text{(CRf} = \text{CRf)})_{v2}-\text{(CRgRg)}_{t3}$;

[0060] X_1 是氧,或 $\text{N(R}_{4a})$;

[0061] X_3 是任选取代的杂芳环;

[0062] R_{4a} 是氢、甲基或乙基;

[0063] R_{5a} 是氢、甲基或乙基;

[0064] Z 选自 C(O) , S(O)_q , C(O)NH 和 C(O)O ;

[0065] Z_1 选自 C(O) , S(O)_q , HNC(O) 和 OC(O) ;

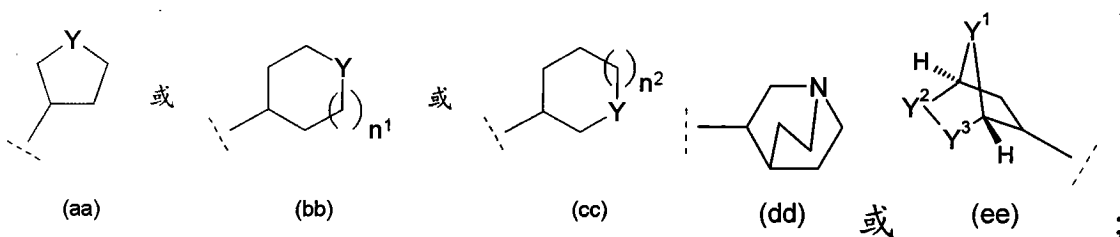
[0066] n 是具有 1、2 或 3 的数值的整数;

[0067] m 是 0 或者具有 1 或 2 的数值的整数;

[0068] q 是 0 或者具有 1 或 2 的数值的整数;

[0069] v 是具有 1-5 的数值的整数;

- [0070] v1 是 0 或者 1-5 的整数；
 [0071] v2 是 0 或者 1-5 的整数；
 [0072] s3 是 0 或者 1-5 的整数；
 [0073] s4 是 0 或者 1-5 的整数；
 [0074] t2 是 0 或者 1-5 的整数；
 [0075] t3 是 0 或者 1-5 的整数；
 [0076] Re、Rf 和 Rg 在各种情况下各自独立地选自氢或 C₁₋₄ 烷基；
 [0077] R¹ 选自 C₁₋₃ 烷基，-CH₂-C₁₋₂ 氟代烷基和 -CH₂CH₂OH；
 [0078] R² 选自氢原子，C₁₋₄ 烷基，C₁₋₂ 氟代烷基，环丙基，环丁基和（环丙基）甲基-；
 [0079] R³ 选自任选取代的 C₄₋₇ 环烷基，任选取代的单不饱和的 -C₅₋₇ 环烯基，任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基，和子式 (dd) 和 (ee) 的双环基；
 [0080]



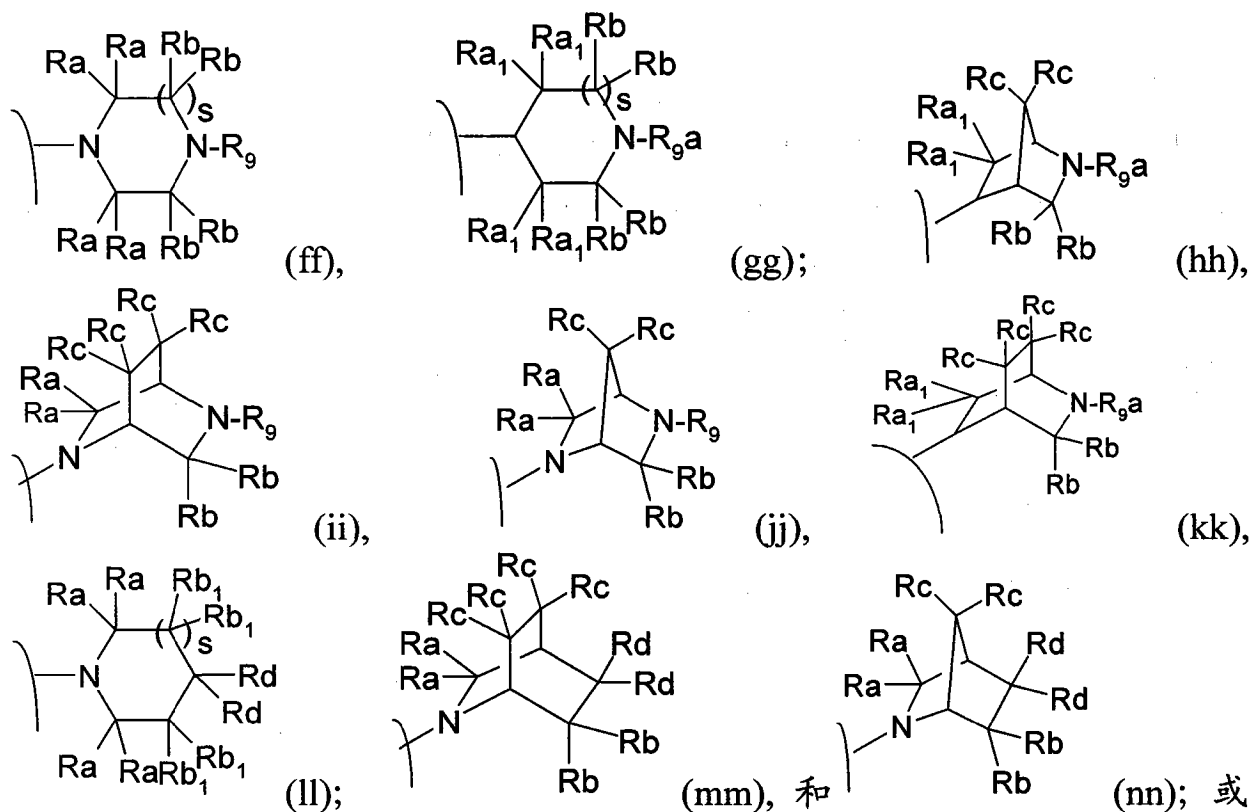
- [0081] n¹ 是具有 1 或 2 的数值的整数；
 [0082] n² 是具有 1 或 2 的数值的整数；
 [0083] Y 是 O, S, SO₂ 或 NR^{10a}；
 [0084] R^{10a} 是氢原子 (H), 甲基, C(O)NH₂, C(O)-甲基, 或 C(O)-C₁ 氟代烷基；
 [0085] Y¹、Y² 和 Y³ 独立地是 CH₂ 或氧, 条件是 Y¹、Y² 和 Y³ 中的至多一个是氧；
 [0086] 并且其中当 R³ 是 C₄₋₇ 环烷基时, 则该 C₄₋₇ 环烷基在环碳上任选被一或两个独立地选自下列的取代基所取代: 氧代 (= O); OH; 甲氧基; C₁ 氟代烷氧基; NH₂; C₁₋₂ 烷基; C₁ 氟代烷基; -CH₂OH; -CH(Me)OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -C(O)OH; -C(O)NHR²⁴, 其中 R²⁴ 是 H 或甲基; -C(O)甲基; 氟; 肟基 (= N-OH); 或 (C₁₋₂ 烷氧基) 亚氨基 (= N-OR²⁶, 其中 R²⁶ 是 C₁₋₂ 烷基);
 [0087] 并且其中任何 OH、甲氧基、氟代烷氧基或 NH₂ 取代基不与式 (I) 的 -NH- 基团所键合的 R³ 环碳键合; 并且 C₄₋₇ 环烷基的环碳上的任何 OH、甲氧基、氟代烷氧基、-CH₂OH、-CH(Me)OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂ 或 -C(O)OH 取代基在 R³ 环丁基环的 3- 位上; 或在 R³ 环戊基环的 3- 或 4- 位上; 或在 R³ 环己基环的 3-、4- 或 5- 位上; 或在 R³ 环庚基环的 3-、4-、5- 或 6- 位上;
 [0088] 并且如果 C₄₋₇ 环烷基在环碳上被 -C(O)NHR²⁴ 或 -C(O)甲基取代基取代, 那么它在 R³ 环丁基环的 3- 位上; 或在 R³ 环戊基环的 3- 或 4- 位上; 或在 R³ 环己基环的 4- 位上; 或在 R³ 环庚基环的 3-、4-、5- 或 6- 位上 (其中, 在这方面, 认为 R³ 环烷基环的 1- 位是与式 (I) 中的 -NH- 的连接点, 也就是连接式 (I) 中的 -NH- 的环原子);
 [0089] 并且其中, 当 R³ 是任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基时, 则 R³ 是子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基, 其在环碳上任选被一或两个氧代 (= O) 取代基取代;
 [0090] 并且其中, 当 R³ 是任选取代的单不饱和的 -C₅₋₇ 环烯基时, 则该环烯基在环碳上任选被一个氟或甲基取代基取代, 并且与式 (I) 的 -NH- 基团键合的 R³ 环碳不参与该环烯基

双键的构成；

[0091] Ar_1 和 Ar_2 独立地选自任选取代的苯基和任选取代的单环杂芳基；

[0092] R_6 是 NR_7R_8 , 或子式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 的杂环基；

[0093]



[0094] R_6 是含有一或两个氮的任选取代的 C_5-C_7 元环；或相应的含有一或两个氮的双环；

[0095] R_9 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基和 $C(O)C_{1-2}$ 烷基；

[0096] R_{9a} 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基和 $C(O)C_{1-2}$ 烷基；

[0097] R_d 在各种情况下独立地选自：氢, 羟基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, $=O$, $C(O)C_{1-2}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$ 和 $C(O)N(R_{10})_2$ ；

[0098] R_{15} 和 R_{16} 在各种情况下各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0099] R_{17} 在各种情况下独立地选自：任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 杂环基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基；

[0100] R_a 在各种情况下独立地选自：氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环

基,任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0101] R_{a1} 在各种情况下独立地选自:氢,卤素,任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基,羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$,任选取代的芳基,任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0102] R_b 在各种情况下独立地选自:氢,任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$,任选取代的芳基,任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0103] R_{b1} 在各种情况下独立地选自:氢,卤素,任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基,羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$,任选取代的芳基,任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0104] R_c 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0105] R_{10} 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0106] R_{13a} 选自氢或 C_{1-2} 烷基;

[0107] R_{13} 独立地选自氢, C_{1-2} 烷基, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, OH 和 $=O$;

[0108] X 是 $(C(R_{13}))_p$ 或 $(CR_eR_e)_{s1}-X_2-(CR_fR_f)_{s2}$;

[0109] X_2 是 NR_{13a} , O , $S(O)_m$ 或 $C(O)$;

[0110] s 是 0,或者具有 1 或 2 的数值的整数;

[0111] $s1$ 是 0,或者具有 1 至 2 的数值的整数;

[0112] $s2$ 是 0,或者具有 1 至 2 的数值的整数,条件是当 R_6 是子式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (ll) 的杂环基,且 X_2 是 NR_{13a} 、 O 或 $S(O)_m$ 且 m 是 0 或 1 时,则 $s2$ 是 1 或 2,或 X 是 $(CH(R_{13}))_p$;

[0113] p 是具有 1 或 2 的数值的整数;

[0114] t 是具有 1 至 4 的数值的整数;

[0115] $t1$ 是 0 或具有 1 至 4 的数值的整数;

[0116] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0117] R_4 和 R_5 各自独立地选自氢,任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_3-C_7 环烷基,任选取代的 C_3-C_7 环烷基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基,任选取代的烯基,任选取代的芳基,任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基,任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0118] R_7 选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基;

[0119] R_8 是 $(CR_{d1}R_{d1})_t-NR_{11}R_{12}$ 或 $(CR_{d1}R_{d1})_{t1}-R_{14}$;

[0120] R_{d1} 在各种情况下独立地选自:氢,任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;和

[0121] R_{14} 选自 C_{1-4} 烷基, C_3-C_6 环烷基,任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基部分;

[0122] 或其可药用盐。

[0123] 本发明既提供了治疗毒蕈碱性乙酰胆碱受体 (mAChR) 所介导的疾病 (其中乙酰胆碱与 M3 mAChR 结合) 和磷酸二酯酶 IV 型 (PDE4) 所介导的疾病 (由此化合物还与 PDE4 同种型结合) 的方法, 该方法包括给药需要该治疗的哺乳动物有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0124] 式 (I) 化合物或其可药用盐的一个用途是治疗和 / 或预防哺乳动物的炎性和 / 或过敏性疾病。

[0125] 通过鼻内给药途径, 在本发明化合物范围之内的一或多种具体化合物可以适合用作双重 PDE4/mAChR 抑制剂。

[0126] 本发明的化合物提供了单一化合物, 其具有以平衡的方式针对每个分子靶点使每个药效团最佳化的特征。由此形成的体内分布可以在所限定的剂量范围内对两个靶具有作用效果和持续时间, 例如抑制 PDE-IV 和拮抗 mAChR。现在可以制备可以治疗复杂疾病病源的至少两个方面的化合物, 例如, 治疗在疾病例如 COPD 和哮喘中的支气管收缩和炎症。

[0127] 本发明涉及一个分子 (其通过两个药理学基团来保持药效) 中具有双药效团的新概念。本发明的另一个方面是: 除了保持双重药理学活性之外, 所述化合物可发展为有商业价值的活性。

[0128] 在本发明的一个实施方案中, 可以将所述化合物给药于有此需要的哺乳动物, 每天合适地给药一至四次, 优选, 每天治疗一次或两次。合适地, 通过局部或吸入 (通过鼻子或口腔) 给药化合物, 用于治疗和 / 或预防先前与任何一个药效团的治疗有关的疾病。对于本文的目的, 局部给药包括皮肤和肺组织给药。在这种具体情况中, 是 PDE4 或 M3 介导的疾病。通常是炎性和 / 或过敏性疾病, 例如, 治疗 COPD、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、鼻炎、过敏性鼻炎、特应性皮炎、荨麻疹、变应性结膜炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎或克罗恩氏病。

[0129] 通过吸入式给药途径, 在本发明化合物范围之内的一或多种具体化合物可以适合用作双重 PDE4/mAChR 抑制剂。

[0130] 通过鼻内给药途径, 在本发明化合物范围之内的一或多种具体化合物可以适合用作双重 PDE4/mAChR 抑制剂。

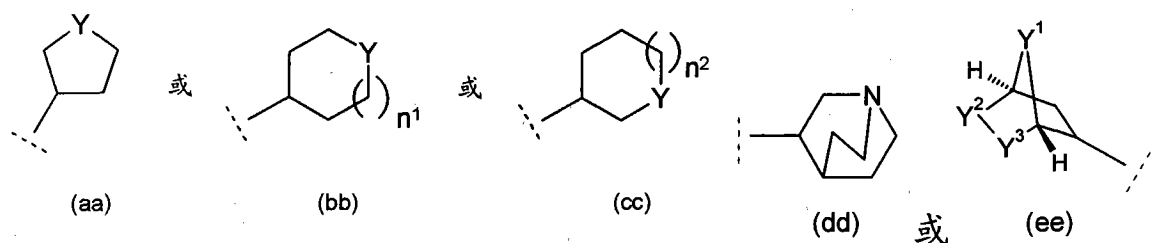
[0131] 通过局部给药途径, 在本发明化合物范围之内的一或多种具体化合物可以适合用作双重 PDE4/mAChR 抑制剂。

[0132] 在式 (I) 化合物中, R^1 合适地选自 C_{1-3} 烷基, $-CH_2-C_{1-2}$ 氟代烷基或 $-CH_2CH_2OH$ 。在本发明的一个实施方案中, R^1 合适地选自 C_{1-3} 烷基, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 是乙基。

[0133] 合适地, R^2 是氢, C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 或正丁基, C_{1-2} 氟代烷基, 环丙基, 环丁基, 或 (环丙基) 甲基。在本发明的一个实施方案中, R^2 是甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基或正丁基。在本发明的另一个实施方案中, R^2 是乙基。

[0134] 合适地, R^3 是任选取代的 C_{4-7} 环烷基, 或任选取代的单不饱和的 $-C_{5-7}$ 环烯基, 或任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基, 或子式 (dd) 或 (ee) 的双环基团;

[0135]



[0136] 合适地, n^1 和 n^2 独立地选自具有 1 或 2 数值的整数。

[0137] 合适地, Y 是 O, S, SO_2 或 NR^{10a} 。在本发明的一个实施方案中, Y 是 O。

[0138] 合适地, R^{10a} 是氢原子 (H), 甲基, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})$ -甲基, 或 $\text{C}(\text{O})$ - C_1 氟代烷基。

[0139] 合适地, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CH_2 或氧, 条件是 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的至多一个是氧。

[0140] 当 R^3 是任选取代的 C_{4-7} 环烷基时, 则该 C_{4-7} 环烷基环在环碳上任选被一或两个独立地选自下列的取代基所取代: 氧代 ($=\text{O}$); OH; 甲氧基; C_1 氟代烷氧基; NH_2 ; C_{1-2} 烷基; C_1 氟代烷基; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{24}$, 其中 R^{24} 是 H 或甲基; $-\text{C}(\text{O})$ 甲基; 氟; 肟基 ($=\text{N}-\text{OH}$); 或 (C_{1-2} 烷氧基) 亚氨基 ($=\text{N}-\text{OR}^{26}$, 其中 R^{26} 是 C_{1-2} 烷基); 其中任何 OH、甲氧基、氟代烷氧基或 NH_2 取代基不与式 (I) 的 $-\text{NH}-$ 基团所键合的 R^3 环碳键合。

[0141] 当 R^3 是任选取代的子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基时, 那么 R^3 是子式 (aa)、(bb) 或 (cc) 的杂环基, 其在环碳上任选被一或两个氧代 ($=\text{O}$) 取代基取代。

[0142] 当 R^3 是任选取代的单不饱和的 $-\text{C}_{5-7}$ 环烯基时, 则该 $-\text{C}_{5-7}$ 环烯基在环碳上任选被一个氟或甲基取代基取代, 并且与式 (I) 的 $-\text{NH}-$ 基团键合的 R^3 环碳不参与该环烯基双键的构成。

[0143] 在本发明的一个实施方案中, 当 R^3 是子式 (aa) 的杂环基、Y 是 NR^{10} 时, 那么 R^{10} 不是 $\text{C}(\text{O})$ -甲基或 $\text{C}(\text{O})$ - C_1 氟代烷基; 当 R^3 是子式 (bb) 的杂环基、Y 是 NR^{10} 时, 那么 R^{10} 不是甲基; 当 R^3 是子式 (cc) 的杂环基时, 那么 Y 是 O、S、 SO_2 或 NR^{10} , 其中 R^{10} 是 H 或甲基。

[0144] 当 R^3 是任选取代的 C_{4-7} 环烷基时, 则在环碳上的任何 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{24}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 取代基在 R^3 环丁基环的 3- 位上; 或在 R^3 环戊基环的 3- 或 4- 位上; 或在 R^3 环己基环的 4- 位上; 或在 R^3 环庚基环的 3-、4-、5- 或 6- 位 (其中, 在这方面, 认为 R^3 环烷基环的 1- 位是与式 (I) 中的 $-\text{NH}-$ 的连接点, 也就是连接式 (I) 中的 $-\text{NH}-$ 的环原子)。

[0145] 当 R^3 是任选取代的 C_{4-7} 环烷基时, 那么在碳环上的任何 OH、甲氧基、氟代烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 取代基在: R^3 环丁基环的 3- 位上; 或在 R^3 环戊基环的 3- 或 4- 位上; 或在 R^3 环己基环 3-、4- 或 5- 位上; 或在 R^3 环庚基环的 3-、4-、5- 或 6- 位上。

[0146] 在本发明的一个实施方案中, R^3 是子式 (bb) 和 (cc)。在本发明的另一个实施方案中, R^3 是子式 (bb) 和 (cc), n^1 和 n^2 独立地是 1 或 2。在另一个实施方案中, Y 是 O, 且 n^1 和 n^2 是 1。

[0147] 在本发明的一个实施方案中, R^3 是子式 (bb)。在另一个实施方案中, R^3 是子式 (bb), Y 是 O。在另一个实施方案中, R^3 是子式 (bb), Y 是 O, n^1 是 1。

[0148] 合适地, X_1 是氧或 $\text{N}(\text{R}_{4a})$ 。在本发明的一个实施方案中, X 是 $\text{N}(\text{R}_{4a})$ 。

[0149] 合适地, R_{4a} 是氢、甲基或乙基。在本发明的一个实施方案中, R_{4a} 是氢或甲基。在

本发明的另一个实施方案中, R_{4a} 是氢。

[0150] 合适地, LINK 是 $((\text{CReRe}) s3 - (\text{CRf} = \text{CRf}) v1 - (\text{CRgRg})) s4 - X_3 - ((\text{CReRe}) t2 - (\text{CRf} = \text{CRf}) v2 - (\text{CRgRg})) t3$ 。

[0151] 合适地, X_3 是任选取代的杂芳环。该杂芳环合适地选自任选取代的 C_5-C_7 单杂芳环或任选取代的 C_8-C_{12} 稠合的二环杂芳环。应当理解该稠环中只有一个环可为芳香性的, 并且另一个环为部分不饱和的或饱和的且含有一个或多个另外的杂原子, 合适地含有一个或两个选自氧、氮或硫的杂原子。还应当理解在非芳香环中, 该环中的氮原子可任选被 C_{1-6} 烷基或 $C(=O)R_{18}$ 基团取代, 其中 R_{18} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基。在非芳香环中的环硫原子也可被氧化成亚磺酰基或磺酰基衍生物。

[0152] 文中出现的术语“杂芳基环”、“杂芳基部分”和“杂芳基”可互换使用。LINK 杂芳基环的合适的实例包括但不限于呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基、氧杂噻二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基和尿嘧啶。

[0153] LINK 稠合的二环芳香环的合适的实例包括但不限于吲哚基, 异吲哚基, 吲唑基, 吲嗪基, 氮杂吲哚基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 苯并呋喃, 苯并噻吩基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 茶啶基, 噌啉基, 嘌呤基和酞嗪基。

[0154] 包含非芳香环的 LINK 稠合的二环体系的合适的实例包括但不限于二氢吲哚、茛满基、1,4-二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 吡咯、1,4-二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 呋喃或 1,4-二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 噻吩。

[0155] 在本发明的一个实施方案中, 该 LINK 杂芳基选自吡啶 (例如 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)、嘧啶、呋喃、噻吩基、吡咯、1,4-二氧杂环己二烯并 [2,3-c] 吡咯或苯并咪唑。

[0156] LINK 杂芳基环可任选被基团 $(Y_4)_{n_3}$ 取代, 其中 Y_4 在各种情况下独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。应当注意 Y_4 基团可在稠合的二环体系的任一环上被取代。

[0157] 合适地, n_3 是具有 1 至 4 的数值的整数。

[0158] 合适地, Re、Rf 和 Rg 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, Re、Rf 和 Rg 都是氢。

[0159] 合适地, $v1$ 是 0 或者 1-5 的整数。在本发明的一个实施方案中, $v1$ 是 0。

[0160] 合适地, $v2$ 是 0 或者 1-5 的整数。在本发明的一个实施方案中, $v2$ 是 0。

[0161] 合适地, $s3$ 是 0 或者 1-5 的整数。在本发明的一个实施方案中, $s3$ 是 0。

[0162] 合适地, $s4$ 是 0 或者 1-5 的整数。在本发明的一个实施方案中, $s4$ 是 0。

[0163] 合适地, $t2$ 是 0 或者 1-5 的整数。在本发明的一个实施方案中, $t2$ 是 0。

[0164] 合适地, $t3$ 是 0 或者 1-5 的整数。在本发明的一个实施方案中, $t3$ 是 0。

[0165] 在本发明的一个实施方案中, $v1$ 、 $v2$ 、 $s3$ 、 $s4$ 、 $t2$ 和 $t3$ 都是 0。

[0166] 合适地, Z 选自 $C(=O)$ 、 $S(=O)_q$ 、 $C(=O)NH$ 或 $C(=O)O$ 。

[0167] 合适地, Z_1 选自 $C(=O)$ 、 $S(=O)_q$ 、 $HNC(=O)$ 或 $OC(=O)$ 。

[0168] 在本发明的一个实施方案中, Z 和 Z_1 两个都是 $C(=O)$ 。在本发明的另一个实施方案中, Z 是 $C(=O)$, Z_1 是 $S(=O)_q$ 。在本发明的另一个实施方案中, Z 是 $C(=O)$, Z_1 是 $HNC(=O)$ 。在本发明的另一个实施方案中, Z 是 $C(=O)$, Z_1 是 $OC(=O)$ 。在本发明的一个实施方案中, Z 和 Z_1 两

个都是 $S(O)_q$ 。在本发明的另一个实施方案中, Z 是 $S(O)_q$, Z_1 是 $C(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $S(O)_q$, Z_1 是 $HNC(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $S(O)_q$, Z_1 是 $OC(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)NH$, Z_1 是 $C(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)NH$, Z_1 是 $S(O)_q$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)NH$, Z_1 是 $OC(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)O$, Z_1 是 $HNC(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)O$, Z_1 是 $C(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)O$, Z_1 是 $S(O)_q$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)O$, Z_1 是 $HNC(O)$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $C(O)O$, Z_1 是 $OC(O)$ 。合适地, 当 Z 或 Z_1 是 $S(O)_q$ 时, q 是 2。

[0169] 合适地, q 在各种情况下独立地选自 0 或具有 1 或 2 数值的整数。在本发明的一个实施方案中, 当 Z 是 $S(O)_q$ 时, q 是 2。在本发明的另一个实施方案中, 当 Z_1 是 $S(O)_q$ 时, q 是 2。在本发明的另一个实施方案中, 当 Z 和 Z_1 两个都是 $S(O)_q$ 时, q 是 2。

[0170] 合适地, R_{5a} 是氢、甲基或乙基。在本发明的一个实施方案中, R_{5a} 是氢。

[0171] 合适地, v 是具有 1-5 的数值的整数。在本发明的一个实施方案中, v 是 1。

[0172] 合适地, Ar_1 和 Ar_2 独立地选自任选取代的苯基和任选取代的单环杂芳基。在一个实施方案中, Ar_1 和 Ar_2 独立地选自任选取代的芳基。在另一个实施方案中, Ar_1 和 Ar_2 两个都独立地选自任选取代的苯基。

[0173] Ar_1 和 Ar_2 在各种情况下独立地被下列基团取代一或多次, 合适地是 1 至 4 次: 卤素, 例如氟, 氯, 溴或碘; 氰基; 羟基; 羟基取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基; $S(O)_{m'}$ C_{1-10} 烷基, 其中 m' 是 0、1 或 2, 例如甲硫基, 甲基亚磺酰基或甲基磺酰基; 氨基, 一或二取代的 C_{1-2} 烷基氨基; C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 或叔丁基; C_{2-4} 烷基烯基, 例如乙烯基, 1-丙烯基, 2-丙烯基, 或 2-甲基-1-丙烯基; 或卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 CH_2F , CH_2CH_2F , 或 CF_3 。在本发明的一个实施方案中, 任选的取代基独立地选自卤素, 烷基, 烷氧基或氰基。在另一个实施方案中, 任选的取代基独立地选自氟, 氯, 甲基, 甲氧基或氰基。

[0174] Ar_1 和 Ar_2 的合适杂芳基环的实例包括但不限于: 呋喃基, 吡喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 噁二唑基, 氧杂噻二唑基, 三唑基, 四唑基, 噻二唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基和三嗪基。在本发明的一个实施方案中, 杂芳基环是吡啶。

[0175] 在本发明的一个实施方案中, Ar_1 和 Ar_2 两个都独立地选自任选取代的芳基, 优选任选取代的苯基。在本发明的一个实施方案中, Ar_1 和 Ar_2 两个都独立地选自任选取代的苯基。

[0176] 在本发明的一个实施方案中, Ar_2 环是苯基。

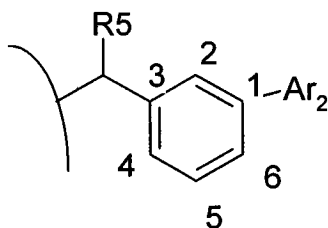
[0177] 在本发明的一个实施方案中, Ar_1 环是杂芳基环。在另一个实施方案中, Ar_1 环是吡啶环。

[0178] 在本发明的另一个实施方案中, Ar_1 环是任选独立地被卤素、烷基、烷氧基或氰基取代一或多次的苯基。在另一个实施方案中, Ar_1 环是任选独立地被氟、氯、甲基、甲氧基或氰基取代一或多次的苯基。

[0179] 在本发明的另一个实施方案中, Ar_2 环是苯基, Ar_1 环是任选独立地被卤素、烷基、烷氧基或氰基取代一或多次的苯基。

[0180] 对于本文的目的, 当 Ar_1 是苯环时, 在 Ar_1 部分上的环位置编号如下所示:

[0181]

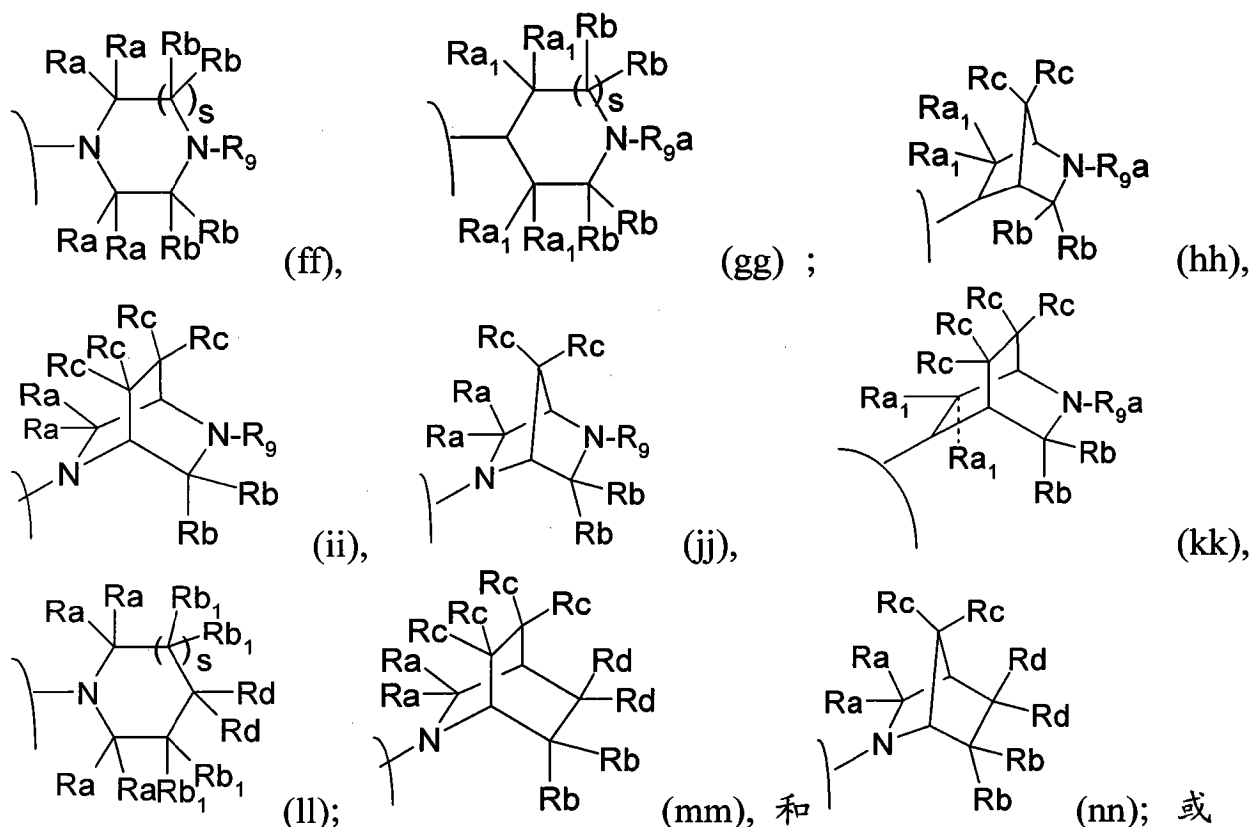


[0182] 在一个实施方案中, Ar_1 环是在 5- 或在 6- 位上单取代。在另一个实施方案中, 如果 Ar_1 环是二取代的, 则它在 5- 和 6- 位两个位置被取代。

[0183] 在一个实施方案中, Ar_1 环是任选取代的苯环。在另一个实施方案中, 苯环被卤素、氰基或 C_{1-4} 烷氧基取代一或多次, 合适地取代 1 至 2 次。在另一个实施方案中, Ar_1 环是苯基, 或为在 6- 位任选被例如氟或甲氧基取代的苯基。

[0184] 合适地, R_6 是 NR_7R_8 , 或是子式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 的杂环基:

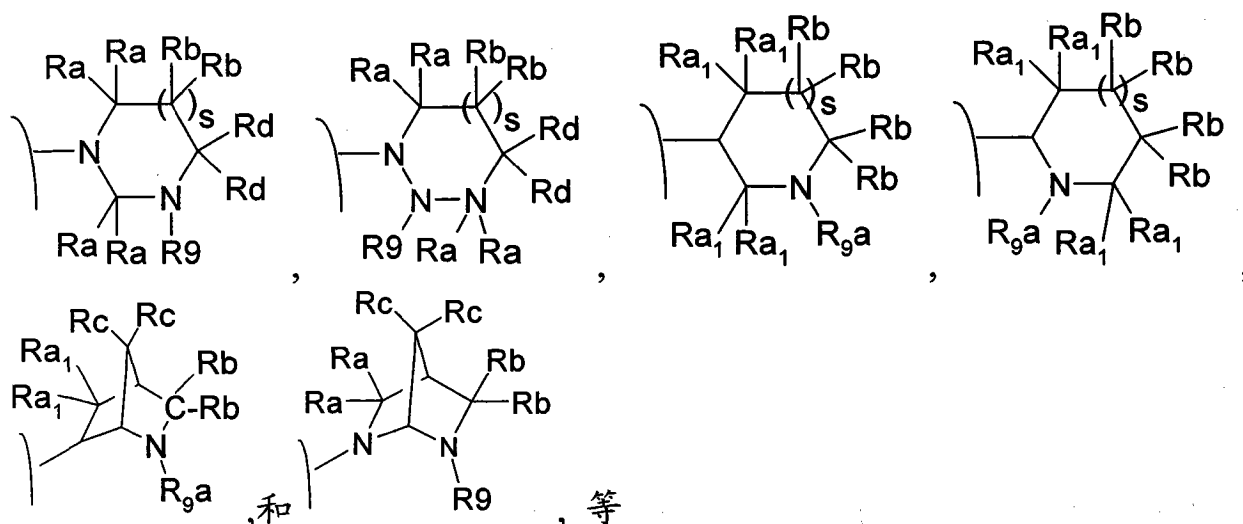
[0185]



[0186] R_6 是含有一或两个氮的任选取代的 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 元环, 或相应的含有一或两个氮的双环。

[0187] 合适地, 当 R_6 是含有一或两个氮的任选取代的 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 元环或相应的含有一或两个氮的双环时, 该环包括从子式 (ff) 至 (nn) 的环氮位置的变化。例如, 在式 (ff) 中, 氮在 1-4 位, 其他选项包括在 1-3 或 1-2 位氮, 它们都具有类似取代的 R_a 、 R_b 、 R_{b1} 、 R_9 等等的取代基。一些示例性的环系如下所示:

[0188]



[0189] 合适地, s 是 0, 或是具有 1 或 2 的数值的整数。在本发明的一个实施方案中, s 是 1 或 2。在本发明的另一个实施方案中, s 是 1。

[0190] 在本发明的一个实施方案中, R_6 是子式 (ff) 的杂环基, 并且 s 是 1 或 2。在另一个实施方案中, R_6 是子式 (ff) 的杂环基, s 是 1 或 2, 且 R_6 独立地选自氢或甲基。

[0191] 在另一个实施方案中, R_6 是子式 (jj) 的杂环基。

[0192] 合适地, R_7 选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_7 是氢或甲基。

[0193] 合适地, R_8 是 $(CR_{d1}R_{d1})_t-NR_{11}R_{12}$ 或 $(CR_{d1}R_{d1})_{t1}-R_{14}$ 。

[0194] 合适地, $t1$ 是 0 或具有 1 至 4 的数值的整数。

[0195] 合适地, R_{d1} 在各种情况下独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂环基。

[0196] 合适地, R_{14} 选自 C_{1-4} 烷基, C_3-C_6 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基部分。当 R_{14} 是子式 (ff)、(ii)、(jj)、(ll)、(mm) 和 (nn) 的杂环基时, 则 $t1$ 不是 0。

[0197] 合适地, 当 R_{14} 是杂芳基时, 它是单环的 5 至 7 元不饱和烃环, 其含有至少一个选自氧、氮和硫的杂原子; 或稠合的 C_8-C_{12} 芳香环, 其包含至少一个选自氧、氮和硫的杂原子。

[0198] 杂芳基环的实例包括但不限于: 呋喃基, 吡喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 噁二唑基, 氧杂噻二唑基 (oxathiadiazolyl), 三唑基, 四唑基, 噻二唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 尿嘧啶, 吡啶基, 异吡啶基, 吡啶基, 吡嗪基, 氮杂吡啶基, 苯并噁唑基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 萘啶基, 噌啉基, 嘌呤基和酞嗪基。在一个实施方案中, 当 R_{14} 是任选取代的杂芳基时, 它选自任选取代的噻吩基, 任选取代的吡啶基或任选取代的嘧啶基。

[0199] 合适地, 当 R_{14} 是杂环基时, 它是 C_3-C_7 单环非芳香烃环, 其含有至少一个选自氮、氧、硫或氧化硫部分 (例如 $S(O)_m$, m 是 0 或具有 1 或 2 的数值的整数) 的杂原子, 或该杂环基是稠合的 C_8-C_{12} 饱和或部分不饱和的环系, 其中一个环可以是芳香环或杂芳香环。稠环的每个环可以具有 4 至 7 个环原子。合适的杂环基的实例包括但不限于: 上述杂芳基部分的饱和或部分饱和型式, 例如四氢吡咯, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 四氢噻吩 (包括硫部分的

氧化型式), 氮杂 萘 , 二氮杂 萘 , 氮丙啶基, 吡咯啉基, 吡咯烷基, 2-氧代-1-吡咯烷基, 3-氧代-1-吡咯烷基, 1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 二氢吲哚基, 吡唑啉基, 吡唑烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉代和硫代吗啉代(包括硫部分的氧化型式)。在一个实施方案中, 当 R_{14} 是任选取代的杂环时, 该杂环是任选取代的哌啶基, 哌嗪基, 任选取代的氧代-六氢-1H-氮杂 萘 , 或任选取代的 3'-[(1-氮杂双环-[2.2.2]辛-3-基。

[0200] 在一个实施方案中, 当 R_{14} 是 C_3 - C_6 环烷基时, 它合适地选自环丙基, 环戊基或环己基。在另一个实施方案中, 当 R_{14} 是 C_{1-4} 烷基时, 它是乙基, 异丙基, 正丙基, 正丁基, 仲丁基, 或叔丁基。

[0201] 合适地, t 是具有 1 至 4 的数值的整数。在一个实施方案中, t 是 1 或 2。

[0202] 合适地, t_1 是 0 或具有 1 至 4 的数值的整数。在一个实施方案中, t_1 是 0 或 1。在另一个实施方案中, t_1 是 0。

[0203] 合适地, R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基。

[0204] 合适地, R_d 在各种情况下独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基部分。当 R_d 是任选取代的部分(氢除外)时, 该部分可以独立地被卤素例如氟或氯或 C_{1-2} 烷基取代一或多次, 合适地取代 1 至 4 次。在本发明的一个实施方案中, R_d 独立地是氢或甲基。

[0205] 合适地, R_9 是氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基, 或 $C(O)C_{1-2}$ 烷基。当 R_9 是任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 该烷基独立地被卤素、羟基、 $NR_{15}R_{16}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基取代一或多次, 合适地取代 1 或 2 次。在本发明的一个实施方案中, R_9 是氢或甲基。

[0206] 合适地, R_{9a} 是氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基, 或 $C(O)C_{1-2}$ 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_{9a} 是氢或任选取代的 C_{1-3} 烷基。

[0207] 合适地, R_a 在各种情况下独立地选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中, R_a 独立地是氢或甲基。

[0208] 合适地, R_{a1} 在各种情况下独立地选自氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, 羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中, R_a 独立地是氢或甲基。

[0209] 合适地, R_b 在各种情况下独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_b 独立地选自氢或甲基。

[0210] 合适地, R_{b1} 在各种情况下独立地选自氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, 羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_{b1} 独立地选自氢或甲基。

[0211] 合适地, R_d 在各种情况下独立地选自氢, 羟基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, $=O$, $C(O)C_{1-2}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, 或 $C(O)N(R_{10})_2$ 。当 R_d 是任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 该烷基独立地被卤素、羟基、 $NR_{15}R_{16}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基取代一或多次, 合适地取代 1 或 2 次。在本发明的一个实施方案中, R_d 是氢或甲基。

[0212] 合适地, R_c 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基。

[0213] 合适地, R_{10} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基。

[0214] 合适地, R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_{15} 和 R_{16} 是氢或甲基。

[0215] 合适地, R_{17} 选自任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 杂环基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基。

[0216] 合适地, X 是 $(C(R_{13}))_p$ 或 $(CR_eR_e)_{s1}-X_2-(CR_fR_f)_{s2}$ 。

[0217] 合适地, X_2 是 NR_{13a} , O , $S(O)_m$ 或 $C(O)$ 。

[0218] 合适地, R_{13} 选自氢, C_{1-2} 烷基, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, OH , 或 $=O$ 。在本发明的一个实施方案中, R_{13} 是氢。

[0219] 合适地, R_{13a} 选自氢、 C_{1-2} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_{13a} 是氢。

[0220] 合适地, $s1$ 是 0 或具有 1 至 2 的数值的整数。在本发明的一个实施方案中, $s1$ 是 0。

[0221] 合适地, $s2$ 是 0 或具有 1 至 2 的数值的整数。然而, 当 R_6 是子式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (ll) 的杂环基、 X_2 是 NR_{13a} 、 O 或 $S(O)_m$ (m 是 0 或 1) 时, 则 $s2$ 是 1 或 2, 或 X 是基团 $(CH(R_{13}))$

p°

[0222] 合适地, p 是具有 1 或 2 的数值的整数。

[0223] 合适地, q 是 0 或具有 1 或 2 的数值的整数。

[0224] 合适地, n 是具有 1、2 或 3 的数值的整数。

[0225] 合适地, n_3 是具有 1 至 3 的数值的整数。

[0226] 合适地, m 是 0 或具有 1 或 2 的数值的整数。

[0227] 合适地, Y_4 在各种情况下独立地选自氢, 卤素, 或 C_{1-4} 烷基, C_3-C_7 环烷基, 或 C_3-C_7 环烷基 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, Y_4 是氢, 且 n_3 是 1。

[0228] 合适地, R_4 和 R_5 独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_3-C_7 环烷基, 任选取代的 C_3-C_7 环烷基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{2-4} 烯基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基。

[0229] 在一个实施方案中, R_5 是氢, n 是 1。在一个实施方案中, R_4 是氢或 C_{1-4} 烷基。在

另一个实施方案中, R₄ 和 R₅ 两个都是氢, n 是 1。

[0230] 在本发明的一个实施方案中, R^3 是吗啉代, X_1 是 $N(R_{4a})$, Z 是 $C(O)$, Z_1 是 $C(O)$, n 是 1, v 是 1, R_5 是氢, Ar_1 和 Ar_2 是任选取代的苯环, X 为 $(C(R_{13}))_p$, R_{13} 是氢, m 是 1, $s3$ 、 $v1$ 、 $s4$ 、 $t2$ 、 $v2$ 和 $t3$ 都是零。

[0231] 在另一个实施方案中, R^1 是 C_{1-4} 烷基, R^2 是 C_{1-4} 烷基, R^3 是吗啉代, X_1 是 $N(R_{4a})$, Z 是 $C(O)$, Z_1 是 $C(O)$, n 是 1, v 是 1, R_5 是氢, Ar_1 和 Ar_2 是任选取代的苯环, X 为 $(C(R_{13}))_p$, R_{13} 是氢, m 是 1, s_3 、 v_1 、 s_4 、 t_2 、 v_2 和 t_3 都是零。

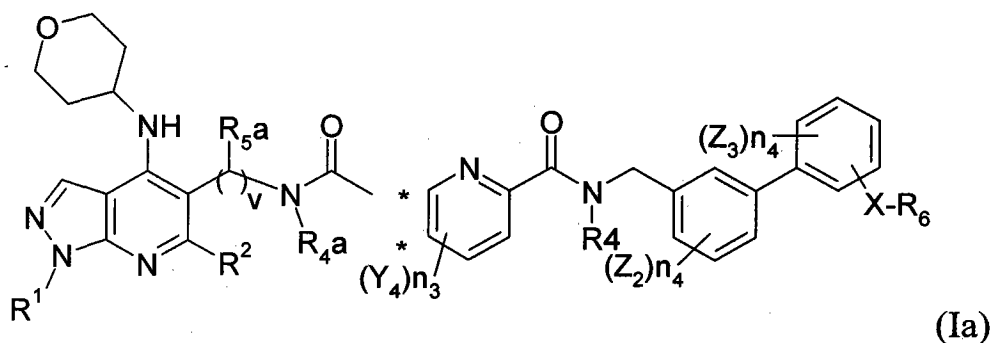
[0232] 在另一个实施方案中, R^1 是 C_{1-4} 烷基, R^2 是 C_{1-4} 烷基, R^3 是吗啉代, X_1 是 $N(R_{4a})$, Z 是 $C(O)$, Z_1 是 $C(O)$, n 是 1, v 是 1, R_5 是氢, Ar_1 和 Ar_2 是任选取代的苯环, X 为 $(C(R_{13}))_p$, R_{13} 是氢, m 是 1, $s3$ 、 $v1$ 、 $s4$ 、 $t2$ 、 $v2$ 和 $t3$ 都是零, 且 R_6 为 NR_7R_8 。

[0233] 在另一个实施方案中, R^1 是 C_{1-4} 烷基, R^2 是 C_{1-4} 烷基, R^3 是吗啉代, X_1 是 $N(R_{4a})$, Z 是 $C(O)$, Z_1 是 $C(O)$, n 是 1, v 是 1, R_5 是氢, Ar_1 和 Ar_2 是任选取代的苯环, X 为 $(C(R_{13}))_p$, R_{13} 是氢, m 是 1, $s3$ 、 $v1$ 、 $s4$ 、 $t2$ 、 $v2$ 和 $t3$ 都是零, 且 R_6 是含有一个或两个氮的任选取代的 C_5 - C_7 元环, 或含有一个或两个氮的相应的双环, 或子式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 的杂环基。

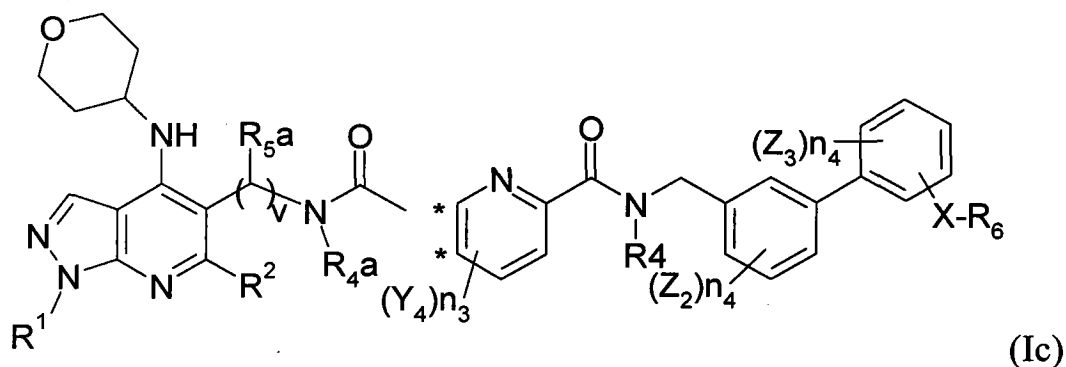
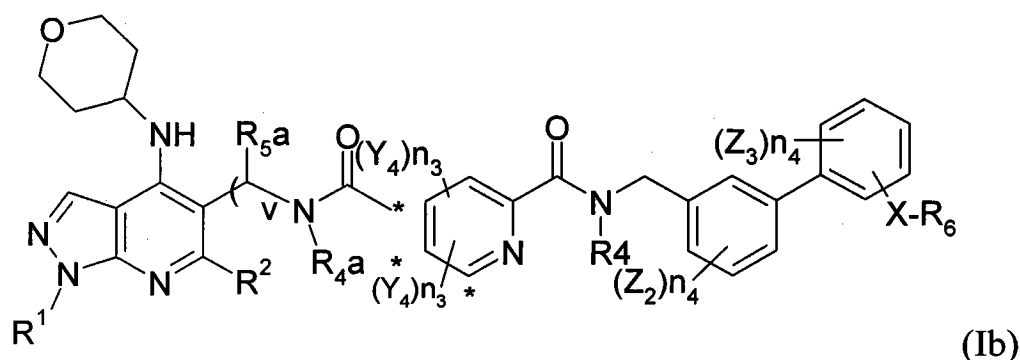
[0234] 在另一个实施方案中, R^1 是 C_{1-4} 烷基, R^2 是 C_{1-4} 烷基, R^3 是吗啉代, X_1 是 $N(R_{4a})$, Z 是 $C(O)$, Z_1 是 $C(O)$, n 是 1, v 是 1, R_5 是氢, Ar_1 和 Ar_2 是任选取代的苯环, X 为 $(C(R_{13}))_p$, R_{13} 是氢, m 是 1, $s3$ 、 $v1$ 、 $s4$ 、 $t2$ 、 $v2$ 和 $t3$ 都是零, 且 $LINK$ 是任选取代的吡啶。

[0235] 本发明的另一个实施方案是式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 的化合物, 其是上面所示的式 (I) 化合物的子化合物。

[0236]



[0237]



[0238] 其中,

[0239] R^1 是 C_{1-4} 烷基;

[0240] R^2 是 C_{1-4} 烷基;

[0241] R_{4a} 选自氢、甲基或乙基;

[0242] R_{5a} 选自氢、甲基或乙基;

[0243] Z_2 和 Z_3 在各种情况下独立地选自氢, 卤素, 氰基和 C_{1-4} 烷氧基;

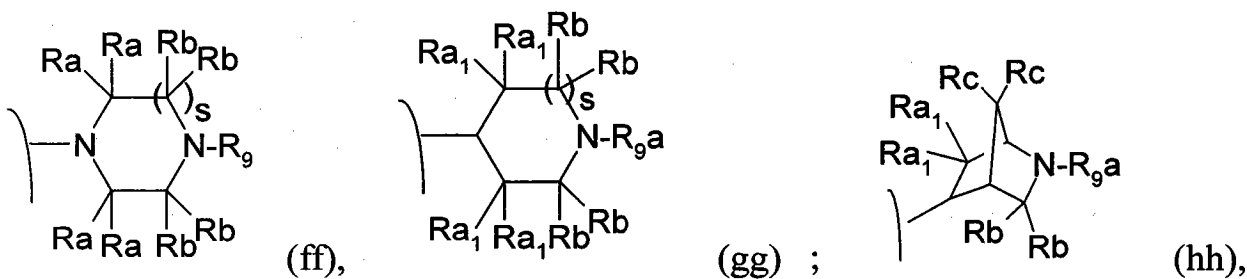
[0244] n_3 是具有 1 至 4 的数值的整数;

[0245] n_4 在各种情况下独立地选自 0 或具有 1 或 2 的数值的整数;

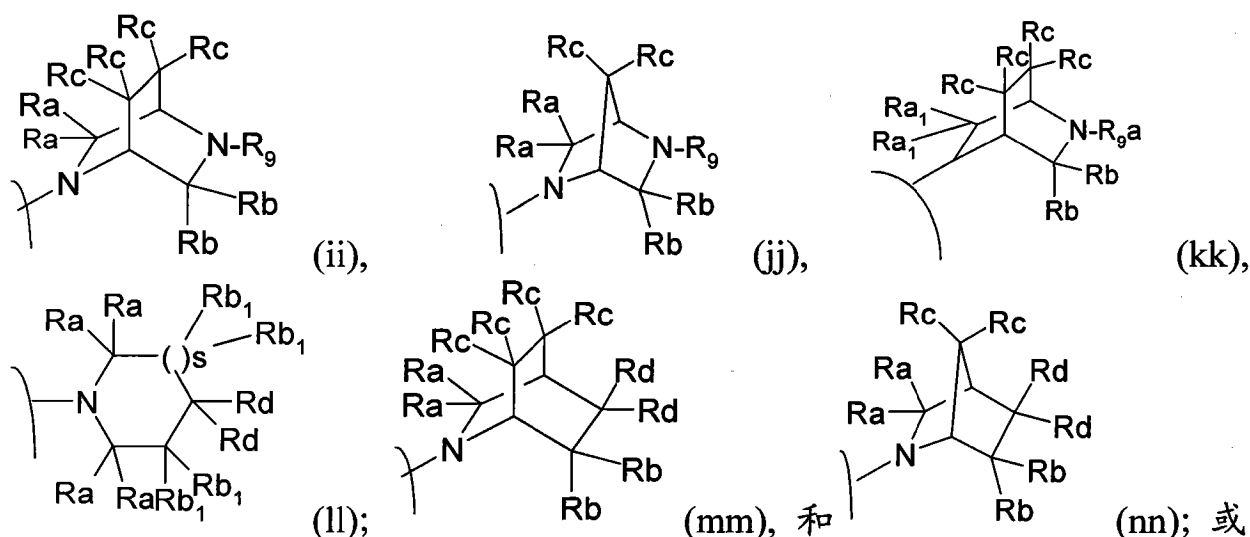
[0246] Y_4 在各种情况下独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 并且 Y_4 基团中的两个与它们相连的碳一起形成 5-6 元饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 C_5-C_6 环;

[0247] R_6 是 NR_7R_8 , 或是子式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 的杂环基;

[0248]



[0249]



[0250] R_6 是含有一或两个氮的任选取代的 C_5-C_7 元环, 或相应的含有一或两个氮的双环;

[0251] R_9 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基和 $C(O)C_{1-2}$ 烷基;

[0252] R_{9a} 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基和 $C(O)C_{1-2}$ 烷基;

[0253] R_d 在各种情况下独立地选自氢, 羟基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-2} 烷基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳基 C_{1-2} 烷基, $=O$, $C(O)C_{1-2}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$ 和 $C(O)N(R_{10})_2$;

[0254] R_{15} 和 R_{16} 在各种情况下各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0255] R_{17} 在各种情况下独立地选自任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 杂环基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0256] R_a 在各种情况下独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0257] R_{a1} 在各种情况下独立地选自氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, 羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0258] R_b 在各种情况下独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0259] R_{b1} 在各种情况下独立地选自氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{3-7} 环烷基

基,任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$ 烷基, $S(O)_qC_{1-4}$ 烷基, 羟基, $=O$, $-CH(O)$, $C(O)_2C_{1-4}$ 烷基, $OC(O)R_{17}$, $C(O)N(R_{10})_2$, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基, 任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0260] R_c 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0261] R_{10} 在各种情况下独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0262] R_{13a} 选自氢、 C_{1-2} 烷基;

[0263] R_{13} 独立地选自氢, C_{1-2} 烷基, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, OH 和 $=O$;

[0264] X 是 $(C(R_{13}))_p$ 或 $(CR_eR_e)_{s1}-X_2-(CR_fR_f)_{s2}$;

[0265] X_2 是 NR_{13a} , O , $S(O)_m$ 或 $C(O)$;

[0266] Re 和 Rf 在各种情况下各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0267] s 是 0, 或是具有 1 或 2 的数值的整数;

[0268] $s1$ 是 0 或具有 1 至 2 的数值的整数;

[0269] $s2$ 是 0 或具有 1 至 2 的数值的整数, 条件是当 R_6 是子式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (11) 的杂环基, 和 X_2 是 NR_{13a} 、 O 或 $S(O)_m$ 且 m 是 0 或 1 时, 则 $s2$ 是 1 或 2, 或 X 是 $(CH(R_{13}))_p$;

[0270] p 是具有 1 或 2 的数值的整数;

[0271] q 是 0 或者具有 1 或 2 的数值的整数;

[0272] R_4 选自氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基 C_{1-4} 烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 C_{1-4} 烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基 C_{1-4} 烷基;

[0273] R_7 选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基;

[0274] R_8 是 $(CR_{d1}R_{d1})_t-NR_{11}R_{12}$ 或 $(CR_{d1}R_{d1})_{t1}-R_{14}$;

[0275] R_{d1} 在各种情况下独立地选自: 氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;

[0276] R_{14} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基部分;

[0277] t 是具有 1 至 4 的数值的整数;

[0278] $t1$ 是 0 或具有 1 至 4 的数值的整数;

[0279] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基; 和

[0280] 星号表示连接至吡啶环上的位点;

[0281] 或其可药用盐。

[0282] 式中的星号表示 Z 的连接位点, 或上式中所标的羰基与杂芳基环连接的位点。在上式中, 该杂芳基描述为吡啶环, 并可在吡啶环的 1-3、1-4 或 1-5 位上连接 [如分子左手侧所示的星号]。

[0283] 在本文中, 除非具体定义, 否则式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 的所有取代基如上式 (I) 中所定义。

[0284] 应该理解, 本发明包括上文所描述的具体和优选的基团的所有组合。还应该理解, 本发明包括具体基团或参数 (例如 $S(O)_m$, 等等) 可以存在多于一次的化合物。在这种化合物中, 应理解, 每个基团或参数独立地选自所列出的意义。当任何变项在结构式中存在一次以上时, 其在各种情况下的定义与其在其它各种情况下的定义无关。

[0285] 按照本发明的具体化合物包括在实施例中提到的那些化合物和它们的可药用衍生物。

[0286] 本文使用的术语“可药用”是指适合于药用和兽药用的化合物。适合于药用的本发明化合物的盐和溶剂化物是化合物中的反离子或相关溶剂是可药用的那些化合物。然而,具有非可药用的反离子或相关溶剂的盐和溶剂化物也在本发明的范围之内,例如,在制备本发明的其它化合物和它们的可药用盐和溶剂化物过程中用作中间体。

[0287] 本文使用的术语“可药用衍生物”是指任何可药用盐、溶剂化物或前体药物,例如,本发明化合物的酯,其在给药接受者时,能够提供(直接或间接地)本发明的化合物,或其活性代谢物或残余物。不用过多实验,本领域技术人员就可以识别这种衍生物。尽管如此,还应该参考 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery,第五版,Vol.1: Principles and Practice 的内容,将其引入本文中用于参考(以说明这种衍生物的内容为限)。在一个实施方案中,可药用衍生物是盐、溶剂化物、酯、氨基甲酸酯和磷酸酯。在另一个实施方案中,可药用衍生物是盐、溶剂化物和酯。在本发明的又一个实施方案中,可药用衍生物是盐和酯,尤其是盐。

[0288] 本发明的化合物可以是可药用盐形式,和/或可以以可药用盐形式给药。对于合适盐的综述,参见 Berge 等人, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。

[0289] 典型地,通过使用目标酸或碱(视情况而定),可以容易地制备可药用的盐。盐可以从溶液中沉淀,并且可以过滤收集,或可以通过蒸发溶剂来回收。

[0290] 本发明化合物的盐可以例如包括酸加成盐,其由酸与式(I)化合物中存在的氮原子的反应所产生。包括在术语“可药用盐”内的盐指的是本发明化合物的无毒盐。合适的加成盐由可形成无毒盐的酸形成,实例是乙酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,碳酸氢盐,硫酸氢盐,酒石酸氢盐,硼酸盐,溴化物,乙二胺四乙酸钙,右旋樟脑磺酸盐,碳酸盐,氯化物,克拉维酸盐,柠檬酸盐,二盐酸盐,乙二胺四乙酸盐,乙二磺酸盐,丙酸酯十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐(esylate),乙磺酸盐(ethanesulphonate),甲酸盐,富马酸盐,葡庚糖酸盐,葡萄糖酸盐,谷氨酸盐,对 α -羟乙酰氨基苯磺酸盐,己基间苯二酚盐(hexylresorcinate),哈胺(hydrabamine),氢溴酸盐,盐酸盐,磷酸氢盐,氢碘酸盐,羟基萘酸盐,碘化物,羟乙基磺酸盐,乳酸盐,乳糖酸盐,月桂酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,杏仁酸盐,甲磺酸盐,甲基溴化物,甲基硝酸盐,甲基硫酸盐,马来酸单钾盐,粘酸盐,萘磺酸盐,硝酸盐, N-葡甲胺盐,草酸盐,丁酮二酸盐,双羟萘酸盐(双羟萘酸盐),棕榈酸盐,泛酸盐,磷酸盐/磷酸氢盐,丙酮酸盐,多聚半乳糖醛酸盐,糖质酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,碱式乙酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,丹宁酸盐,酒石酸盐,茶氯酸盐(teoclolate),甲苯磺酸盐,三乙基碘化物,三氟乙酸盐和戊酸盐。

[0291] 可药用碱盐包括:铵盐,例如三甲基铵盐,碱金属盐,例如钠和钾盐,碱土金属盐,例如钙和镁盐,和与有机碱形成的盐,包括伯、仲和叔胺,例如异丙胺,二乙胺,乙醇胺,三甲胺,二环己基胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺的盐。

[0292] 有机化学领域的技术人员可以理解,许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,在这种溶剂中,它们进行反应,或它们从其中沉淀或结晶出来。这些复合物被称为“溶剂化物”。本文使用的术语“溶剂化物”是指由溶质(在本发明中是指式(I)的化合物或其盐)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。对本发明来说,这种溶剂不能妨碍溶质的生物活性。合适溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇和乙酸。优选地,使用的溶剂是可药用溶剂。合适的可

药用溶剂的实例包括水、乙醇和乙酸。最优选使用的溶剂是水。与水的复合物被称为“水合物”。本发明化合物的溶剂化物在本发明的范围之内。

[0293] 本文使用的术语“前体药物”是指可在身体内,例如,通过在血液中水解转化为具有医学效果的其活性形式的化合物。可药用前体药物描述在下列文献中:T.Higuchi and V.Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series;Edward B.Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987;和 D.Fleisher, S.Ramon and H.Barbra “Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews*(1996) 19(2) 115-130,将其每篇引入到本文中作为参考。

[0294] 前体药物是任何共价键合的载体,当将这种前体药物给药患者时,其在体内释放式(I)的化合物。一般通过修饰官能团来制备前体药物,修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前体药物包括,例如,其中羟基或氨基与任何基团键合的本发明化合物,当将其给药患者时,可以裂解形成羟基或氨基。由此,前体药物的代表性实例包括(但不局限于):式(I)化合物的醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。另外,在羧酸($-COOH$)的情况下,可以使用酯,例如甲酯、乙酯,等等。酯本身可以是活性的,和/或,可以在人体中的体内条件下水解。合适可药用的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

[0295] 除非具体定义,否则,本文使用的“任选取代的”是指这样的基团,例如,卤素,例如氟,氯,溴或碘;羟基;羟基取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-10} 烷氧基,例如甲氧基或乙氧基;卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基; $S(O)_m$ 烷基,例如甲硫基,甲基亚磺酰基或甲基磺酰基;酮($-C(O)-$),或醛($-C(O)R_{6'}$),例如 $C(O)C_{1-10}$ 烷基或 $C(O)$ 芳基,其中 $R_{6'}$ 氢, C_{1-10} 烷基, C_{3-7} 环烷基,杂环基,杂环基 C_{1-10} 烷基,芳基,芳基 C_{1-10} 烷基,杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基(其中 $R_{6'}$ 部分(氢除外)本身可以独立地被下列基团任选取代1或2次:卤素;羟基;羟基取代的烷基; C_{1-4} 烷氧基; $S(O)_mC_{1-4}$ 烷基;氨基,单和二取代的 C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-4} 烷基,或 CF_3); $C(O)OR_{6'}$; $NR_{4'}$, $R_{14'}$,其中 $R_{4'}$ 和 $R_{14'}$ 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基,例如氨基或单或二取代的 C_{1-4} 烷基,或其中 $R_{4'}$, $R_{14'}$ 可以与它们相连接的氮一起环化,形成5至7元环,该环任选含有选自O/N/S的另外杂原子; C_{1-10} 烷基, C_{3-7} 环烷基,或 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基,例如甲基,乙基,丙基,异丙基,叔丁基,等等,或环丙基甲基;卤素取代的 C_{1-10} 烷基,例如 CF_2CF_2H 或 CF_3 ;任选取代的芳基,例如苯基,或任选取代的芳烷基,例如苄基或苯乙基,其中含有这些芳基的部分也可以被下列基团取代一至两次:卤素;羟基;羟基取代的烷基; C_{1-4} 烷氧基; $S(O)_mC_{1-4}$ 烷基;氨基,单和二取代的 C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-4} 烷基,或 CF_3 。

[0296] 本文使用的术语“卤代”或“卤素”是指卤素,氯、氟、溴和碘。

[0297] 本文使用的术语“ C_{1-10} 烷基”或“烷基”或“烷基1-10”是指含有指定数目碳原子的直链和支链烃链,例如, C_{1-10} 烷基是指至少1个和至多10个碳原子的直链或支链烷基链,除非另外限制链长。本文使用的“烷基”的实例包括但不限于:甲基,乙基,正丙基,正丁基,正戊基,异丁基,异丙基,仲丁基,叔丁基或叔丁基和己基,等等。

[0298] 本文使用的术语“烯基”是指含有指定数目碳原子、并且包含至少一个双键的直链或支链烃链。例如, C_{2-6} 烯基是指含有至少2个和至多6个碳原子且含有至少一个双键的

直链或支链烯基。本文使用的“烯基”实例包括但不限于：乙烯基，2-丙烯基，3-丁烯基，2-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基，3-甲基丁-2-烯基，3-己烯基，1,1-二甲基丁-2-烯基，等等。

[0299] 本文使用的术语“烷氧基”是指含有指定数目碳原子的直链或支链烷氧基。例如， C_{1-6} 烷氧基是指含有至少 1 个和至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基。本文使用的“烷氧基”的实例包括但不限于：甲氧基，乙氧基，丙氧基，丙-2-氧基，丁氧基，丁-2-氧基，2-甲基丙-1-氧基，2-甲基丙-2-氧基，戊氧基和己氧基。

[0300] 本文使用的术语“环烷基”是指含有指定数目碳原子的环状基团，例如非芳香烃环。例如， C_{3-7} 环烷基是指含有至少 3 个和至多 7 个环碳原子的非芳香环。本文使用的“环烷基”的代表性的实例包括但不限于：环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基，等等。

[0301] 本文使用的术语“环烯基”是指环状基团，例如，含有指定数目碳原子，优选 5 至 7 个碳，具有至少一个双键的非芳香烃环，包括但不限于环戊烯基，环己烯基，等等。

[0302] 在所有情况下，本文使用的术语“烯基”是指 2-10 个碳原子的直链或支链基团，除非限制其中的链长，包括但不限于：乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，等等。

[0303] 本文使用的术语“芳基”是指苯基、萘基和茚。

[0304] 本文使用的术语“杂芳基环”、“杂芳基部分”和“杂芳基”是指含有至少一个杂原子的单环的 5 至 7 元不饱和烃环，所述杂原子选自氧、氮和硫。杂芳基环的实例包括但不限于：呋喃基，吡喃基，噻吩基，吡咯基，**咪唑基**，噻唑基，异**咪唑基**，异噻唑基，咪唑基，吡唑基，**噁二唑基**，氧杂噻二唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基和尿嘧啶。本文使用的术语“杂芳基环”、“杂芳基部分”和“杂芳基”是指含有至少一个杂原子的稠合芳香环，所述杂原子选自氧、氮和硫。每个稠环可以含有五个或六个环原子。稠合芳香环的实例包括但不限于：吲哚基，异吲哚基，吲唑基，吲嗪基，氮杂吲哚基，苯并**咪唑基**，苯并咪唑基，苯并噻唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，喹啉基，异喹啉基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，萘啶基，噌啉基，嘌呤基和酞嗪基。

[0305] 本文使用的术语“杂环”、“杂环基部分”和“杂环基”是指单环的 3 至 7 元饱和或非芳香的不饱和烃环，其含有至少一个杂原子，所述杂原子选自氮、氧、硫或氧化硫部分，例如 $S(O)_m$ ， m 是 0 或具有 1 或 2 的数值的整数。术语“杂环”、“杂环基部分”和“杂环基”也指的是饱和或部分饱和的稠环，其中一个环可以是芳香或杂芳香环。每个稠环可以具有 4 至 7 个环原子。杂环基的实例包括但不限于：上述杂芳基部分的饱和或部分饱和型式，例如四氢吡咯，四氢吡喃，四氢呋喃，四氢噻吩（包括硫部分的氧化型式），氮杂**草**，二氮杂**草**，氮丙啶基，吡咯啉基，吡咯烷基，2-氧代-1-吡咯烷基，3-氧代-1-吡咯烷基，1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基，咪唑啉基，咪唑烷基，二氢吲哚基，吡唑啉基，吡唑烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉代和硫代吗啉代（包括硫部分的氧化型式）。

[0306] 本文使用的术语“芳烷基”或“杂芳烷基”或“杂环烷基”是指与芳基、杂芳基或杂环基部分（也如上所定义）连接的 C_{1-4} 烷基（如以上所定义），除非另有陈述。

[0307] 本文使用的术语“亚磺酰基”是指相应的硫化物的氧化物 $S(O)$ ，术语“硫基(thio)”是指硫化物，术语“磺酰基”是指完全氧化的 $S(O)_2$ 部分。

[0308] 本文使用的术语“芳酰基”是指 $C(O)Ar$, 其中 Ar 是苯基, 萘基或芳基烷基衍生物 (例如, 上面所定义), 这种基团包括但不限于苄基和苯乙基。

[0309] 本文使用的术语“烷酰基”是指 $C(O)C_{1-10}$ 烷基, 其中烷基如以上所定义。

[0310] 本文使用的术语“任选”是指随后描述的情况可以或不可以出现, 并且包括出现和不出现两种情况。

[0311] 本文使用的术语“取代的”是指用指定的一个或多个取代基的取代, 允许多个取代度, 除非另有说明。

[0312] 关于立体异构体, 本文通式的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子, 并且可以存在外消旋体、外消旋混合物和单一对映异构体或非对映异构体形式。所有这种异构体形式包括在本发明范围之内, 包括其混合物。

[0313] 也可以存在顺式 (E) 和反式 (Z) 异构现象。本发明包括本发明化合物的各个立体异构体, 如果合适的话, 包括其各个互变异构形式以及其混合物。

[0314] 非对映异构体或顺和反异构体的分离可以利用通用方法实现, 例如, 分步结晶, 色谱或 H. P. L. C. 试剂的立体异构混合物也可以如下制备: 由相应的光学纯中间体来制备, 或使用合适的手性载体将相应的外消旋体进行拆分, 例如 H. P. L. C., 或将非对映异构体的盐 (由相应的外消旋体与合适旋光活性酸或碱的反应形成) 进行分步结晶, 视情况而定。

[0315] 此外, 本文通式的化合物的一些结晶形式可以以多晶型物形式存在, 其包括在本发明中。

[0316] 本发明化合物的示例性化合物包括本文实施例的化合物的外消旋体或旋光活性形式, 和其可药用盐。

[0317] 治疗方法

[0318] 为了在治疗中使用式 (I) 的化合物或其可药用盐, 通常按照标准制药方法将其配制成药物组合物。因此, 本发明还涉及药物组合物, 其包含有效量的式 (I) 的化合物和可药用载体或稀释剂。

[0319] 式 (I) 的化合物、其可药用盐和含有它们的药物组合物可以方便地通过药物给药通常所使用的任何途径给药, 例如, 口服、局部、胃肠外或吸入途径。式 (I) 的化合物可以用常规剂型来给药, 常规剂型是按照常规方法将式 (I) 化合物与标准药物载体进行组合来制备的。式 (I) 的化合物也可以以常规剂量与已知的第二种治疗活性化合物组合给药。这些方法可以包括 (视情况而定): 将各组分混合、粒化、压制或溶解得到目标制剂。应理解, 可药用特性或稀释剂的形式和特征是由与其组合的活性组分数、给药途径及其它众所周知的变项来确定的。载体必须是“可接受的”, 与制剂的其它组分相容, 并且对其接受者无害。

[0320] 使用的药物载体可以是例如固体或液体。固体载体的实例是乳糖, 石膏粉, 蔗糖, 滑石粉, 凝胶, 琼脂, 果胶, 阿拉伯胶, 硬脂酸镁, 硬脂酸等等。液体载体的实例是糖浆, 花生油, 橄榄油, 水, 等等。类似地, 载体或稀释剂可以包括本领域已知的时间延迟物质, 例如单独或与石蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0321] 可以使用多种药物形式。由此, 如果使用固体载体, 制剂可以是片剂, 放入硬胶囊中的粉末或球粒形式, 或锭剂或糖锭形式。固体载体的量可以广泛地变化, 但优选大约 25mg 至大约 1g。当使用液体载体时, 制剂是糖浆剂、乳剂、软胶囊或无菌注射液, 例如针剂或非水液体混悬剂形式。

[0322] 式(I)的化合物可以局部给药,也就是非全身性给药。这种方式包括:将式(I)的化合物外部施加到表皮上或口腔中,和将这种化合物滴注到耳朵、眼睛和鼻子中,以使化合物不会显著地进入血液中。与此相反,全身性给药是指口服、静脉内、腹腔内和肌肉内给药。

[0323] 适合于局部给药的制剂包括:适合于通过皮肤渗透达到炎症位点的液体或半液体制剂,例如涂沫剂,洗剂,乳膏剂,软膏剂或糊剂,和适合于给药眼睛、耳朵或鼻子的滴液。对于局部给药来说,活性组分可以是制剂的0.001%至10% w/w,例如1%至2%重量。然而,可以是制剂的多达10% w/w,但优选包含小于5% w/w,更优选0.1%至1% w/w。

[0324] 按照本发明的洗剂包括适合于给皮肤或眼睛施用的那些洗剂。洗眼剂可以包含无菌水溶液,任选含有杀菌剂,并且可以利用与制备滴液相似的方法来制备。给皮肤施用的洗剂或涂沫剂也可以包含促进干燥和冷却皮肤的试剂,例如醇或丙酮,和/或增湿剂,例如,甘油或油,例如蓖麻油或花生油。

[0325] 按照本发明的乳膏剂、软膏剂或糊剂是供外用的活性组分的半固体制剂。它们可以如下制备:借助于合适工具,将细碎或粉末状的活性组分(单独或在溶液中,或悬浮在水溶液或非水液体中)与油脂或非油脂基料混合。基料可以包括:烃,例如硬、软或液体石蜡,甘油,蜂蜡,金属皂;胶浆;天然源的油,例如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油;羊毛脂或它的衍生物,或脂肪酸,例如硬脂酸或油酸,以及醇,例如丙二醇,或大粒凝胶。制剂可以含有任何合适的表面活性剂,例如,阴离子型、阳离子型或非离子型表面活性剂,例如脱水山梨糖醇酯或其聚氧乙烯衍生物。也可以包含悬浮剂,例如天然胶、纤维素衍生物或无机物质,例如二氧化硅(silicaceous silicas),及其它组分,例如羊毛脂。

[0326] 按照本发明的滴液可以包含无菌水溶液或油溶液或悬浮液,并且可以如下制备:将活性组分溶解在合适的灭菌剂和/或杀真菌剂和/或任何其它合适防腐剂的水溶液中,并且优选包含表面活性剂。然后将得到的溶液过滤澄清,转入合适容器中,然后将容器密封,利用高压灭菌或保持在98-100°C半小时。或者,可以通过过滤来灭菌溶液,并且利用无菌技术将其转入容器中。适合于包含在滴液中的灭菌剂和杀真菌剂的实例是硝酸苯汞或乙酸苯汞(0.002%),苯扎氯铵(0.01%)和醋酸洗必泰(0.01%)。制备油溶液的合适溶剂包括甘油、稀的醇和丙二醇。

[0327] 式(I)的化合物可以胃肠外给药,也就是通过静脉内、肌肉内、皮下、鼻内、直肠内、阴道内或腹膜内给药。通常优选肠胃外给药的皮下和肌肉内形式。可以利用传统方法制备这种给药的合适剂型。式(I)的化合物也可以通过吸入方式给药,也就是通过鼻内和口腔吸入方式给药。可以利用传统方法制备这种给药的合适剂型,例如气雾剂或计量剂量吸入器。

[0328] 在本发明的一个实施方案中,通过口腔吸入或鼻内给药方式递送本发明的药剂。可以利用传统方法制备这种给药的合适剂型,例如气雾剂或计量剂量吸入器。

[0329] 对于吸入给药,所述化合物可以方便地以气雾剂喷射形式递送,用加压包装或雾化器,借助于合适的发射剂,例如二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,氢氟代烷例如四氟乙烷或七氟丙烷,二氧化碳或其它合适的气体。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀来确定剂量单位,以便递送计量的数量。可以配制用于吸入器或吹入器的例如凝胶的胶囊和药筒,使其含有本发明化合物的与合适粉末基料例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0330] 通过吸入方式局部递送至肺的干粉组合物可以例如存在于例如凝胶的胶囊和药筒中,或例如层叠铝箔的泡罩中,在吸入器或吹入器中使用。粉末混合物制剂通常含有用于

吸入本发明化合物的粉末混合物和合适的粉末基料（载体 / 稀释剂 / 赋形剂物质），例如单、二或多糖（例如乳糖或淀粉）。

[0331] 每个胶囊或药筒通常可以含有 20 μ g-10mg 之间的式 (I) 的化合物，任选与另一种治疗活性组分组合。或者，可以提供没有赋形剂的本发明的化合物。

[0332] 合适地，包装 / 药物分配器是选自储存式干粉吸入器 (RDPI)、多剂量干粉吸入器 (MDPI) 和计量剂量吸入器 (MDI) 的类型。

[0333] 对于储存式干粉吸入器 (RDPI)，是指具有储存器形式包装的吸入器，适合于包含多种干粉形式的药物（非计量的剂量），并且包括从储存器至递送位置的计量药物剂量的工具。计量工具可以例如包括计量杯，其可从第一个位置（在该位置，杯子可以充满源于储存器的药物）移动至第二个位置（在该位置，患者可以吸入定量的药物剂量）。

[0334] 多剂量干粉吸入器 (MDPI)，其是指适合于分配干粉形式药物的吸入器，其中药物包含在含有（或者携带）多重限定剂量（或其部分）药物的多重剂量包装之内。在优选的方面，载体具有泡罩包装形式，但它还可以例如包括基于胶囊的包装形式或载体，其中药物已经通过任何合适的方法施加到这种载体上，合适的包装包括刻印、涂刷和真空闭合密封。

[0335] 在递送多重剂量的情况下，制剂可以预先计量（例如按照 Diskus 所述，参见 GB 2242134, US 专利号 6, 632, 666, 5, 860, 419, 5, 873, 360 和 5, 590, 645 或 Diskhaler 所述，参见 GB 2178965, 2129691 和 2169265, US 专利号 4, 778, 054, 4, 811, 731, 5, 035, 237, 在此将其公开内容引入作为参考）或在使用中计量（例如按照 Turbuhaler 所述，参见 EP 69715, 或用 US 专利号 6, 321, 747 中描述的装置，其公开内容引入本文作为参考）。单位剂量装置的实例是 Rotahaler（参见 GB 2064336 和 US 专利号 4, 353, 656, 其公开内容引入本文作为参考）。

[0336] Diskus 吸入装置包括由具有许多凹穴的基片形成的细长板条（凹穴沿着其长度配置）和将其密封的盖片，但可以剥落密封，以限定许多容器，每个容器具有含有式 (I) 化合物，优选与乳糖混合的吸入制剂。

[0337] 优选地，板条充分柔韧从而可以绕成卷形物。盖片和基片优选具有不彼此密封的前端部分，并且构制至少一个所述前端部分与卷绕工具相连接。也优选，在基质和盖片之间的真空密封扩展到其全部宽度。可以优选盖片在从所述基片的头端以轴向方式从基片上剥离。

[0338] 在一方面，多剂量包装是包括贮存干粉形式药物的多泡罩的泡罩包装。通常以便于药物从中释放的规则方式布置泡罩。

[0339] 在一方面，多剂量泡罩包装包括以通常环形方式、在盘状形式泡罩包装上布置的多个泡罩。在另一个方面，多剂量泡罩包装是细长的形式，例如包括条状或带状。

[0340] 在一方面，多剂量泡罩包装限定在彼此固定的可剥离的两个部分之间。US 专利号 5, 860, 419, 5, 873, 360 和 5, 590, 645 描述了这种一般类型的药物包装。在这个方面，该装置通常配有开口部位，其包括用于剥离部件的剥离工具，以接近各个药物剂量。合适地，该装置适合于其中剥离元件是细长片材（其限定许多沿着其长度配置的药物容器）的使用形式，该装置装备有标引工具，用于按顺序标引各个容器。更优选，该装置适合于其中一个片材是具有许多凹穴的基片和其它片材是盖片，各个凹穴和盖片的相邻部分限定相应的一个容器的使用形式，该装置包括用于移开在开口部位相隔的盖片和基片的驱动设备。

[0341] 计量剂量的吸入器 (MDI) 是指适合于分配气雾剂形式药物的药物分配器, 其中药物包含在气雾剂容器中, 该容器适合于含有基于推进剂的气雾剂药物制剂。气雾剂容器典型地配有计量阀, 例如滑阀, 用于将气雾剂形式药物制剂释放给患者。通常将喷雾剂容器设计成能够借助阀通过每次启动递送预定剂量的药物, 该阀可以通过在容器保持固定时按下阀门或通过阀门保持固定时按下容器来打开。

[0342] 如果药物容器是气雾剂容器, 阀门典型地包括: 阀体 (具有入口, 药物气雾剂可以通过其进入所述阀体), 出口 (气雾剂可以通过其脱离阀体), 和打开 / 封闭装置 (利用其可以控制通过所述出口的气流)。

[0343] 阀门可以是滑阀, 其中打开 / 封闭装置包括密封环和密封环可接触的、具有分配路径的阀杆, 阀杆可在阀门 - 关闭至阀门 - 开启位置之内滑动, 其中阀体内部通过分配路径与阀体外部相联系。

[0344] 典型地, 阀门是计量阀。计量体积典型地从 10 到 100 μ l, 例如 25 μ l、50 μ l 或 63 μ l。合适地, 阀体限定用于计量药物制剂量的计量室和打开 / 封闭装置, 利用打开 / 封闭装置可控制通过入口到流量计室的气流。优选, 阀体具有通过第二入口与计量室联系的样品室, 所述入口借助于打开 / 封闭装置是可控制的, 由此可以调节药物制剂进入计量室内的气流。

[0345] 阀门也可以包括具有室和延伸进室内的阀杆的 '自由流动气雾剂阀门', 并且可以相对于室在分配和非分配位置之间移动。阀杆具有一定构造, 室具有内部配置, 如此就可以在其中限定计量体积, 并且在非分配和分配位置之间移动期间, 阀杆可以顺序地: (i) 使自由流动的气雾剂进入室内, (ii) 在阀杆的外表面和室的内表面之间限定加压气雾剂的封闭计量体积, 和 (iii) 在室内移动封闭计量体积, 不会减少封闭计量体积的量, 直到计量体积与出口路径连接为止, 由此分配加压气雾剂的计量体积。这种类型的阀门描述在 U. S. 专利号 5, 772, 085 中。另外, 鼻内递送本化合物是有效的。

[0346] 为了配制有效的药学鼻用组合物, 必须将药物容易地递送到鼻腔 (靶组织) 的所有部分, 在鼻腔中完成其药理学功能。另外, 药物应该保持与靶组织接触相对长的时间。要使药物保持与靶组织接触时间长, 该药物必须能够抵抗鼻部通道中起到从鼻子中除去微粒作用的那些阻力。称为 '粘液纤毛清除率' 的这种阻力被认为其以快速方式从鼻子中除去微粒是非常有效的, 例如在从微粒进入鼻子时的 10-30 分钟之内。

[0347] 鼻用组合物的其它所需要的特征是其不能含有引起使用者不适的组分、其具有令人满意的稳定性和贮存性能、并且其不包含认为对环境不利的组分例如臭氧消耗剂。

[0348] 当给鼻子给药时, 本发明制剂对于患者的合适给药方式是鼻腔清洁之后深深地吸入。在吸入期间, 将制剂施加到一个鼻孔, 同时人工挤压另一个鼻孔, 然后对另一个鼻孔重复这种过程。

[0349] 在一个实施方案中, 将本发明制剂施用到鼻部通道的方法是使用预压缩泵。最优选, 预压缩泵是 Valois SA 制造的 VP7 型。因为它可以保证制剂在施加足够压力之前不释放, 因此这种泵是有利的。另外, 可以使用较小的剂量。预压缩泵的另一个优点是可以确保喷雾剂的雾化, 这样在达到有效雾化喷雾剂的阈压力之前不会释放制剂。典型地, 可以与能够保持 10-50ml 制剂的瓶一起使用 VP7 型。每次喷雾将典型地递送 50-100 μ l 的该种制剂, 因此, VP7 型能够提供至少 100 个计量剂量。

[0350] 用于通过吸入局部递送到肺的喷雾剂组合物,可以例如将其配制为水溶液或悬浮液或由加压包装递送的气雾剂,例如借助于合适液化推进剂的定量吸入器。适合于吸入的气雾剂组合物可以是悬浮液或溶液,并且通常含有式(I)的化合物,任选与其它治疗活性组分组合,以及合适的推进剂,例如氟烃或含氢的氯氟烃或其混合物,尤其是氢氟烷,例如二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,特别是1,1,1,2-四氟乙烷,1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物。二氧化碳或其它合适的气体也可以用作推进剂。气雾剂组合物可以不含赋形剂,或可以任选含有本领域众所周知的其它制剂赋形剂,例如表面活性物质,例如油酸或卵磷脂和共溶剂,例如乙醇。加压制剂通常容纳在靠近阀门(例如计量阀)并固定到配有接头的启动器上的小罐(例如铝罐)中。

[0351] 希望通过吸入给药的药物具有可控制的粒径。吸入支气管系统中的最佳粒径通常是1-10 μm ,优选2-5 μm 。通常当吸入达到小呼吸道时,具有超过20 μm 大小的微粒就太大了。为了达到这些微粒尺寸,可以将制备的活性组分微粒通过常规方法例如微粉化来减小尺寸。可以通过空气分级或筛选来分离出所需要的级分。合适地,微粒是结晶形式。通常,当使用赋形剂例如乳糖时,赋形剂的粒径将远远大于所吸入的本发明范围内的药物的粒径。当赋形剂是乳糖时,典型地以磨碎乳糖的形式存在,其中至多85%的乳糖微粒具有60-90 μm 的MMD,至少15%具有小于15 μm 的MMD。

[0352] 鼻内喷雾剂可以用含水或非水赋形剂外加试剂例如增稠剂、调节pH值的缓冲盐或酸或碱、等渗性调节试剂或抗氧化剂配制。

[0353] 通过雾化吸入的溶液可以用含水赋形剂外加试剂例如酸或碱、缓冲盐、等渗性调节试剂或抗微生物试剂配制。可以通过过滤或在高压釜中加热来将它们灭菌,或以非无菌产品的形式提供。

[0354] 对于本文公开的使用式(I)化合物的所有方法,日局部给药方案优选0.01mg至1000mg,每天给药1至4次。日吸入计量方案优选每天大约0.05微克/千克至大约1毫克/千克,更优选大约0.2微克/千克至大约20微克/千克,以一个或多个日剂量的形式给药。日鼻内计量方案优选每天大约0.05微克/千克至大约1毫克/千克,更优选大约0.2微克/千克至大约20微克/千克,以一个或多个日剂量的形式给药。本领域技术人员也会认识到,可以根据所治疗病症的性质和程度、给药形式、途径和部位、和所治疗的具体患者,确定式(I)化合物或其药学上可接受的盐的单一剂量的最佳数量和间隔,并且这种最佳条件可以通过传统方法确定。本领域技术人员也会理解,最佳治疗疗程(course of treatment),即每天给药几个剂量(number of doses)的式(I)化合物或其药学上可接受的盐确定天数,可以使用治疗测定试验的常规疗程、由本领域技术人员确定。

[0355] 式(I)的新化合物也可以与需要拮抗毒蕈碱性受体或PDE-IV酶的非人哺乳动物的兽医学治疗结合使用。尤其是,在动物中治疗性或预防性治疗包括例如本文在治疗方法部分中指明的那些疾病状态。

[0356] 本文中使用的治疗可以包括预防。它也可包括可以提高治疗结果的患者的症状减轻、症状改善、严重度降低、发病率降低、或任何其它方面的变化。

[0357] 应该理解,除了上述组分之外,本发明的制剂可以包括本领域的其它常规试剂,考虑到所述制剂的类型,例如适合于口服的那些制剂,可以包括调味剂,或用于吸入的那些制剂,可以包括载体,例如乳糖。

[0358] 在单一分子内的双药效团（毒蕈碱性受体的拮抗剂和 PDE4 酶的抑制剂）的预期治疗活性，在肺内既可以作为支气管扩张药（由毒蕈碱性受体拮抗活性和 PDE4 抑制作用提供）、也可以作为抗炎药（通过抑制 PDE4 酶来升高 3',5' - 环腺苷酸 (cAMP) 的胞液水平，并阻断免疫和固有细胞上的毒蕈碱性受体所介导的其它前炎性机理）。通过调节相同细胞内的两个靶而使下游信号途径同时相互作用，还存在进一步确定的共同作为抗炎药的潜力。

[0359] 毒蕈碱性受体与 G- 蛋白 (M_1 、 M_3 和 M_5 通过 $G_{q/11}$, M_2 和 M_4 通过 $G_{i/o}$) 偶合，可以导致许多胞内靶和信号级联反应的激活作用。例如，通过 $G_{i/o}$ 的 M_2 和 M_4 受体可以降低细胞腺苷酰环化酶水平，并且提高 MAP 激酶的激活作用，而通过 $G_{q/11}$ 的 M_1 、 M_3 和 M_5 受体可以提高磷脂酶 C β (PLC β)，并且提高 MAP 激酶的激活作用 (Nathanson NM. A multiplicity of muscarinic mechanisms: enough signaling pathways to take your breathe away. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000 ;97 :6245-6247. Lanzafame AA. Cellular signaling mechanisms for muscarinic acetylcholine receptors. Recept. Chann. 2003 ;9 : 241-260)。

[0360] 因此，通过抑制 PDE4 酶（该酶负责将 cAMP 分解为 5' -AMP）、通过提高腺苷酰环化酶活性（该酶负责将 ATP 转化为 cAMP）、通过阻断免疫细胞上的 M_2 受体，还有提高 cAMP 的胞内水平的潜力，由此通过 $G_{i/o}$ 抑制乙酰胆碱信号，并因此抑制腺苷酰环化酶活性的降低。在相同细胞中， M_2 受体封闭和 PDE4 抑制的同时作用，将通过提高细胞内 cAMP 的总浓度的两个独立机理而因此导致胞内 cAMP 的升高。已经表明，环 AMP 的水平升高，在一系列免疫细胞，包括 T 细胞，巨噬细胞和嗜中性白细胞以及固有的肺细胞，例如上皮细胞和气道平滑肌细胞中具有抗炎作用。升高的 cAMP 还可以导致气道平滑肌松弛作用，并且可以提供与 M_3 受体封闭无关的、引发支气管扩张的进一步的机理。对于 PDE4 抑制剂在呼吸系统疾病中的潜在治疗活性的全部综述，参见：Kroegel C & Foerster M. Phosphodiesterase-4 inhibitors as a novel approach for the treatment of respiratory disease: cilomilast. Expert Opin. Investig. Drugs 2007 ;16 :109-124. Dastidar SG. 等人, Therapeutic benefit of PDE4 inhibitors in inflammatory diseases. Curr. Opin. Investig. Drugs 2007 ;8 : 364-372. Krymskaya VP & Panettieri RA. Phosphodiesterases regulate airway smooth muscle function in health and disease Curr. Top. Dev. Biol. 2007 ;79 :61-74. Spina D. The potential of PDE4 inhibitors in respiratory disease. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 2004 ;3 :231-236。

[0361] 通过调节这些独立的靶，单一药物（其在相同细胞中作用于毒蕈碱性受体，并作为 PDE4 抑制剂）在肺内的分布，对于协同的抗炎或支气管扩张活性提供了最大的机会。和共同给药直接针对每个靶的两个药效团相对比，这种途径给这两个独立机理的相互作用最大化提供了更大的可能性，因为通过第二个途径不能保证在肺细胞中的共同分布。因此，和给药直接针对每个靶的两个独立的药效团对比，本文提出的新的单一双药效团途径，为共同分布至肺细胞中提供显著更大的可能性。进一步地，这种药效团也更容易与治疗呼吸系统疾病的现有或其它新的吸入治疗进行组合。

[0362] 因此，按照本发明的化合物和药物制剂可以与一或多种其它治疗剂组合使用或包含一或多种其它治疗剂，例如选自消炎药，其它选择性的抗胆碱能的药剂（尤其是 M_1 、 M_2 或

M₁/M₂ 受体拮抗剂), β_2 - 肾上腺素受体激动剂, 抗感染药剂 (例如抗生素, 抗病毒药), 或抗组胺剂。由此, 在另一方面, 本发明提供了组合 (combination), 其包含式 (I) 的化合物或其可药用盐、溶剂化物或生理学功能化衍生物, 以及一或多种其它治疗活性剂, 例如选自消炎剂 (例如皮质类甾醇或 NSAID), 抗胆碱能的药剂, β_2 - 肾上腺素受体激动剂, 抗感染药 (例如抗菌药或抗病毒药), 或抗组胺剂。本发明的一个方面是组合, 其包含式 (I) 的化合物或其可药用盐、溶剂化物或生理学功能化衍生物, 以及皮质类甾醇和 / 或抗胆碱能药和 / 或 PDE-4 抑制剂。优选的组合是包含一或两种其它治疗剂的那些组合。

[0363] 本领域技术人员很清楚, 如果合适的话, 可以使用盐 (例如碱金属或胺盐或酸加成盐) 或前体药物或酯 (例如低级烷基酯) 或溶剂化物 (例如水合物) 形式的其它治疗组分, 以使治疗组分的活性和 / 或稳定性和 / 或物理性质 (例如溶解性) 最佳化。同样清楚的是, 如果合适的话, 可以使用光学纯形式的治疗组分。

[0364] 本发明的一种合适组合包含本发明的化合物以及 β_2 - 肾上腺素受体激动剂。 β_2 - 肾上腺素受体激动剂的实例包括: 沙美特罗 (其可以是外消旋体或单一对映异构体, 例如 R- 对映异构体), 沙丁胺醇, 福莫特罗, 沙甲胺醇 (salmefamol), 非诺特罗或特布他林和其盐, 例如, 沙美特罗的羟萘甲酸盐, 沙丁胺醇的游离碱或硫酸盐, 或福莫特罗的富马酸盐。长效 β_2 - 肾上腺素受体激动剂是优选的, 尤其是治疗效果超过 24 小时的那些, 例如沙美特罗或福莫特罗。

[0365] 合适的长效 β_2 - 肾上腺素受体激动剂包括描述在下列文献中的那些: W002/66422A, W002/270490, W002/076933, W003/024439, W003/072539, W003/091204, W004/016578, W004/022547, W004/037807, W004/037773, W004/037768, W004/039762, W004/039766, W001/42193 和 W003/042160, 将其公开内容引入到本文中作为参考。

[0366] 优选的长效 β_2 - 肾上腺素受体激动剂是:

[0367] 3-(4-{[6-((2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基)氨基]己基}氧基)丁基)苯磺酰胺;

[0368] 3-(3-{[7-((2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-羟基甲基)苯基]乙基)-氨基]庚基}氧基)丙基)苯磺酰胺;

[0369] 4-{(1R)-2-[6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]乙氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟基甲基)苯酚;

[0370] 4-{(1R)-2-[6-{4-[3-(环戊基磺酰基)苯基]丁氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟基甲基)苯酚;

[0371] N-[2-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-[[2-4-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺, 和

[0372] N-2{2-[4-(3-苯基-4-甲氧基苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1H)-喹啉酮-5-基)乙胺。

[0373] 合适的消炎剂包括皮质类甾醇。可以与本发明化合物的组合使用的合适皮质类甾醇是那些可口服和吸入的皮质类甾醇和具有抗炎活性的其前体药物。实例包括甲基氢化泼尼松龙, 泼尼松龙, 地塞米松, 丙酸氟替卡松, 6 α , 9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羟酸 S- 氟甲基酯, 6 α , 9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -丙酰氧基-雄甾-1,

4-二烯-17 β -硫代羟酸 S-(2-氧代-四氢-呋喃-3S-基)酯, 6 α , 9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基环丙基羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羟酸 S-氟甲基酯, 6 α , 9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲基酯, 倍氯米松酯(例如, 17-丙酸酯或 17,21-二丙酸酯), 布地奈德, 氟尼缩松, 莫美达松酯(例如糠酸酯), 曲安奈德, 罗氟奈德(rofleponide), 环索奈德, (16 α , 17-[[(R)-环己基亚甲基]二(氧基)]-11 β , 21-二羟基-孕-1,4-二烯-3,20-二酮), 丙酸布替可特, RPR-106541, 和 ST-126。优选的皮质类甾醇包括: 丙酸氟替卡松, 6 α , 9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羟酸 S-氟甲基酯, 和 6 α , 9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羟酸 S-氟甲基酯, 更优选 6 α , 9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羟酸 S-氟甲基酯。

[0374] 对反式激活的反式阻抑作用具有选择性, 具有糖皮质激素激动作用, 而且可以用于组合治疗的非甾体化合物包括下列专利中所包括的那些: W003/082827, W001/10143, W098/54159, W004/005229, W004/009016, W004/009017, W004/018429, W003/104195, W003/082787, W003/082280, W003/059899, W003/101932, W002/02565, W001/16128, W000/66590, W003/086294, W004/026248, W003/061651, W003/08277。

[0375] 合适的消炎剂包括非甾体的消炎药物(NSAID's)。合适的 NSAID's 包括: 色甘酸钠, 萘多罗米钠, 白细胞三烯拮抗剂, 白细胞三烯合成的抑制剂(例如, 孟鲁司特), iNOS 抑制剂, 类胰蛋白酶和弹性酶抑制剂, β -2 整联蛋白拮抗剂和腺苷受体激动剂或拮抗剂(例如, 腺苷 2a 激动剂), 细胞因子拮抗剂(例如, 趋化因子拮抗剂, 例如 CCR3 拮抗剂)或细胞因子合成的抑制剂, 5-脂氧合酶抑制剂, p38 抑制剂和 IKK2 抑制剂。合适的其它 β_2 -肾上腺素受体激动剂包括: 沙美特罗(例如, 羟萘甲酸盐形式), 沙丁胺醇(例如, 硫酸盐或游离碱形式), 福莫特罗(例如, 富马酸盐形式), 非诺特罗或特布他林和其盐。iNOS(可诱导的氧化氮合酶抑制剂)优选用于口服给药。合适的 iNOS 抑制剂包括公开在 W093/13055、W098/30537、W002/50021、W095/34534 和 W099/62875 中的那些。合适的 CCR3 抑制剂包括公开在 W002/26722 中的那些。

[0376] 合适的抗组胺剂(也称为 H_1 -受体拮抗剂)包括已知可抑制 H_1 -受体、并且对于人类使用是安全的许多拮抗剂中的任何一种或多种。所有的都是组胺与 H_1 受体相互作用的可逆性的、竞争性抑制剂。这些抑制剂中的大部分(主要是第一代拮抗剂)通常由三种类型的抗组胺剂代表: 乙醇胺、乙二胺和烷基胺。另外, 其它第一代抗组胺剂包括: 可以鉴定为基于哌嗪和吩噻嗪的那些抗组胺剂。第二代拮抗剂(其是非镇静剂)具有类似的构效关系, 由于它们保持了核心亚乙基(烷基胺)或具有哌嗪或哌啶的模拟叔胺基团。示例性的拮抗剂如下:

[0377] 乙醇胺: 马来酸氯苯吡醇胺, 富马酸氯马斯汀, 盐酸苯海拉明和茶苯海明。

[0378] 乙二胺: 马来酸吡拉明, 扑敏宁 HCl 和柠檬酸扑敏宁。

[0379] 烷基胺: 氯苯吡胺和它的盐, 例如马来酸盐, 和阿伐斯汀。

[0380] 哌嗪: 羟嗪 HCl, 双羟萘酸羟嗪, 赛克力嗪 HCl, 乳酸赛克力嗪, 美其敏 HCl 和西替利

嗪 HCl。

[0381] 哌啶 :阿司咪唑,左卡巴斯汀 HCl,氯雷他定或它的去羰乙氧基类似物,和特非那定和非索非那定盐酸盐,或另一种可药用盐。

[0382] 可以方便地提供上面提及的组合,以药物制剂形式使用,并由此,包含上述组合以及生理学可接受的稀释剂或载体的药物制剂代表本发明的另一方面。

[0383] 可以单独或组合的药物制剂,顺序或同时给药这种组合的各个化合物。本领域技术人员可以容易地了解已知治疗剂的合适剂量。

[0384] 现在参考下列生物实施例来描述本发明,这些实施例只是说明性的,不应该将其理解为对本发明范围的限制。

[0385] 生物学实施例

[0386] 由于式 (I) 的化合物具有双药效团,所以测试过程的一个部分是使两种活性都最大化。希望平衡毒蕈碱 M_3 受体的拮抗作用与 PDE4 酶的抑制作用。虽然如本文所述在哺乳动物细胞系中表达的人受体中测量 M_3 拮抗作用,但是通常在分离的人酶上测量 PDE4,因此监测反映细胞内 PDE4 抑制的第二细胞测定法。此类细胞测定法的一个实例是如下所示的 PBMC 测定法。因此,希望优化细胞中的 PDE4 抑制(使用 PBMC 测定法来测量)。期望的分子特征会是维持或改进 M_3 药效团效能而没有 M_1 激动或有部分 M_1 激动,因为 M_1 受体的激动通常是相反指示的(counter-indicated)。另一项特征是降低 PDE4 酶测定法与 PBMC 测定法中所反映的抑制之间的落差(dropoff)。由于两个药效团都在单个分子中,因此希望增强 PBMC 测定法中所反映的对 PDE4 的细胞内抑制,同时维持针对跨膜 M_3 受体的显著活性。另外,体外活性测量并非总是反映作用的体内效能和持续时间,因此分子的其它物理化学特性对于两种靶标处平衡的效能可能是重要的。因此,本发明的一个实施方案是拥有适当平衡的药理学且具有期望的物理化学特性(诸如溶解度、溶解速率、渗透性、结晶性、微粉化、和赋形剂相容性)的化合物。如果通过吸入来施用化合物,那么低水溶性一般不适合于喷雾/溶液制剂。

[0387] 本发明的一个实施方案是展示 M_3 受体处的充分拮抗,其中 $pIC_{50} \geq 8.0$ 且 $pA_2 \geq 8.0$,以及 $pIC_{50} \geq 8.0$ 的 PDE4 酶抑制和 $pIC_{50} \geq 7.0$ 的细胞活性(如 PBMC 测定法中所反映的)。

[0388] 在本发明的一个实施方案中,式 (I) 的化合物一般是针对各种毒蕈碱受体 (M_1 、 M_2 、 M_3) 和 PDE4 的激动或部分激动选择性的,比其它 PDE 大 100 倍。

[0389] 对于本发明,通过下述体外和体内功能性测定法来测量化合物在 mAChR(毒蕈碱)受体和 PDE4 酶处的抑制效果。

[0390] mAChR(毒蕈碱)受体测定法

[0391] 体外测定法

[0392] 毒蕈碱受体放射性配体结合测定法

[0393] 用于测定所克隆的人受体处的相互作用的放射性配体结合测定法

[0394] 克隆人 M_1 - M_3 受体并在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中稳定表达。在 CHO 细胞中与嵌合 G 蛋白 Gqi5 一起共表达 M_2 ACh 受体。使用闪烁逼近测定法(SPA)使用粗制 CHO 细胞膜实施对 [^{3} H]-N-甲基东莨菪碱(0.5nM)结合的竞争。在每项测定法中使用阿托品作为对照。

[0395] 在 SPA 测定法中,将膜与小麦胚凝集素珠 (wheatgerm agglutinin bead) (GE) 一起在 50mM HEPES 缓冲液 (Sigma, St.Louis MO) (pH 7.4) 中于 4℃ 预温育 30 分钟,然后与 0.5nM [³H]-N- 甲基东莨菪碱 (PerkinElmer) 一起在 96 孔 Optiplat (Perkin Elmer) 中在存在媒介 (1% DMSO) 或化合物 (0.01-1000nM) 的情况下在 0.2mL 终体积中于室温温育 2 小时。在温育结束时,将板以 2000RPM 离心 (Beckman CS-6R) 5 分钟,并在 Top Count 微量板闪烁计数器 (型号 A9912Packard, Meriden CT) 中计数。

[0396] 在 3 项独立的实验中使用一式两份样品获得每种化合物的浓度 - 响应曲线。通过自总结合扣除非特异性结合 (在存在 0.3 μM 阿托品的情况下定义的) 来确定特异性结合。自浓度 - 响应曲线估算 IC₅₀ 值并用于使用 Cheng 和 Prusoff 方程来确定每种抑制剂的抑制常数 (K_i) [对于竞争性拮抗剂:用于计算的 K_d 为: M₁、M₂ 和 M₃ 分别为 0.17、0.28、和 0.16nM。

$$[0397] \quad K_i = \frac{IC_{50}}{[L]/K_d + 1}$$

[0398] 膜制备

[0399] 通过于 4℃ 以 1000xg 离心 10 分钟来收获细胞。用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 清洗细胞粒状沉淀 (pellet) 并在液氮中快速冷冻。将粒状沉淀保存于 -80℃ 直至进行膜制备。将冷冻的粒状沉淀融化并在冷的低渗膜缓冲液 (40mM Tris, pH 7.5, 1mM MgSO₄, 0.5mM EDTA, 1mM 苯甲磺酰氟, 2.5mg/L 亮氨酸, 0.1mg/mL 抑肽酶) 中重新悬浮并在冰上温育 5 分钟。将细胞悬浮液在 40mL Dounce 匀浆器中匀浆并于 4℃ 以 2000rpm 离心 6 分钟以除去细胞核和细胞碎片。将 2000rpm 粒状沉淀在匀浆缓冲液中重新悬浮并再次以 2000rpm 离心 6 分钟。将此过程再重复两次。收集合并的上清液并于 4℃ 以 100000xg 离心 1 小时来沉淀细胞膜。在膜缓冲液中重新悬浮膜粒状沉淀并将等分试样保存于 -80℃。使用 Bio-Rad 蛋白质测定试剂来对蛋白质浓度定量。

[0400] 钙动员研究 (FLIPR)

[0401] 用于测定激动剂 (ACh) 处理所克隆的人受体后拮抗剂引起功能性细胞内钙流阻断的有效性的研究。

[0402] 此系统用于使用 FLIPR 法的四种不同变型来表征拮抗剂 - 受体相互作用: (a) 效能: IC₅₀ 测定, (b) 效能: pA₂ 测定, (c) 拮抗剂 - 受体相互作用的可逆性, 或 (d) 无功能性激动剂活性的确认。

[0403] 细胞来源: 克隆人 M₁-M₃ 受体并在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达。与嵌合 G_qi5 一起共表达 M₂ 受体。

[0404] 细胞系: M₁ 稳定的: Biocat#1044; M₂+G_qi5 稳定的: Biocat#95663; M₃ 稳定的: Biocat#1049

[0405] 培养方法: 在增湿培养箱中于 37℃ 以 5% CO₂/95% 空气培养 CHO-M₁、CHO-G_qi5-M₂ 和 CHO-M₃ 细胞至融合。在含有核苷和 L- 谷氨酰胺和 10% 胎牛血清的 Alpha MEM 中培养 CHO-M₁ 和 CHO-M₃。在补充有 200mg/L G418 (遗传霉素) 和 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基中培养表达 M₂ 受体的细胞。

[0406] 测定法读出: 作为细胞溶质钙浓度的变化来监测的钙动员作为细胞溶质加载的 Fluo-4 的 516nm 发射荧光强度的变化来测量, Fluo-4 是一种绿色荧光钙指示剂, 其在结合

至钙后展现出较大的 (> 100 倍) 荧光强度升高, 因此强度变化直接与细胞溶质钙水平有关。使用冷却 CCD 照相机同时测量来自所有 96 个孔的发射荧光。收集每一秒的数据点。然后将向 96 个孔中每一个同时添加激动剂或化合物后来自每个孔的发射的最大变化输出至 Excel 电子数据表。然后将此数据转移至 4.03 版 GraphPad Prism, 用于对每种处理条件 (ACh 或化合物) 的响应进行绘图。

[0407] 实验方案:

[0408] 细胞铺板: 使用基于微量滴定板的钙动员 FLIPR (荧光测定成像读板仪, Molecular Devices, Sunnyvale CA, [Schroeder KS, Neagle, BD. FLIPR: a new instrument for accurate, high throughput optical screening. J. Biomol. Screen. 1996;1:75.]) 测定法来进行化合物针对 CHO 细胞中稳定表达的 M_1 、 M_2 (有 Gqi5) 和 M_3 ACh 受体的功能性表征。在测定前那天, 将细胞在 96 孔黑壁透明底板 (Packard View) 中以 40000 个细胞每孔的浓度铺板并在增湿培养箱中于 37°C 以 5% CO_2 /95% 空气温育 18-24 小时。

[0409] a) 测定拮抗剂的 IC_{50} :

[0410] 受体拮抗剂表征 (IC_{50} 测定), 测试化合物抑制 ACh 诱导的毒蕈碱受体活化的效能: 为了评估化合物针对 M_1 、 M_2 和 M_3 受体的拮抗剂效能, 吸掉细胞培养液并用 100 μL 染料加载培养基 [含有 Earl 氏盐和 L-谷氨酰胺, 0.1% BSA (Serologicals Corporation), 4 μM 氟-4-乙酰基氧基甲基酯荧光指示剂染料 (Fluo-4 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) 和 2.5mM 丙磺舒的 Eagles 最低基础培养基 (EMEM)] 更换。然后将细胞于 37°C 温育 1 小时。然后自细胞吸掉染料加载培养基并用不含 Fluo-4 AM 且含有 0.1% 明胶 (除去了 BSA 的) 和 2.5mM 丙磺舒的相同培养基更换。将细胞于 37°C 温育 10 分钟, 然后用 KRH 测定缓冲液 [含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒的 Krebs Ringer Henseleit (120mM NaCl, 4.6mM KCl, 1.03mM KH_2PO_4 , 25mM NaHCO_3 , 1.0mM CaCl_2 , 1.1mM MgCl_2 , 11mM 葡萄糖, 20mM HEPES (pH 7.4))] 清洗 3 次。将 100 μL 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒的 KRH 测定缓冲液添加至经过染料加载和清洗的细胞的孔, 接着添加 50 μL 3X 化合物 (在测定体系中最终为 1×10^{-8} - $3 \times 10^{-5}\text{M}$) 并将板温热至 37°C 并保持 10 分钟, 之后放置在 FLIPR 中, 在那里经过染料加载, 化合物预处理的细胞暴露于来自 6 瓦氩激光的激发光 (488nm)。测量基础发射荧光, 然后在 FLIPR 中监测细胞对含有 0.1% BSA (不含明胶) 的 KRH 测定缓冲液中制备的 EC_{80} 浓度的 ACh (M_1 为 3.3nM, M_2 为 10nM, 而 M_3 为 1.0nM) 的响应 90 秒钟, 然后添加 50 μL 100 μM ATP (测定体系浓度为 20 μM) 以检查细胞存活力 (H. M. Sarau et al, 1999. Mol. Pharmacol. 56, 657-663)。然后在同时向 96 个孔中每个添加 ACh 后测定来自每个孔 (用媒介或化合物预处理的) 的发射的最大变化。 IC_{50} 定义为将 ACh 诱导的响应抑制 50% 的化合物预处理浓度。认为在此测定法中有活性的化合物是那些具有约 33 μM 至约 10nM 或更低的 IC_{50} 的。

[0411] IC_{50} 定义为将 ACh 诱导的响应抑制 50% 的化合物预处理浓度。 若化合物具有介于 33 μM 和 10nM 之间或更低的 IC_{50} , 则认为它在此测定法中是有活性的。已经在此测定法中测试且发现最有效的示例性式 (I) 化合物可见于实施例 126-138、140-144、146-155、157、159-160、162-192、194-197、199-201 和 203-217。

[0412] b) 测定拮抗剂的 pA_2 :

[0413] 单一浓度动力学表征, 测试化合物抑制 ACh 诱导的毒蕈碱受体活化的效能: pA_2 : 可以在单一化合物浓度动力学测定法中进一步表征显示出 $< 1.0 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 的化合物。为

了确认更有效力的化合物对 M_1 、 M_2 和 M_3 受体的拮抗剂活性,用 150 μ M 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒且含有媒介 (0.01% DMSO) (用于对照响应) 或适宜浓度的拮抗剂 (每列 12 个孔一个浓度,根据 IC_{50} 值来确定浓度) 的 KRH 测定缓冲液处理经过染料加载 (吸掉培养液,用 100 μ L 染料加载培养基更换,并于 37°C 温育 1 小时) 和清洗的细胞 (用 100 μ L KRH 测定缓冲液清洗 3 次),并于 37°C 温育 20 分钟。吸掉缓冲液,并添加 150 μ L 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒且含有媒介 (0.01% DMSO) 或适宜浓度的化合物的新鲜的 KRH 测定缓冲液,并于 37°C 温育 10 分钟。然后将板放入 FLIPR,进行荧光测量。测定基础荧光发射后,将一定浓度范围的 ACh (M_1/M_3 为 0.033–100,000nM,而 M_2 为 0.33–1,000,000nM) 添加至经过媒介或化合物处理 (12 个孔的多列) 的细胞以测定在存在化合物的情况中受体效能响应 ACh 而发生的变动。使用下述公式来确定化合物在受体处的效能: $pA_2 = \log(DR-1) - \log[B]$, 其中 DR 是剂量比,定义为在存在和不存在拮抗剂的情况中激动剂的等活性 (equiactive) 浓度 (EC_{50}) 的比值,而 [B] 是拮抗剂的浓度。

[0414] c) 测定拮抗剂可逆性

[0415] 使用 FLIPR 法来评估洗掉拮抗剂后的拮抗剂-受体占据 (可逆性): 在吸掉培养液后,将细胞用 100 μ L 含有 0.1% 明胶的 KRH 测定缓冲液清洗 3 次。每列 (12 个孔) 用 150 μ L 含有 0.1% 明胶及媒介 (0.01% DMSO) 或适宜浓度 (1.0nM、10nM、100nM 或 1000nM) 的拮抗剂的 EMEM 处理 (洗掉列 (washout column)) 或者不处理 (不洗掉列),并于 37°C 温育 60 分钟。吸掉 EMEM,并向洗掉列添加含有 0.1% 明胶及媒介 (0.01% DMSO) 或拮抗剂的 KRH 测定缓冲液,并于 37°C 温育 20 分钟。吸掉含有媒介或化合物的缓冲液,并再处理细胞,并于 37°C 再温育 10 分钟。吸掉含有媒介或化合物的缓冲液,并将细胞用含有 0.1% BSA 的 KRH 测定缓冲液清洗 3 次。然后添加含有 0.1% BSA 的 KRH 缓冲液 (100 μ L),并将细胞于 37°C 温育 30 分钟并清洗 3 次。将细胞再温育 30 分钟并清洗 3 次,接着再温育 30 分钟。此 90 分钟的洗掉操作后,将所有细胞用含有 0.1% 明胶的 KRH 清洗 3 次。使用 150 μ L 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒的染料加载培养基 (用于洗掉列) 或含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒及媒介 (0.01% DMSO) 或适宜浓度 (1.0nM、10nM、100nM 或 1000nM) 的化合物的相同染料加载培养基 (用于不洗掉列) 给细胞加载染料,并于 37°C 温育 60 分钟。吸掉染料加载培养基,并用 150 μ L 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒的 KRH 测定缓冲液 (用于洗掉列) 或含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒及媒介或适宜浓度的化合物的 KRH 测定缓冲液 (用于不洗掉列) 再处理细胞。将细胞于 37°C 温育 20 分钟。吸掉预处理缓冲液,然后向洗掉列添加 150 μ L 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒的新鲜的 KRH 测定缓冲液,并向不洗掉列添加含有媒介 (0.01% DMSO) 或适宜浓度的拮抗剂的相同缓冲液。将板于 37°C 温育 10 分钟,并将板放入 FLIPR,在那里监测荧光。记录基线测量,并向每列添加乙酰胆碱浓度响应曲线,同时继续监测荧光。在洗掉后的媒介处理的与拮抗剂处理的 [1.0nM、10nM、100nM 或 1000nM] 细胞之间进行 ACh 浓度响应曲线的比较以确定洗掉后的 EC_{50} 值是否仍然有变动。使用下述公式来确定倍数变动 (fold-shift, fs) 值: $fs = [X]/[V]$; 其中 X 为在拮抗剂处理和洗掉后引发 50% 最大钙动员应答所需要的乙酰胆碱浓度; V 为在媒介处理和洗掉后引发 50% 最大钙动员应答所需要的乙酰胆碱浓度。

[0416] d) 确认无激动剂活性

[0417] 受体激动剂表征 (EC_{50} 测定): 测试化合物以确认在毒蕈碱受体处无激动剂潜力:

为了评估化合物的激动剂潜力和 M_1 、 M_2 和 M_3 受体的 ACh 效能,吸掉培养液,并用 100 μ L 染料加载培养基更换。然后将细胞于 37°C 温育 1 小时。然后自细胞吸掉染料加载培养基,并用不含 Fluo-4AM 且含有 0.1% 明胶(除去了 BSA 的)和 2.5mM 丙磺舒的相同培养基更换。将细胞于 37°C 温育 10 分钟,然后用 100 μ L KRH 测定缓冲液清洗 3 次。将 100 μ L 含有 0.1% 明胶和 2.5mM 丙磺舒的 KRH 测定缓冲液添加至经过染料加载和清洗的细胞的孔,并将板温热至 37°C 并保持 10 分钟,之后放置在 FLIPR 中,在那里经过染料加载的细胞暴露于来自 6 瓦氩激光的激发光(488nm)。测量基础发射荧光,然后在 FLIPR 中监测细胞对一定浓度范围的 ACh 或化合物(50 μ L, 3X, 在测定缓冲液中)的响应 90 秒钟,然后添加 50 μ L 100 μ M ATP(测定体系浓度 25 μ M)以检查细胞存活力。 EC_{50} 为获得 50% 最大响应所需要的 ACh 或化合物浓度。

[0418] 表面灌流方案

[0419] 所有规程均在认可的设施中依照操作人体、体液、和组织的通用预防措施(Universal Precautions for Handling Human Blood, Body Fluids, and Tissue) (BAR# 88-06-22-060) 和实验指导方针进行,包括实验室动物护理和使用指南(DHSS#NIH 85-23)和获得批准的方案 #86-077(Animal Care and Use Committee, GlaxoSmithKline)。来自器官捐献者的人肺得自(美国)国家疾病研究交换中心(NDRI, Philadelphia, PA, www.ndriresource.org)。自肺取出支气管段,并清除粘连的结缔组织、薄壁组织和脂肪组织。制备宽大约 3-4mm 的支气管条并放入改良的 Krebs-Henseleit 液。溶液的组成为(mM): NaCl(113.0), KCl(4.8), $CaCl_2$ (2.5), KH_2PO_4 (1.2), $MgSO_4$ (1.2), $NaHCO_3$ (25.0) 和右旋糖(11.0),并用 95% O_2 : 5% CO_2 平衡,并维持于 37°C;添加甲氯芬那酸(1 μ M)以阻断内源环氧化酶活性。或者,自雄性 Hartley 豚鼠(Charles River, Portage, MI; 重量范围 450-650g)取出气管。除去气管上皮并切成条,宽大约 2 个软骨环。在表面灌流室中经丝线悬浮各组织(Coleman, 1989; Harvard Apparatus, Inc., Holliston, MA, www.harvardapparatus.com)并连接至 BIOPAC TSD125C 传感器。然后将组织用 Krebs-Henseleit 液以 2mL/min 连续表面灌流,时间为实验的持续时间。经刺入表面灌流管道的 22 号针头灌注激动剂和拮抗剂的储备溶液(0.02mL/min)。使用连接计算机的市售数据获取系统(MP100WS/Acknowledge; BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com)等距记录机械应答。

[0420] 以两种方式研究 PDE4M 化合物诱导的对卡巴胆碱应答的抑制的持续时间。使用所描述的第一种方案来评估化合物诱导的抑制的开始和结束。使用第二章方案来评估与过夜洗掉后剩余的抑制活性相比在存在灌注化合物的情况中对卡巴胆碱应答的抑制。

[0421] 方案 A: 在最佳静息张力 1.5g 下悬浮组织。60 分钟的平衡期后,在实验的持续时间里用卡巴胆碱(1 μ M)使组织收缩。达到持续收缩后,施用异丙肾上腺素(10 μ M)以最大程度使组织松弛,而且此变化充当参照。停止异丙肾上腺素暴露,并容许卡巴胆碱诱导的张力恢复。以每份组织单一浓度灌注化合物和媒介,直至获得持续水平的抑制。灌注化合物 6 小时,此后停止化合物和媒介的灌注。然后容许组织中由卡巴胆碱诱导的张力恢复 10 小时。此恢复期后,自灌流液除去卡巴胆碱,并容许组织回到基线紧张度(tone)。然后以 10nM 至 100 μ M 的全对数增量生成卡巴胆碱浓度-响应曲线,接着是 1mM 组胺诱导的收缩(作为参照)。

[0422] 为每种浓度的拮抗剂测定下述参数,并表述为 n 份组织(n = 数目)的均值 $\pm$ SEM。

对卡巴胆碱诱导的收缩的抑制表述为异丙肾上腺素参照应答的百分比。测定最大张力抑制的开始半时间 (halftime) ($ON\ t_{1/2}$)。通过测量张力回到用于测量各自开始半时间的水平所需要的时间,测定自表面灌流液除去化合物后张力恢复的结束半时间 ($OFF\ t_{1/2}$)。将张力恢复作为最大抑制%恢复的百分比对时间绘图。

[0423] 用 1mM 组胺后参照收缩的百分比形式的数据绘制恢复后浓度 - 响应曲线。为每种测试化合物计算 EC_{50} 和相对于对照值的倍数变动。

[0424] 方案 B:在最佳静息张力 1.5g 下悬浮组织。一段温育期以达到稳定基础紧张度后,灌注组胺 ($10\ \mu\text{M}$) 以评估组织收缩应答。张力达到平台后,停止组胺灌注并容许组织张力回到基线。然后将化合物和媒介灌注到组织上 6 小时。通过以 10nM 至 $100\ \mu\text{M}$ 的累积半对数增量在组织上灌注卡巴胆碱,接着是 $1\ \mu\text{M}$ 组胺诱导的收缩 (作为参照),在存在灌注化合物或媒介的情况中生成卡巴胆碱浓度 - 响应曲线。此曲线完成后,停止向灌注液中灌注化合物,并容许组织张力回到基线。然后将组织用灌注液缓冲液清洗过夜。次日上午,再次灌注组胺 ($10\ \mu\text{M}$) 以使组织收缩,并评估组织响应。张力达到平台后,停止组胺灌注,并容许组织张力回到基线。生成另一卡巴胆碱浓度 - 响应曲线,这次除了过夜清洗后剩余的化合物之外不存在灌注化合物。

[0425] 激动剂诱导的每种组织的响应表述成相对于曲线终点处获得的参照组胺 ($10\ \mu\text{M}$) 诱导的收缩的百分比。自数据的非线性回归分析 (Motulsky, 2003) 计算 EC_{50} 值的几何均值。为每种测试化合物计算 EC_{50} 和相对于对照值的倍数变动。对于在存在输注测试化合物的情况中生成卡巴胆碱浓度 - 响应曲线的组织,计算拮抗剂效能并根据情况表述为 pK_b 和 pA_2 (Arunlakshana & Schild, 1958): $pKB = -\log[\text{拮抗剂}]/X-1$, 其中 X 为在存在拮抗剂的情况中与没有拮抗剂的情况中相比引发最大收缩 50% 所需要的激动剂浓度的比,而 $pA_2 = -\log$ 拮抗剂解离常数。

[0426] 体内测定法:

[0427] 有意识的豚鼠中时乙酰胆碱诱发的支气管收缩的抑制

[0428] a. 方法

[0429] 湿悬浮液气管内给药规程。

[0430] 在给药前至少一天制备 5% 重量 / 体积 Tween 80 的储存溶液。通过在总体积 20ml 无菌盐水中溶解 1 克 Tween80 来制备溶液。给药那天,将储备性 5% Tween 溶液在无菌盐水中 1 : 10 稀释,得到终浓度 0.5% Tween。将此溶液经 0.22 微米注射器过滤器过滤以产生最终的湿媒介。将动物称重并对重量取平均值,用于计算剂量:

[0431] $((\text{动物重量 [kg]}) \times (\text{剂量 [mg/kg]})) / (\text{剂量体积 [ml]}) = \text{剂量浓度 [mg/ml]}$

[0432] 称取药物并放入装有适宜量的媒介的玻璃匀浆器,即如果称取 1.5mg,那么添加 1ml 媒介。然后将混合物手动匀浆直至它表现均匀。对于低于 1.0mg/kg 的剂量,在匀浆后立即对悬浮液进行适当的稀释。

[0433] 给盖有 22ga 2.5 英寸大鼠强饲法针头的 1ml 注射器装上 200 μl 给药溶液。用异氟烷麻醉动物后,将它们仰卧位放置,并将给药针头经口插入气管。将药物溶液注射入气管后,将动物放回恢复笼。在 5 分钟内记录到从麻醉状态恢复。

[0434] 有意识的豚鼠中 Penh 的全身体积描记测定:

[0435] 气管内施用药物或媒介后 4 和 24 小时 (用于剂量 - 响应实验) 及 4、24、48 和 72

小时(用于作用持续时间实验),将雄性 Dunkin-Hartley 豚鼠(650-750g)(Charles River Labs, St Constance Canada)放入整体体积描记箱(内部体积大约 7 升)。对箱应用 2L/分的偏气流(bias flow),并使用 Buxco XA 数据获取和呼吸分析系统(Buxco Electronics, Wilmington, NC)来测量和记录箱中的流变化。容许动物适应体积描记箱 3 分钟,之后记录气流数据。收集记录 5 分钟以测定基础气道参数。将动物暴露于由超声波喷雾器(Delvibiss Pulmosonic 5000D)生成的乙酰胆碱(ACh)气雾剂(3.5mg/mL,由 0.6mL/分的细流推动 36 秒钟,接着是 2 分钟干燥时间),该喷雾器生成的气雾剂进入混合室,然后直接进入体积描记箱气流。ACh 暴露后收集 10 分钟的测量。保留收集的值并计算 Penh(延长的间歇)。Penh 先前已经显示为气道阻塞的指标,而且与胸膜腔内压升高有关(Hamelmann E. et al., Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. Am. J. Crit Care Med. 156:766-75)。Penh 计算的算法如下: $Penh = [(呼气时间 / 弛豫时间) - 1] \times (呼气流峰值 / 吸气流峰值)$, 其中弛豫时间为 70% 的潮气量被呼出所需要的时间量。将动物放回笼养,直至下一个记录的暴露时间点。在测定 ACh 气雾剂暴露的效果时,使用每只动物的基线气道参数作为其自身对照。

[0436] PDE4 测定法

[0437] 体外测定法

[0438] 对磷酸二酯酶 IVB 酶活性的抑制

[0439] 人重组 PDE4B, 特别是其 2B 剪接变体(HSPDE4B2B)披露于 WO 94/20079 及 M. M. McLaughlin et al., "A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterization of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", J. Biol. Chem., 1993, 268, 6470-6476。例如,在 WO 94/20079 的实施例 1 中记载了在 PDE 缺陷的酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)菌株 GL62 中表达人重组 PDE4B。通过添加 150 μ M CuSO₄ 来诱导 PDE4B 表达。

[0440] 对于基于发光偶联测定法的筛选中,对酵母细胞溶胞物的上清液级分进行 Cibacron 蓝(Cibacron blue)亲和层析、透析和脱盐,以富集 PDE4B 并清除能够干扰该测定法的成分例如 ATP。人重组 PDE4D(HSPDE4D3A)披露于 P. A. Baecker et al., "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase(PDE IV_D)", Gene, 1994, 138, 253-256 中。酵母中人 PDE4D 的表达以及随后用于测定的重组蛋白的制备如同就 PDE4B 所述的那样。

[0441] 对 PDE 活性的抑制: 萤光素酶偶联 PDE 测定法

[0442] 使用由 Cambrex 开发的发光偶联测定系统来测量对 PDE4B 和 PDE4D 的抑制。此测定系统将自 PDE4 催化的 cAMP 水解衍生的 AMP 形成与 ATP 形成偶联。然后使用 ATP 作为萤光素酶的底物并产生光作为信号输出。当 PDE 受到抑制或无活性时,不生成 AMP, 萤光素酶无活性,且不生成光信号。以淬灭测定形式使用此测定法,其中将 PDE4 酶(2.5 μ L; 约 120pM 酶,在 40mM Tris-HCl, 10mM MgCl₂, 1mM CHAPS, 0.01% BSA, pH 7.5 中)和 cAMP 底物(2.5 μ L; 2 μ M cAMP, 在 40mM Tris-HCl, 10mM MgCl₂, 1mM CHAPS, 0.01% BSA, pH 7.5 中)依次添加至用 12.5-50nL 期望浓度的化合物预标记(prestamped)的 384 孔测定板(Greiner 784075)。将反应体系于室温温育 1 小时,然后通过添加酶终止液(1.5 μ L; 如供应商所述制备; 产品

目录编号 LT27-253) 来淬灭,然后通过添加检测试剂 (2.5 μ L,如制造商所述制备,产品目录编号 LT27-250) 来生成光信号。然后在 Viewlux 成像仪 (Perkin Elmer) 上使用发射滤光片 613/55nm 或 618/40nm 和 5 秒曝光测量发光。在纯的 DMSO 中制备浓度 10mM 的化合物。对于抑制曲线,使用三倍连续稀释来稀释化合物,并测试 11 个浓度 (例如 50 μ M-0.8nM 或 25 μ M-0.42nM 或 2.5 μ M 至 42pM)。使用 ActivityBase 和 XL fit 来分析曲线,并将结果表述为 pIC_{50} 值。

[0443] 认为在此测定法中具有约 5 或更大的 pIC_{50} 的化合物在此测定法中是有活性的,分辨上限大约为 $pIC_{50} = 10.2$ 。

[0444] 使用 ActivityBase 和 XLfit 来分析曲线,并将结果表述成 pIC_{50} 值。若化合物具有约 6 至 10.4 或更大的针对 PDE4B 的 pIC_{50} ,则认为它在此测定法中是有活性的。已经在 PDE4B 测定法中测试且发现最有效的示例性式 (I) 化合物可见于实施例 126-138、140-155、157-189、191-210 和 212-217。

[0445] 其它体外测定法:

[0446] 人 PBMC (外周血单核细胞) 测定法中 TNF- α (TNF-alpha) 生成的抑制

[0447] 通过首先向第 1 列添加在 DMSO 中溶解的大约 10mM 测试化合物 (在孔中用 DMSO 稀释约 7.94 倍) 以得到 1.26mM 溶液来准备 96 孔平底聚苯乙烯组织培养板 (制造商代码 167008 Thermo Fisher Scientific, Kamstrupvej 90, Kamstrup, Roskilde DK-4000Denmark)。对于更有效力的化合物,可使用在 DMSO 中更大稀释的溶液。使用 Biomek $\text{\textcircled{R}}$ 2000 实验室自动化工作站 (Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Boulevard, P. O. Box 3100, Fullerton, CA 92834-3100 USA) 通过 8 次连续 3 倍稀释用 DMSO 将化合物进一步稀释入第 2 列至第 9 列。第 10 列用作 DMSO 阴性对照 (高信号, 0% 响应), 而装有 1.26mM PDE4 抑制剂罗氟司特的第 11 列用作阳性对照 (低信号, 100% 响应)。使用 Biomek $\text{\textcircled{R}}$ FX 实验室自动化工作站将约 1 μ l (约 1ul) 化合物转移至化合物板。基本上使用 AccuspinTM 系统 -Histopaque $\text{\textcircled{R}}$ -1077 (Sigma-Aldrich Company Ltd., The Old Brickyard New Rd, Gillingham Dorset SP8 4XT) 自来自正常志愿者的肝素化人血液 (使用 1% v/v 肝素钠 1000IU/ml 无内毒素, Leo Laboratories Ltd., Cashel Road, Dublin 12. Ireland, 产品目录编号: PL0043/0149) 制备 PBMC 细胞 (外周血单个核细胞)。将约 20ml 血液覆盖到 AccuspinTM 管中的 15ml Histopaque $\text{\textcircled{R}}$ 上。然后将管以约 800g 离心大约 20 分钟。自细胞层收集细胞, 通过离心 (大约 1300g, 大约 10 分钟) 来清洗并在含有 10% 胎牛血清、1% L-谷氨酰胺 (Invitrogen Corporation, 产品目录编号: 25030) 和 1% 青霉素/链霉素 (Invitrogen Corporation, 产品目录编号: 15140) 的 RPMI1640 培养基 (低内毒素 RPMI1640 培养基, 产品目录编号: 31870, Invitrogen Corporation Invitrogen Ltd, 3 Fountain Drive, Inchinnan Business Park, Paisley PA49RF, UK) 中重新悬浮。通过台盼蓝染色对存活细胞计数并稀释至 1×10^6 存活细胞 /ml。将约 50 μ l (约 50ul) 稀释细胞和约 75 μ l (约 75ul) LPS (最终大约 1ng/ml; Sigma 产品目录编号: L-6386) 添加至化合物板, 然后于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 温育约 20 小时。

[0448] 取出上清液, 并使用 Meso Scale Discovery (MSD) 技术 (Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877, USA) 通过电化学发光测定法来测定 TNF- α 浓度。关于典型细节参见下文所记载的“TNF- α MSD 测定法”。

[0449] 结果可表述为对 PBMC 中 TNF- α 生成的抑制的 pIC_{50} 值,而且应当领会,这些结果可接受变异性或误差。

[0450] TNF- α MSD 测定法:

[0451] 将 MSD 人血清细胞因子测定稀释剂 (25 μ l) (Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877) 添加至用抗 hTNF- α 捕捉抗体 (capture antibody) (MA6000) 预涂覆的 96 孔高结合 MSD 板,然后于 4°C 温育 24 小时以防止非特异性结合。然后使用 Biomek FX 将约 20 μ l (ul) 来自 PBMC 板的上清液自第 1-11 列转移至 MSD 板第 1-11 列。将约 20 μ l (ul) TNF- α 标准品 (产品目录编号 210-TA; R&D Systems Inc., 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, USA) 添加至 MSD 板的第 12 列以生成标准校准曲线 (最终约 0 至 30000 pg/ml) 将 20 μ l (ul) 稀释的磺基-TAG 抗体 (大约 1 μ g/ml 工作浓度) 添加至每个孔,并将板 / 孔于室温摇动约 2 小时。最后,添加约 90 μ l (ul) MSD 读数缓冲液 P (用蒸馏水稀释至 2.5x),并在 MSD Sector 6000 上对板读数。

[0452] 数据分析:

[0453] 用 ActivityBase/XC50 模块 (ID Business Solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB UK) 或用 Bioassay (Cambridgesoft 1 Signet Court Swann's Road, Cambridge, CB5 8LA, UK) 进行数据分析。将数据标准化,并使用公式 $100 * ((U - C1) / (C2 - C1))$ 表述成 % 抑制,其中 U 为未知值, C1 为高信号 (0%) 对照孔 (第 10 列) 的平均值,而 C2 为低信号 (100%) 对照孔 (第 11 列) 的平均值。用下述方程进行曲线拟合: $y = A + ((B - A) / (1 + (10^x / 10^C)^D))$, 其中 A 为最小响应, B 为最大响应, C 为 $\log_{10}(IC_{50})$, 而 D 为 Hill 斜率。如果不能实现可接受的无约束拟合, XC50 模块自动约束 A、B 或 A 和 B。应用 QC 标准,并否决如下拟合,其中 $A < -40$ 或 > 30 , $B < 80$ 或 > 140 或 C 的置信度上下限比 > 10 。作为 pIC_{50} 值 (- 上述方程中的 C) 来记录每种化合物的结果。

[0454] 若化合物展现出大于 5 至多 10 的 pIC_{50} 或更大的 pIC_{50} , 则认为它在此测定法中是有活性的,并在至多 10 μ M 的浓度进行筛选。在上述测定法中测试了实施例 126-138、140、142-144、146-153、157-160、162-168、173-182、184、187-189、192-197、199-201、203、206-215 和 217 中描述的代表性式 (I) 化合物,并发现是最有活性的。

[0455] 体内生物学测定法

[0456] 本文所述体外酶促 PDE4B 抑制测定法或一般相似的或一般类似的测定法应当视为生物学活性的首要测试。然而,下文描述了其它的体内生物学测试,它们不是活性、效能或副作用的必需度量,但是可用于进一步的表征。

[0457] LPS 在大鼠中诱发的嗜中性:鞘内注射 (i. t.) 施用 PDE4 抑制剂的效果

[0458] 认为嗜中性粒细胞流入是肺病家族的一个重大部分,像可涉及慢性支气管炎和 / 或肺气肿的慢性阻塞性肺病 (COPD) (G. F. Filley, Chest. 2000 ;117 (5) ;251s-260s)。此嗜中性模型的目的是研究口服施用 PDE4 抑制剂对通过吸入雾化脂多糖 (LPS) 而诱发的嗜中性 (模拟 COPD 的嗜中性粒细胞炎症部分) 的体内潜在抗炎效应。科学背景参见下文文献部分。

[0459] 出于初始筛选目的,用气管内单剂 (200 μ l) 在磷酸盐缓冲盐水中 0.5% Tween 80 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) 中悬浮的 300 μ g/kg 或 30 μ g/kg 测试化合物或单独

的媒介预处理重约 280–400 克的雄性 Lewis 大鼠 (Charles River, Raleigh, NC, USA)。随后, 在 LPS 暴露前 30 分钟可以使用再次在磷酸盐缓冲盐水 (每只大鼠 200 μ l) 中 0.5% Tween 80 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) 中施用的气管内剂量 300、30 和 10 μ g/kg 来生成剂量响应曲线。预定的预处理时间后, 将大鼠暴露于自装有 100 μ g/mL LPS 溶液的喷雾器生成的气雾化 LPS (通过三氯乙酸提取而制备的血清型大肠杆菌 026:B6, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)。将大鼠暴露于速率大约 4L/min 的 LPS 气雾剂 20 分钟。LPS 暴露在内部尺寸大约 45cm 长 $\times$ 24cm 宽 $\times$ 20cm 高的密闭室中进行。喷雾器和暴露室包含在经过证明的通风橱中。在 LPS 暴露后约 4 小时, 通过腹膜内施用过量的戊巴比妥 90mg/kg 对大鼠处以安乐死。经由刺入暴露的气管的 14 号钝针头进行支气管肺泡灌洗 (BAL)。进行五次 5ml 清洗以收集总共 25ml BAL 流体。对 BAL 流体进行总细胞计数和白细胞分类以计算进入肺的嗜中性粒细胞流入。对于单剂实验, 可以为该具体剂量计算并报告嗜中性粒细胞数目、嗜中性粒细胞百分比、或二者兼之的百分比抑制。对于第二剂量响应研究, 可使用每剂的嗜中性粒细胞数目或嗜中性粒细胞百分比任一的百分比嗜中性粒细胞抑制 (与媒介比较) 来计算 S 形剂量 – 响应曲线 (可变斜率), 通常使用 Prism Graph-Pad 来进行。还可使用剂量 – 响应曲线来计算测试化合物抑制 LPS 诱发的嗜中性的 ED₅₀ 值 (以 mg 每 kg 体重计)。

[0460] 各种参考文献包括但不限于:

[0461] Filley G.F. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest*. 2000 ;117(5):251s–260s.

[0462] Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE, and Grimes D. Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats. *Pulmonary Pharmacology*. 1995 ;8 :83–89.

[0463] Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (ArifloTM), in a rat model of pulmonary neutrophilia. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2001 ;14 :157–164.

[0464] Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, Webb EF, Rieman DJ, Lee JC, Romanic AM, Adams JL, Hay DWP, and Griswold DE. SB 239063, a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9, and fibrosis in lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000 ;279 :L895–L902.

[0465] 列出了产生“显著”抑制的实例, 即在 LPS 气雾剂暴露前 30 分钟以 300 或 30 μ g/kg 任一剂量给药时, 测试化合物展现出显著 ($p < 0.05$, 使用在 Microsoft Excel 中进行的双尾分布 (two tailed distribution) 和双样本等方差 students T 检验) 抑制嗜中性粒细胞数目、嗜中性粒细胞百分比任一或二者兼之。

[0466] 出于本文目的:

[0467]	pIC ₅₀	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μ M)
[0468]	4.00	100,000.0	100
[0469]	5.00	100,000.0	10
[0470]	6.00	1,000.0	1

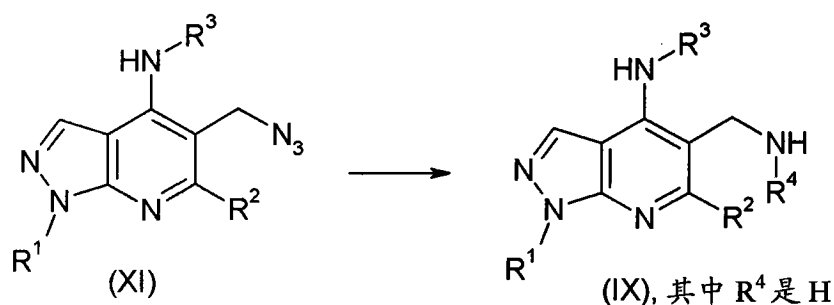
[0471]	7.00	100.0	0.1
[0472]	8.00	10.0	0.01
[0473]	9.00	1.0	0.001
[0474]	10.00	0.1	0.0001

[0475] 制备方法

[0476] 本发明的化合物可以用各种方法,包括标准化学方法制备。任何先前所定义的变项将继续具有先前所定义的含义,除非另有陈述。下面列出说明性的常规合成方法,而后在实施例中制备本发明的具体化合物。对于本文的目的,一般用化学式术语表示方案中的化合物,LINK 代表烷基连接基。其中合适的其它取代基团在方案内所定义,例如,L 是离去基团,P 代表保护基,等等。

[0477] 如下所示的式 (IX) 的化合物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义, R^4 代表氢,可以如下制备:在合适催化剂例如钯催化剂例如钯/碳的存在下,在合适溶剂例如乙醇中,例如在适宜的温度,例如室温下,将式 (XI) 的叠氮化合物氢化,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义:

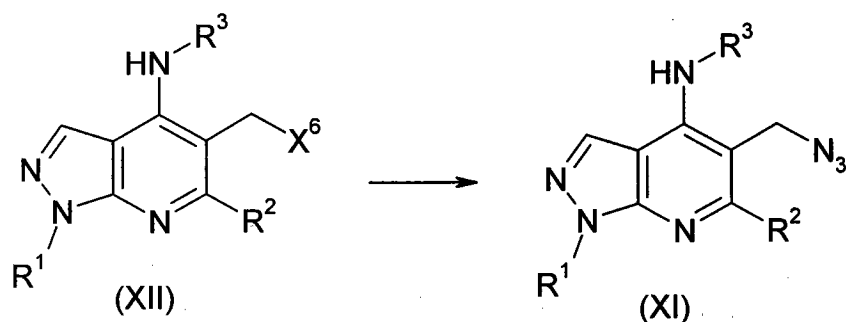
[0478]



[0479] 式 (XI) 的化合物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义,可以由式 (XII) 的化合物制备,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义,其中 X^6 是离去基团,例如卤素原子,甲磺酸基,对甲苯磺酸基,或三氟甲磺酸基(合适地是卤素原子,例如氯原子)。

[0480] 例如,式 (XII) 的化合物,例如其中 X^6 是 Cl,可在合适溶剂例如二甲亚砜例如无水 DMSO 中,例如在适宜的温度,例如室温下,与叠氮化物盐例如叠氮化钠、叠氮化锂或叠氮化钾反应,得到式 (XI) 的化合物。

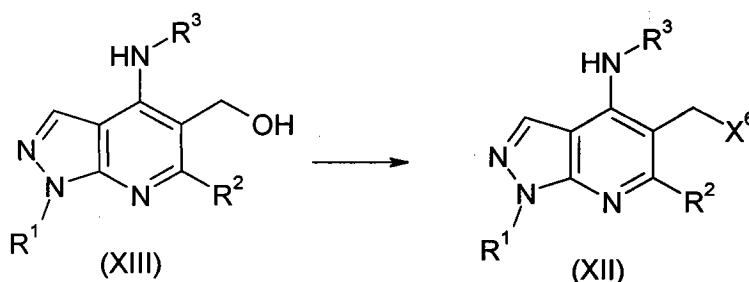
[0481]



[0482] 式 (XII) 的化合物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 和 X^6 如本文所定义,可以如下制备:式 (XIII) 的化合物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义,与合适的试剂进行反应,所述试剂例如亚硫酸酐(当 X^6 是 Cl 时),草酰氯(当 X^6 是 Cl 时),甲磺酰氯(当 X^6 是甲磺酸基时),或对甲苯磺酰氯(当 X^6 是对甲苯磺酸基时),优选亚硫酸酐。当 X^6 是 Cl 时,适宜条件包括:在合适非水(例如无水)非质子有机溶剂,例如甲苯中,例如加热至大约 60-90°C,例如大约 85°C,与

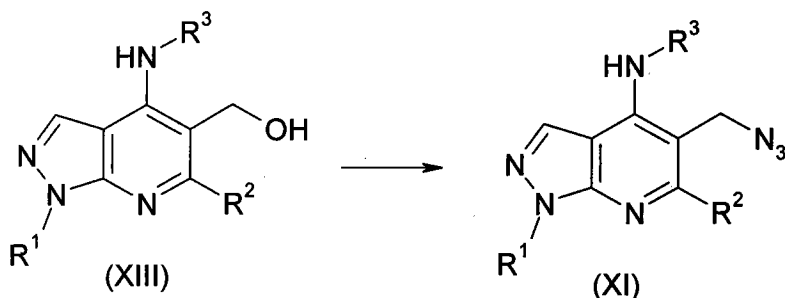
亚硫酸氯进行反应。可选择的条件包括：在合适非水的（例如无水）非质子有机溶剂例如二氯甲烷中，例如在适宜的温度，例如室温下，式 (XIII) 的化合物与亚硫酸氯和甲磺酸进行反应。

[0483]



[0484] 或者，式 (XI) 的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义，可以直接由式 (XIII) 的化合物制备，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义。例如，式 (XI) 的化合物可以如下制备：在卤化剂如四溴化碳和膦如三苯基膦的存在下，在适宜条件下，例如 N, N-二甲基甲酰胺，例如在适宜的温度下，例如在 0℃ 和室温之间，式 (XIII) 的化合物与叠氮化物盐（例如，叠氮化钠）反应（参见，例如 Toyota 等人 *Journal of Organic Chemistry* (2000), 65 (21), 7110-7113）。

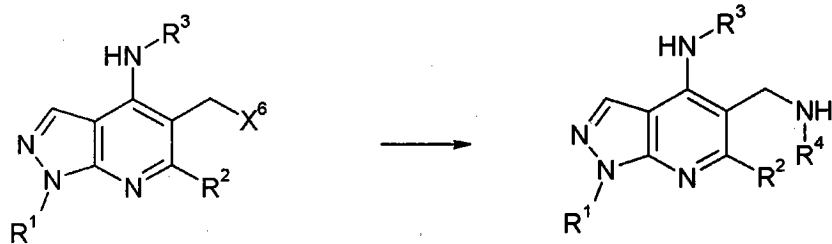
[0485]



[0486] 从 (XIII) 直接至 (XI) 的这种途径，可能适合于其中 R^3 是含有脲的基团 [例如，在子式 (bb) 或 (aa) 内的 N-氨基羰基-哌啶基或 N-氨基羰基-吡咯烷基]，因为人们注意到，这些含有脲基团的 R^3 可能不能耐受亚硫酸氯，亚硫酸氯可在 (XIII) 至 (XII)（其中 X^6 是 Cl）的转化中使用，并且形成 (XI)。

[0487] 在另一个具体感兴趣的可选实施方案中，式 (IX) 的胺化合物或其盐（例如其 HCl 盐），其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义， R^4 如本文所定义（尤其是，其中 R^4 是氢原子），可以直接由式 (XII) 的化合物或其盐制备，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 和 X^6 如本文所定义，不用首先转变成式 (XI) 的叠氮化合物。例如，在化合物 (XII) 中， X^6 可以尤其是氯原子。当 X^6 是氯原子时，可以例如使用式 (XII) 化合物的苯磺酸盐，尤其是当 R^1 和 R^2 是乙基时和当 R^3 是例如四氢-2H-吡喃-4-基时。

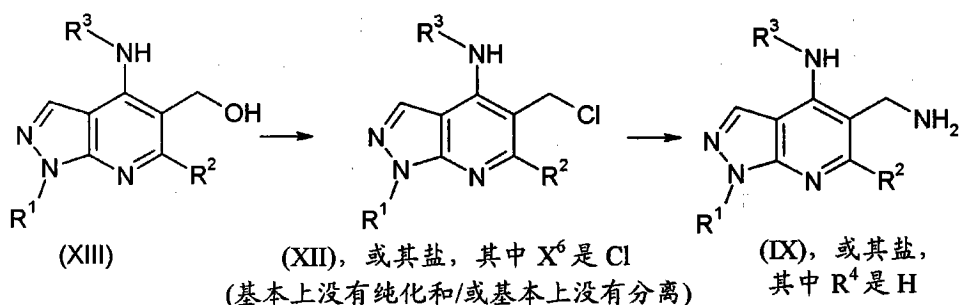
[0488]

(XII), 或其盐(特别是 X^6 可以是 Cl)(IX), 或其盐(特别是 R^4 可以是 H)

[0489] 由化合物 (XII) 或其盐转化为胺化合物 (IX) 或其盐的反应可以任选在适宜条件下进行, 例如, 通过式 (XII) 的化合物或其盐与胺化剂的反应。当 R^4 代表氢原子时, 并任选例如当 X^6 是氯原子时, 可以使用合适的胺化剂, 例如碱金属六甲基二硅氮化物, 例如六甲基二硅氮化锂, 六甲基二硅氮化钠或六甲基二硅氮化钾 (尤其是六甲基二硅氮化锂, 例如缓慢混合 / 加入), 在合适的非水、非醇 (非质子) 有机溶剂 (例如无水溶剂) 中, 例如四氢呋喃, 例如, 在适宜的温度, 例如大约 25 至大约 50°C, 例如大约 30-45°C 或大约 30-40°C 下。与合适胺化剂 (例如, 碱金属六甲基二硅氮化物) 的反应之后, 合适地用酸的水溶液例如盐酸水溶液 (例如 2-10M, 例如大约 5M) 处理, 例如, 在适宜的温度, 例如 0°C 至室温, 例如, 5-15°C 或大约 10°C 下。任选, (IX) 或其盐的有机溶液用碱水溶液, 例如浓 (例如 32% w/w) NaOH 溶液萃取, 可用于形成胺化合物 (IX) 的“游离碱”。任选, 胺 (IX) 的单酸加成盐, 例如单盐酸盐, 可以如下形成: 用大约 1 当量 (例如 1.03 当量) 的合适酸 (例如 HCl (例如盐酸水溶液, 例如大约 36% w/w 的 HCl 水溶液)) 将“游离碱”胺化合物 (IX) 进行转化。

[0490] 在由化合物 (XII) 或其盐得到胺化合物 (IX) 或其盐的方法的简单实施方案中, 当式 (XII) 化合物中的 X^6 是氯原子时, 和当式 (IX) 化合物中的 R^4 是氢原子时, 通过式 (XII) 的化合物或其盐, 式 (XIII) 的前体醇化合物或其盐转变为式 (IX) 的胺或其盐, 基本上不用纯化和 / 或基本上不用分离式 (XII) 的化合物或其盐, 其中 X^6 是氯原子。在该实施方案中, 式 (XII) 的化合物或其盐, 其中 X^6 是氯原子, 可以例如是苯磺酸盐形式, 尤其是当 R^1 和 R^2 是乙基时和当 R^3 是例如四氢 -2H- 吡喃 -4- 基时:

[0491]



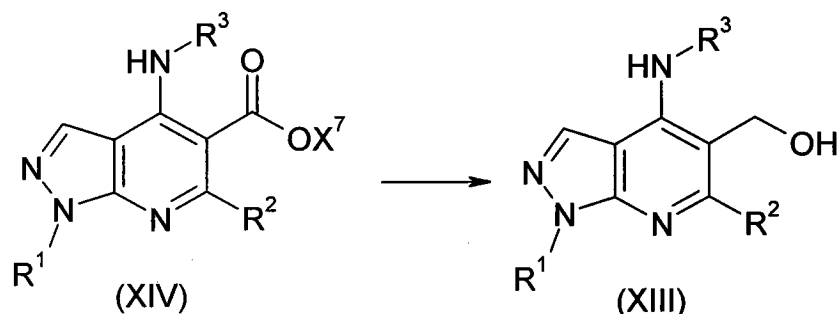
(XIII)

(XII), 或其盐, 其中 X^6 是 Cl
(基本上没有纯化和/或基本上没有分离)(IX), 或其盐,
其中 R^4 是 H

[0492] 下面的式 (XIII) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义, 可以如下制备: 使式 (XIV) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所定义, 其中 X^7 是烷基, 例如 C_{1-6} 或 C_{1-4} 烷基 (例如直链烷基), 例如尤其是乙基, 在合适溶剂中, 在适宜的温度下, 与合适的还原剂进行反应。一种合适的还原剂是硼氢化锂, 在这种情况下, 合适的溶剂可以是四氢呋喃 (例如无水四氢呋喃) 和甲醇 (例如无水甲醇) 的混合物, 任选还含有甲苯 (例如无水甲苯) 或 THF 或甲醇, 和 / 或, 合适的反应温度可以是室温至回流温度, 例如, 大约 50 至大约 75°C, 例如, 大约 60 至大约 70°C, 例如, 63-69°C 或 64-68°C。另一种还原剂是二异丁基氢化铝 (例如其甲

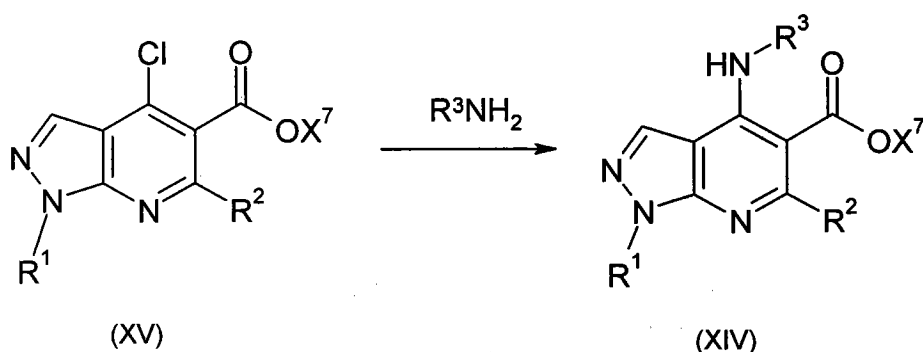
苯溶液), 在这种情况下, 合适的溶剂是二氯甲烷和 / 或甲苯, 和 / 或, 合适的反应温度可以是大约 0°C。

[0493]



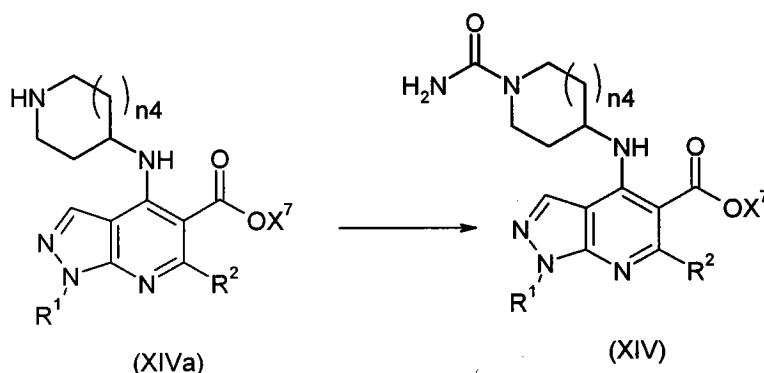
[0494] 式 (XIV) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 和 X^7 如本文所定义, 可以如下制备: 使式 (XV) 的化合物与式 R^3NH_2 的胺进行反应, 例如, 通常按照 Yu 等人在 J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027 中所描述的方法。反应优选在碱, 例如三乙胺或 N, N-二异丙基乙胺的存在下, 和 / 或在有机溶剂, 例如乙醇, 二噁烷, 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 或乙腈中进行。反应可能需要加热, 例如, 加热至大约 60-180°C, 例如 115°C:

[0495]



[0496] 当 R^3 是 N-氨基羰基-哌啶基或 N-氨基羰基-吡咯烷基时, 式 (XIV) 的化合物可以如下制备: 使下面式 (XIVa) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 X^7 如本文所定义, $n^4 = 0$ 或 1, 或其盐 (例如其盐酸盐), 与脲形成试剂 (能够将式 (XIVa) 化合物中的 (4-哌啶基) 氨基或 (3-吡咯烷基) 氨基分别转化为式 (XIV) 中的 [(1-氨基羰基)-4-哌啶基] 氨基或 [(1-氨基羰基)-3-吡咯烷基] 氨基) 进行反应:

[0497]

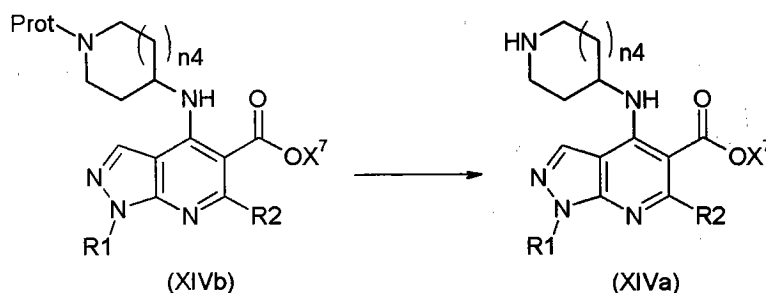


[0498] 脲形成试剂可以是异氰酸苄酯 (随后进行脱苄基化, 例如, 还原脱苄基化), 或优选脲形成试剂是异氰酸三 (C_{1-4} 烷基) 甲硅烷基酯, 例如异氰酸三 (C_{1-2} 烷基) 甲硅烷基酯,

优选异氰酸三甲基甲硅烷基酯。化合物 (XIVa) 或其盐转化为化合物 (XIV) 可以在合适碱例如 N, N-二异丙基乙胺的存在下, 在合适溶剂例如二氯甲烷或氯仿中, 在适宜的温度, 例如在室温下或在溶剂的回流温度下进行。

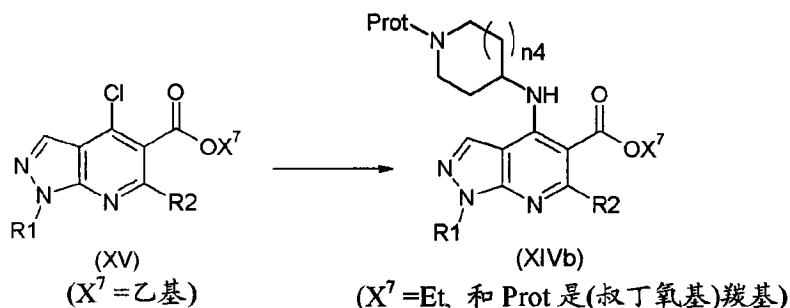
[0499] 化合物 (XIVa), 其中 R^1 、 R^2 、 X^7 和 n^4 如本文所定义, 或其盐, 可以由下面的化合物 (XIVb) 通过除去氮保护基制备, 其中 R^1 、 R^2 、 X^7 和 n^4 如本文所定义, Prot 是合适的氮保护基, 例如 (叔丁氧基) 羰基。例如, (叔丁氧基) 羰基的除去可以在合适酸性条件下, 例如, 用盐酸 (例如 4M), 在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中进行:

[0500]



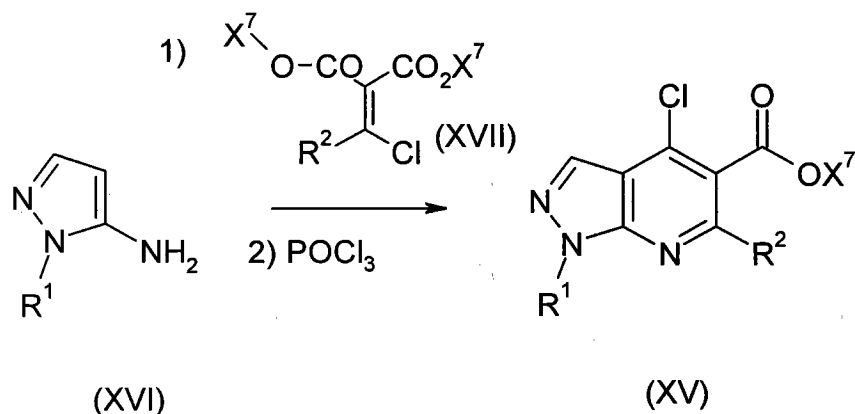
[0501] 化合物 (XIVb), 其中 R^1 、 R^2 和 n^4 如本文所定义, X^7 是乙基, Prot 是 (叔丁氧基) 羰基, 可以如下制备: 使式 (XV) 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 如本文所定义, X^7 = 乙基, 与 4-氨基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (例如, 可从 AstaTech, Philadelphia, USA 商购) 或 3-氨基-1-吡咯烷甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (例如, 可从 Aldrich 商购) 进行反应。反应任选在碱, 例如三乙胺或 N, N-二异丙基乙胺的存在下, 任选在合适的有机溶剂, 例如乙腈中, 在适宜的温度, 例如 60-100°C (例如 80-90°C) 下进行。

[0502]



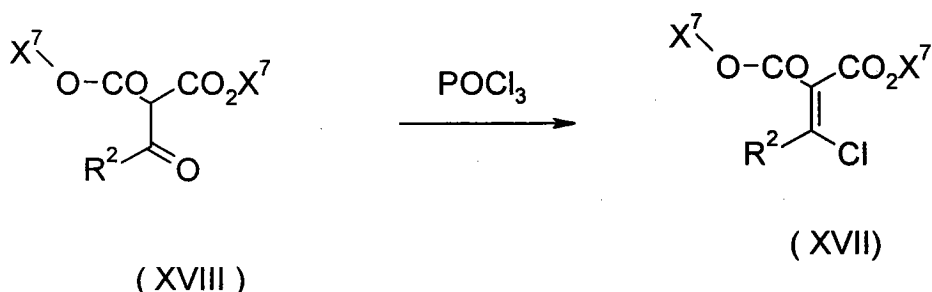
[0503] 式 (XV) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 X^7 如本文所定义, 可以如下制备: 使式 (XVI) 的化合物, 其中 R^1 如本文所定义, 与式 (XVII) 的 (1-氯亚烷基) 丙二酸二烷基酯, 例如 (1-氯亚烷基)-丙二酸二乙基酯 (其中 R^2 和 X^7 如本文所定义) 进行反应, 而后与三氯氧磷进行反应。式 (XVI) 的化合物与式 (XVII) 的 (1-氯亚烷基) 丙二酸二烷基酯的反应的适宜条件包括: 在合适溶剂例如甲苯中, 在合适碱例如三乙胺的存在下, 在适宜的温度, 例如, 溶剂的回流温度下加热。中间体与三氯氧磷的反应的适宜条件包括: 在三氯氧磷的回流温度下加热。

[0504]



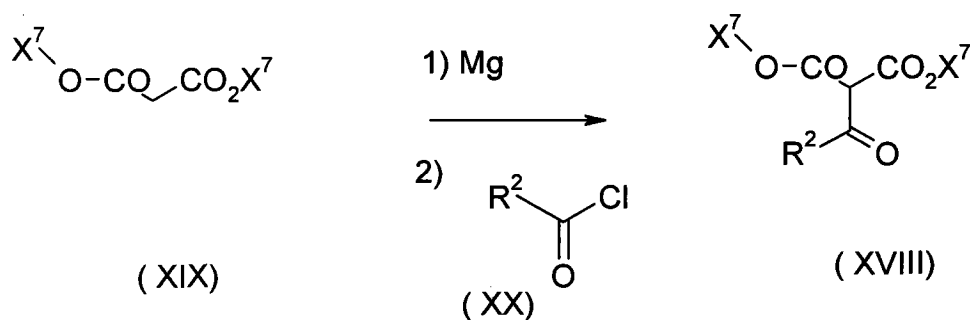
[0505] 式 (XVII) 的化合物, 其中 R^2 和 X^7 如本文所定义, 可以如下制备: 在合适碱例如三丁基胺的存在下, 在适宜的温度, 例如 $80-130^\circ\text{C}$, 例如大约 $100-120^\circ\text{C}$ 下, 使式 (XVIII) 的化合物, 其中 R^2 和 X^7 如本文所定义, 与三氯氧磷进行反应。

[0506]



[0507] 式 (XVIII) 的化合物, 其中 R^2 和 X^7 如本文所定义, 可以如下制备: 在合适溶剂例如乙腈中, 在适宜的温度, 例如 $5-10^\circ\text{C}$ 下, 使式 (XIX) 的丙二酸二烷基酯, 其中 X^7 如本文所定义, 与氯化镁和合适碱例如三乙胺进行反应, 而后在适宜的温度, 例如在 10°C 至室温下, 加入式 (XX) 的酰氯, 例如丙酰基氯。

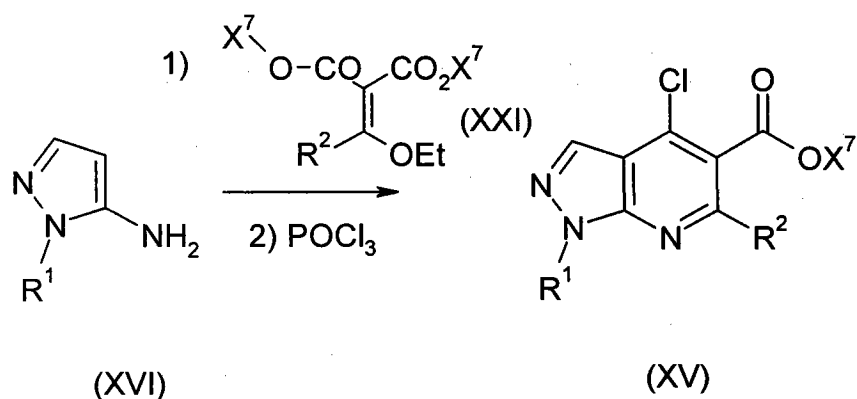
[0508]



[0509] 式 (XIX) 和 (XX) 的化合物是已知的化合物, 或可以利用常规方法制备。例如, 式 (XIX) 和 (XX) 的化合物 (其中 X^7 和 R^2 分别代表乙基) 可以从 Aldrich 获得。

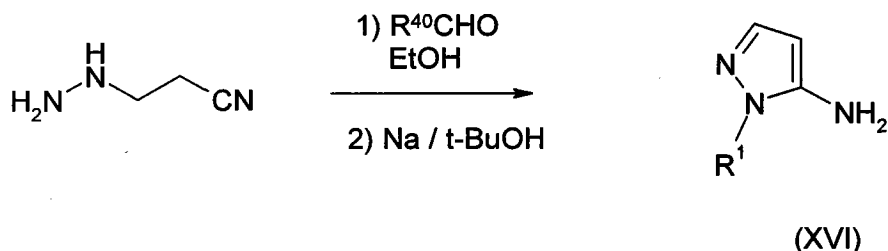
[0510] 式 (XV) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 X^7 如本文所定义, 也可以如下制备: 在加热条件下, 使式 (XVI) 的化合物, 其中 R^1 如本文所定义, 与式 (XXI) 的化合物 (其中 R^2 和 X^7 如本文所定义) 进行反应, 而后同样在加热条件下与三氯氧磷反应 (参见 Yu 等人, J. MedChem., 2001, 44, 1025-1027)。式 (XXI) 的化合物可以例如是 [(乙氧基) 亚甲基] 丙二酸二乙酯 (其中 R^2 是 H, X^7 是 Et, 购自于 Aldrich) 或 [1-(乙氧基) 亚乙基] 丙二酸二乙酯 (其中 R^2 是 Me, X^7 是 Et, 参见 Eur. Pat. Appl. (1991), EP 413918 A2)。

[0511]



[0512] 在所需要的式 (XVI) 的氨基吡啶不可商购的情况下, 可以如下制备: 使用 Dorgan 等人在 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (4), 938-42; 1980 中所描述的方法, 在合适溶剂例如乙醇中, 在加热条件下, 通过使 3-肼基丙腈 (得自于 Lancaster Synthesis) 与式 $R^{40}CHO$ 的合适醛进行反应, 而后在合适溶剂例如叔丁醇中用例如钠进行还原。应该选择比 R^1 少一个碳原子的 R^{40} , 例如 R^{40} = 甲基时, 得到 R^1 = 乙基。

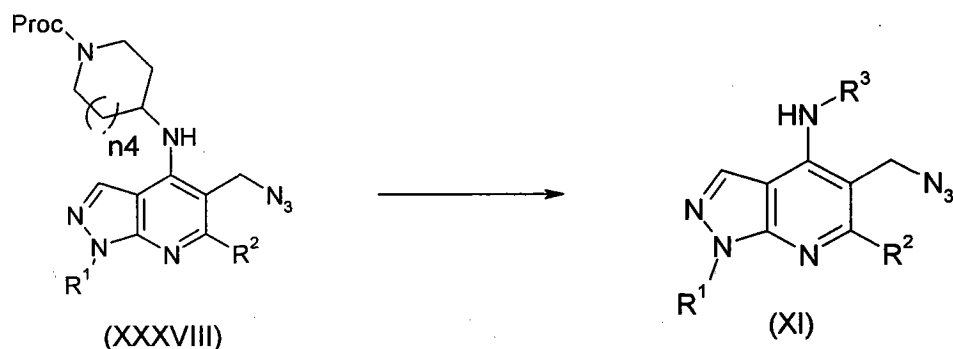
[0513]



[0514] 在方法 A 的选择性实施方案中, 式 (XV) 化合物中的 4-氯取代基可以被另一个卤素原子 (例如溴原子) 取代, 或被另一个合适离去基团取代, 其中该离去基团可被式 R^3NH_2 的胺置换。该离去基团可以是, 例如, 烷氧基 $-OR^{35}$, 例如 $-OC_{1-4}$ 烷基 (尤其是 $-OEt$), 或基团 $-O-S(O)_2-R^{37}$, 其中 R^{37} 是甲基, CF_3 或苯基或 4-甲基-苯基。反应可以在有或者没有溶剂的条件下进行, 并且可能需要加热。

[0515] 式 (XI) 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 如本文所定义, R^3 代表子式 (bb) 或 (aa) 的 N-氨基羰基-哌啶基或 N-氨基羰基-吡咯烷基, 也可以由式 XXXVIII 的化合物制备, 其中 R^1 和 R^2 如本文所定义, n^3 是 0 或 1, Proc 代表合适的保护基, 例如叔丁氧羰基。适宜条件包括: 在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中的酸性条件, 例如氯化氢, 在适宜的温度, 例如在室温下。

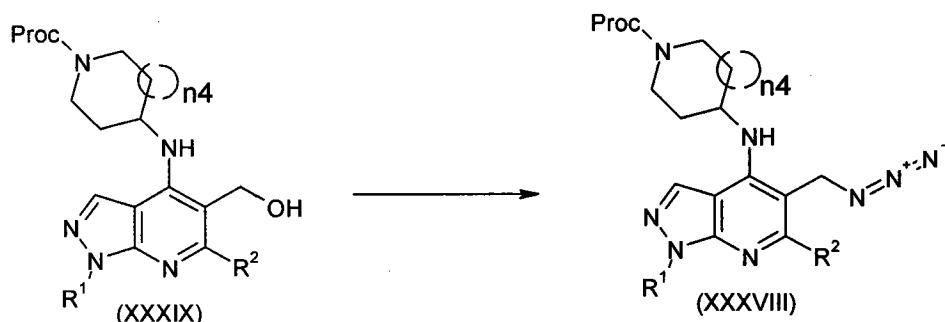
[0516]



[0517] 式 XXXVIII 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 , n^4 和 Proc 如本文所定义, 可以由式 XXXIX 的化合物制备, 其中 R^1 和 R^2 , n^3 和 Proc 如本文所定义。适宜条件包括: 在合适溶剂例如三苯基膦的

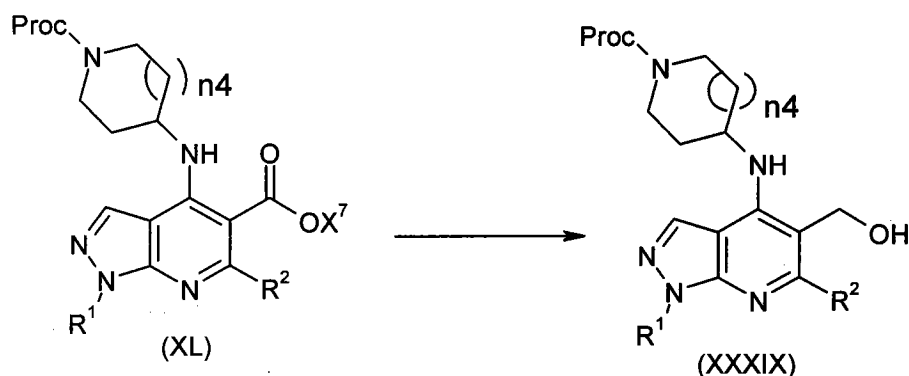
存在下,在合适溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺中,在适宜的温度下,例如在 0℃和室温之间,式 XXXIX 的化合物与叠氮化物例如叠氮化钠和卤化剂例如四溴化碳进行反应。

[0518]



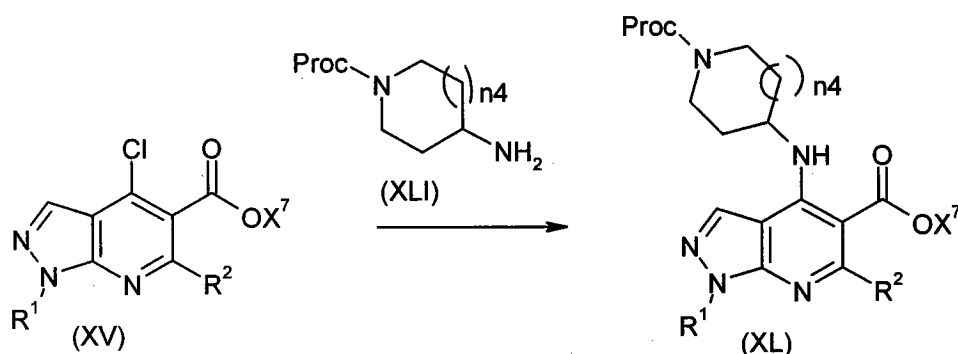
[0519] 式 (XXXIX) 的化合物,其中 R^1 和 R^2 、 n^4 和 Proc 如本文所定义,可以如下制备:在合适溶剂例如四氢呋喃和甲醇的混合物中,在适宜的温度下,例如在溶剂的回流温度下,用合适还原剂例如硼氢化锂将式 (XL) 的化合物还原,其中 R^1 和 R^2 、 n^4 、Proc 和 X^7 如本文所定义。

[0520]



[0521] 式 (XL) 的化合物,其中 R^1 和 R^2 、 n^4 、Proc 和 X^7 如本文所定义,可以如下制备:由式 (XV) 的化合物 (其中 R^1 、 R^2 和 X^7 如本文所定义) 通过式 (XV) 的化合物与式 (XLI) 的胺 (其中 Proc 和 n^4 如本文所定义) 的反应来制备。反应优选在碱,例如三乙胺或 N, N- 二异丙基乙胺的存在下,和 / 或在有机溶剂,例如乙醇,二噁烷,1- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (NMP) 或乙腈中进行。反应可能需要加热,例如,加热至大约 60-180℃,例如 120℃:

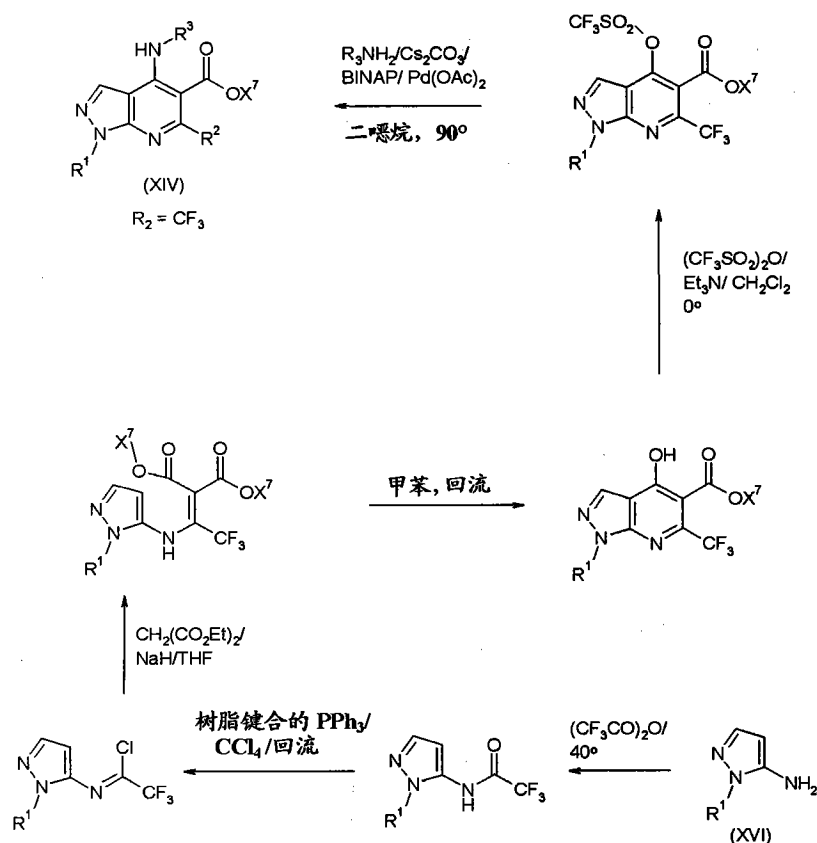
[0522]



[0523] 式 (XIV) 的化合物 (其中 R^2 代表氟代烷基 (例如三氟甲基)) 可以按照下列方案 A 来制备,而后进行后面的步骤,例如,在本文其它方案中所描述的那些步骤:

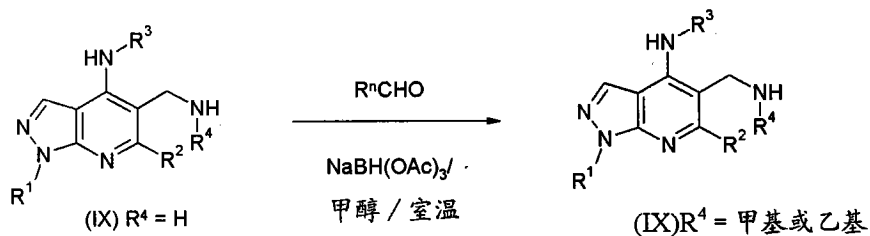
[0524] 方案 A

[0525]



[0526] 式 (IX) 的化合物 (其中 R^4 代表甲基或乙基) 可以按照下列方案制备, 其中, 当 R^4 是甲基时, R^n 代表 H, 当 R^4 是乙基时, R^n 代表甲基:

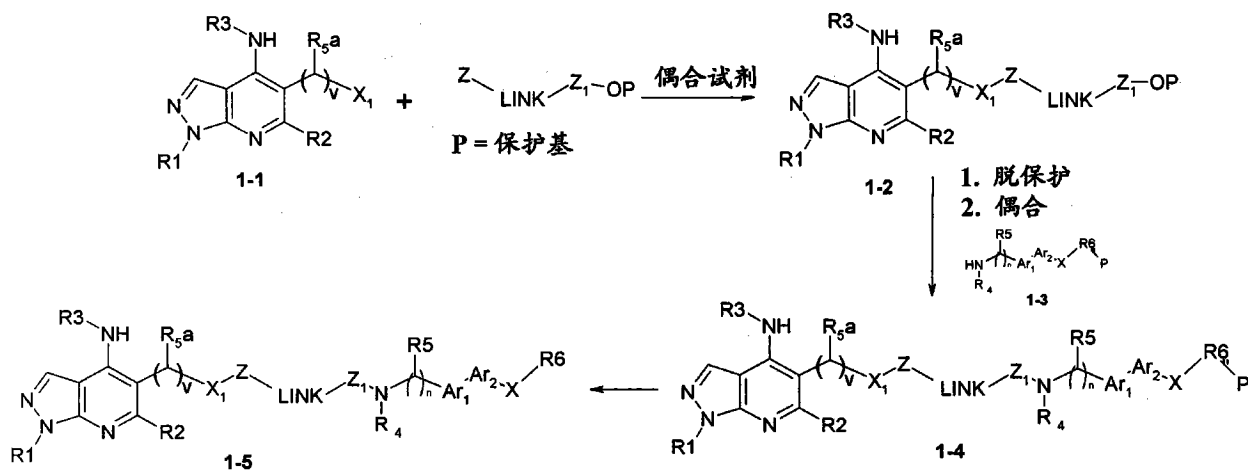
[0527]



[0528] 下列方案涉及本文所定义的式 (I) 化合物的制备。

[0529] 方案 1. 类似物的一般合成法

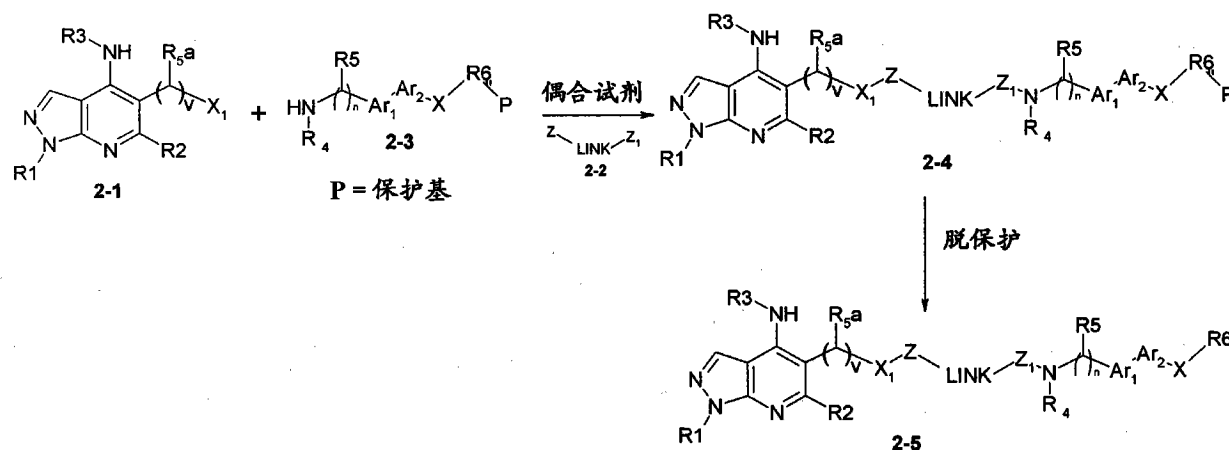
[0530]



[0531] 上面方案 1 描述了式 1-4 的化合物的一般合成法。化合物 1-1 与适当保护的二-羧酸 ($Z = \text{CO}_2\text{H}; Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$)、二-磺酸 ($Z = \text{SO}_2\text{H}; Z_1 = \text{SO}_2\text{H}$) 或羧酸, 磺酸 ($Z = \text{CO}_2\text{H}; Z_1 = \text{SO}_2\text{H}$ 或 $Z = \text{SO}_2\text{H}; Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$) 偶合, 得到 1-2。当 $Z = \text{CO}_2\text{H}$ 时, 在加入或不加入 HOBt 的条件下, 在叔胺例如三乙基胺或二异丙基乙基胺的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中, 用偶合剂例如 DCC、EDC、HATU、HBTU 处理合适保护的连接基。当 $Z = \text{SO}_2\text{H}$ 时, 用试剂例如亚硫酸二氯或 POCl_3 将磺酸首先转变为相应的磺酰氯。然后, 在叔胺例如三乙基胺或二异丙基乙基胺的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 将得到的磺酰氯 ($Z = \text{SO}_2\text{Cl}$) 加入到 1-1 中, 得到 1-2。然后使用取决于保护基的性质的方法将中间体 1-2 脱保护。例如, 当以甲酯或乙酯 ($Z_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ 或 $Z_1 = \text{CO}_2\text{Et}$) 的形式保护 1-2 时, 在有机溶剂例如甲醇、乙醇或二噁烷中, 用碱水溶液例如 NaOH、LiOH 水溶液处理 1-2。在加入或不加入 HOBt 的条件下, 在叔胺例如三乙基胺或二异丙基乙基胺的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中, 用偶合剂例如 DCC、EDC、HATU、HBTU 将得到的羧酸 ($Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$) 和合适保护 (在必要时) 的 $\text{Ar}_1\text{-Ar}_2$ 胺 1-3 进行处理。例如, 当 R_6 含有伯或仲胺时, 需要合适的保护基。然后, 用根据所使用的保护基的性质所确定的方法, 将得到的中间体 1-4 脱保护。在对酸敏感的胺保护基例如 Boc 的情况下, 可以在溶剂例如二氯甲烷中, 使用强酸 (例如 TFA) 实现脱保护, 得到 1-5。

[0532] 方案 2. 类似物的一般合成法

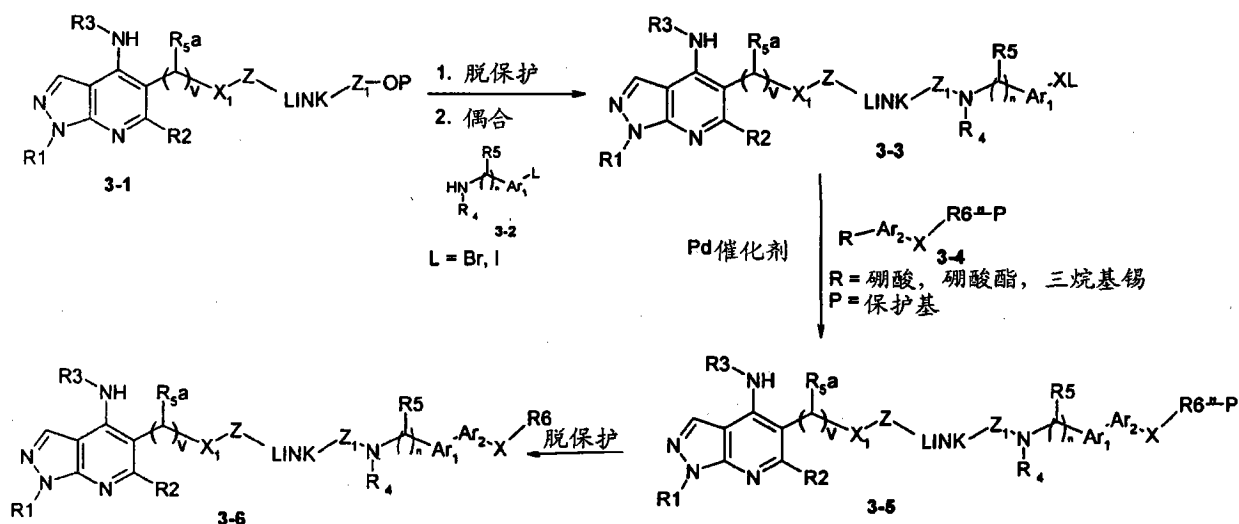
[0533]



[0534] 上面方案 2 描述了其中 Z 和 $Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$ 的化合物的合成。该方法尤其适用于组合形式。在加入或不加入 HOBt 的条件下, 在叔胺例如三乙基胺或二异丙基乙基胺的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中, 将化合物 2-1、二-羧酸 2-2 ($Z = \text{CO}_2\text{H}; Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$) 和合适保护的 (在必要时) $\text{Ar}_1\text{-Ar}_2$ 胺 2-3 的混合物用偶合剂例如 DCC、EDC、HATU、HBTU 处理。例如, 当 R_6 含有伯或仲胺时, 需要合适的保护基。然后, 用根据所使用的保护基的性质所确定的方法, 将得到的中间体 2-4 脱保护。在对酸敏感的胺保护基例如 Boc 的情况下, 可以在溶剂例如二氯甲烷中, 使用强酸 (例如 TFA) 实现脱保护, 得到 2-5。

[0535] 方案 3. 类似物的一般合成法

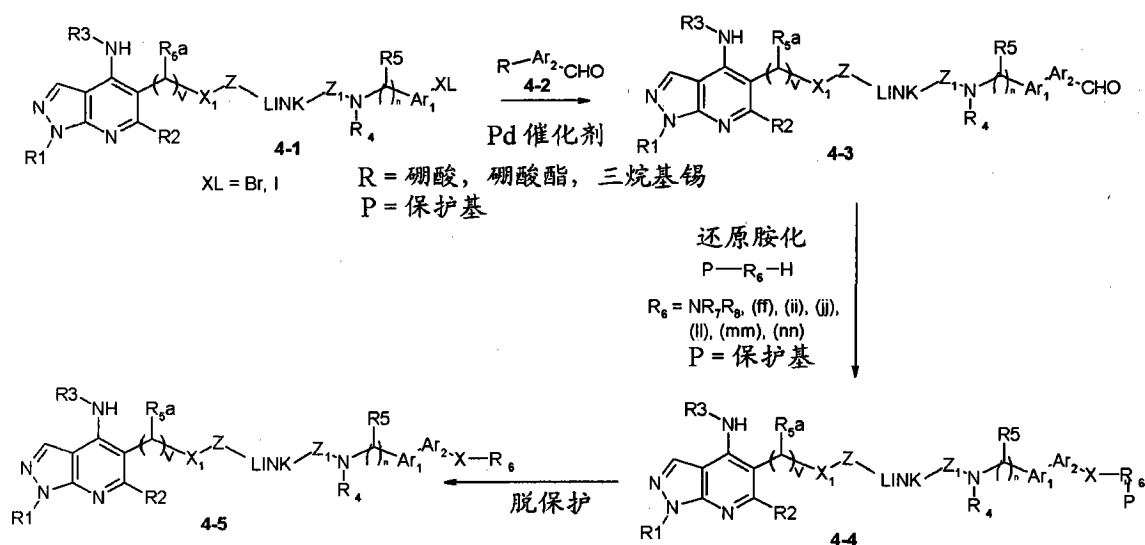
[0536]



[0537] 上面方案 3 描述了化合物 3-5 所示结构式的化合物的另外合成法 (其中, R_6 上的 P 表示保护的官能团)。使用根据保护基的性质所确定的方法, 将中间体 3-1 脱保护。例如, 当以甲酯或乙酯 ($Z_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ 或 $Z_1 = \text{CO}_2\text{Et}$) 的形式保护 3-1 时, 在有机溶剂例如甲醇、乙醇或二噁烷中, 用碱水溶液例如 NaOH、LiOH 水溶液处理 3-1。在加入或不加入 HOBT 的条件下, 在叔胺例如三乙基胺或二异丙基乙基胺的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中, 将得到的羧酸 ($Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$) 和 Ar_1 胺 3-2 (Ar_1 被溴或碘 ($\text{XL} = \text{Br}, \text{I}$) 取代) 用偶合剂例如 DCC、EDC、HATU、HBTU 处理, 得到中间体 3-3。在钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 的存在下, 3-3 与合适保护的硼酸或硼酸酯 3-4 ($R = \text{硼酸}, \text{硼酸酯}$) 进行 Suzuki 偶合, 得到中间体 3-5。或者, 在钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 的存在下, 3-3 与合适保护的三烷基锡 3-4 ($R = \text{三烷基锡}$) 进行 Stille 偶合, 得到中间体 3-5。然后, 用根据所使用的保护基的性质所确定的方法, 将得到的中间体 3-5 脱保护。在对酸敏感的胺保护基例如 Boc 的情况下, 可以在溶剂例如二氯甲烷中, 使用强酸 (例如 TFA) 实现脱保护, 得到 3-6。

[0538] 方案 4. 类似物的一般合成法

[0539]



[0540] 上面方案 4 描述了化合物 4-5 中所示通式的化合物的另外合成法 (其中, R_6 上的 P 表示保护的官能团)。在钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 的存在下, 中间体 4-1 与硼酸或硼酸酯醛 4-2 ($R = \text{硼酸}, \text{硼酸酯}$) 进行 Suzuki 偶合, 得到中间体 4-3。或者, 在钯

催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 的存在下, 4-2 与三烷基锡醛 ($\text{R} = \text{三烷基锡}$) 进行 Stille 偶合, 得到中间体 4-3。使用还原剂, 例如 NaBH_3CN (在甲醇中), 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (在二氯乙烷或 DMF 中), 得到的中间体 4-3 与合适保护的 $\text{R}_6\text{-H}$ 进行还原胺化, 得到中间体 4-4。然后, 用根据所使用的保护基的性质所确定的方法, 将中间体 4-4 脱保护。在对酸敏感的胺保护基例如 Boc 的情况下, 可以在溶剂例如二氯甲烷中, 使用强酸 (例如 TFA) 实现脱保护, 得到 4-5。

[0541] 实验部分

[0542] 现在参考下列实施例来描述本发明, 这些实施例只是说明性的, 不应该将其理解为对本发明范围的限制。

[0543] 一般方法

[0544] 所有的温度是以摄氏温度给出的, 所有的溶剂是可得到的最高纯度, 所有的反应在无水条件下、在氩气 (Ar) 或氮气 (N_2) 氛围 (在必要时) 中进行。

[0545] Analtech 硅胶 GF 和 E. Merck 硅胶 60F-254 薄层板用于薄层色谱。快速和重力色谱是在 E. Merck Kieselgel 60 (230-400 目) 硅胶上进行的。在本申请中, 用于纯化的 CombiFlash 系统购买于 Isco, Inc。CombiFlash 纯化是使用预先装填的硅胶柱、检测器 (具有 254nm UV 波长) 和各种溶剂或溶剂组合物进行的。制备性 HPLC 是使用 Gilson 制备系统 (具有可变波长的 UV 检测) 或 Agilent Mass Directed AutoPrep (MDAP) 系统 (具有质量和可变波长的 UV 检测) 进行的。各种反相柱 (例如, Luna 5u C18(2)100A, SunFire™ C18, XBridge™ C18) 用于纯化, 根据纯化所使用的条件选择柱载体。使用乙腈和水的梯度来洗脱化合物。中性条件使用乙腈和水梯度 (没有其它的调节剂), 酸性条件使用酸调节剂, 通常是 0.1% TFA (加入到乙腈和水中), 碱性条件使用碱性调节剂, 通常是 0.1% NH_4OH (加入到水中)。分析 hplc 是使用 Agilent 系统 (具有可变波长的 UV 检测) 进行的, 使用具有乙腈和水梯度 (含有 0.05 或 0.1% TFA 调节剂 (加入到每个溶剂中)) 的反相色谱。使用 PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 或 Waters 来测定 LC-MS。使用反相柱分析化合物, 例如, Thermo Aquasil/Aquasil C18, Acquity UPLC C18, Thermo Hypersil Gold, 使用乙腈和水梯度 (含有低百分比的酸调节剂, 例如 0.02% TFA 或 0.1% 甲酸) 洗脱。

[0546] 核磁共振波谱是在 400MHz 下记录的, 使用 Bruker AC 400 或 Bruker DPX400 波谱仪。 CDCl_3 是氘氯仿, $\text{DMSO}-d_6$ 是六氘代二甲基亚砜, CD_3OD 是四氘代甲醇。化学位移是从低场以百万分之几 (δ) 报道的, 内标是四甲基硅烷 (TMS), 或在 NMR 溶剂 (例如 $\text{CHCl}_3/\text{CDCl}_3$) 中对残余质子信号进行校正。NMR 数据的缩写如下: s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, m = 多重峰, dd = 双二重峰, dt = 双三重峰, app = 表观的, br = 宽峰。J 表示 NMR 偶合常数 (按赫兹计)。使用 Electrothermal 9100 装置 (Electrothermal Engineering Ltd.) 测定熔点。

[0547] 用微波辐射加热反应混合物是在 Smith Creator (购买于 Personal Chemistry, Forboro, MA, 现在属于 Biotage)、Emrys Optimizer (购买于 Personal Chemistry) 或 Explorer (购买于 CEM, Matthews, NC) 微波器 (microwave) 上进行的。

[0548] 含有聚合物 (基于官能团 (酸, 碱, 金属螯合剂, 等等)) 的筒或柱可以用作化合物处理的一部分。“胺”柱或筒用于中和或碱化酸性反应混合物或产物。这些包括 NH_2 氨基丙基 PE-ed SPE 筒 (得自于 Applied Separations) 和二乙基氨基 SPE 筒 (得自于 United

Chemical Technologies, Inc)。

[0549] 缩写列于下表中。所有的其它缩写如 ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986) 所述。

[0550] 缩写表

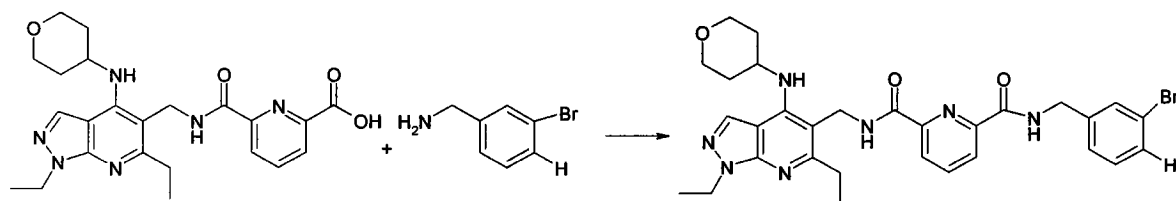
[0551]

DMAP: 4-(二甲基氨基)吡啶	SPE: 固相萃取
DCM: 二氯甲烷	m-CPBA: 3-氯过氧苯甲酸
DMF: <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	MDAP: 质量检测的自动制备色谱 (Mass directed auto preparation)
dppf: 1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁	NIS: <i>N</i> -碘代琥珀酰亚胺
DMSO: 二甲亚砜	HATU: <i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎓六氟磷酸盐
DIPEA: <i>N,N</i> -二异丙基乙胺	HBTU: <i>O</i> -苯并三唑-1-基- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎓六氟磷酸盐
DSC: 差示扫描量热法	HOBT: 1-羟基苯并三唑水合物
EtOAc: 乙酸乙酯	IPA: 异丙醇
EDC: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	THF: 四氢呋喃
TFA: 三氟乙酸酐	mol: 摩尔
M: 摩尔浓度	mmol: 毫摩尔
L: 升	satd: 饱和的
mL: 毫升	eq: 当量
g: 克	min: 分钟
mg: 毫克	mp: 熔点
h: 小时	rt: 室温
NMP: 1-甲基-2-吡咯烷酮	Aq 或 aq: 水溶液
TEA: 三乙胺	CDI: 羰基二咪唑
TSBCl: 叔丁基二甲基甲硅烷基氯	BPO: 过氧苯甲酰

[0552] 实施例 - 中间体化合物

[0553] 中间体 A *N*-[(3-溴苯基)甲基]-*N'*-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

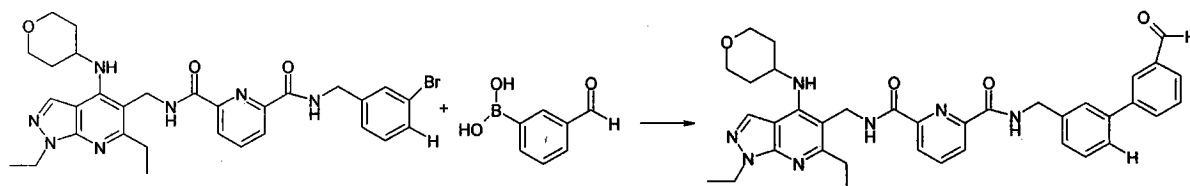
[0554]



[0555] 将 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羧基]-2-吡啶甲酸 (600mg, 1.326mmol)、1-(3-溴苯基)甲胺 (247mg, 1.326mmol)、HBTU(o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐) (603mg, 1.591mmol) 和 Et_3N (0.924mL, 6.63mmol) 在 DCM 中的混合物在室温下搅拌过周末。将该反应用饱和的 NaHCO_3 终止,并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,并然后在真空下浓缩,得到粗残余物。然后将其用快速色谱法纯化,使用 0 至 100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱(产物在用 100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱时出来)。合并产物级分,得到 N-[(3-溴苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (632mg, 49.9%)。LC-MS m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.89min(保留时间)。

[0556] 中间体 B N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

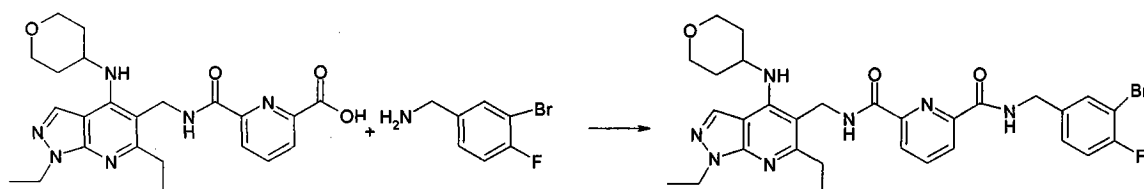
[0557]



[0558] 在 20mL Biotage 微波反应管中,将 N-[(3-溴苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (600mg, 0.967mmol)、(3-甲酰基苯基)硼酸 (188mg, 1.257mmol)、 Na_2CO_3 (307mg, 2.90mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (70.7mg, 0.097mmol) 的混合物掺入 (dilute) 1,4-二噁烷 (9mL) 和水 (3mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气,并然后将其在 Biotage 微波中(在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 30 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和饱和的 NaHCO_3 洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 15-80% CH_3CN 的水溶液(流速为 20mL/min) 洗脱。将产物级分在 EZ2 Genevac 下干燥,并然后合并,得到固体的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (278mg, 44.5%)。LC-MS m/z 646.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.91min(保留时间)。

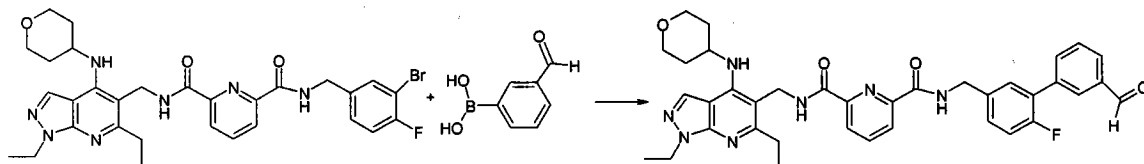
[0559] 中间体 C N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

[0560]



[0561] 将 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (900mg, 1.989mmol)、1-(3-溴-4-氟苯基)甲胺 (406mg, 1.989mmol)、HBTU (905mg, 2.387mmol) 和 Et_3N (1.386mL, 9.94mmol) 在 DCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。过夜后该反应没有完成。加入另外等量的每种试剂, 并将该反应搅拌过周末。将反应混合物用饱和的 NaHCO_3 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并然后在真空下浓缩, 得到粗的残余物。然后将其使用快速色谱法纯化, 用 0 至 100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱 (产物在用 100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱时出来)。然而, 该批产物不纯。将其使用 Gilson HPLC 纯化。产物从 HPLC 溶液中急速析出 (crush out)。将固体滤出, 得到固体的 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (120mg)。将母液使用 Gilson HPLC 纯化, 得到另一批的 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (160mg)。LC-MS m/z 638.4 ($\text{M}+\text{H}^+$), 0.89min (保留时间)。

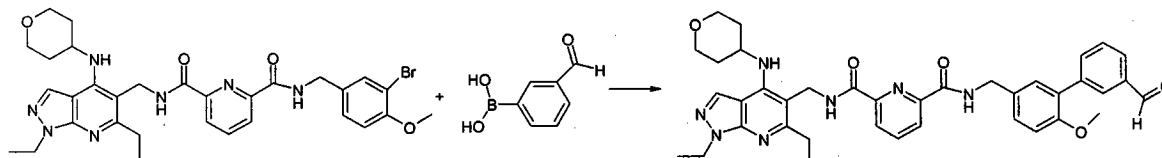
[0562] 中间体 D N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺
[0563]



[0564] 在 20mL Biotage 微波反应管中, 将 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (187mg, 0.293mmol)、(3-甲酰基苯基)硼酸 (43.9mg, 0.293mmol)、 Na_2CO_3 (93mg, 0.879mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21.43mg, 0.029mmol) 的混合物加入 1,4-二噁烷 (9mL) 和水 (3mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气, 并然后将其在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100°C 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物, 然后用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水和盐水洗涤。将有机层真空浓缩, 得到粗的残余物。然后将其用快速色谱法纯化, 用 0 至 100% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱 (产物在用 70% 乙酸乙酯的 DCM 溶液洗脱时出来)。合并产物级分, 并真空浓缩, 得到淡黄色油状的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺。LC-MS m/z 664.5 ($\text{M}+\text{H}^+$), 0.89min (保留时间)。

[0565] 中间体 E N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲酰基-6-(甲氧基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

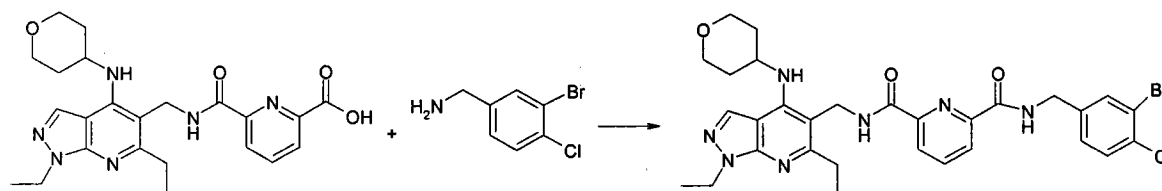
[0566]



[0567] 在 20mL Biotage 微波反应管中, 将 N-[[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (900mg, 1.383mmol)、(3-甲酰基苯基)硼酸 (207mg, 1.383mmol)、 Na_2CO_3 (440mg, 4.15mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (101mg, 0.138mmol) 的混合物掺入 1,4-二噁烷 (9mL) 和水 (3mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气, 并然后将其在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物, 然后用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤。将有机层真空浓缩, 得到粗的残余物。然后将其用快速色谱法纯化, 用 0 至 100% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱 (产物在用 85% 乙酸乙酯的 DCM 溶液洗脱时出来)。合并产物级分, 并真空浓缩, 得到淡黄色油状的 N-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-N'-[[3'-甲酰基-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (458mg, 49%)。LC-MS m/z 676.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.91min (保留时间)。

[0568] 中间体 F N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

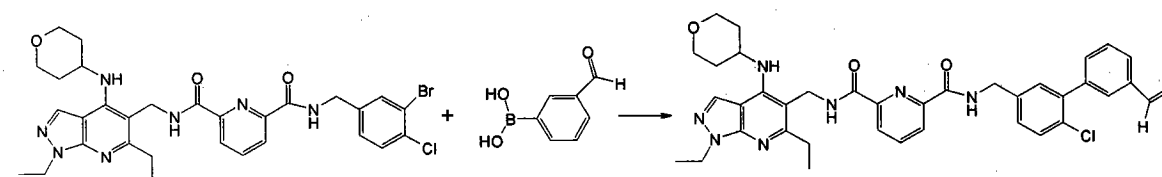
[0569]



[0570] 将 6-[[([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (1,000mg, 2.210mmol)、1-(3-溴-4-氯苯基)甲胺 (487mg, 2.210mmol)、HBTU (1,006mg, 2.65mmol) 和 Et_3N (1.540mL, 11.05mmol) 在 DCM 中的混合物在室温下搅拌过周末。将该反应用饱和的 NaHCO_3 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并然后在真空下浓缩, 得到粗的残余物。然后将其用快速色谱法纯化, 用 0 至 100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱 (在产物用 100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱时出来)。合并产物级分, 得到 N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (1,100mg, 41%)。LC-MS m/z 654.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.93min (保留时间)。

[0571] 中间体 G N-[(6-氯-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

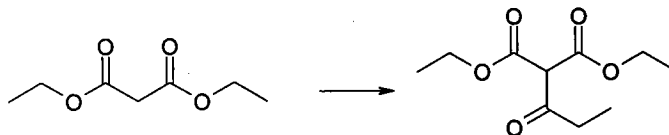
[0572]



[0573] 在 20mL Biotage 微波反应管中,将 N-[(3- 溴 -4- 氯苯基) 甲基]-N'-{ [1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 }-2,6- 吡啶二甲酰胺 (1, 100mg, 1. 679mmol)、(3- 甲酰基苯基) 硼酸 (252mg, 1. 679mmol)、 Na_2CO_3 (534mg, 5. 04mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (123mg, 0. 168mmol) 的混合物转入 1,4- 二噁烷 (9mL) 和水 (3mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气,并然后将其在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。然后将其用快速色谱法纯化,用 0 至 100% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱 (产物在用 85% 乙酸乙酯的 DCM 溶液洗脱时出来)。合并产物级分,并真空浓缩,得到淡黄色油状的产物。然而,其只有 50% 的纯度。然后将其通过 HPLC 纯化,合并产物级分,并浓缩,得到淡黄色油状的 N-[(6- 氯 -3'- 甲酰基 -3- 联苯基) 甲基]-N'-{ [1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 }-2,6- 吡啶二甲酰胺 (447mg, 39. 1%)。LC-MS m/z 680. 4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0. 93min (保留时间)。

[0574] 实施例 1 丙酰基丙二酸二乙酯

[0575]



[0576] 向氯化镁 (2. 96g, 31. 2mmol) 中加入无水乙腈 (5mL),并然后将混合物在冰中冷却,并用丙二酸二乙酯 (5g, 31. 2mmol) 处理。一旦混合物冷却下来,加入三乙胺 (8. 6mL, 62. 5mmol),并将生成的悬浮液搅拌 15min。滴加丙酰氯 (2. 71mL, 31. 2mmol),并将混合物于 0℃ 搅拌 1. 5h,并在环境温度下搅拌 5h。将混合物在冰浴中冷却,并用盐酸水溶液 (2M, 10mL) 处理,并将产物用乙醚萃取。将有机相用水、然后用盐水洗涤,干燥并蒸发,得到 6. 31g 的黄色油状物。将其溶于乙醚中,并用盐酸水溶液 (2M) 洗涤、然后用盐水洗涤,干燥并蒸发,得到 5. 93g 的标题化合物。

[0577] 实施例 2 (1- 氯亚丙基) 丙二酸二乙酯

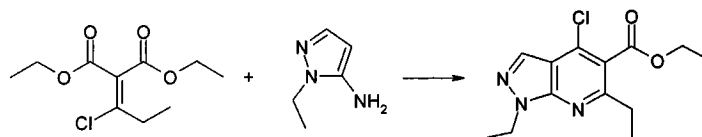
[0578]



[0579] 向丙酰基丙二酸二乙酯 (5. 93g, 27. 4mmol) 中加入三氯氧磷 (38mL) 和三丁胺 (6. 5mL, 27. 4mmol),并将混合物于 115℃ 加热 6h,然后在环境温度下搅拌 16h。将混合物蒸发至干,并将残余物小心地加入到盐酸水溶液 (1M, 80mL) 中,并用乙醚萃取两次。将合并的有机层用盐酸水溶液 (1M)、水、氢氧化钠水溶液 (1M) 洗涤,然后用盐水洗涤,干燥并蒸发至干,得到 6. 81g 的褐色油状物。将产物通过硅胶 (250mL) 快速色谱法纯化,用乙酸乙酯 / 环己烷 (1 : 10) 洗脱,得到 3. 21g 的标题化合物。LC-MS m/z 235, 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 3. 30min (保留时间)。

[0580] 实施例 3 4- 氯 -1,6- 二乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 甲酸乙酯

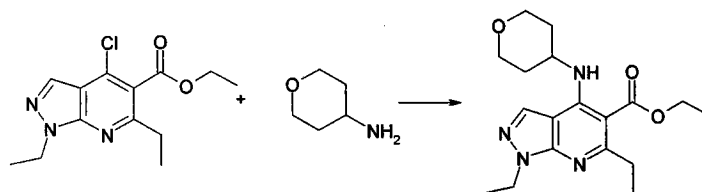
[0581]



[0582] 向 1-乙基-1H-吡唑-5-胺 (Aldrich, 1.52g, 13.7mmol) 中加入 (1-氯亚丙基) 丙二酸二乙基酯 (3.21g, 13.7mmol) 的甲苯 (40mL) 溶液, 而后加入三乙胺 (3.78mL, 27.3mmol), 然后回流加热 6 小时。将冷却的混合物蒸发至干, 并将得到的褐色残余物用三氯氧磷 (25mL, 0.274mol) 处理, 加热到 110℃, 保持 17.5 小时。将冷却的混合物蒸发至干, 并将残余物加入水中 (注意, 放热), 用乙酸乙酯萃取。用氢氧化钠水溶液 (2M) 处理水相, 达到 pH9, 并用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机物用碳酸氢钠水溶液、然后用盐水洗涤, 干燥并蒸发至干, 得到 3.6g 暗褐色油。用硅胶 (150mL) 快速色谱法纯化产物, 用乙酸乙酯/环己烷 (1 : 10 至 1 : 8) 洗脱, 得到 1.8g 标题化合物。LC-MSm/z 282 (M+H)⁺, 3.46min (保留时间)。

[0583] 实施例 4 1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酸乙酯

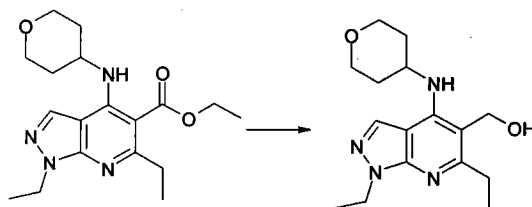
[0584]



[0585] 向 4-氯-1,6-二乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酸乙酯 (380g) 的 1-甲基吡咯烷 (3166mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (469.8mL) 和四氢-2H-吡喃-4-基胺 (163g), 并将混合物回流加热 16 小时。将冷却的混合物用水 (12 升) 处理, 用乙酸乙酯 (6x 1250mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干, 得到 520g 暗褐色油。将产物通过硅胶快速色谱法纯化, 使用乙酸乙酯/环己烷 (1 : 4-1 : 2) 作为洗脱液, 得到 336g 标题化合物。LC-MSm/z 347 (M+H)⁺, 3.02min (保留时间)。

[0586] 实施例 5 [1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基] 甲醇

[0587]

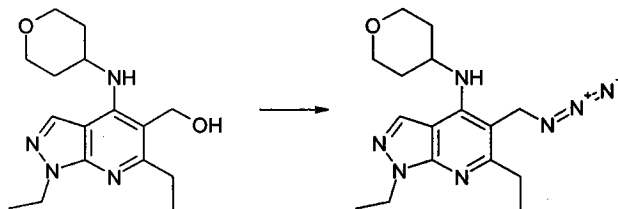


[0588] 向 1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酸乙酯 (60.43g, 174mmol) 的无水 THF (300mL) 溶液中加入无水甲醇 (28.3mL), 而后用 30 分钟加入硼氢化锂 (2M, 在 THF 中, 262mL, 523mmol)。将混合物回流加热。1 小时之后, 加入另外的甲醇 (14.1mL)。再过 30 分钟之后, 加入另外的甲醇 (14.1mL)。再过 30 分钟之后, 将混合物在冰浴中冷却, 用甲醇 (100mL) 处理, 而后 (小心地) 用水 (1,000mL) 处理。将混合物搅拌 1 小时, 而后用二氯甲烷 (合计 1,500mL) 萃取。将合并的有机物用水、然后用盐水

洗涤,干燥并蒸发至干,得到 49.84g 标题化合物。LC-MS m/z 305 ($M+H$)⁺, 1.79min (保留时间)。

[0589] 实施例 6 5-(叠氮基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

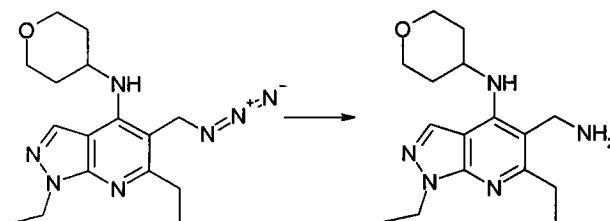
[0590]



[0591] 向 [1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基] 甲醇 (24.9g, 82mmol) 中加入亚硫酸氯 (90mL, 1.23mmol), 并在氮气氛围中将混合物加热至 80°C。2 小时之后, 冷却混合物, 蒸发, 并将残余物与甲苯共沸。然后将残余物溶于叠氮化钠 (7.98g, 123mmol) 的 DMSO (120mL) 溶液中。搅拌混合物 16 小时。按照相同的规模重复上述过程, 并将 2 个反应混合物合并进行后处理。将合并的 DMSO 混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。用乙酸乙酯充分地萃取水相, 并将合并的有机物用水、然后用盐水洗涤, 干燥并蒸发, 得到 58.9g 褐色固体。将产物用 1.5kg 硅胶快速色谱法纯化, 使用 3 : 1 至 2 : 1 环己烷 / 乙酸乙酯阶式梯度洗脱, 得到 39.94g 标题化合物。LC-MS m/z 330 ($M+H$)⁺, 2.21min (保留时间)。

[0592] 实施例 7 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

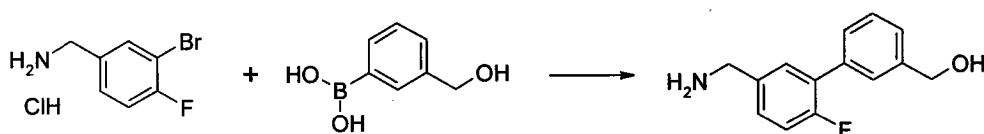
[0593]



[0594] 将钯 / 炭 (10%, 50% w/w 水, 8g) 用乙醇 (200mL) 处理, 而后用 5-(叠氮基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (39.94g, 121mmol) 的乙醇 (1, 200mL) 溶液处理。将混合物在氢气氛围中搅拌 16 小时。然后用过滤除去催化剂, 真空除去滤液中的溶剂, 得到 41.24g 黑油。将产物用 1kg 硅胶快速色谱法纯化, 使用 5-20% 甲醇的二氯甲烷溶液阶式梯度洗脱, 得到 32.66g 标题化合物。LC-MS m/z 304 ($M+H$)⁺, 1.71min (保留时间)。

[0595] 实施例 8 [5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基] 甲醇

[0596]

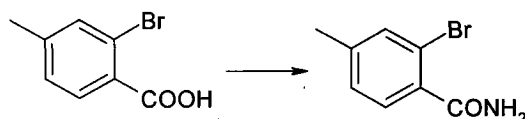


[0597] 向 [3-(羟基甲基)苯基] 硼酸 (2g, 13.2mmol) 的 1,4-二噁烷 (40mL) 溶液中加入 [(3-溴-4-氟苯基) 甲基] 胺盐酸盐 (3.18g, 13.2mmol)、碳酸钾 (9.1g, 66mmol) 和四

(三苯基膦)合钯(0) (456mg, 0.4mmol)。将混合物分到 4x 20mL 容量微波管形瓶中, 每个用水 (3mL) 处理。将每个混合物在 150℃ 加热 20 分钟。将总反应混合物的六分之一用水 (100mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2x 80mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (硫酸镁), 蒸发至干, 用硅胶快速色谱法纯化产物, 使用 0-50% 乙酸乙酯 / 环己烷、而后用二氯甲烷 / 氨水 / 甲醇 (8 : 1 : 1) 作为洗脱液。将含有产物的级分合并, 并蒸发至干, 得到 402mg 标题化合物。LC-MS m/z 463 (M+H)⁺, 0.65min (保留时间)。将剩余的六分之五的反应混合物以同样方法进行后处理, 用快速色谱法纯化, 使用乙酸乙酯 / 环己烷 (1 : 1)、而后用二氯甲烷 / 氨水 / 甲醇 (8 : 1 : 1) 作为洗脱液。得到 1.97g 标题化合物。LC-MS m/z 463 (M+H)⁺, 0.65min (保留时间)。

[0598] 实施例 9 2-溴-4-甲基苯甲酰胺

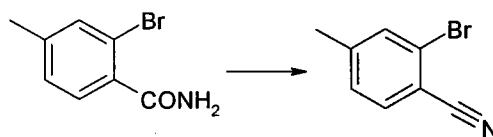
[0599]



[0600] 向 2-溴-4-甲基苯甲酸 (15.0g, 69.8mmol) 的甲苯 (60mL) 悬浮液中加入亚硫酸氯 (10.3mL) 和 DMF (0.10mL), 并在 50℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温后, 真空除去过量的亚硫酸氯。将残余物溶于甲苯 (50mL) 中, 并将混合物加入到氨水 (25%, 60mL) 中。用 Celite 硅藻土过滤白色沉淀, 并真空干燥, 得到 2-溴-4-甲基苯甲酰胺 (14.8g, 99%)。

[0601] 实施例 10 2-溴-4-甲基苄腈

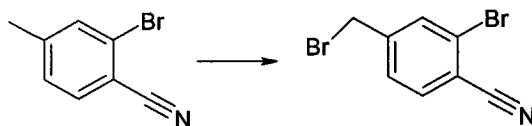
[0602]



[0603] 向 2-溴-4-甲基苯甲酰胺 (14.8g, 69.1mmol) 的 CHCl_3 悬浮液中加入五氧化二磷 (24.5g, 172.8mmol), 并将混合物保持回流 12 小时。使反应冷却至室温, 并在搅拌条件下放进冰水中。分离有机层, 用 CHCl_3 (150mL x 2) 萃取水层。将合并的有机相用盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 得到标题化合物, 2-溴-4-甲基苄腈 (13.3g, 98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H)。

[0604] 实施例 11 2-溴-4-(溴甲基)苄腈

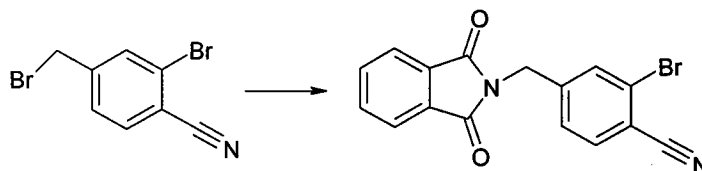
[0605]



[0606] 将 2-溴-4-甲基苄腈 (13.3g, 81.4mmol)、NBS (14.4g, 84.4mmol) 和 BPO (0.20g) 在 CCl_4 (150mL) 中的混合物回流加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤。然后用 CCl_4 (20mL x 2) 洗涤固体, 将合并的滤液依次用饱和碳酸氢钠 (50mL)、水 (2x 100mL) 和硫代硫酸钠 (50mL) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩, 得到标题化合物, 2-溴-4-(溴甲基)苄腈 (18.7g, 100%)。

[0607] 实施例 12 2-溴-4-[(1,3-二氧化代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苄腈

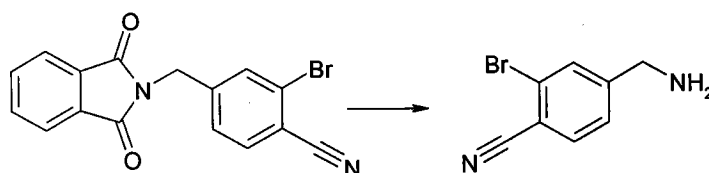
[0608]



[0609] 向 2-溴-4-(溴甲基)苄腈 (18.0g, 65.5mmol) 的 DMF (60mL) 溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾 (potassium phthalide) (18.2g, 98.2mmol), 然后回流搅拌混合物 4 小时。将反应冷却至室温。减压除去 DMF 之后, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 (200mL) 中, 并用水 (50mL x 2) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层。蒸发溶剂之后, 用甲苯和 EtOH 将残余物重结晶, 得到产物, 2-溴-4-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苄腈 (13.5g, 61%)。

[0610] 实施例 13 4-(氨基甲基)-2-溴苄腈

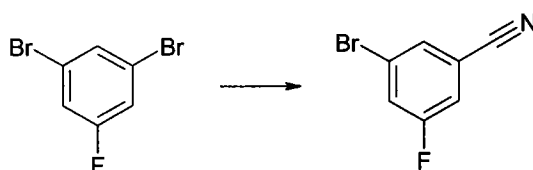
[0611]



[0612] 向 2-溴-4-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苄腈 (8.0g, 23.5mmol) 的 EtOH (150mL) 悬浮液中加入水合肼 (85%, 2.76g)。将混合物回流 3 小时。在室温下, 加入 2N HCl (60mL) (pH = 3), 过滤混合物, 并用水 (50mL x 4) 冲洗。将滤液蒸发至大约 150mL, 再次过滤。加入 NaHCO_3 调节至 pH = 9 之后, 用 CH_2Cl_2 (100mL x 3) 萃取滤液。用盐水洗涤合并的萃取液, 用无水硫酸钠干燥。除去溶剂之后, 加入 1N HCl 的 MeOH 溶液 (50mL), 蒸发溶剂, 得到白色固体的粗产物。用 MeOH-Et₂O 重结晶, 得到 4.3g 产物, 4-(氨基甲基)-2-溴苄腈 (产率: 75.8%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.21 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 8.0Hz, J = 1.2Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0Hz, 2H); ¹³C NMR (100MHz, D₂O): δ 42.3, 115.5, 118.0, 125.6, 128.4, 133.4, 135.5, 139.9; HPLC: 保留时间: 4.709 分钟; 纯度: 99.7%。

[0613] 实施例 14 3-溴-5-氟苄腈

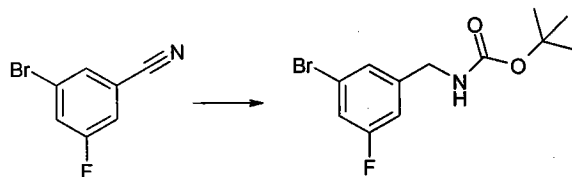
[0614]



[0615] 在氮气氛围中, 向配备磁性搅拌棒的 250mL 圆底烧瓶中装入 1,3-二溴-5-氟苯 (7.70g, 30.3mmol)、DMF (45mL)、吡啶 (4.9mL) 和氰化亚铜 (I) (2.72g, 30.3mmol)。将回流冷凝器连接到烧瓶上。将绿色浑浊的混合物回流搅拌 3 小时。一旦观察到更低 R_f 的杂质, 将反应冷却至室温。将该反应用 30mL 的乙醚终止, 在黑色溶液中形成沉淀。通过 Celite 硅藻土以重力过滤沉淀。用乙醚 (100mL/50g 溴化物) 冲洗滤液 3 次。将分离的溶液加入到分液漏斗中。用水和浓氢氧化铵的 2:1 混合物 (30mL) 洗涤有机层, 而后用饱和氯化铵溶液 (2x 30mL) 和饱和碳酸氢钠 (30mL) 洗涤。用乙醚 (3x 40mL) 萃取水层。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥。用快速柱色谱法纯化产物, 得到 3-溴-5-氟苄腈 (2.10g, 35%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H)。

[0616] 实施例 15 [(3-溴-5-氟苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

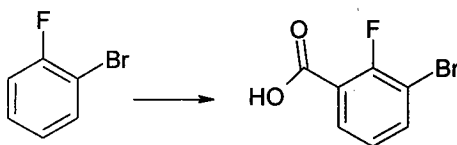
[0617]



[0618] 在 0 °C, 将 NaBH_4 (1.99g, 52.5mmol) 小心地加入到 NiCl_2 (1.36g, 10.5mmol)、 Boc_2O (4.58g, 21.0mmol) 和 3-溴-5-氟苄腈 (2.10g, 10.5mmol) 的无水乙醇 (30mL) 溶液中 (反应剧烈, 形成黑色沉淀)。一旦反应停止, 在室温下搅拌混合物 30 分钟。减压除去乙醇, 将沉淀溶于 EtOAc 中, 过滤, 重复地用 EtOAc 洗涤。将合并的有机相用饱和 NaHCO_3 洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂之后, 用快速柱色谱法纯化产物, 得到 [(3-溴-5-氟苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (2.20g, 69%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.87 (br, 1H), 6.93-7.29 (m, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 20.3, 43.6, 44.1, 79.7, 80.0, 113.0, 114.0, 117.7, 122.5, 126.0, 123.0, 141.7, 155.9, 161.5, 164.0。

[0619] 实施例 16 3-溴-2-氟苯甲酸

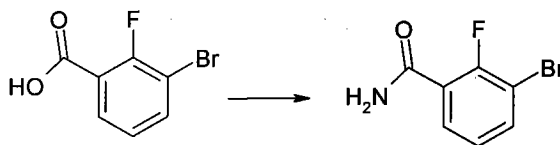
[0620]



[0621] 在 -10 °C, 向搅拌下的 2,2,6,6-四甲基哌啶 (31.1g, 0.22mol) 的 THF (200mL) 溶液中逐滴加入丁基锂 (0.22mol) 的己烷 (146.7mL) 溶液。将混合物在 -10 °C 搅拌 1.5 小时, 并在 -75 °C 将氟芳烃 (1-溴-2-氟苯) 的 THF (100mL) 溶液连续地加入到溶液中。在 -75 °C 搅拌混合物 2 小时, 而后倾倒在过量的 CO_2 气体上。然后将反应混合物加热至室温, 并搅拌过夜。蒸发溶剂之后, 将残余物溶于水 (150mL) 中, 用乙醚 (2x 50mL) 洗涤, 酸化 (至 pH 1), 滤出固体, 真空干燥, 得到 24.3g 白色固体的标题化合物 (产率 :55%)。

[0622] 实施例 17 3-溴-2-氟苯甲酰胺

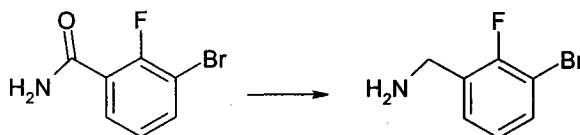
[0623]



[0624] 向搅拌下的 3-溴-2-氟苯甲酸 (24.3g, 111mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中加入 SOCl_2 (12.2mL, 166mmol)。回流搅拌混合物 6 小时, 直到溶液无色为止。真空除去 CH_2Cl_2 。然后将残余物溶于乙酸乙酯 (200mL) 中, 然后逐滴加入到 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (80mL) 中。用 H_2O (50mL x 2)、盐水洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 23.8g 白色固体的标题化合物 (98% 产率)。

[0625] 实施例 18 [(3-溴-2-氟苯基) 甲基] 胺

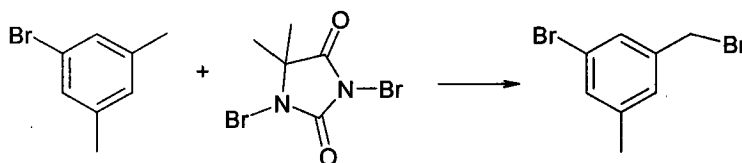
[0626]



[0627] 向 3-溴-2-氟苯甲酰胺 (3.0g, 13.76mmol) 的 THF (50mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.57mL, 20.6mmol), 并在 50℃ 搅拌混合物 2 小时 (用 TLC 检测)。通过加入 HCl (20mL, 3N) 来猝灭反应, 而后将得到的混合物搅拌 2 小时, 然后真空除去 THF。用 AcOEt (30mL) 萃取水层, 然后用 NaOH (1N) 调节至 pH = 9.0。然后用 AcOEt (50mL x 2) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 1.30g 无色油状的标题化合物 (产率: 46%)。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.30 (s, 2H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.73–7.77 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) δ 37.4, 108.9, 121.2, 126.2, 130.7, 135.1, 156.2, 158.6。

[0628] 实施例 19 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯

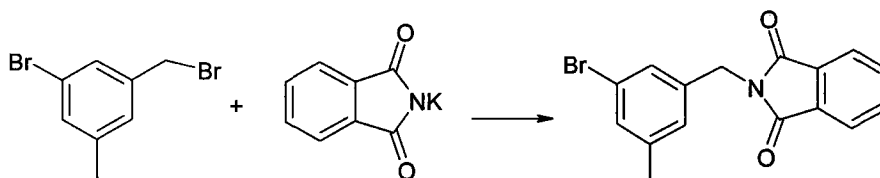
[0629]



[0630] 向 1-溴-3,5-二甲苯 (25.0g, 135.0mmol) 的 CCl_4 (150mL) 溶液中加入 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (14.5g, 54.0mmol) 和过氧化二苯甲酰 (BPO) (0.2g), 并将混合物回流 7 小时。将反应混合物冷却至室温之后, 使用 Celite 硅藻土滤出沉淀, 然后用戊烷 (50mL) 冲洗固体两次。将合并的滤液用水 (50mL)、而后用饱和碳酸氢钠 (50mL) 和硫代硫酸钠 (50mL x 2) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层。蒸发溶剂, 得到化合物 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯 (35.6g, 99%)。

[0631] 实施例 20 2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

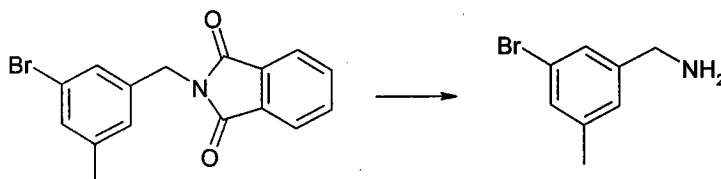
[0632]



[0633] 向 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯 (34.0g, 128.8mmol) 的 DMF (200mL) 溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾 (potassium phthalide) (28.9g, 154.6mmol), 并将混合物回流搅拌 2 小时。将反应冷却至室温。减压除去溶剂之后, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 (300mL) 中, 用水 (50mL x 3) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层。蒸发溶剂, 得到白色固体。用甲苯和 EtOH 将固体重结晶, 得到产物, 2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (28.5g, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.87–7.72 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[0634] 实施例 21 [(3-溴-5-甲基苯基)甲基]胺

[0635]

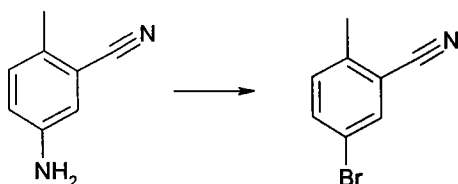


[0636] 向 2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (6.5g, 19.7mmol)

的 EtOH(120mL) 悬浮液中加入水合肼 (85%, 2.3g)。将混合物回流 3 小时。冷却至室温之后, 加入 2N HCl (60mL), 达到 pH = 3, 并将混合物过滤, 用水 (50mL x 4) 冲洗。将滤液蒸发至大约 150mL, 再次过滤。加入 2N NaOH (60mL) (pH = 9) 之后, 用 CH₂Cl₂ (50mL x 4) 萃取滤液。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 2.9g 残余物。加入 MeOH (20mL) 和浓 HCl (5mL), 蒸发, 得到粗产物白色固体。用 MeOH-Et₂O 重结晶, 得到产物 [(3-溴-5-甲基苯基) 甲基] 胺 (3.1g, 73%), 为无色细针状结晶。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (400MHz, D₂O) δ 141.9, 134.6, 132.7, 128.7, 128.5, 122.2, 42.6, 20.4。

[0637] 实施例 22 5-溴-2-甲基苄腈

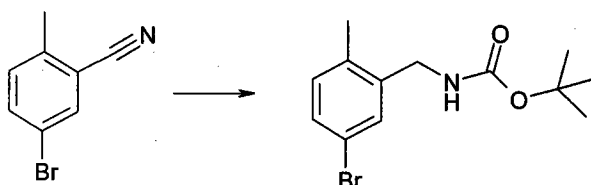
[0638]



[0639] 将水 (13.5mL)、HBr (74%, 14.4mL) 和溶于水 (24mL) 中的 5-氨基-2-甲基苄腈 (2.0g, 15.1mmol) 加入到烧瓶中, 并加热到 50°C, 保持 20 分钟。然后将混合物冷却至 0 ~ 5°C, 并加入 NaNO₂ (1.2g, 17.4mmol) 水溶液。将反应混合物在 0 ~ 5°C 搅拌 10 分钟, 然后加热至 40°C。将 CuBr (6.5g, 45.1mmol) 水溶液 (36mL) 和 HBr (7.2mL) 加入到混合物中, 回流 2 小时。用 AcOEt 萃取混合物, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥。用快速色谱法 (PE : EA = 50 : 1) 纯化粗产物, 获得 2.3g 白色固体的 5-溴-2-甲基苄腈 (产率: 77%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。

[0640] 实施例 23 [(5-溴-2-甲基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

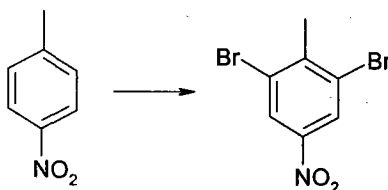
[0641]



[0642] 在 0°C, 在 0.5 小时之内, 将 NaBH₄ (2.4g, 64.3mmol) 小心地加入到 NiCl₂ (2.8g, 21.6mmol)、Boc₂O (9.6g, 44.0mmol) 和 5-溴-2-甲基苄腈 (4.2g, 21.4mmol) 的 EtOH (150mL) 溶液中, 然后搅拌 40 分钟。反应停止之后, 在室温下搅拌混合物 0.5 小时。然后除去溶剂, 将残余物溶于 AcOEt 和饱和的 NaHCO₃ 溶液中, 然后过滤, 用 AcOEt 洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。用快速色谱法 (PE : EA = 30 : 1) 纯化粗产物, 获得 2.7g 白色固体的产物 [(5-溴-2-甲基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率: 42%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J = 16.8Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 155.9, 139.1, 132.2, 130.6, 127.7, 126.3, 119.9, 42.4, 20.6, 18.7; HPLC: 保留时间: 4.671min; 纯度: 97.2%。

[0643] 实施例 24 1,3-二溴-2-甲基-5-硝基苯

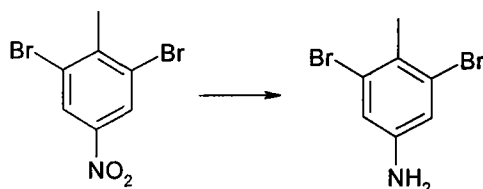
[0644]



[0645] 向 1-甲基-4-硝基苯 (30.0g, 218.8mmol) 的 CHCl₃ 溶液 (120mL) 中加入铁粉 (3.6g, 64.5mmol), 同时进行机械搅拌。然后慢慢地加入溴 (124.8g, 40mL, 780.9mmol), 同时将温度提高至 40℃。加入溴之后, 将混合物回流加热 48 小时。冷却后, 用饱和 Na₂SO₃ 溶液、饱和 Na₂CO₃ 溶液、盐水洗涤溶液, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 用 MeOH 将残余物重结晶, 得到 26.5g 黄色晶体的标题化合物。用硅胶 (silica column) 柱色谱纯化获得另外 12.3g 标题化合物。总产率: 60%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.67 (s, 3H), 8.38 (s, 2H)。

[0646] 实施例 25 (3,5-二溴-4-甲基苯基) 胺

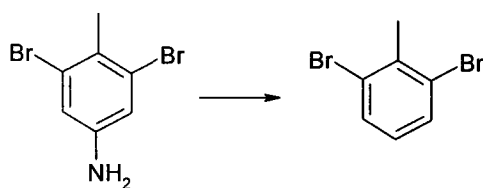
[0647]



[0648] 将 1,3-二溴-2-甲基-5-硝基苯 (11.3g, 38.3mmol) 溶于 THF/EtOH (100mL/100mL) 中, 然后加入 SnCl₂ · 2H₂O (43.2g, 191.6mmol)。在室温下搅拌混合物 3 小时。除去溶剂之后, 加入 NaOH 溶液 (25g/200mL), 并搅拌混合物 1.5 小时。用 EtOAc (200mL x 2) 萃取溶液, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。除去 EtOAc 之后, 加入 CH₂Cl₂, 然后加入浓 HCl (7mL), 形成盐酸盐, 将其过滤收集。该固体不用进一步纯化就在随后的反应中使用。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 2.43 (s, 3H), 3.61 (br, 2H), 6.86 (s, 2H)。

[0649] 实施例 26 1,3-二溴-2-甲基苯

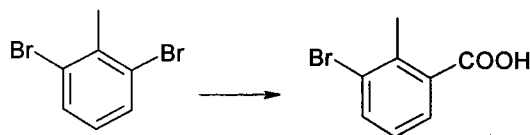
[0650]



[0651] 将溶于水 (80mL) 和浓 HCl (7.5mL) 的 (3,5-二溴-4-甲基苯基) 胺溶液搅拌 20 分钟, 然后将混合物冷却至 0 ~ 5℃, 并加入 NaNO₂ 溶液 (3.4g/40mL 水)。将反应混合物在 0 ~ 5℃ 搅拌 2 小时, 然后将得到的悬浮液加入到次磷酸溶液 (50%, 27.9g) 中, 并将混合物冷却至 0℃。在室温下搅拌混合物过夜。然后用 CH₂Cl₂ (100mL x 2) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥。进行硅胶柱色谱纯化 (用石油醚洗脱) 之后, 获得 3.57g 无色液体的产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.57 (s, 3H), 6.89 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0Hz, 2H)。

[0652] 实施例 27 3-溴-2-甲基苯甲酸

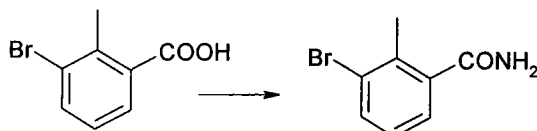
[0653]



[0654] 在 -80°C ，向 1,3-二溴-2-甲苯 (6.57g) 的无水 THF (100mL) 溶液中逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ 溶液 (1.5M, 在戊烷中, 17mL)。然后在 $-76 \sim -78^{\circ}\text{C}$ 之间搅拌反应混合物 2 小时。然后将混合物冷却至 -80°C 以下, 加入干冰, 而后将混合物自然地加热至室温。除去溶剂, 加入 5% NaOH 溶液 (40mL), 并用 CH_2Cl_2 (10mL x 2) 洗涤水溶液。然后用浓 HCl 将水层酸化至 $\text{pH} = 1$, 用 EtOAc (100mL x 2) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机萃取液。除去溶剂之后, 用硅胶柱色谱法纯化残余物 (用石油醚: EtOAc = 8 : 1 至 1 : 1 洗脱), 获得 3.58g 产物。产率: 63.4%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.73 (s, 3H), 7.15 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)。

[0655] 实施例 28 3-溴-2-甲基苯甲酰胺

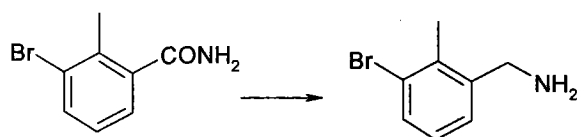
[0656]



[0657] 将 3-溴-2-甲基苯甲酸 (3.7g) 悬浮在无水甲苯 (50mL) 中, 加入亚硫酰氯 (3.8mL), 然后将混合物加热至回流, 保持 2 小时。冷却至室温后, 减压除去溶剂。将残余物溶于无水 THF (10mL) 和甲苯 (10mL) 中, 加入到浓氨水 (20mL) 中, 搅拌 1 小时。过滤混合物, 将获得的白色固体用石油醚洗涤, 真空干燥, 得到 1.2g 产物。将混合物浓缩至一半体积, 然后用 EtOAc 萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 得到的白色固体与 20mL 石油醚: 2mL 乙酸乙酯一起搅拌, 过滤, 获得另外的 1.5g 产物。该产物不用进一步纯化就用于下一步。产率: 84%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.52 (s, 3H), 5.75 (br, 1H), 5.94 (br, 1H), 7.08 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.4\text{Hz}$, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.2\text{Hz}$, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H)。

[0658] 实施例 29 [(3-溴-2-甲基苯基) 甲基] 胺

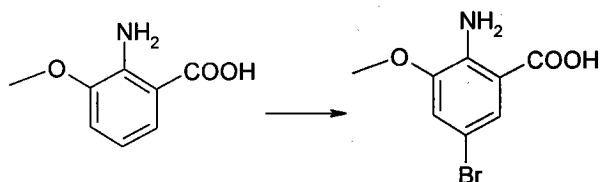
[0659]



[0660] 在氮气氛围中, 将 3-溴-2-甲基苯甲酰胺 (1.4g) 溶于无水 THF (15mL) 中, 然后慢慢地加入 $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ (94%, 1.34mL)。在室温下搅拌 1 小时之后, 将混合物加热至 50°C 过夜。当 3-溴-2-甲基苯甲酰胺消失时, 逐滴加入甲醇, 直到没有更多的气泡形成为止。10 分钟以后, 逐滴加入 10% HCl, 搅拌混合物 1 小时, 然后除去溶剂。用 $i\text{PrOH}$ 将白色残余物重结晶, 获得 1.1g 产物。产率: 35%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.42 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.20 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J_1 = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.49 (br, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 18.8, 19.0, 46.1, 125.2, 127.4, 127.5, 129.0, 129.1, 132.1, 132.5, 134.7, 135.9, 136.1, 136.5; HPLC: 保留时间: 4.696 分钟; 纯度: 96.0%。

[0661] 实施例 30 2-氨基-5-溴-3-(甲氧基) 苯甲酸

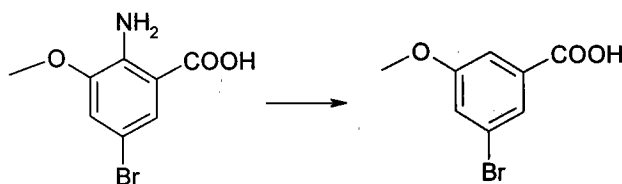
[0662]



[0663] 在 -5°C ，向2-氨基-3-(甲氧基)苯甲酸(15.0g, 89.7mmol)的MeOH(100mL)溶液中加入NBS(16.8g, 94.2mmol)。在 0°C 保持搅拌反应过夜，然后在搅拌条件下放进冰水中。使用 Celite 硅藻土滤出形成的沉淀，真空干燥，得到2-氨基-5-溴-3-(甲氧基)苯甲酸(22.0g, 99%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.65(s, 1H), 6.93(s, 1H), 3.87(s, 3H)。

[0664] 实施例 31 3-溴-5-(甲氧基)苯甲酸

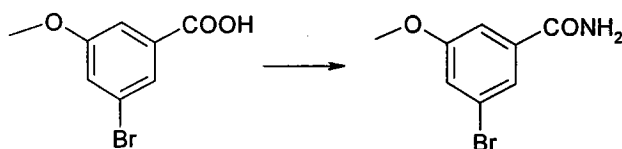
[0665]



[0666] 在 0°C ，向2-氨基-5-溴-3-(甲氧基)苯甲酸(16.40g, 66.65mmol)的水(80mL)溶液中加入浓HCl(30mL)和THF(5mL)。搅拌反应混合物30分钟，然后将 NaNO_2 (14.00g, 202.91mmol)小心地加入到该溶液中。搅拌此溶液2小时，然后将 H_3PO_2 (22.00g, 333.35mmol)小心地加入到溶液中。在室温下持续搅拌溶液过夜(用TLC检测)，然后过滤，并用水(50mL x 2)冲洗。将得到的固体干燥，得到3-溴-5-(甲氧基)苯甲酸(9.60g, 62%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.46(t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.31(q, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.21(t, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 1H)。

[0667] 实施例 32 3-溴-5-(甲氧基)苯甲酰胺

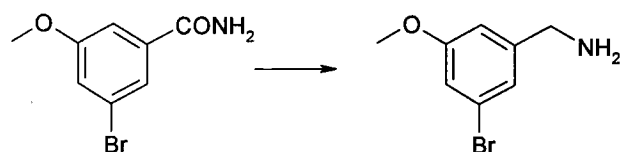
[0668]



[0669] 向3-溴-5-(甲氧基)苯甲酸(9.6g, 41.6mmol)的甲苯(60mL)悬浮液中加入亚硫酸氯(9.89g, 83.1mmol)和DMF(0.10mL)，并在 50°C 搅拌混合物4小时。将混合物冷却至室温，然后真空除去过量的亚硫酸氯。将残余物溶于甲苯(50mL)中，并将混合物加入到氨水(25%, 50mL)中。使用 Celite 硅藻土滤出形成的沉淀，干燥，得到3-溴-5-(甲氧基)苯甲酰胺(8.70g, 90%)。

[0670] 实施例 33 {[3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基}胺

[0671]

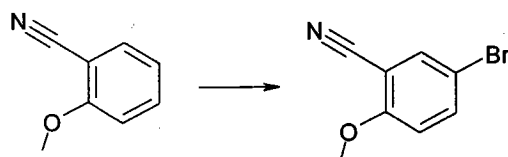


[0672] 在 0°C ，向3-溴-5-(甲氧基)苯甲酰胺(4.00g, 17.4mmol)的THF(60mL)溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.64g, 34.8mmol)。加入结束之后，将混合物保持回流过夜(而后进行TLC)。然后将其冷却至室温，并将EtOH小心地加入到反应混合物中。当不再有气泡出现时，用1N

HCl 将混合物酸化至 $\text{pH} = 2$ 。然后在 50°C 搅拌混合物过夜, 过滤反应混合物, 用水 ($20\text{mL} \times 2$) 冲洗固体。用 EtOAc ($50\text{mL} \times 3$) 洗涤合并的滤液。加入 2N NaOH 之后 ($\text{pH} = 10$), 用 EtOAc ($100\text{mL} \times 3$) 萃取水层。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 2.7g (72%) 产物。加入 MeOH (10mL) 和浓 HCl (10mL), 蒸发, 得到粗产物白色固体。用 MeOH-Et₂O 重结晶, 得到无色细针状结晶的产物 (3.10g , 71%) {[(3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基}胺。¹H NMR (400MHz , D_2O) δ 7.12–7.09 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz , D_2O) δ 160.2, 135.8, 124.2, 123.0, 117.8, 114.0, 55.8, 42.5; HPLC: 保留时间: 5.452 分钟。

[0673] 实施例 34 5-溴-2-(甲氧基)苄腈

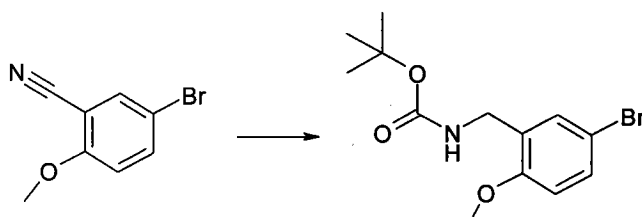
[0674]



[0675] 将 Br_2 (13.7g , 86.0mmol) 的 CHCl_3 (20mL) 溶液加入到 2-(甲氧基)苄腈 (10.9g , 81.9mmol) 的 CHCl_3 (50mL) 溶液中。将混合物回流 29 小时。将反应冷却至室温, 用饱和亚硫酸氢钠 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层。蒸发溶剂, 得到 5-溴-2-(甲氧基)苄腈 (12.4g , 71%)。

[0676] 实施例 35 {[(5-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

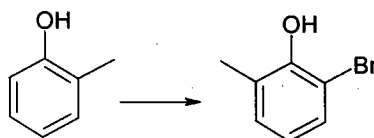
[0677]



[0678] 在 0°C , 将 NaBH_4 (2.9g , 75.5mmol) 分几部分小心地加入到 NiCl_2 (2.6g , 19.8mmol)、 Boc_2O (8.2g , 37.7mmol) 和 5-溴-2-(甲氧基)苄腈 (4.0g , 18.9mmol) 的无水 EtOH (70mL) 溶液中。一旦反应停止, 在室温下搅拌混合物 3 小时。减压除去乙醇, 并将残余物溶于 EtOAc 和饱和的 NaHCO_3 溶液中, 然后过滤, 用 EtOAc 重复地洗涤水层。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相。用快速柱色谱法纯化粗产物, 得到标题产物 (1.5g , 产率: 25%)。¹H NMR (400MHz , CDCl_3) δ 7.36–7.33 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.27 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (400MHz , CDCl_3) δ 156.5, 155.8, 131.7, 131.1, 129.3, 111.8, 79.5, 55.5, 39.9, 26.4. HPLC: 保留时间。

[0679] 实施例 36 2-溴-6-甲基苯酚

[0680]



[0681] 用 7 小时向邻甲基苯酚 (20.0g , 0.19mol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.63mL , 18.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (500mL) 溶液中逐滴加入 NBS (32.9g , 0.19mol) 的 CH_2Cl_2 (500mL) 溶液, 并在室温下搅

拌混合物过夜。用浓硫酸和水 (400mL) 将反应混合物酸化至 $\text{pH} = 1$ 。分离有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。获得 34.6g 粗产物 (产率: 97%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.71 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)。

[0682] 实施例 37 1-溴-3-甲基-2-(甲氧基)苯

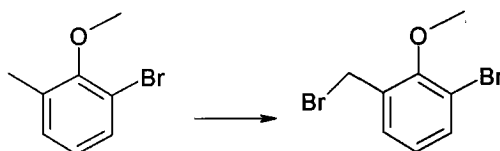
[0683]



[0684] 向 2-溴-6-甲基苯酚 (34.6g, 0.18mol) 的 THF (300mL) 溶液中分几部分加入 NaH (9.6g, 0.24mol, 60%)。搅拌混合物 1 小时之后, 逐滴加入 Me_2SO_4 (28.0g, 0.22mol)。然后搅拌混合物过夜。加入水 (50mL), 减压除去溶剂。然后将残余物溶于 Et_2O (250mL) 中, 用 NaOH (5%, 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 获得 35.3g 粗产物 (产率: 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.88 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H)。

[0685] 实施例 38 1-溴-3-(溴甲基)-2-(甲氧基)苯

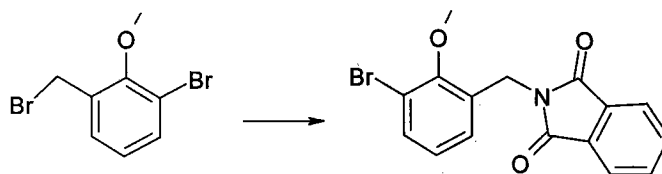
[0686]



[0687] 将 1-溴-3-甲基-2-(甲氧基)苯 (30.3g, 0.15mol)、NBS (28.2g, 0.16mol) 和 BPO (1.83g, 7.55mmol) 悬浮在 300mL CCl_4 中, 并将混合物加热至 80°C 过夜。冷却至室温后, 过滤溶液, 用 CCl_4 (30mL x 2) 洗涤固体。用 NaHSO_3 (水溶液, 250mL x 2)、 Na_2CO_3 (水溶液, 100mL x 2)、盐水 (100mL) 洗涤滤液, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 获得 41.4g 粗产物 (产率: 97.9%)。

[0688] 实施例 39 2-{[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

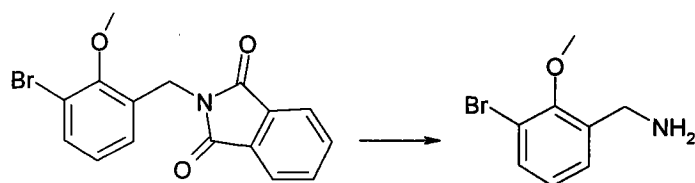
[0689]



[0690] 将 PhtK (28.8g, 0.16mol) 加入到 1-溴-3-(溴甲基)-2-(甲氧基)苯 (41.4g, 0.15mol) 的 DMF (350mL) 溶液中。将混合物加热至 90°C 过夜。然后减压除去溶剂。将残余物溶于 CHCl_3 (300mL) 中, 过滤。用 H_2O (100mL x 2) 和盐水 (100mL) 洗涤滤液, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 用 EtOH (200mL) 将残余物重结晶, 得到 26.7g 白色固体的产物。(产率: 52.1%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.98 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.93 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.87 (m, 4H)。

[0691] 实施例 40 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺

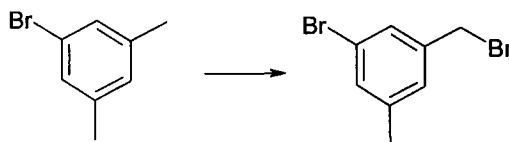
[0692]



[0693] 将水合肼 (7.8g, 154mmol) 加入到 2-([3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (26.7g, 77.2mmol) 的 EtOH (300mL) 悬浮液中, 并将反应混合物加热至 90℃, 保持 4 小时。冷却至室温后, 过滤混合物, 用 EtOAc (300mL x 2) 洗涤固体。将滤液蒸发至大约 50mL, 再次过滤。除去溶剂之后, 将残余物溶于 20mL MeOH 中, 然后加入 1N HCl, 获得白色固体。然后用 MeOH-Et₂O 将白色固体重结晶, 获得 9.0g 产物 (产率: 46.3%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.79 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.02 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, D₂O) δ 37.7, 60.2, 115.6, 125.3, 126.6, 128.8, 133.8, 153.7; MS: m/z 254.1 (M⁺); HPLC: 保留时间: 7.618 分钟; 纯度: 98.8%。

[0694] 实施例 41 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯

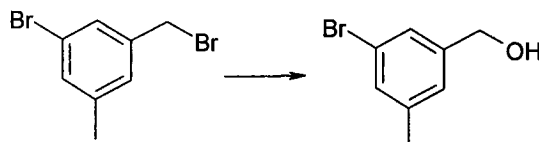
[0695]



[0696] 将 1-溴-3,5-二甲苯 (25.0g, 135mmol)、NBS (24.0g, 135mmol) 和 BPO (1.30g) 在 CCl₄ (250mL) 中的混合物回流 6 小时。冷却至室温后, 过滤混合物, 用饱和碳酸氢钠 (100mL)、水 (2x 50mL) 和盐水 (2x 50mL) 依次洗涤滤液。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到 40.0g 粗产物 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯。

[0697] 实施例 42 (3-溴-5-甲基苯基) 甲醇

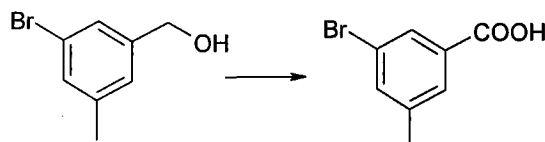
[0698]



[0699] 将 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯 (40.0g, 151mmol)、1,4-二噁烷 (150mL)、水 (150mL) 和碳酸钙 (37.9g, 379mmol) 的混合物回流加热 16 小时。过滤混合物, 真空浓缩滤液, 然后用 CH₂Cl₂ (150mL) 稀释。用 HCl (2N, 50mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到 25.0g 粗产物 (3-溴-5-甲基苯基) 甲醇。

[0700] 实施例 43 3-溴-5-甲基苯甲酸

[0701]

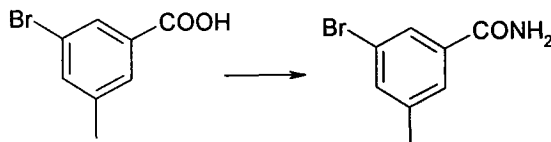


[0702] 将 KMnO₄ (39.3g, 249mmol) 水溶液 (600mL) 慢慢地加入到 (3-溴-5-甲基苯基) 甲醇 (25.0g, 124mmol) 的丙酮 (500mL) 溶液中。将混合物保持回流 60 分钟。冷却至室温后, 用 HCl (2N, 100mL) 酸化混合物。形成褐色沉淀, 并通过加入饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 将其溶解; 然后真空蒸发丙酮。加入氨 (150mL)。用 Celite 硅藻土过滤混合物, 用浓 HCl

酸化滤液。用二乙醚 (3 x 150mL) 萃取产物。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到 16.0g 酸, 3-溴-5-甲基苯甲酸, 为白色晶体 (产率: 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)。

[0703] 实施例 44 3-溴-5-甲基苯甲酰胺

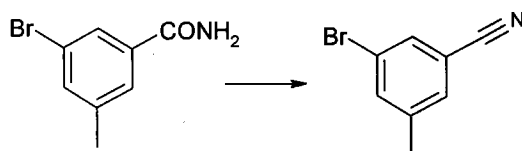
[0704]



[0705] 将 CDI (42.2g, 260.4mmol) 小心地加入到 3-溴-5-甲基苯甲酸 (16.0g, 74.4mmol) 的 EA (300mL) 溶液中, 然后将混合物保持回流 3 小时。冷却至室温后, 使 NH_3 (气体) 通过混合物 1 小时。将其过滤, 用 HCl (10%, 100mL) 和水 (100mL) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩, 获得 15.0g 3-溴-5-甲基苯甲酰胺, 为白色晶体 (产率: 94%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.72 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)。

[0706] 实施例 45 3-溴-5-甲基苄腈

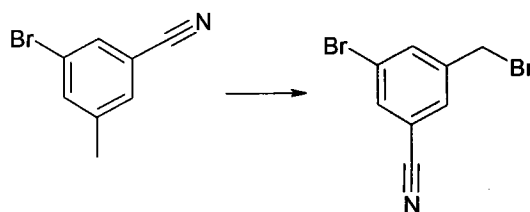
[0707]



[0708] 将五氧化二磷 (29.8g, 210.2mmol) 加入到 3-溴-5-甲基苯甲酰胺 (15.0g, 70.1mmol) 的 CHCl_3 悬浮液中, 并将混合物保持回流 2 天 (用 TLC 检测)。使反应冷却至室温, 并在搅拌条件下放进冰水中。分离有机层, 用二氯甲烷 (150mL x 2) 萃取水层。用盐水洗涤合并的萃取液, 用 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱法纯化产物 3-溴-5-甲基苄腈 (7.20g, 52%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)。

[0709] 实施例 46 3-溴-5-(溴甲基)苄腈

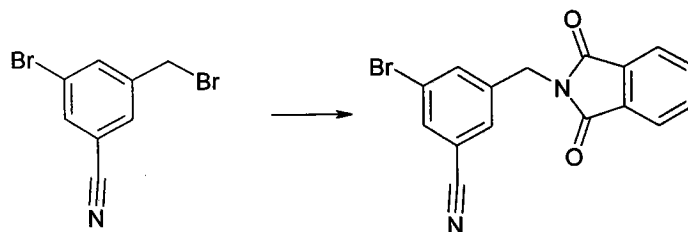
[0710]



[0711] 将 3-溴-5-甲基苄腈 (9.80g, 45.0mmol)、NBS (8.90g, 45.0mmol) 和 BPO (0.40g) 在 CCl_4 (250mL) 中的混合物回流加热 10 小时。将反应混合物冷却至室温后, 过滤, 用饱和碳酸氢钠 (100mL)、水 (2x 50mL) 和盐水 (2x 50mL) 依次洗涤有机相。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 真空浓缩, 得到 12.5g 粗产物 3-溴-5-(溴甲基)苄腈。

[0712] 实施例 47 3-溴-5-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苄腈

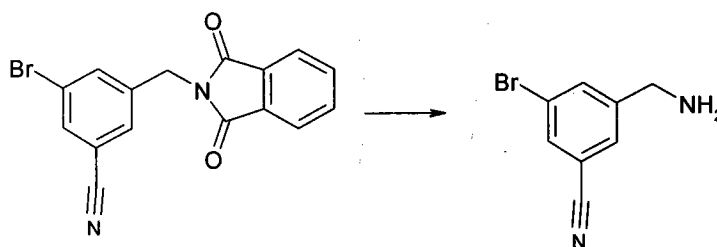
[0713]



[0714] 将 3-溴-5-(溴甲基)苄腈 (12.5g, 45.5mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾 (potassium phthalate) (7.16g, 38.6mmol) 的 DMF (100mL) 悬浮液回流搅拌 4 小时。冷却至室温后, 减压除去溶剂, 并将残余物溶于 CHCl_3 (200mL) 中。用水 (50mL x 2) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 获得 15.2g 粗产物。用快速柱色谱法纯化产物 3-溴-5-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苄腈 (3.50g, 23%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.87 (m, 2H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 4.83 (s, 2H)。

[0715] 实施例 48 3-(氨基甲基)-5-溴苄腈

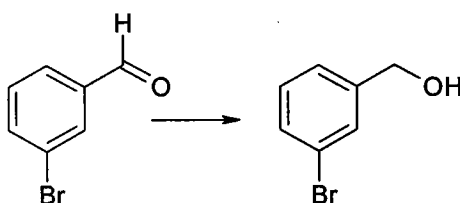
[0716]



[0717] 将水合肼 (85%, 1.31g) 加入到 3-溴-5-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苄腈 (3.50g, 10.3mmol) 的 EtOH (60mL) 悬浮液中。将混合物回流 3 小时。然后, 在室温下, 加入 2N HCl (20mL) ($\text{pH} = 3$), 并过滤混合物, 用水 (20mL x 2) 冲洗固体。将滤液蒸发至大约 50mL, 再次过滤。加入 NaHCO_3 之后 ($\text{pH} = 9$), 用 CH_2Cl_2 (50mL x 3) 萃取滤液。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。用 MeOH-Et₂O 将其重结晶, 得到无色细针状的产物 (1.40g, 55%)。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.92 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 4.11 (s, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, D_2O) : δ 137.1, 135.9, 135.8, 131.7, 123.0, 117.7, 113.8, 42.0; MS : m/z 209.0 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$); HPLC : 保留时间 : 9.313 分钟; 纯度 : 98.4%。

[0718] 实施例 49 (3-溴苯基) 甲醇

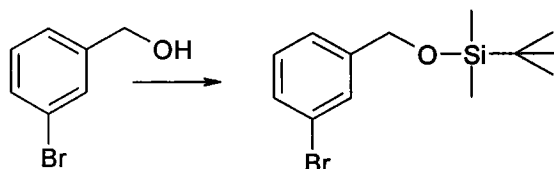
[0719]



[0720] 在 25°C, 将硼氢化钠 (7.1g, 186.1mmol) 分几部分加入到 3-溴苯甲醛 (114.8g, 620.4mmol) 的 EtOH (650mL) 溶液中。然后在室温下搅拌混合物 1 小时。用水 (200mL) 终止反应。除去 EtOH 之后, 将残余物溶于 AcOEt (500mL) 中, 过滤。用水 (150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤滤液, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 获得 115.8g 标题化合物 (产率 : 99.8%)。

[0721] 实施例 50 {[(3-溴苯基)甲基]氧基}(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷

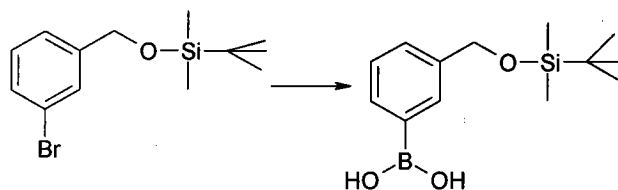
[0722]



[0723] 将 TBSCl (18.7g, 124.3mmol)、Et₃N (14.08g, 139.2mmol) 和 DMAP (194.3mg, 8.9mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (120mL) 中, 并将溶液冷却至 0-5℃。将 (3-溴苯基) 甲醇 (18.5g, 99.4mmol) 逐滴加入到溶液中。加入 (3-溴苯基) 甲醇之后, 将混合物温热至室温, 搅拌 2 小时。将 5% HCl 加入到反应混合物中, 调节 pH = 4-5。然后分离有机相, 并用 CH₂Cl₂ (50mL x 2) 萃取水层。将合并的有机相用水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 获得 28.5g 的 {[(3-溴苯基) 甲基] 氧基} (1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷 (产率: 95.1%)。

[0724] 实施例 51 [3-({[(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 甲基) 苯基] 硼酸

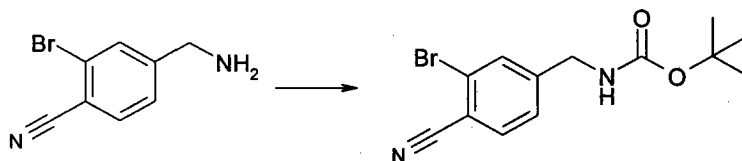
[0725]



[0726] 将 {[(3-溴苯基) 甲基] 氧基} (二甲基) 甲硅烷-2,2-二甲基丙烷 (1 : 1) (100.0g, 331.9mmol) 的 THF (500mL) 溶液冷却至 -78℃, 然后逐滴加入 n-BuLi (132.7mL, 331.9mmol)。将混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时。然后一次加入 B(OBu)₃ (107.5mL, 398.2mmol)。将反应混合物加热至室温, 并搅拌过夜。冷却至 0℃ 后, 加入 5% H₃PO₄ 至 pH = 4-5, 并搅拌混合物 0.5 小时, 然后过滤。除去 THF 之后, 用 Et₂O (200mL x 2) 萃取残余物, 用 Na₂SO₄ 干燥有机层。除去溶剂之后, 将残余物加入到水中, 将沉淀的白色固体真空干燥, 得到 65.7g [3-({[(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 甲基) 苯基] 硼酸 (产率: 74.5%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.14 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 4.88 (s, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 8.14 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H)。

[0727] 实施例 52 [(3-溴-4-氰基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

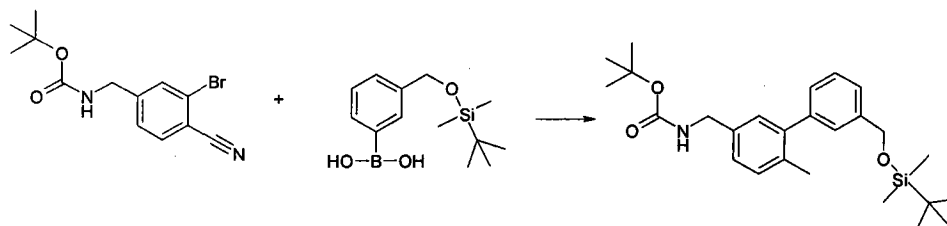
[0728]



[0729] 将 Boc₂O (2.1g, 9.8mmol) 的 CH₂Cl₂ (10mL) 溶液逐滴加入到 4-(氨基甲基)-2-溴苄腈 (2.2g, 8.9mmol) 和 Na₂CO₃ (2.4g, 21.4mmol) 的 CH₂Cl₂ (50mL) 悬浮液中。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤后, 用 CH₂Cl₂ (20mL x 2) 洗涤固体, 然后用水 (20mL x 2)、盐水 (20mL x 2) 洗涤滤液, 用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 获得 2.6g [(3-溴-4-氰基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率: 94%)。

[0730] 实施例 53 [{3'-({[(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 甲基)-6-甲基-3-联苯基} 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

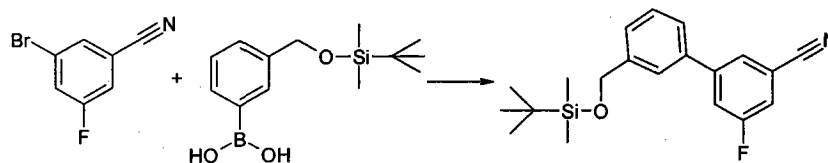
[0731]



[0732] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56.3mg, 0.25mmol)、 PPh_3 (263.0mg, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (1.7g, 12.5mmol) 和 [(3-溴-4-氰基苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (2.6g, 8.4mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷 (30mL) 中。将混合物加热至 80°C 保持 15 分钟之后,加入 [3-(羟基甲基)苯基]硼酸-(1,1-二甲基乙基)(三甲基)甲硅烷 (2.7g, 10.0mmol)。然后将反应混合物在 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后,减压除去溶剂。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (50mL) 中,用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后,在 Al_2O_3 柱色谱上纯化粗产物,用 CH_2Cl_2 洗脱,得到标题产物 (2.6g, 产率:60%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 4.41-4.42 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.71 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.3, 18.4, 25.9, 28.3, 44.2, 64.7, 80.0, 109.9, 118.6, 126.1, 126.2, 126.4, 127.3, 128.6, 134.0, 137.9, 142.0, 144.5, 145.8, 155.8; HPLC: 保留时间: 9.500 分钟;纯度:95.2% (HPLC)。

[0733] 实施例 54 3'-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)-5-氟-3-联苯甲腈

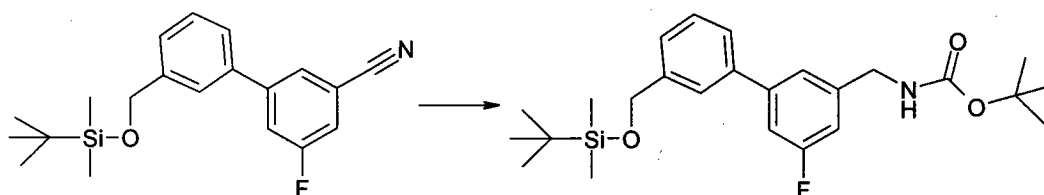
[0734]



[0735] 将 3-溴-5-氟苯腈 (5.00g, 25.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.15g)、 PPh_3 (0.60g) 和 K_2CO_3 (5.18g, 37.5mmol) 溶于二噁烷 (60mL) 中。将混合物在 70°C 加热 30 分钟,然后加入 [3-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)苯基]硼酸 (7.99g, 30.0mmol)。回流搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂,然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层。用快速柱色谱法纯化产物 3'-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)-5-氟-3-联苯甲腈 (5.10g, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.32 (m, 5H), 4.81 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

[0736] 实施例 55 {3'-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)-5-氟-3-联苯基}甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0737]

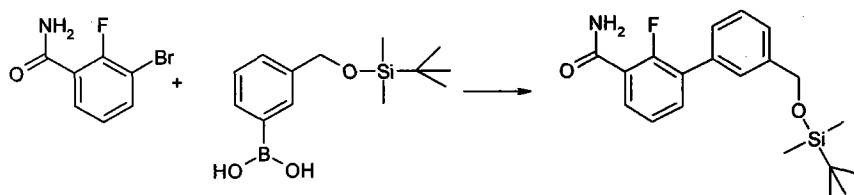


[0738] 在 0°C , 将 NaBH_4 (3.57g, 94.3mmol) 小心地加入到 NiCl_2 (1.83g, 14.1mmol)、

Boc₂O (6.03g, 27.6mmol) 和 3' - ([(1,1-二甲基乙基) - (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) -5- 氟 -3- 联苯甲腈 (4.60g, 13.5mmol) 的无水乙醇 (70mL) 溶液中 (反应剧烈, 形成黑色沉淀)。一旦反应停止, 在室温下搅拌混合物 30 分钟。减压除去乙醇, 将沉淀溶于 EtOAc 和 NaHCO₃ 中, 过滤, 重复地用 EtOAc 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相。用快速柱色谱法纯化产物, 得到 [3' - ([(1,1-二甲基乙基) - (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) -5- 氟 -3- 联苯基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.90g, 32%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.16 (m, 6H), 6.97 (d, J = 5.2Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ 156.0, 143.9, 142.3, 139.8, 129.0, 125.8, 124.9, 121.8, 113.1, 79.9, 65.0, 44.4, 28.5, 26.1, 18.6, -5.1; HPLC: 保留时间: 4.709 分钟; 纯度: 97.9% (HPLC)。

[0739] 实施例 56 3' - ([(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) -2- 氟 -3- 联苯甲酰胺

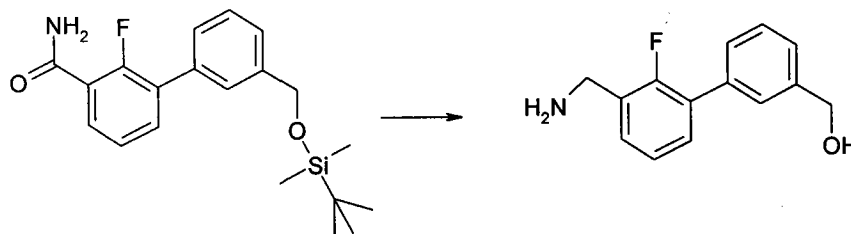
[0740]



[0741] 将 Pd(OAc)₂ (123.6mg, 0.55mmol)、PPh₃ (557.5mg, 2.2mmol)、K₂CO₃ (3.8g, 27.5mmol) 和 3-溴-2-氟苯甲酰胺 (4.0g, 18.4mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷 (30mL) 中。将混合物加热至 80℃ 保持 15 分钟之后, 加入 [3'-([(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) 苯基] 硼酸 (5.9g, 22.0mmol)。然后将反应混合物在 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 减压除去溶剂。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (50mL) 中, 然后用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 在 Al₂O₃ 柱色谱上纯化粗产物, 用 CH₂Cl₂/CH₃OH (300 : 1) 洗脱。获得 3' - ([(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) -2- 氟 -3- 联苯甲酰胺 (4.1g, 产率: 63%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.12 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 4.81 (s, 2H), 7.25-8.12 (m, 7H)。

[0742] 实施例 57 [3' - (氨基甲基) -2' - 氟 -3- 联苯基] 甲醇

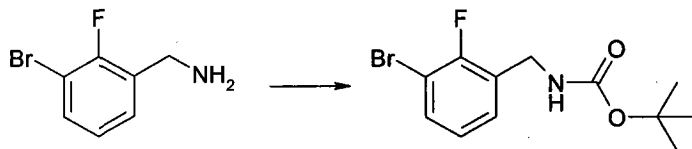
[0743]



[0744] 向冷却至 0℃ 的 3' - ([(1,1-二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷基] 氧基) 甲基) -2- 氟 -3- 联苯甲酰胺 (3.8g, 10.6mmol) 的 THF (40mL) 溶液中逐滴加入 BH₃Me₂S (14.0mL, 21.2mmol)。然后在 50℃ 搅拌反应过夜。通过加入 HCl (10mL, 3N) 来猝灭反应混合物, 将得到的混合物搅拌 2 小时, 然后真空除去 THF。用 AcOEt (30mL) 萃取水层, 然后用加入 Na₂CO₃ 将 pH 值调节至大约 9.0。用 AcOEt (50mLx2) 萃取水层, 用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 在 Al₂O₃ 柱色谱上纯化粗产物, 用 CH₂Cl₂/EA (10 : 1) 洗脱。获得 [3' - (氨基甲

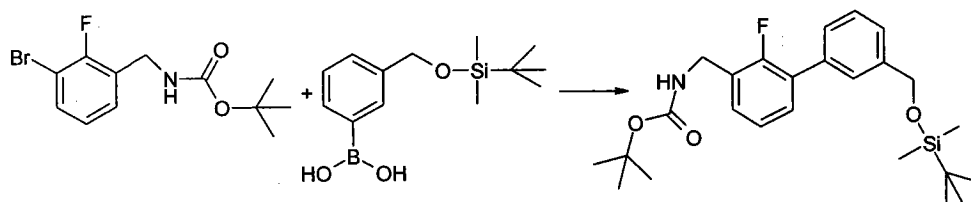
基)-2'-氟-3-联苯基] 甲醇 (0.83g, 产率:33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 3.80(s, 2H), 4.56(s, 2H), 7.23-7.51(m, 7H); ¹³C NMR(400MHz, DMSO) δ 62.8, 124.3, 125.8, 126.9, 127.2, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 131.6, 131.8, 135.6, 142.9, 155.6, 158.1; HPLC: 保留时间:4.053 分钟; 纯度:98.6% (HPLC)。

[0745] 实施例 58 [(3-溴-2-氟苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯
[0746]



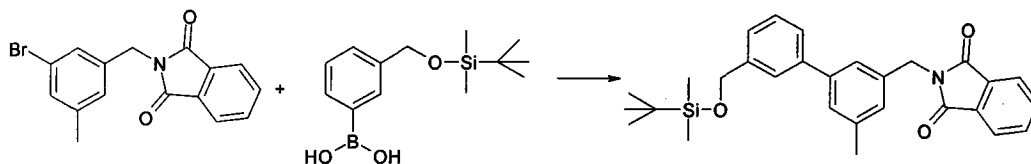
[0747] 向 [(3-溴-2-氟苯基) 甲基] 胺 (5.0g, 20.3mmol) 和 Na₂CO₃ (5.5g, 51.9mmol) 的 CH₂Cl₂ (100mL) 悬浮液中逐滴加入 Boc₂O (4.5g, 20.6mmol) 的 CH₂Cl₂ (10mL) 溶液。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤后, 用 CH₂Cl₂ (50mL x 2) 洗涤固体, 然后用水 (70mL x 2)、盐水 (70mL x 2) 洗涤滤液, 用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 获得 5.6g [(3-溴-2-氟苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率:94%)。

[0748] 实施例 59 {[3' -([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基] 氧基) 甲基]-2-氟-3-联苯基] 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯
[0749]



[0750] 将 Pd(OAc)₂ (88.9mg, 0.39mmol)、PPh₃ (415.0mg, 1.6mmol)、K₂CO₃ (2.7g, 19.8mmol) 和 [(3-溴-2-氟苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (4.0g, 13.2mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷 (50mL) 中。将混合物加热至 80℃ 保持 15 分钟之后, 加入 [3-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基] 氧基) 甲基] 苯基] 硼酸 (4.2g, 15.8mmol)。然后将反应混合物在 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 减压除去溶剂。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (80mL) 中, 然后用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后, 在 Al₂O₃ 柱色谱上纯化粗产物, 用 PE/EA (20 : 1) 洗脱。获得 {[3' -([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基] 氧基) 甲基]-2-氟-3-联苯基] 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.98g, 产率: 34%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.12(s, 6H), 0.95(s, 9H), 4.42-4.43(m, 2H), 4.80(s, 2H), 4.96(s, 1H), 7.17-7.48(m, 7H); ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ -5.3, 18.4, 25.9, 28.3, 38.9, 64.8, 124.2, 125.4, 126.7, 127.6, 128.3, 128.7, 129.7, 129.2, 129.7, 135.4, 141.6, 155.8; HPLC: 保留时间:4.630 分钟; 纯度:99.4% (HPLC)。

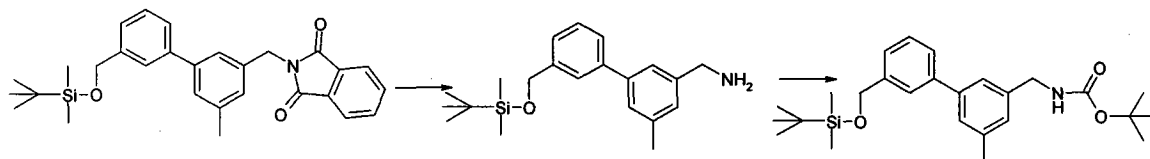
[0751] 实施例 60 2-([3' -([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基] 氧基) 甲基]-5-甲基-3-联苯基] 甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮
[0752]



[0753] 在氮气氛围中, 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (102.0mg, 0.45mmol, 0.03eq)、 PPh_3 (476.4mg, 1.82mmol, 0.12eq)、 K_2CO_3 (3.14g, 22.7mmol, 1.50eq) 和 2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (5.00g, 13.1mmol, 1.00eq) 悬浮在无水 1,4-二噁烷 (30mL) 中。将混合物加热至 60°C 保持 10 分钟之后, 加入 [3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)苯基]硼酸 (4.84g, 18.2mmol, 1.20eq)。然后将反应混合物在 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 减压除去溶剂。然后加入水 (25mL), 用 CH_2Cl_2 (70mL, 50mL) 萃取两次。用盐水 (20mL x 2) 洗涤有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 在硅胶柱色谱上纯化粗产物, 用 PE/EA (20 : 1 至 10 : 1) 洗脱, 得到 4.2g 无色液体的产物 2-{{[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-5-甲基-3-联苯基]甲基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (产率: 59%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.31-7.49 (m, 6H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H)。

[0754] 实施例 61 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-5-甲基-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

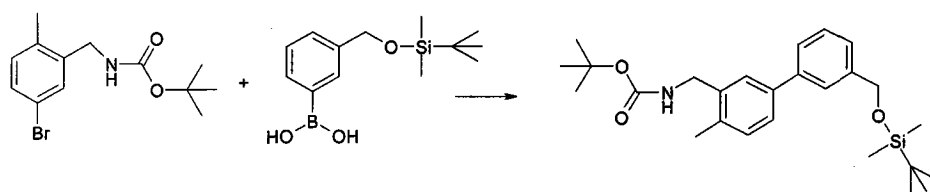
[0755]



[0756] 将 2-{{[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-5-甲基-3-联苯基]甲基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (4.15g, 8.8mmol, 1.0eq) 溶于乙醇 (84mL) 中。然后加入水合肼 (85%, 1.1g, 2.0eq)。将混合物加热至回流, 保持 5.5 小时。将其过滤, 除去 2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮, 并浓缩滤液。然后将残余物溶于 THF (50mL) 中, 过滤。除去溶剂之后, 获得 2.5g 无色油。将油溶于 CH_2Cl_2 (50mL) 和 THF (5mL) 中, 而后加入无水 Na_2CO_3 (1.4g, 13.2mmol)。搅拌 15 分钟之后, 逐滴加入 Boc_2O (2.1g, 9.6mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液 (20mL)。搅拌混合物 30 分钟, 过滤, 然后除去溶剂。用色谱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30 : 1) 在碱式氧化铝上纯化残余物, 得到 1.7g 上述的产物 (产率是 43.2%, 总共用两步)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.84 (br, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.29-7.52 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.2, 18.4, 21.4, 25.9, 28.4, 64.9, 79.4, 123.4, 124.8, 125.0, 125.7, 127.0, 127.2, 128.6, 138.7, 139.2, 140.9, 141.6, 141.9, 155.9; HPLC: 保留时间: 5.296 分钟; 纯度: 99.1% (HPLC)。

[0757] 实施例 62 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-4-甲基-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

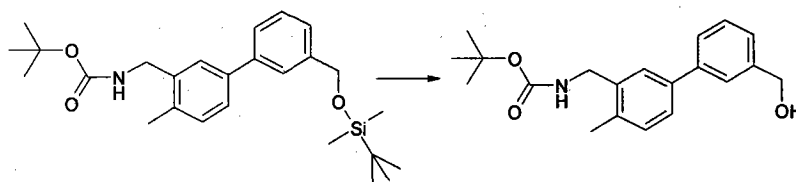
[0758]



[0759] 将 [(5-溴-2-甲基苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (2.7g, 9.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (81mg, 0.36mmol)、二环己基 [2'-(甲氧基)-1,1'-联萘-2-基]膦 (phosphane) (216mg, 0.45mmol) 和 K_3PO_4 (2.5g, 11.7mmol) 溶于二噁烷 (50mL) 中。将混合物在 80℃ 加热 30 分钟, 然后加入 [3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)苯基]硼酸 (3.1g, 11.7mmol)。回流搅拌反应混合物两天。减压除去溶剂, 然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释。用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 获得 3.6g 粗产物 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-4-甲基-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率: 90%)。

[0760] 实施例 63 { [3'- (羟基甲基)-4-甲基-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

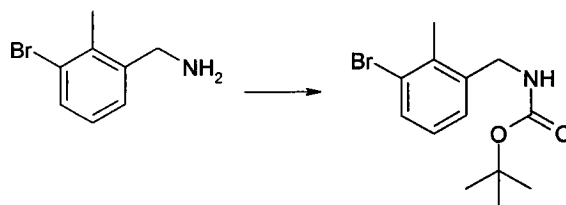
[0761]



[0762] 向 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-4-甲基-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (3.60g, 8.2mmol) 的 THF (30mL) 溶液中加入 nBu_4NF (2.34g, 9.0mmol) 的 THF (20mL) 溶液。在室温下搅拌混合物过夜。减压除去溶剂, 用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释残余物, 然后用水 (50mL x 2)、盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱 (PE : EA = 4 : 1) 纯化产物 { [3'- (羟基甲基)-4-甲基-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.5g) (产率: 53%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.37 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.76 (m, 3H), 7.23-7.58 (m, 7H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 18.6, 28.4, 42.9, 65.3, 79.5, 125.6, 125.7, 126.2, 126.8, 129.0, 130.9, 135.5, 138.9, 141.2, 141.4, 155.8; HPLC: 保留时间: 14.965 分钟; 纯度: 95.4%; MS m/z 327 (M^+)。

[0763] 实施例 64 [(3-溴-2-甲基苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0764]

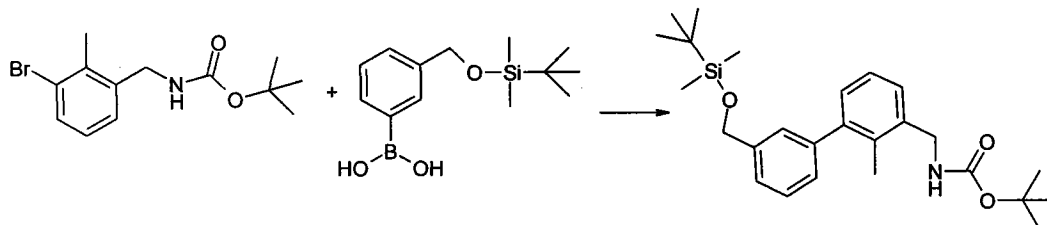


[0765] 将 [(3-溴-2-甲基苯基)甲基]胺 (4.0g, 17.0mmol) 悬浮在 CH_2Cl_2 (50mL) 中, 然后加入碳酸钠 (4.8g, 45.3mmol)。搅拌 15 分钟之后, 加入 Boc_2O (4.0g, 18.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (20mL) 溶液, 然后搅拌混合物过夜。除去溶剂之后, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 (40mL) 中。用水 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤溶液, 用无水 Na_2SO_4 干燥。进行硅胶柱色谱 (用石油醚: EtOAc

= 20 : 1 至 5 : 1 洗脱) 纯化之后, 获得 1.3g 产物 [(3-溴-2-甲基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率: 35%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 4.34 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.71 (br, 1H), 7.02 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8Hz, J = 0.6Hz, 1H)。

[0766] 实施例 65 { [3' - ({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基} 甲基)-2-甲基-3-联苯基] 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

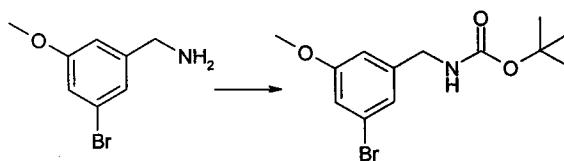
[0767]



[0768] 在氮气氛围中, 将 Pd(OAc)₂ (25.8mg, 0.115mmol)、PPh₃ (120.6mg, 0.46mmol)、K₂CO₃ (794.0mg, 5.75mmol) 和 [(3-溴-2-甲基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.15g, 3.85mmol) 悬浮在无水 1,4-二噁烷 (20mL) 中。将混合物加热至 60℃ 保持 30 分钟之后, 加入 [3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基} 甲基) 苯基] 硼酸 (2.04g, 4.62mmol)。然后在 100℃ 搅拌混合物过夜。冷却至室温后, 减压除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc (20mL) 中, 然后用水 (7mL)、盐水 (7mL) 洗涤溶液, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。进行硅胶柱色谱纯化 (用 PE : EA = 30 : 1 洗脱) 之后, 获得 1.1g 产物, 为无色液体 (产率: 65%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 4.38 (d, J = 5.2Hz, 2H), 4.76 (br, 1H), 4.78 (s, 2H), 7.14-7.39 (m, 7H)..¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.2, 16.1, 18.4, 25.9, 28.4, 43.4, 64.9, 79.4, 124.6, 125.6, 127.0, 127.9, 129.3, 133.7, 136.9, 141.2, 141.9, 143.0, 155.7; HPLC: 保留时间: 4.987 分钟; 纯度: 98.9% (HPLC)。

[0769] 实施例 66 { [3-溴-5-(甲氧基) 苯基] 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

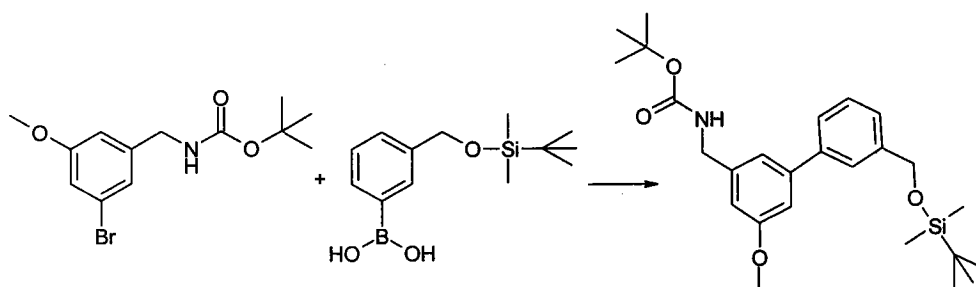
[0770]



[0771] 向 { [3-溴-5-(甲氧基) 苯基] 甲基} 胺 (1.3g, 6.0mmol) 的 CH₂Cl₂ (15mL) 溶液中加入 NaOH (264.7mg, 6.6mmol) 的 H₂O (6mL) 溶液, 而后逐滴加入 Boc₂O (1.44g, 6.6mmol) 的 CH₂Cl₂ (20mL) 溶液。搅拌反应混合物过夜。用 CH₂Cl₂ (10mL) 萃取水层, 然后用盐水 (10mL x 2) 洗涤合并的有机萃取液, 用 Na₂SO₄ 干燥。用快速柱色谱 (PE : EA = 10 : 1) 纯化产物 { [3-溴-5-(甲氧基) 苯基] 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.4g) (产率: 74%)。

[0772] 实施例 67 { [3' - ({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基} 甲基)-5-(甲氧基)-3-联苯基] 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

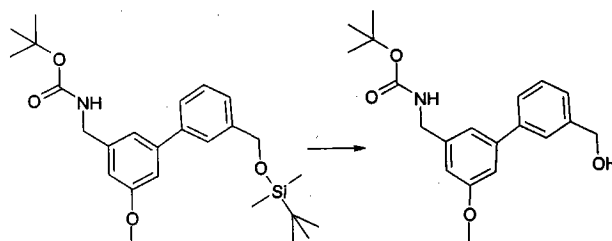
[0773]



[0774] 将 {[3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.4g, 4.43mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (70.0mg, 0.14mmol)、二环己基 [2'-(甲氧基)-1,1'-联萘-2-基]膦 (84.0mg, 0.175mmol) 和 K_3PO_4 (1.2g, 5.31mmol) 溶于二噁烷 (30mL) 中。将混合物在 80℃ 加热 30 分钟, 然后加入 [3'-((1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基)苯基]硼酸 (1.5g, 5.76mmol)。回流搅拌反应混合物两天。减压除去溶剂, 然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释残余物。用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱 (PE : EA = 15 : 1) 纯化产物 [3'-((1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基)-5-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.5g) (产率: 74%)。

[0775] 实施例 68 {[3'-((羟基甲基)-5-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

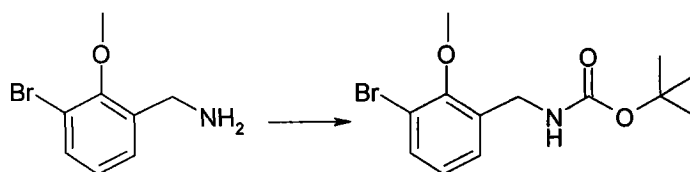
[0776]



[0777] 向 {[3'-((1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基)-5-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.5g, 3.28mmol) 的 THF (20mL) 溶液中加入 nBu_4NF (0.94g, 3.61mmol) 的 THF (10mL) 溶液。在室温下搅拌混合物过夜。减压除去溶剂之后, 用 EtOAc (30mL) 稀释残余物。用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL x 2) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱 (PE : EA = 3 : 1) 纯化产物 {[3'-((羟基甲基)-5-(甲氧基)-3-联苯基]-甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.9g)。(产率: 80%)。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 4.35 (d, J = 7.6Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.34-7.58 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 28.4, 44.7, 55.4, 65.2, 79.6, 111.9, 118.7, 125.8, 126.1, 126.4, 129.0, 140.9, 141.2, 141.5, 142.8, 156.0, 160.3. HPLC: 保留时间: 11.558 分钟; 纯度: 98.7%; MS: m/z 343 (M^+)。

[0778] 实施例 69 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

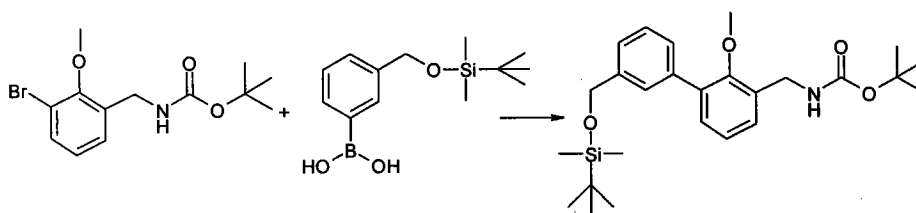
[0779]



[0780] 向 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺 (5.0g, 19.8mmol) 和 Na_2CO_3 (5.3g, 49.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 悬浮液中逐滴加入 Boc_2O (4.8g, 21.8mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤后,用 CH_2Cl_2 (50mL x 2) 洗涤固体,然后用水 (70mL x 2)、盐水 (70mL x 2) 洗涤滤液,用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后,获得 5.5g 的 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率:87.8%)。

[0781] 实施例 70 {[3'-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)-2-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

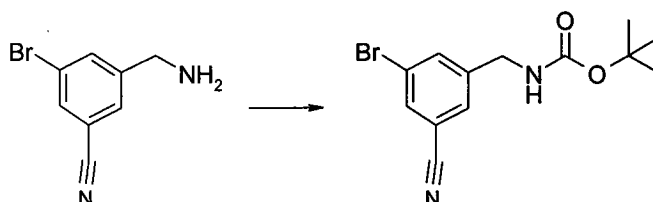
[0782]



[0783] 将 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (5.2g, 16.4mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (110.4mg, 0.49mmol)、二环己基 [2'-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)苯基]硼酸 (5.2g, 19.7mmol) 溶于二噁烷 (60mL) 中。将混合物在 80℃ 加热 30 分钟,然后加入 [3-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)苯基]硼酸 (5.2g, 19.7mmol)。回流搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂,然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释残余物。用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱 (PE : EA = 15 : 1) 纯化产物 {[3'-([[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)-2-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (5.0g) (产率:72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 3.37 (s, 3H), 4.40 (d, J = 6Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 7.12-7.51 (m, 7H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.2, 18.4, 25.9, 28.4, 40.3, 60.4, 65.0, 124.2, 125.0, 126.6, 127.5, 128.3, 128.4, 130.6, 132.3, 134.8, 138.2, 141.5, 155.8; HPLC: 保留时间:4.348 分钟;纯度:99.9%; MS m/z 453 (M^+), 344 (M^+ -TBS)。

[0784] 实施例 71 [(3-溴-5-氰基苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0785]

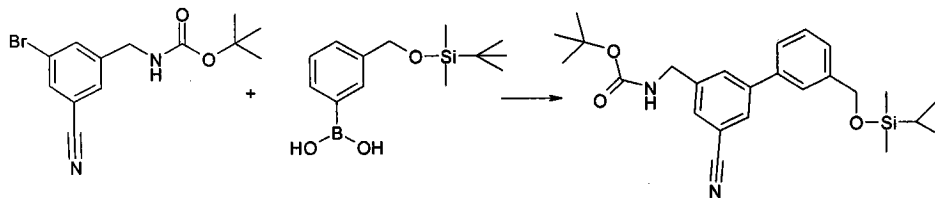


[0786] 向 3-(氨基甲基)-5-溴苄腈 (1.6g, 6.5mmol) 和 Na_2CO_3 (1.7g, 16.2mmol) 的 CH_2Cl_2 (25mL) 悬浮液中逐滴加入 Boc_2O (1.6g, 7.1mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤后,用 CH_2Cl_2 (10mL x 2) 洗涤固体,然后用水 (20mL x 2)、盐

水 (20mL x 2) 洗涤滤液, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂之后, 获得 1.9g [(3-溴-5-氰基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (产率: 94.5%)。

[0787] 实施例 72 { [5-氰基-3'-([二甲基(1-甲基乙基)-甲硅烷基]氧基) 甲基]-3-联苯基} 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯-乙烷 (1:1)

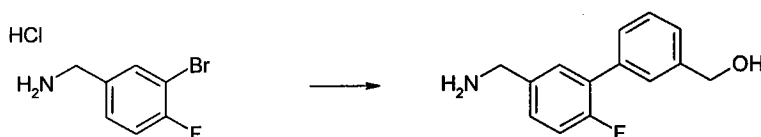
[0788]



[0789] 将 [(3-溴-5-氰基苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.90g, 6.11mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (76mg)、 PPh_3 (228mg) 和 K_2CO_3 (1.27g, 9.16mmol) 溶于二噁烷 (50mL) 中。将混合物在 70℃ 加热 30 分钟, 然后加入 [3-([二甲基(1-甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基) 甲基] 苯基] 硼酸 (2.11g, 7.94mmol)。回流搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂, 然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释残余物。用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱法纯化产物 { [5-氰基-3'-([二甲基(1-甲基乙基)甲硅烷基]氧基) 甲基]-3-联苯基} 甲基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯-乙烷 (2.0g, 产率: 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 4.41 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.2, 18.4, 25.9, 28.3, 43.4, 64.7, 80.1, 113.1, 118.7, 124.7, 125.6, 126.1, 129.0, 129.2, 129.6, 130.4, 133.4, 134.8, 138.6, 141.2, 142.5, 142.9, 155.9; HPLC: 保留时间: 4.670 分钟; 纯度: 94.4%; MS m/z 453 (M^+ , 32), 339 ($\text{M}^+ - \text{TBS}$, 100)。

[0790] 实施例 73 [5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基] 甲醇

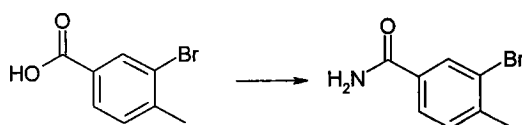
[0791]



[0792] 将 [(3-溴-4-氟苯基) 甲基] 胺盐酸盐 (0.795g, 3.29mmol)、[3-(羟基甲基) 苯基] 硼酸 (0.5g, 3.29mmol)、碳酸钾 (2.275g, 16.5mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.114g, 0.1mmol) 在二噁烷 (10mL) 和水 (3mL) 中混合。将混合物在 150℃ 微波加热 30 分钟。蒸发溶剂, 并将残余物溶于 EtOAc 和水中。用 EtOAc 萃取水相 2X。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 蒸发。用 CombiFlash 在硅胶柱上纯化残余物, 用 0-100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 20% MeOH: 1% NH_4OH 洗脱, 得到标题化合物, 为粘性油。LC-MS m/z 231.8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 1.03 分钟 (保留时间)。

[0793] 实施例 74 3-溴-4-甲基苯甲酰胺

[0794]



[0795] 在室温下, 在氩气氛围中, 将 3-溴-4-甲基苯甲酸 (5g, 23.25mmol) 悬浮在

CH_2Cl_2 (100mL) 中并搅拌。加入草酰氯 (5.9g, 46.5mmol), 而后加入 DMF (20 μL)。气体开始逸出, 搅拌混合物 2 天, 在此期间, 完全形成溶液。抽出溶剂, 加入甲苯, 并进行汽提 (stripped off), 以除去过量的草酰氯。将残余物溶于 EtOAc 中, 并加入到浓氢氧化铵 (20mL) 中。将其搅拌 30 分钟。分离各相, 用盐水洗涤有机相 1X, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发。用 EtOAc/己烷将残余物结晶, 真空干燥, 得到标题化合物, 为白色结晶固体。LC-MS m/z 213.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.41 分钟 (保留时间)。

[0796] 实施例 75 [(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺

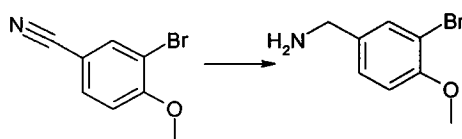
[0797]



[0798] 在 0°C, 向 3-溴-4-甲基苯甲酰胺 (2.14g, 10mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入硼烷二甲硫醚复合物 (2mL, 20mmol)。然后将混合物加热到 50°C, 保持 16 小时。加入另外的硼烷二甲硫醚复合物 (1mL, 10mmol), 并在 60°C 再继续加热 5 天。将反应混合物冷却至室温, 并小心地加入乙醇。当停止鼓泡时, 加入 1N HCl, 直到 pH 值是 ~2 为止。将该混合物在 50°C 搅拌 4 小时。将该混合物在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 洗涤水相三次。然后用 2N NaOH 将水溶液调节至 pH10, 用 EtOAc 萃取 3X。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 蒸发, 得到标题化合物。LC-MS m/z 199.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.01min (保留时间)。

[0799] 实施例 76 {[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}胺

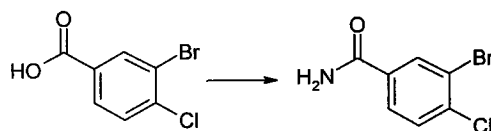
[0800]



[0801] 在氩气氛围中将 3-溴-4-(甲氧基)苯腈 (2.12g, 10mmol)、THF (30mL) 和 1.5M 硼烷的 THF 溶液 (30mL, 45mmol) 混合, 并回流搅拌, 然后加入另外的 1.5M 硼烷的 THF 溶液 (30mL, 45mmol), 继续回流。再次加入 THF (30mL) 和 1.5M 硼烷的 THF 溶液 (30mL, 45mmol), 总共将混合物回流 10 天, 以便促使反应完成。小心加入乙醇, 将反应进行处理, 而后加入 1N HCl, 直到 pH 是 2 为止。然后将混合物加热到 50°C, 保持 4 小时。将溶剂抽出, 并将残余物在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 洗涤水相三次, 并加入 2.5N NaOH, 调节至 pH10。用 EtOAc 萃取水相三次。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 蒸发, 得到标题化合物。

[0802] 实施例 77 3-溴-4-氯苯甲酰胺

[0803]

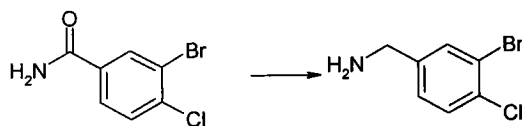


[0804] 在室温下, 在氩气氛围中, 将 3-溴-4-氯苯甲酸 (2.35g, 10mmol) 悬浮在 CH_2Cl_2 (50mL) 中, 并搅拌。加入草酰氯 (2.53g, 20mmol), 而后加入 DMF (10 μL)。开始逸出气体, 搅拌混合物, 直到气体逸出停止为止。抽出溶剂, 加入甲苯, 并进行汽提, 以除去过量的草酰氯。将残余物溶于 EtOAc 中, 并加入到浓氢氧化铵 (10mL) 中。将其搅拌 30 分钟。分离各相, 用盐水洗涤有机相一次, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发。用 EtOAc/己烷将残余物

结晶,得到标题化合物,为白色结晶固体。LC-MS m/z 233.7 (M+H)⁺, 1.54min (保留时间); mp: 146-147°C; 分析 HPLC 显示纯度 100%, (保留时间: 11.835 分钟)。

[0805] 实施例 78 [(3-溴-4-氯苯基)甲基]胺

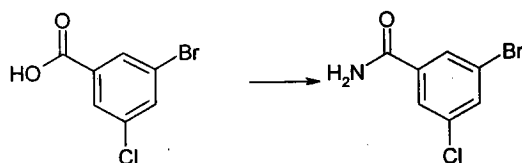
[0806]



[0807] 在室温下,向 3-溴-4-氯苯甲酰胺 (1.6g, 6.8mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入硼烷二甲硫醚复合物 (1.36mL, 13.6mmol)。然后将混合物加热到 60°C,保持 8 天。将溶剂抽出,并小心地用乙醇终止反应。当停止鼓泡时,加入 1N HCl,直到 pH 值是 ~2 为止。在 50°C 搅拌混合物 4 小时。将混合物在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 洗涤水相三次。然后用 2N NaOH 将水相调节至 pH10,用 EtOAc 萃取三次。用盐水洗涤合并的有机相,用无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,蒸发,得到标题化合物,为透明油状物。LC-MS m/z 219.6 (M+H)⁺, 1.41min (保留时间)。

[0808] 实施例 79 3-溴-5-氯苯甲酰胺

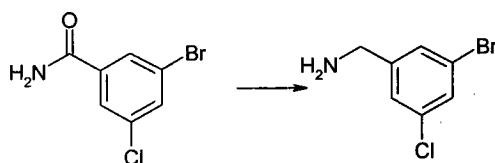
[0809]



[0810] 在室温下,在氩气氛围中,将 3-溴-5-氯苯甲酸 (2.35g, 10mmol) 悬浮在 CH₂Cl₂ (50mL) 中,并搅拌。加入草酰氯 (2.53g, 20mmol),而后加入 DMF (10 μL),并搅拌混合物过夜。抽出溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中,并加入到浓氢氧化铵 (10mL) 中。将其搅拌 30 分钟。分离各相,用盐水洗涤有机相 1X,用无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,蒸发。用 EtOAc/己烷将残余物结晶,得到标题化合物,为白色结晶固体。LC-MS m/z 233.7 (M+H)⁺, 1.57 分钟 (保留时间); 分析 HPLC 显示纯度 96.5%, (保留时间: 12.131 分钟)。

[0811] 实施例 80 [(3-溴-5-氯苯基)甲基]胺

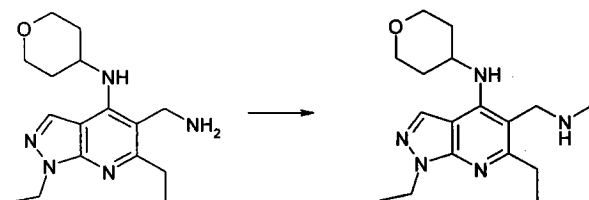
[0812]



[0813] 在室温下,向 3-溴-5-氯苯甲酰胺 (1.6g, 6.8mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入硼烷二甲硫醚复合物 (1.36mL, 13.6mmol)。然后将混合物加热到 60°C,保持 7 天。将溶剂抽出,并小心地用乙醇终止反应。当停止鼓泡时,加入 1N HCl,直到 pH 值是 ~2 为止。在 50°C 搅拌混合物 4 小时。将混合物在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 洗涤水层三次。然后用 2N NaOH 将水相调节至 pH10,用 EtOAc 萃取三次。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的有机相,过滤,蒸发,得到标题化合物,为透明油状物。LC-MS m/z 219.7 (M+H)⁺, 1.42min (保留时间)。

[0814] 实施例 81 1,6-二乙基-5-[(甲基氨基)甲基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺

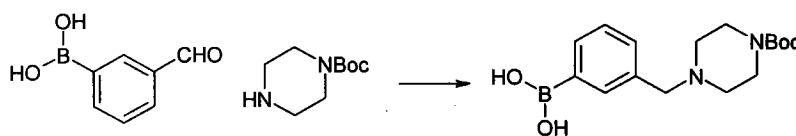
[0815]



[0816] 向 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (0.303g, 1.0mmol) 的 THF (1mL) 溶液中加入 Boc_2O (0.229g, 1.05mmol)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 然后加入 LAH (5.0mL, 1.0M, 在 THF 中), 并在 100°C 用微波加热器将混合物加热 30 分钟。然后用 Na_2SO_4 (饱和水溶液) 慢慢地终止反应, 过滤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 0.252g (79%) 标题化合物。LC-MS m/z 318 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0817] 实施例 82 {3-[(4-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-哌嗪基)甲基]苯基}硼酸

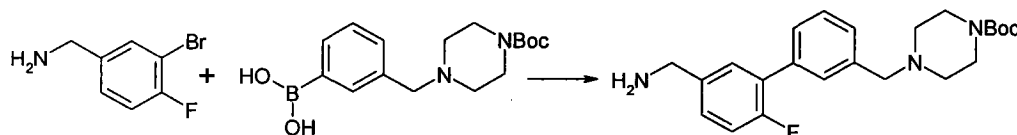
[0818]



[0819] 向 (3-甲酰基苯基)硼酸 (3.0g, 20.0mmol) 的 DCM (100mL) 溶液中加入 1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (3.91g, 21.0mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.36g, 30.0mmol), 并在室温下搅拌混合物 17 小时。用 EtOAc (100mL) 稀释有机层, 用水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 7.72g (定量) 标题化合物。LC-MS m/z 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0820] 实施例 83 4-{[5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基]甲基}-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0821]



[0822] 向每个含有 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]胺盐酸盐 (0.601g, 2.5mmol) 的 1,4-二噁烷/水 (15/5mL) 溶液的两个管形瓶中各自加入 {3-[(4-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-哌嗪基)甲基]苯基}硼酸 (1.2g, 3.75mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (145mg, 0.125mmol) 和 K_2CO_3 (1.38g, 10mmol)。将得到的混合物在大约 150°C 用微波加热器加热大约 15 分钟。将两个管形瓶的有机层分离, 合并, 浓缩, 用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到 1.98g (99%) 标题化合物。LC-MS m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0823] 实施例 84 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0824]



[0825] 向 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]胺盐酸盐 (0.64g, 2.0mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入 NaOH (2mL, 1.0M, 2.0mmol)。搅拌该混合物 10 分钟, 而后加入 Boc_2O (0.523g, 2.4mmol)。然后再搅拌混合物 2 小时。分离有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到 0.66g (定量) 标题化合物。LC-MS m/z 609 ($2\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0826] 实施例 85 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]甲胺

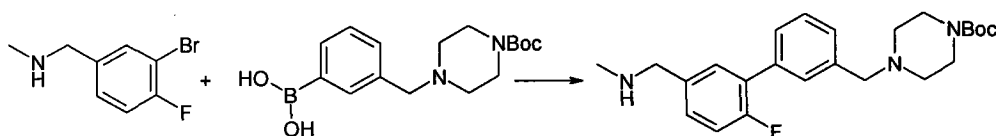
[0827]



[0828] 向 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.755g, 2.48mmol) 的 THF (1mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (12.5mL, 1.0M, 在 THF 中)。将混合物在大约 80°C 用微波加热器加热大约 30 分钟 (两次)。然后用 HCl (10mL, 1N) 慢慢地终止反应, 在室温下搅拌 2 小时, 用 NaHCO_3 碱化至 pH ~ 9, 用 EtOAc (50+20mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 0.52g (96%) 标题化合物。LC-MS m/z 218 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0829] 实施例 86 4-({2'-氟-5'-[(甲基氨基)甲基]-3-联苯基}甲基)-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

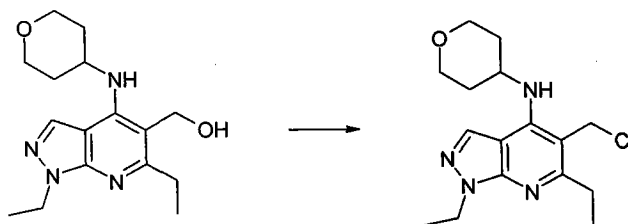
[0830]



[0831] 向 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]甲胺 (0.52g, 2.39mmol) 的 1,4-二噁烷 / 水 (15/5mL) 溶液中加入 {3-[(4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基)-1-哌嗪基]甲基}苯基}硼酸 (1.15g, 3.60mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (139mg, 0.12mmol) 和 K_2CO_3 (1.33g, 9.6mmol)。将得到的混合物在大约 150°C 用微波加热器加热 15 分钟。分离有机层, 浓缩。将残余物再溶解在 EtOAc (~70mL) 中, 用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到 0.65g (66%) 标题化合物。LC-MS m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0832] 实施例 87 5-(氯甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-4-胺

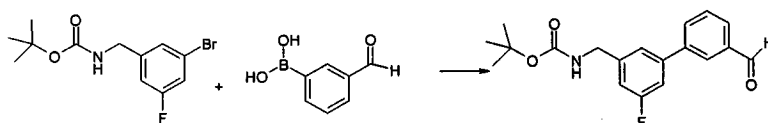
[0833]



[0834] 向亚硫酸氯溶液 (1.46mL, 20.0mmol) 中慢慢地加入 [1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-5-基]甲醇 (0.609g, 2.0mmol)。在室温下搅拌混合物大约 30 分钟, 而后将其在真空条件下在旋转蒸发器中浓缩。将 DCM (5mL) 加入到残余物中, 在旋转蒸发器中浓缩两次, 得到 0.386g (60%) 标题化合物。

[0835] 实施例 88 [(5-氟-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0836]

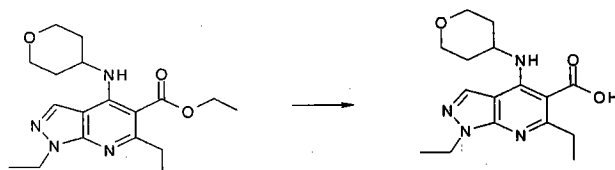


[0837] 将 [(3-溴-5-氟苯基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (300mg, 0.99mmol)、3-甲酰基苯基硼酸 (194mg, 1.30mmol)、 Na_2CO_3 (316mg, 2.98mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58mg,

0.05mmol) 和水 (2mL) 在二噁烷 (6mL) 中的混合物脱气 5 分钟。然后在大约 150°C 在微波炉中加热大约 30 分钟。将其用水终止, 然后用乙酸乙酯萃取两次。用水和盐水洗涤合并的有机层。通过针筒式滤器过滤有机层, 除去 Pd, 然后浓缩, 得到粗残余物。然后用 Combi Flash 色谱法纯化, 用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱。将产物级分合并, 真空浓缩, 得到油状的 [(5-氟-3'-甲酰基-3-联苯基) 甲基] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯。LC-MS m/z 330 (M+H)⁺。

[0838] 实施例 89 1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸

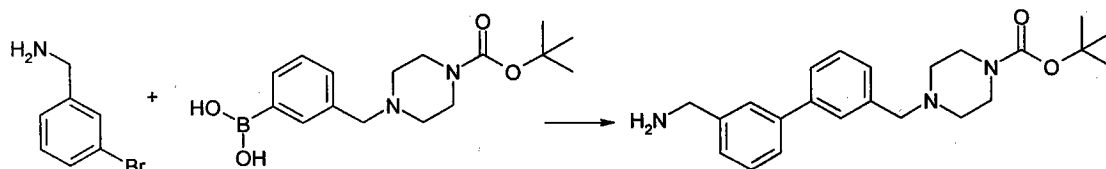
[0839]



[0840] 将 1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯 (2g, 4.30mmol)、LiOH (901mg, 21.48mmol)、水 (4mL) 和甲醇 (8mL) 的混合物在微波炉中在大约 80°C 加热大约 20 分钟。用水稀释反应混合物, 然后用乙酸乙酯洗涤, 除去起始原料。然后用 2N HCl 将水层酸化, 用盐水饱和, 然后用 DCM 和 IPA (3 : 1 比例) 的混合物萃取两次。将合并的有机层真空干燥, 得到粗产物。然后用乙醚研磨, 得到纯产物 1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸, 为黄色固体 (2.78g, 95%)。LC-MS m/z 319 (M+H)⁺。

[0841] 实施例 90 4-[[3'-(氨基甲基)-3-联苯基] 甲基]-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

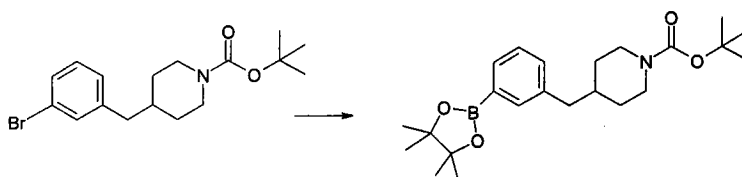
[0842]



[0843] 向 [(3-溴苯基) 甲基] 胺盐酸盐 (0.556g, 2.5mmol) 的 1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (5mL) 溶液中加入 {3-[(4-[(1,1-二甲基乙基)-氧基]羰基)-1-哌嗪基] 甲基} 苯基} 硼酸 (1.041g, 3.25mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.144g, 0.125mmol) 和 K₂CO₃ (1.382g, 10mmol)。将该混合物在微波炉中在大约 150°C 加热大约 15 分钟。分离有机层, 使用 Glas-Col 蒸发器 (Sigma-Aldrich) 干燥, 然后用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到 0.798g (84%) 标题化合物。LC-MS m/z 382 (M+H)⁺。

[0844] 实施例 91 4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基] 甲基]-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

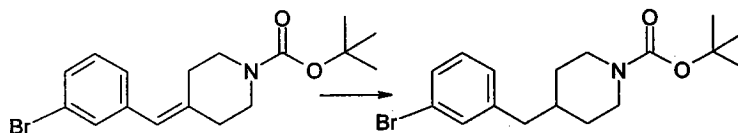
[0845]



[0846] 向 4-[(3-溴苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (191mg, 0.539mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15.78mg, 0.022mmol)、联硼酸频哪醇酯 (144mg, 0.566mmol) 和乙酸钾 (106mg, 1.078mmol)。将该混合物置于微波中,并在大约 100°C 加热大约 1 小时。将反应混合物用 EtOAc (10mL) 稀释,用水 (3x3mL)、盐水 (3mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物,浓缩,用 CombiFlash 色谱法纯化,得到 0.162g (74%) 标题化合物。LC-MS m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0847] 实施例 92 4-[(3-溴苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

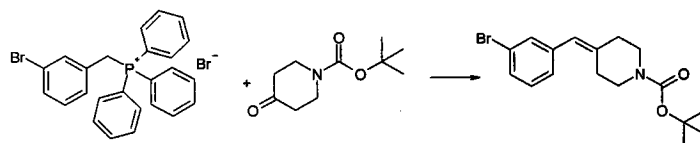
[0848]



[0849] 将 4-[(3-溴苯基)亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (201mg, 0.571mmol) 的 THF (1mL) 溶液施放到 H-Cube 氢化装置 (H-Cube, LLC, Dallas, Texas, USA; <http://www.h-cubeinc.com/>) 上 (10% PD/C, 流速 1mL/min, 1atm H_2)。浓缩混合物,得到 0.1909g (94%) 标题化合物。LC-MS m/z 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0850] 实施例 93 4-[(3-溴苯基)亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

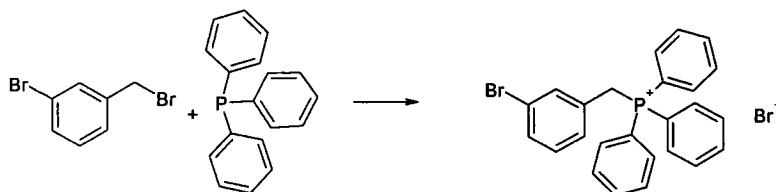
[0851]



[0852] 向 [(3-溴苯基)甲基](三苯基)溴化磷 (1.13mg, 2.2mmol) 的 DMF (4mL) 溶液中加入 NaH (52.8mg, 2.2mmol)。在室温搅拌该混合物 5 分钟,然后加入 4-氧代-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (400mg, 2.0mmol),并在室温搅拌 1 小时。将得到的混合物用 Et₂O (25mL) 稀释,用水 (12+2x8mL)、盐水 (8mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤。浓缩混合物,用 CombiFlash 色谱法纯化,得到标题化合物 (0.2014g, 28%)。LC-MS m/z 352 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0853] 实施例 94 [(3-溴苯基)甲基](三苯基)溴化磷

[0854]



[0855] 将三苯基磷 (2.62g, 10.0mmol) 加入到 1-溴-3-(溴甲基)苯 (2.5g, 10.0mmol) 的甲苯 (15mL) 溶液中,并在微波中在 100°C 将混合物加热大约 1 小时。过滤混合物,得到标题化合物 (4.55g, 89%)。LC-MS m/z 431 (阳离子部分)⁺。

[0856] 实施例 95 1-(3-溴苯基)-N-甲基甲胺

[0857]

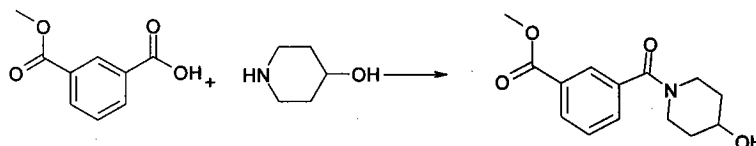


[0858] 向溴苄胺 (0.890g, 4mmol) 的 THF (9mL) 溶液中加入 NaOH (4.20mL, 1N, 4.20mmol),

当加入 BOC_2O (0.975mL, 4.20mmol) 时, 在室温下搅拌溶液 5 分钟。将该混合物再搅拌 30 分钟。用 EtOAc (20mL) 稀释反应混合物。分离有机层, 用盐水 (5mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将氢化锂铝 (12.00mL, 12.00mmol) 加入到上述粗产物中, 并在微波中在大约 100°C 加热大约 1 小时。用 Et_2O ($\sim 50\text{mL}$) 稀释反应混合物, 并用 Na_2SO_4 (饱和) 慢慢地猝灭。分离有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.472g, 59%)。LC-MS m/z 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0859] 实施例 96 3-[(4-羟基-1-哌啶基)羰基]苯甲酸甲酯

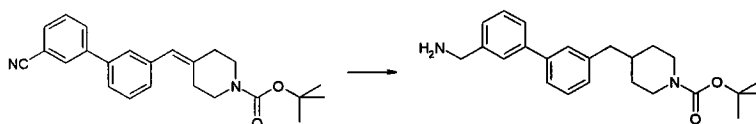
[0860]



[0861] 向 3-[(甲氧基)羰基]苯甲酸 (0.901g, 5mmol) 的 DCM (25mL) 溶液中加入 TEA (0.697mL, 5.00mmol)、 EtOCCl (0.480mL, 5.0mmol)。在 0°C 搅拌该混合物 10 分钟, 然后加入 4-哌啶醇 (0.506g, 5.00mmol)。在室温下继续搅拌 16 小时。用 DCM (35mL) 稀释反应混合物, 用 HOAc (20mL, 10%)、 NaHCO_3 (20mL, 10%)、水 (20mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.696g, 53%)。LC-MS m/z 264 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0862] 实施例 97 4-[[3'-(氨基甲基)联苯-3-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

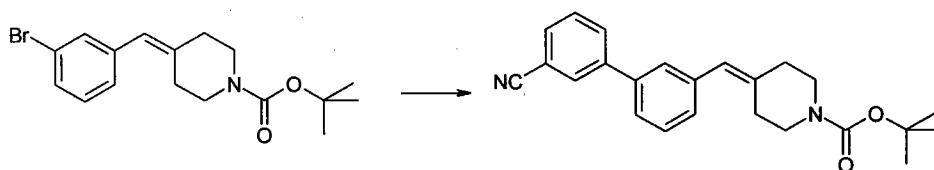
[0863]



[0864] 将 4-[(3'-氰基-3-联苯基)亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.517g, 1.381mmol) 的甲醇 (138mL) 溶液施加于 H-Cube 氢化装置中。使得到的混合物以 1mL/min, 在 1 大气压, 20°C 下通过 (run with) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 柱。然后加入 HCl (1.38mL, 1N)。使一部分以 1mL/min, 在 1 大气压, 20°C 下通过 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 柱一次。使另一部分以 1mL/min, 在 50 大气压, 20°C 下通过 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 柱 1 次。将两个部分合并, 以 1mL/min, 在 1 大气压, 20°C 下通过 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 柱一次。浓缩反应混合物, 得到标题化合物 (0.501g, 87%)。LC-MS m/z 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0865] 实施例 98 4-[(3'-氰基-3-联苯基)亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0866]

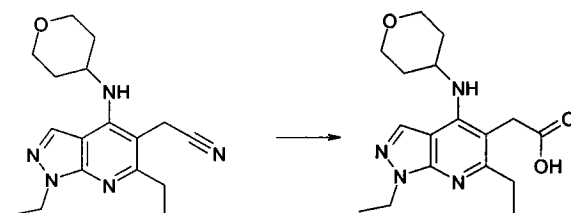


[0867] 向 4-[(3-溴苯基)亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (2.11g, 5.99mmol) 的 1,4-二噁烷 (30mL) 和水 (10.00mL) 溶液中加入 $m\text{-NC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{B}(\text{OH})_2$ (1.056g, 7.19mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.277g, 0.240mmol)、 K_2CO_3 (2.483g, 17.97mmol)。将得到的混合物分成两个相等部分, 并将每个部分在微波中在大约 130°C 加热大约 15 分钟。使用 Glas-Col 蒸发器蒸发反应混合物, 用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到标题化合物 (1.93g, 86%)。LC-MS m/z 749 ($2\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0868] 实施例 99 [1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啉-5-基]乙酸

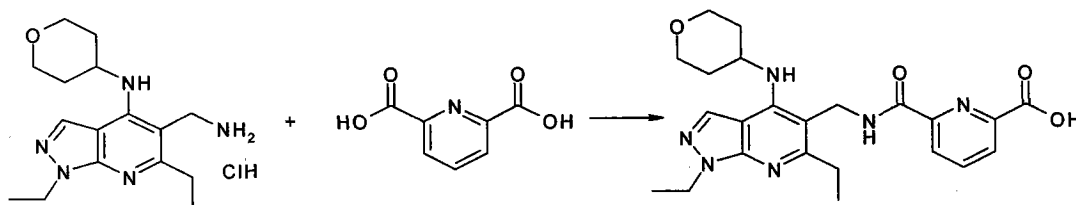
[0869]



[0870] 向 [1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]乙腈 (0.667g, 2.128mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 40% KOH (10mL, 2.128mmol)。将该混合物在微波中在 100℃ 加热 1 小时, 然后再次在微波中在 100℃ 加热 10 小时。将混合物在微波中在 120℃ 第三次加热 1 小时, 在微波中在大约 120℃ 第四次加热大约 5 小时。然后真空除去 EtOH, 酸化至 pH ~ 5, 用 DCM/i-PrOH (3/1, 2x 30mL) 萃取, 浓缩, 使用 Gilson HPLC (用 TFA) 纯化, 得到标题化合物 (0.317g, 45%)。LC-MS m/z 333 (M+H)⁺。

[0871] 实施例 100 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶甲酸

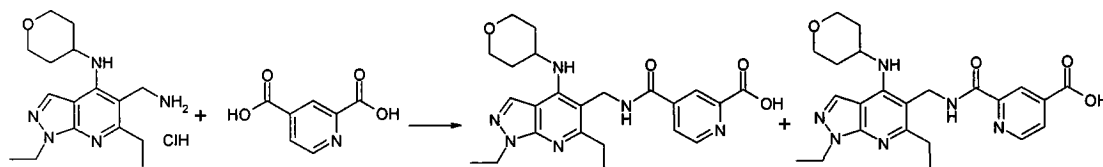
[0872]



[0873] 将 4-[(3'-(氨基甲基)-3-联苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯盐酸盐 (300mg, 0.88mmol)、2,6-吡啶二甲酸 (177mg, 1.06mmol)、HBTU (402mg, 1.06mmol) 和 Et₃N (0.62mL, 4.41mmol) 在 DCM (8mL) 中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液用饱和的 NaHCO₃ 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用水洗涤, 随后用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并用 Gilson HPLC (在 0.1% TFA 条件下) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。将合适的级分用 EZ GeneVac 干燥, 得到固体的 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (167mg, 42%)。LC-MS m/z 453 (M+H)⁺。

[0874] 实施例 101 4-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶甲酸和 2-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]甲基}氨基)羰基]-4-吡啶甲酸

[0875]

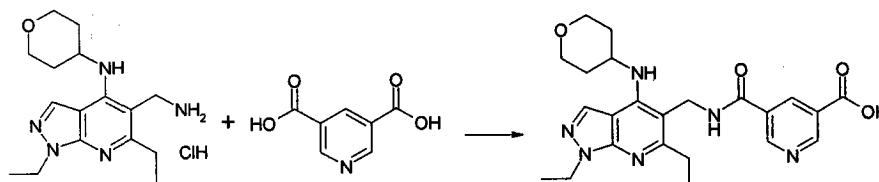


[0876] 向 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-胺盐酸盐 (197mg, 1.177mmol) 的 DCM (5mL) 溶液中加入 Et₃N (0.820mL, 5.88mmol)、5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-胺

盐酸盐 (400mg, 1.177mmol), 随后加入 HBTU (o- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基脲鎓六氟磷酸盐) (536mg, 1.412mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将其用 1N HCl 至 pH < 1 终止。然后将其用 1 : 3 比例的 IPA : DCM 萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到粗产物。然后将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。用 Gene Vac (Ipswich, England, <http://www.genevac.org/>) 干燥产物级分, 得到 4-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 [109mg, 20.5%, LC-MS m/z 453 (M+H)⁺, 0.59min (保留时间)] 和 2-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-4-吡啶甲酸 [207mg, 38.9%, LC-MS m/z 453 (M+H)⁺, 0.64min (保留时间)]。

[0877] 实施例 102 5-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-3-吡啶甲酸

[0878]



[0879] 向 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐 (148mg, 0.883mmol) 的 DCM (5mL) 溶液中加入 Et₃N (0.615mL, 4.41mmol)、5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐 (300mg, 0.883mmol), 随后加入 HBTU (o- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基脲鎓六氟磷酸盐) (402mg, 1.059mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将其用 1N HCl 至 pH < 1 终止, 并然后将其用 1 : 3 比例的 IPA : DCM 萃取三次。将合并的有机层真空浓缩, 得到粗产物。然后将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 EZ2GeneVac 蒸发器干燥, 并然后合并, 得到固体的 5-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-3-吡啶甲酸 (206, 51.6%)。LC-MS m/z 453 (M+H)⁺, 0.57min (保留时间)。

[0880] 实施例 103 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸

[0881]

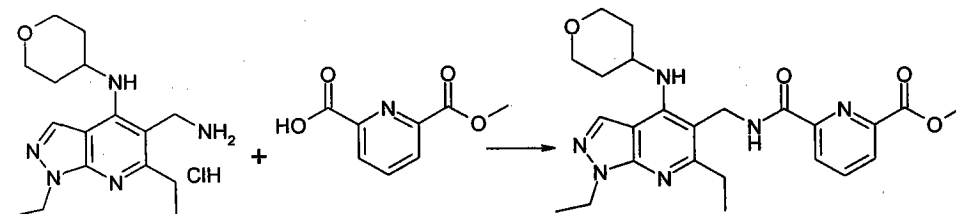


[0882] 将 2,6-吡啶二甲酸二甲酯 (11.7g, 59.9mmol) 溶于甲醇 (300mL) 中。将该溶液在冰浴中冷却, 同时在氩气下搅拌, 一些起始物从溶液中出来。加入氢氧化钾 (3.52g, 62.7mmol) 颗粒, 并将混合物在冰浴中搅拌 2 小时。然后将混合物逐渐温热至室温, 并搅拌 20 小时。减压除去溶剂, 并将粉红色残余物悬浮于乙酸乙酯 (250mL) 中。将混合物搅拌 15 分钟, 并然后通过过滤收集钾盐, 并用 2X 25mL 的乙酸乙酯洗涤。将该固体溶于水 (200mL) 中。将该溶液用浓盐酸酸化至 pH=3, 并用氯仿 (4X 80mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄

干燥,过滤,蒸发,并真空干燥,得到 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸 (6.71g, 36.2mmol, 60.4%产率),为白色固体。LC-MS m/z 182(M+H)⁺, 0.75min(保留时间)。

[0883] 实施例 104 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯

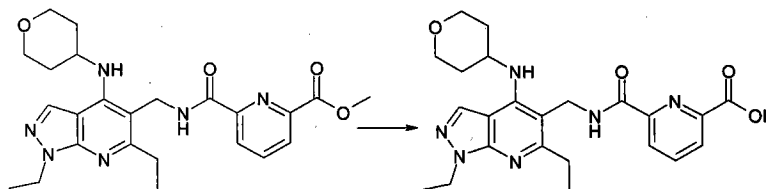
[0884]



[0885] 将 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸 (272mg, 1.500mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中,并在氩气下在室温下搅拌。然后加入 HBTU (569mg, 1.500mmol),随后加入 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐 (510mg, 1.5mmol),并加入 TEA (0.418mL, 3.00mmol)。将混合物在氩气下搅拌过夜。蒸发溶剂,并将残余物在 EtOAc (75mL) 和水 (25mL) 之间分配。将有机相用水 (3X 25mL)、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗的残余物。将其在 12g 硅胶柱上通过 CombiFlash 纯化,用 60-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱。将产物级分合并并浓缩,得到 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯 (609mg, 1.305mmol, 87%产率),为白色固体。LC-MS m/z 467(M+H)⁺, 0.74min(保留时间)。

[0886] 实施例 105 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸

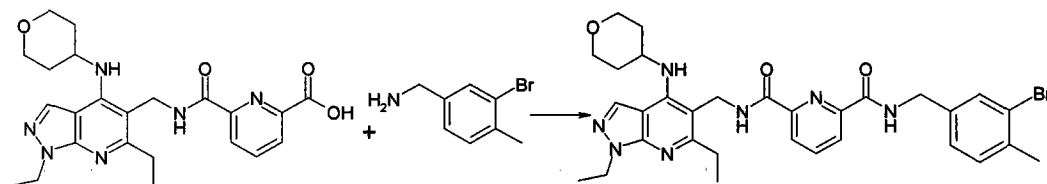
[0887]



[0888] 将 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯 (580mg, 1.243mmol) 溶于四氢呋喃 (15mL) 中,并加入水 (5.00mL)。加入氢氧化锂 (78mg, 1.865mmol),并将混合物在氩气下在室温下搅拌过夜。蒸除 THF,并将含水残余物用 1N HCl 调节至 pH 约为 6。慢慢形成白色固体。过滤白色固体,并用水 (5mL) 洗涤 2X。检测滤液的 pH,并发现为 8。使用 1N HCl 使 pH 逐渐降低至 4。此时,没有形成另外的固体。将该固体过滤,并用水 (5mL) 洗涤 2X。将合并的固体在真空干燥箱中于 50℃干燥 6 小时,得到 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (533mg, 1.178mmol, 95%产率),为白色固体。LC-MS m/z 453(M+H)⁺, 0.71min(保留时间)。

[0889] 实施例 106 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

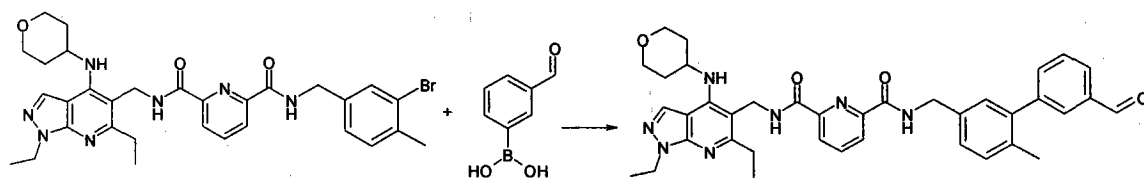
[0890]



[0891] 将 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基羧基]-2-吡啶甲酸 (2g, 4.42mmol) 部分地溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 并加入 HBTU (1.676g, 4.42mmol), 随后依次加入 [(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺 (0.884g, 4.42mmol) 和 TEA (1.232mL, 8.84mmol)。将混合物在氩气下在室温下搅拌过夜。该反应不完全, 所以加入另外的 HBTU (0.167g, 0.44mmol) 和 [(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺 (0.088g, 0.44mmol), 并将混合物再次搅拌过夜。该反应仍然不完全, 所以再次加入另外的 HBTU (0.167g, 0.44mmol) 和 [(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺 (0.088g, 0.44mmol), 并将混合物搅拌过夜。将反应混合物溶于 EtOAc (100mL) 中, 并用水 (50mL) 洗涤 3X。回收固体, 并用水和乙酸乙酯洗涤。真空干燥该固体, 得到 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (1.97g, 2.95mmol, 66.7% 产率)。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到另一批产物。将该批产物溶于二氯甲烷中, 并吸附 (absorbe) 到 Isolute® Sorbent (Biotage, Uppsala, Sweden; <http://www.biotage.com/>) 上, 并用 Combiflash 在 80g 硅胶柱上纯化, 使用 0-10% DCM/MeOH 洗脱。将产物级分合并并蒸发, 得到 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (704mg, 0.987mmol, 22.34% 产率), 为白色固体。LC-MS m/z 435 (M+H)⁺, 0.94min (保留时间)。

[0892] 实施例 107 N-[(3'-甲酰基-6-甲基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

[0893]

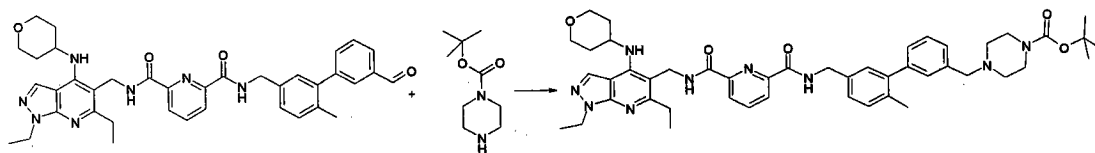


[0894] 将 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (1.86g, 2.93mmol)、(3-甲酰基苯基)硼酸 (0.439g, 2.93mmol)、碳酸钾 (1.215g, 8.79mmol) 和 Pd(Ph₃P)₄ (0.169g, 0.147mmol) 混合在三个 10-20mL Biotage 微波管形瓶中的 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 中。将管形瓶盖盖, 并将混合物在常规功率下于 100℃ 微波加热 15 分钟。将粗产物在 EtOAc (200mL) 和水 (70mL) 之间分配。分离各相, 并将有机相用水 (2x 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗的残余物。将其溶于 DCM 中, 并吸附到 Isolute® Sorbent 上, 并用 Combiflash 在 120g 硅胶柱上纯化, 用 0-10% MeOH/DCM 洗脱。将产物级分合并, 并真空浓缩, 得到 (N-[(3'-甲酰基-6-甲

基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (1.85g, 2.72mmol, 93%产率)), 为白色固体。LC-MS m/z 660 (M+H)⁺, 0.94min (保留时间)。

[0895] 实施例 108 4-[(5'-[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基)羰基)氨基]甲基]-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

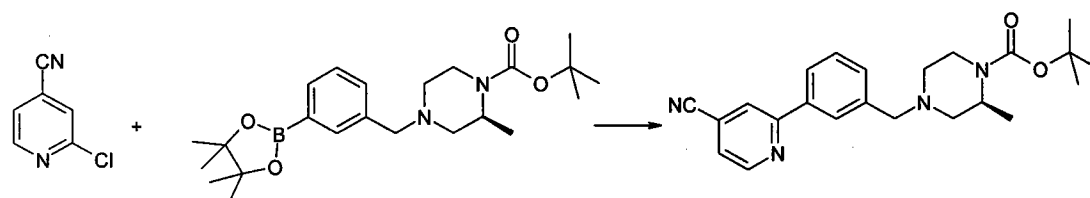
[0896]



[0897] 将 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲酰基-6-甲基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (1.85g, 2.80mmol) 和 1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.055g, 5.61mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30mL) 中, 并加入乙酸 (0.177mL, 3.08mmol)。将混合物搅拌 30 分钟, 并然后加入 MP-三乙酰氧基硼氢化物 (3.61g, 8.41mmol)。将混合物搅拌过夜。然后将其通过玻璃纤维滤纸过滤, 并用 20mL 的 DCE 洗涤 2X。将溶剂蒸发, 并将残余物溶于二氯甲烷中, 并吸附到 Isolute® Sorbent 上, 通过 Combiflash 在 80g 硅胶柱上纯化, 用 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱。将产物级分合并并真空浓缩, 得到 4-[(5'-[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基)羰基)氨基]甲基]-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.8g, 2.140mmol, 76%产率), 为白色固体。LC-MS m/z 830 (M+H)⁺, 0.86min (保留时间)。

[0898] 实施例 109 (2S)-4-{[3-(4-氰基-2-吡啶基)苯基]甲基}-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

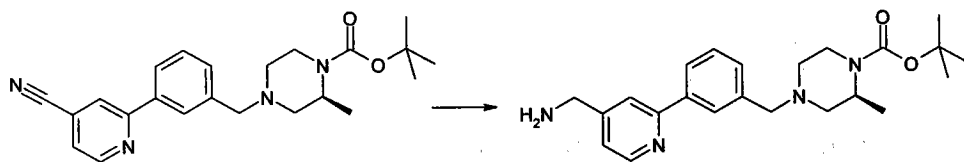
[0899]



[0900] 向 2-氯-4-吡啶甲腈 (0.416g, 3mmol) 中加入 (2S)-2-甲基-4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.499g, 3.60mmol), 随后加入 K₂CO₃ (1.244g, 9.00mmol) 和 Pd(Ph₃P)₄ (0.139g, 0.120mmol) 在 1,4-二噁烷 (15.00mL) 和水 (5.00mL) 中的溶液。将混合物在微波中于 140℃ 加热 30 分钟。将有机层收集, 并将水层用 EtOAc (3mL) 萃取一次。将有机层过滤, 在 Glas-Coll 上蒸发, 再溶于 4mL 己烷/DCM (3/1) 中, 装填到 Redisep 硅胶柱 (12g) (Teledyne Isco Co. Lincoln, Nebraska, USA; <http://www.isco.com/combiflash/>) 上, 并使用 CombiFlash 色谱法纯化。收集级分, 并减压除去溶剂, 得到 1.10g (94%) 的标题化合物。LC-MS m/z 393 (M+H)⁺。

[0901] 实施例 110 (2S)-4-({3-[4-(氨基甲基)-2-吡啶基]苯基}甲基)-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯

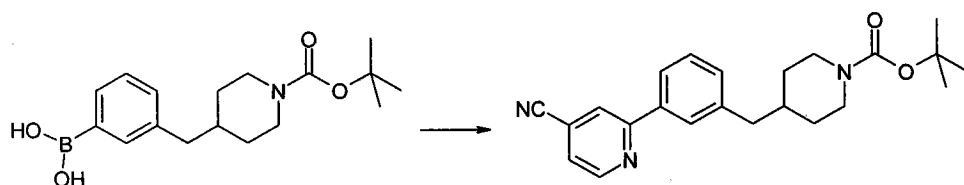
[0902]



[0903] 向 (2S)-4-[[3-(4-氰基-2-吡啶基)苯基]甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (1.20g, 3.06mmol) 中加入甲醇 (306mL), 得到 0.01 摩尔浓度 (molar) 的黄色溶液。然后将该溶液施放到 H-Cube 氢化装置上: 第一次试验: 10% Pd/C 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20°C (反应不完全); 第二次试验: 10% Pd/C 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20°C (反应不完全); 第三次试验: 10% Pd/C 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20°C (反应完全)。将混合物浓缩, 再溶于己烷/DCM (3 : 1, 5mL) 中, 装填到 Redisep 硅胶柱 (40g) 上, 并使用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到 937mg (77%) 的标题化合物。LC-MS m/z 397 (M+H)⁺。

[0904] 实施例 111 4-{{3-(4-氰基-2-吡啶基)苯基}甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

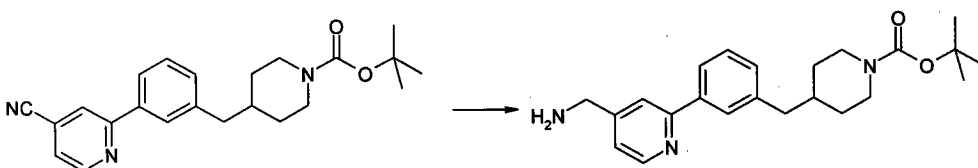
[0905]



[0906] 向 2-氯-4-吡啶甲腈 (416mg, 3mmol) 中加入 {3-[(1-[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基)-4-哌啶基]甲基}苯基}硼酸 (958mg, 3.00mmol), 随后加入 K_2CO_3 (1,244mg, 9.00mmol) 和 $Pd(Ph_3P)_4$ (139mg, 0.120mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (5mL) 中的溶液。将混合物在微波中于 140℃ 加热 30 分钟。将有机层收集, 并将水层用 EtOAc (3mL) 萃取。将合并的有机层过滤, 在 Glas-Col 上蒸发, 再溶于己烷/DCM 4mL (3/1) 中, 装填到 Redisep 硅胶柱 (40g) 上, 并使用 CombiFlash 色谱法纯化, 得到 640mg (57%) 的标题化合物。LC-MS m/z 378 (M+H)⁺。

[0907] 实施例 112 4-((3-[4-(氨基甲基)-2-吡啶基]苯基)甲基)-1-哌啶甲酸 1, 1-二甲基乙基酯

[0908]

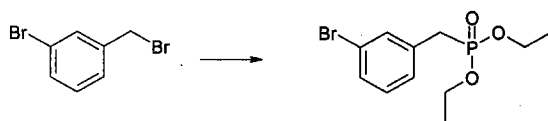


[0909] 向 4-{[3-(4- 氰基 -2- 吡啶基) 苯基] 甲基 }-1- 哌啶甲酸 1,1- 二甲基乙基酯 (640mg, 1.695mmol) 中加入甲醇 (1,695 μ L), 得到 0.01 摩尔浓度的溶液。然后将该溶液施加到 H-Cube 氢化装置上 : 第一次试验 : 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应不完全); 第二次试验 : 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应不完全); 第三次试验, 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应不完全); 第四次试验 : 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应不完全); 第五次试验 : 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应不完全); 第六次试验 : 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应不完全); 第七次试验 : 20% Pd(OH) 柱, H_2 (1atm), 1mL/min, 20 $^{\circ}$ C (反应完全)。将混合物浓缩, 再溶于

5mL 己烷 /DCM(3/1) 中,装填到 Redisep 硅胶柱 (40g) 上,并使用 CombiFlash 色谱法纯化,得到 413mg (64%) 的标题化合物。LC-MS m/z 382 (M+H)⁺。

[0910] 实施例 113 [(3- 溴苯基) 甲基] 膦酸二乙酯

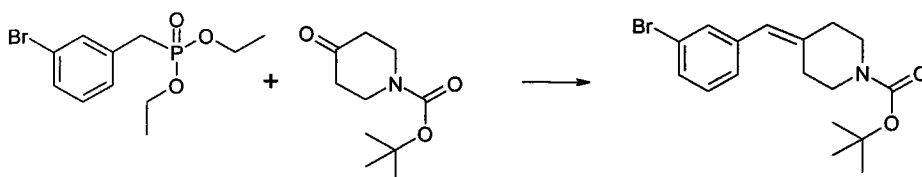
[0911]



[0912] 在氮气下,在 500mL 圆底烧瓶中向 1- 溴-3-(溴甲基) 苯 (100g, 400mmol) 中加入亚磷酸三乙酯 (69.6mL, 400mmol), 并将该溶液加热至 130℃。安装设备准备蒸馏。随着加热器 (heating block) 达到 130℃, 混合物开始回流, 大量无色液体蒸馏出来。40 分钟后, 反应的实验室 HPLC 显示存在一些起始物, 所以加入另外 0.5 当量的亚磷酸酯, 并继续加热蒸馏。然后将该反应在真空下加热, 并真空蒸出过量的亚磷酸酯 (加热器 130℃, 15mbar, 逐渐降低为 0.5mbar)。得到 120.8g (98%) 的无色油状物, 实验室 HPLC 显示为 97% 纯度, 保留时间为 2.20min。LC-MS m/z 307, 309 (M+H)⁺, 1.01min (保留时间)。

[0913] 实施例 114 4-[(3- 溴苯基) 亚甲基]-1- 哌啶甲酸 1,1- 二甲基乙基酯

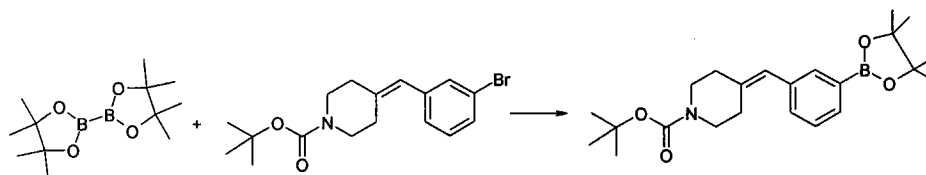
[0914]



[0915] 在带有机机械搅拌器的 2 升 3 颈烧瓶中,分批向 [(3- 溴苯基) 甲基] 膦酸二乙基酯 (100g, 326mmol) 中加入四氢呋喃 (THF) (700mL), 而后加入 4- 氧代-1- 哌啶甲酸 1,1- 二甲基乙基酯 (71.4g, 358mmol) 和叔丁醇钾 (38.4g, 342mmol), 同时用冰浴冷却, 保持温度在 20℃ 和 25℃ 之间。混合物变得更加橙黄, 然后在室温下、在氮气氛围中搅拌。一些物质呈现悬浮液形式, 并且稍微更加粘稠。再加入 3.8g (0.1eq) 叔丁醇钾。1.25 小时之后, 混合物实际上是凝胶状, 加入另外的 150mL THF。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 用乙酸乙酯充分萃取水层。用水、盐水洗涤合并的有机萃取液, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 蒸发, 得到 120.73g 浅黄色油状物。在 750g Companion XL 硅胶柱上纯化粗产物, 用 0-25% 乙酸乙酯的环己烷溶液 (用 8 个柱体积) 洗脱。得到无色油, 其变成白色固体, 94.68g (83%), 实验室 HPLC 显示为 99.5% 纯度, 保留时间为 2.97min。LC-MS m/z 352, 354 (M+H)⁺, 3.96min (保留时间)。

[0916] 实施例 115 4-[(3-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷-2- 基) 苯基) 亚甲基]-1- 哌啶甲酸 1,1- 二甲基乙基酯

[0917]

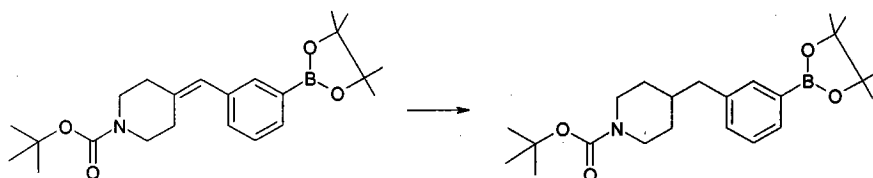


[0918] 在氮气吹扫下, 向 4-[(3- 溴苯基) 亚甲基]-1- 哌啶甲酸 1,1- 二甲基乙基酯 (94.68g, 269mmol) 的 DMF (700mL) 溶液中加入乙酸钾 (52.8g, 538mmol) 和联硼酸频哪醇酯 (82g, 323mmol)。将得到的反应混合物用氮气吹扫, 然后置于真空条件下五次。然后加入

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (10.97g, 13.44mmol), 并将反应混合物加热到 100°C , 保持 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 通过 Celite 硅藻土过滤, 用 DMF 充分洗涤填料 (pad)。然后真空浓缩滤液, 并将得到的残余物溶于水和乙酸乙酯中。分离有机层, 通过 Celite 硅藻土过滤, 然后用盐水洗涤, 再通过 Celite 硅藻土过滤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩。将生成的残余物溶于 100mL DCM 中, 装填到 1500g ISCOTM 硅胶柱上, 纯化 (用 0-25% EtOAc 的环己烷溶液梯度洗脱), 但由于使用 DCM, 在操作开始时洗脱出化合物。将合适的级分合并, 浓缩, 得到粘性油, 然后将其溶于环己烷 (100mL) 中, 并装填到 1500g ISCOTM 硅胶柱上, 纯化 (用 0-25% EtOAc 的环己烷溶液梯度洗脱)。得到 92.48g (86%) 浅绿色固体。HPLC 显示有 14.74% 的硼酸 (在 HPLC 柱上硼酸酯部分地水解), 保留时间为 2.33min 以及 82.71% 的硼酸酯, 保留时间为 3.12min。LC-MS m/z 343.95 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.59min (保留时间) [上述产物减去 ^tBu 基团]。

[0919] 实施例 116 4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

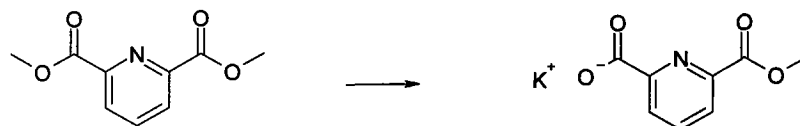
[0920]



[0921] 在 5 升氢化烧瓶中, 将 4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]亚甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (92.48g, 232mmol) 溶于乙醇 (1500mL) 中, 并加入到 N_2 吹扫的 10% 钯/碳 (9g, 4.25mmol) 中。然后, 通过给容器交替地提供 N_2 和真空条件, 将得到的混合物除氧。然后将烧瓶放置在氢气氛围中, 同时搅拌。1 小时之后, 反应吸收了理论体积的氢, 并且通过交替地提供真空和氮气, 用氮气置换容器中的氢。然后通过 Celite 硅藻土过滤混合物, 用乙醇充分洗涤填料。然后浓缩滤液, 得到 87.6g (94%) 淡黄色胶质。HPLC 显示有 14.74% 的硼酸 (在 HPLC 柱上硼酸酯部分地水解), 保留时间为 2.33min, 以及 82.71% 的硼酸酯, 保留时间为 3.12min。HPLC 显示有 6.66% 的硼酸 (在 HPLC 条件下硼酸酯部分地水解), 保留时间为 2.33min, 以及 87.76% 的硼酸酯, 保留时间为 3.11min。LC-MS m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.58 分钟 (保留时间) [上述产物减去 ^tBu 基团]。

[0922] 实施例 117 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸钾盐

[0923]

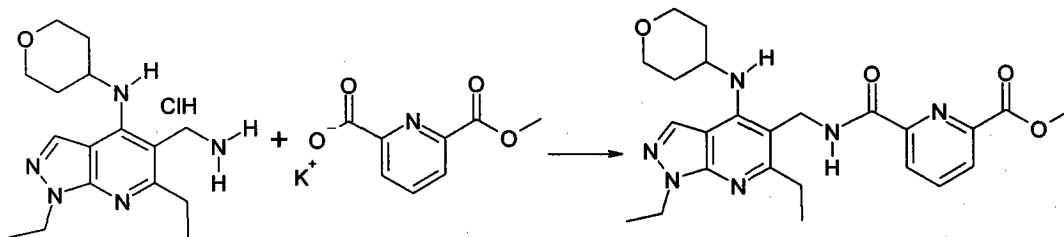


[0924] 在氮气下, 在 2L 圆底烧瓶中向 2,6-吡啶二甲酸二甲酯 (95.22g, 488mmol) 在甲醇 (1, 200mL; ~12.5 体积) 中的悬浮液中加入粉末状的氢氧化钾 (27.4g, 488mmol)。将混合物搅拌, 并在 3 分钟后, 几乎都溶在溶液中。20 分钟后, 实验室 HPLC 显示起始物和产物的比例为 33 : 62。将溶剂蒸发, 并将生成的固体与 1000mL 乙酸乙酯充分搅拌, 然后真空过滤, 然后在高真空中于 40°C 干燥, 得到 84.5g (79%) 的白色固体, 实验室 HPLC 显示为 98.2% 纯

度 (保留时间为 1.41min)。LC-MS m/z 182 ($M+H$)⁺, 0.57min (保留时间)。

[0925] 实施例 118 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯

[0926]

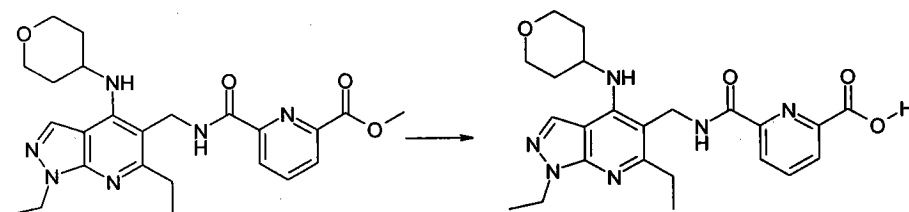


[0927] 在 500mL 3-颈烧瓶中,向 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸钾盐 (39.5g, 180mmol) 的悬浮液中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (1,700mL), 随后加入 TBTU (60.4g, 188mmol) [仍然为悬浮液]。2 分钟后,加入固体的 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (55.6g, 164mmol), 15 分钟后,几乎所有的物质变为溶液。2.5 小时后,在高真空下,将稍微浑浊的混合物蒸发以尽可能地除去 DMF, 得到米色的油状固体, 将其在饱和的碳酸氢钠和乙酸乙酯之间分配。固体从溶液中与有机物分离出来, 所以将其过滤出来并在高真空下干燥。得到 29.56g (39%) 的上述名称的化合物, 为白色固体。该物质的实验室 HPLC 显示为 95.8% 的所需产物 (保留时间为 1.87min), 其中污染有 3.4% 的 HOBt, (保留时间为 1.16min)。LC-MS m/z 467 ($M+H$)⁺, 0.78 分钟 (保留时间)。

[0928] 将上述的有机物滤液用水、氯化锂水溶液、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。得到 48.3g (64%) 的淡黄色固体, 将其用乙醚研磨, 然后过滤, 得到 39.73g (52%) 的淡黄色固体。实验室 HPLC 显示具有保留时间为 1.87min (84%) 和 1.91min (15%) 的两个峰。LCMS m/z 467 ($M+H$)⁺, 1.88 分钟 (保留时间) [90% 上述的化合物] 和 m/z 467, 738 ($M+H$)⁺, 2.06min (保留时间) [10% 可能的二聚物酰胺]。

[0929] 实施例 119 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸

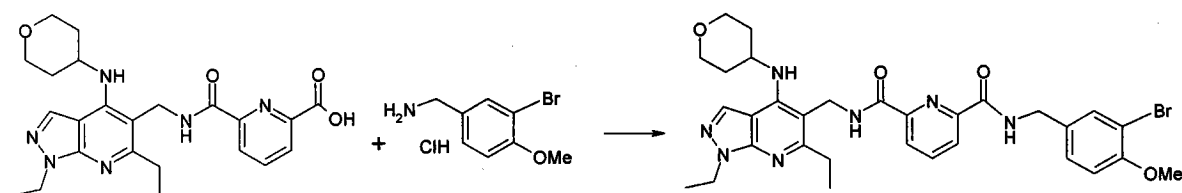
[0930]



[0931] 在氮气下, 在 1L 圆底烧瓶中, 向 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯 (32g, 68.6mmol) 的四氢呋喃 (THF) (600mL) 溶液中加入水 (150mL), 然后加入氢氧化锂 (2.464g, 103mmol)。22 分钟后, 过滤稍微浑浊的混合物, 并蒸除 THF, 得到轻微混浊的悬浮液。将含水混合物在冰浴中冷却, 并使用 2M 盐酸调节至 pH 为 6。将该混合物在冰浴中搅拌 10 分钟, 再次检测 pH, 但似乎没有很多的物质从溶液中出来。所以将 pH 进一步降为 pH 5, 似乎有更多的物质从溶液中出来。真空过滤收集固体, 用水洗涤, 然后在高真空下于 40℃ 干燥, 得到 19.2g (62%) 的白色固体, 实验室 HPLC 显示为 98.7% 纯度, 保留时间为 1.76min。LC-MS m/z

z 453(M+H)⁺, 0.72min(保留时间)[分裂的峰]。

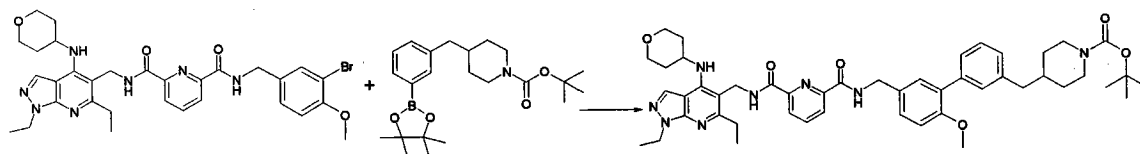
[0932] 实施例 120 N-[[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺
[0933]



[0934] 在 1L 圆底烧瓶中,向 6-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (30g, 66.3mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (300mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (46.2mL, 331mmol), 得到溶液, 向其中加入 TBTU (31.9g, 99mmol)。该混合物变成浑浊, 然后在室温下在氮气下搅拌 5 分钟, 同时加入 1-[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲胺盐酸盐 (18.42g, 72.9mmol)。1.5 小时后, 将该反应进行后处理。将混合物在二氯甲烷和水之间分配, 并将水层用二氯甲烷充分萃取。将合并的有机物用饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到 52.41g (121%) 的金色泡沫状物质。将粗产物用 750g Companion XL 硅胶柱纯化, 用 20-100% {1% MeOH 的 EtOAc 溶液} 的二氯甲烷溶液 (12 柱体积) 洗脱。通过 HPLC 检测级分, 并将产物级分合并, 蒸发溶剂, 得到 30.15g (~65%) 的淡黄色泡沫状物质, 实验室 HPLC 显示为 97.2% 纯度 (保留时间为 2.11min)。LC-MS m/z 650, 652(M+H)⁺, 1.03min(保留时间)。

[0935] 实施例 121 4-[[5'-[[6-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]氨基)羰基]-2-吡啶基]羰基]氨基]甲基]-2'-(甲氧基)-3-联苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0936]



[0937] 在 2L 3-颈烧瓶中,向 N-[[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (40.46g, 62.2mmol) 中加入 4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (24.96g, 62.2mmol) 和 1,4-二噁烷 (700mL)。然后加入碳酸钾 (25.8g, 187mmol) 和水 (233mL), 随后加入四(三苯基膦)合钯 (0) (3.59g, 3.11mmol), 并然后在氮气下, 在常规加热下, 将混合物于 100℃ 搅拌。2 小时后, 将该反应冷却, 并将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 并将水层用乙酸乙酯充分萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到 59.49g (113%) 的褐色泡沫状物质。将粗产物通过 750g Companion XL 硅胶柱纯化, 用 0-100% {1% MeOH 的乙酸乙酯溶液} 的二氯甲烷溶液 (14 柱体积) 洗脱。得到 25.38g (48%) 的淡米色泡沫状物质, 实验室 HPLC 显示为 97.23% 纯度, 保留时间为 2.60min。LC-MS m/z 845(M+H)⁺, 3.02min(保留时间)。

[0938] 实施例 122 1-(3-溴-4-甲基苯基)甲胺盐酸盐

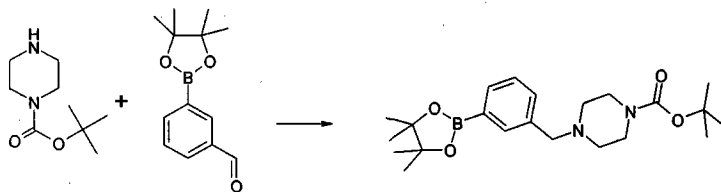
[0939]



[0940] 在氮气下,在 -5°C 下,在机械搅拌下,在2L 3-颈烧瓶中,向 LiAlH_4 (1M的乙醚溶液)(400mL,400mmol)中滴加浓 H_2SO_4 (10.94mL,219mmol)。观察到放出气体,并且溶液变成浑浊,并且泡沫状的混合物不容易搅拌。将温度升至 3°C 。另外再进行28分钟。将该混合物搅拌60分钟,然后用18分钟的时间加入3-溴-4-甲基苄腈(37.3g,190mmol)的THF(850mL)溶液(最高温度= 10°C)。将微粉红色的混合物在冰浴中搅拌。30分钟后,小心地加入水(90mL),得到白色混合物,随后加入2M氢氧化钠。加入100mL后,形成易于过滤的固体。将其搅拌30分钟。滤出轻度蜡状的固体,并将单相滤液用盐水洗涤,干燥并蒸发。得到轻微浑浊的淡黄色油状物,39.64g($>100\%$),将其再溶于乙醚(350mL)中,过滤除去一些固体,在氮气下,在搅拌下向该油状物中缓慢地加入1M氯化氢的乙醚溶液(基于起始的腈为1当量,190mmol,190mL)。得到固体,将其真空过滤收集,并吸干,然后在高真空下干燥,得到41.34g(92%)的白色固体,实验室HPLC显示为98.8%纯度,保留时间为1.56min。LC-MS m/z 200,202($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$,1.05min(保留时间)。

[0941] 实施例123 4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯

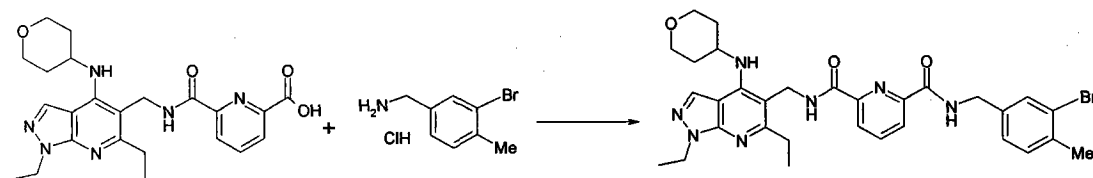
[0942]



[0943] 在2000mL 3-颈烧瓶中,在氮气下,将苯甲醛-3-硼酸频哪醇酯(pinacolboronate)(Fluorochem)(32g,138mmol)在300mL无水DCM中搅拌。用6分钟的时间,滴加Boc-哌啶(38.5g,207mmol)在350mL无水DCM中的溶液(可忽略的放热)。然后用6分钟的时间滴加乙酸(8.82mL,154mmol),并用另外的一些无水DCM洗涤。将混合物在环境温度下搅拌约2.5小时。然后用10分钟的时间分批加入三乙氧基硼氢化钠(58.7g,277mmol),同时在冰水浴中冷却以保持反应温度在 $10-15^{\circ}\text{C}$ 。加入所有物质后,将混合物在环境温度下在氮气下搅拌过夜。总共21小时后,在搅拌下,将反应混合物缓慢地倒入到800mL的水中。观察到气体放出。将混合物在室温下搅拌,直至气体放出停止下来。将混合物在二氯甲烷和水之间分配,并将水层用二氯甲烷充分萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发,然后置于高真空下,得到57.8g(104%)粘的白色泡沫状物质。实验室HPLC显示两个主要的峰:保留时间为1.63min(55%)和保留时间为2.15min(39%)。LC-MS m/z 403($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$,0.94-1.04min(保留时间-宽峰)[84%的上述名称的产物]和 m/z 320($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$,0.65min(保留时间)[12%硼酸产物]。

[0944] 实施例124 N-[3-溴-4-甲基苯基]甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

[0945]



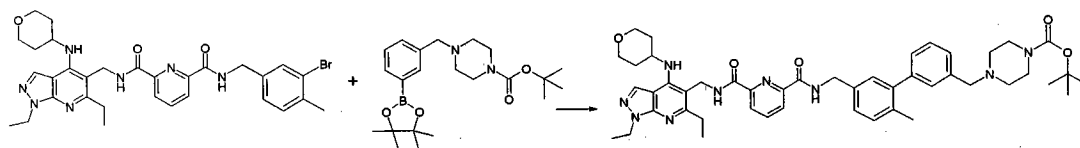
[0946] 在2L 3-颈烧瓶中,向6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶甲酸(50.8g,112mmol)的悬浮液中加入二氯甲烷(DCM)(600mL),随后加入DIPEA(98ml,561mmol),得到溶液。向其中加入TBTU(39.7g,123mmol),并然后将混合物在室温下搅拌2分钟,随后加入1-(3-溴-4-甲基苯基)甲胺盐酸盐(29.2g,123mmol)。将混合物在氮气下在室温下搅拌。2.5小时后,将混合物在二氯甲烷和水之间分配,并将水层用二氯甲烷充分萃取。将合并的有机物用水、饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发,得到95.5g的淡金色的泡沫状物质,将其通过750g Companion XL硅胶柱纯化,用0-100%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(8柱体积)洗脱。然而,装填到中途的时候,物质在柱上开始结晶,停止装填,将已经在柱上的物质按照如上洗脱,得到30.01g(26%)的白色固体(两个制备产物的合并的理论产量为116.6g)。实验室HPLC显示为99.4%纯度(保留时间为2.22min)。LC-MS m/z 634,636($\text{M}+\text{H}$)⁺,1.06min(保留时间)。

[0947] 将还没有装填到柱上的物质回收,并加入到仍然在烧瓶中已经开始结晶的物质中。将该溶液再次蒸发至~150mL,冷却,并加入~50mL的乙醚。该物质开始结晶出来。真空过滤收集固体,并用1:1的乙醚:DCM洗涤,并吸干,得到35.65g(31%)的白色固体。实验室HPLC显示为98.9%纯度(保留时间为2.21min)。LC-MS m/z 634,636($\text{M}+\text{H}$)⁺,1.07min(保留时间)。

[0948] 蒸发与固体分离的滤液,得到~36g的金色油状物,将其在330g Companion XL硅胶柱上再次进行色谱法纯化,用0-100%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(8柱体积)洗脱。得到13.34g(19%)的白色固体。实验室HPLC显示为98%纯度(保留时间为2.22min)。

[0949] 实施例125 4-[(5'-[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯

[0950]



[0951] 在2L 3-颈烧瓶中,向N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(48.03g,76mmol)中加入4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(30.5g,76mmol)和1,4-二噁烷(900mL)。然后向该白色悬浮液中加入碳酸钾(31.4g,227mmol)和水(300mL),随后加入四(三苯基膦)合钯(0)(4.37g,3.78mmol),并然后在常规加热下,将混合物在氮气下于100℃搅拌。该混合物变成黄色溶液,2.5小时后,将该反应冷却,并将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,并将水层用乙酸乙酯充分萃取。将合并的有机物用水洗涤,干燥(MgSO_4),并将黄色溶液蒸发,

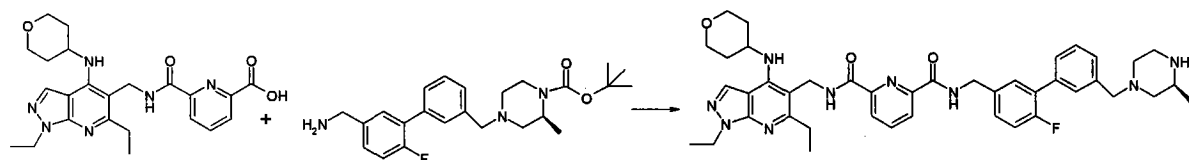
得到 80g (127%) 的黄色泡沫状物质。将由类似反应中得到的一些粗物质与该黄色泡沫状物质合并,并得到一些固体:含有~5% EtOAc 的 DCM 溶液,并将其温热,仍然还有一些固体,所以将其滤出并摒弃。将含产物的粗的滤液通过 750mg Companion XL 硅胶柱纯化,用 10-100% {3% MeOH 的 EtOAc 溶液} 的二氯甲烷溶液 (10 柱体积) 洗脱。洗脱出两个主要的峰,得到 35.91g (基于两个反应为 35%) 的淡米色泡沫状物质。实验室 HPLC 显示为 99.77% 纯度 (保留时间为 2.06min)。LC-MS m/z 830 (M+H)⁺, 2.09min (保留时间) 92.6%; m/z 830 (M+H)⁺, 2.16min (保留时间) 7.4%。

[0952] 将较低纯度的级分在 750g Companion XL 硅胶柱上再次进行色谱法纯化,用 0-100% {1% MeOH 的 EtOAc 溶液} 的二氯甲烷溶液 (12 柱体积) 洗脱,得到 42.34g (基于 2 个反应为 41%) 的淡米色泡沫状物质。实验室 HPLC 显示为 99.18% 纯度 (保留时间为 2.07min)。LC-MS m/z 830 (M+H)⁺, 2.25min (保留时间)。

[0953] 实施例 - 式 (I) 化合物

[0954] 实施例 126 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

[0955]



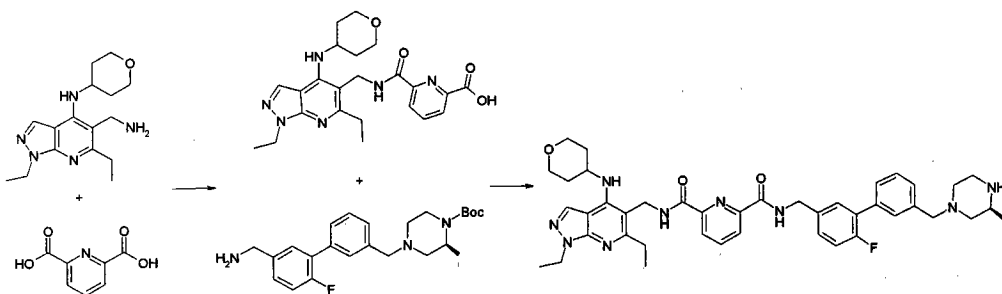
[0956] 方法 (A) 将 6-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羧基]-2-吡啶甲酸 (80mg, 0.18mmol)、(2S)-4-{[5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基]甲基}-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (76mg, 0.18mmol)、HBTU (80mg, 0.21mmol) 和 Et₃N (0.12mL, 0.88mmol) 在 DCM (3mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将该反应用饱和的 NaHCO₃ 终止,并用 DCM 萃取两次。然后将合并的有机层用水、随后用盐水洗涤。然后将有机层真空浓缩,得到粗的残余物:LC-MS m/z 848 (M+H)⁺。将粗的残余物溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中,并在室温下搅拌 2 小时。将其用 Gilson HPLC (含有 0.1% TFA 条件) 纯化,用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液洗脱 (流速为 20mL/min)。合并该级分,并然后用饱和的 NaHCO₃ 转化为游离碱。将有机层回收,并经硫酸钠干燥,过滤并然后浓缩,得到固体的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (51mg, 39%)。LC-MS m/z 748 (M+H)⁺。

[0957] 方法 (B) 在制备上述标题化合物的另一方法中,将 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (50.0mg, 0.075mmol) 掺入 DMSO (1.5mL) 中,并分配到配备磁性搅拌棒的 1 英钱 (dram) 管形瓶中,管形瓶中含有 (2S)-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.226mmol) 和乙酸 (4.52mg, 0.075mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌 4 小时。然后加入 MP-B(OAc)₃ (0.753mmol, 176mg),并将溶液再搅拌 12 小时。滤出聚合物试剂,并将 MeOH 与 1 滴浓 HCl 一起加入到滤液中。将该溶液于 60°C 加热 12 小时。

通过 GilsonHPLC(碱性条件)进行纯化,得到 12.1mg(27.1%)的标题化合物。LC-MS m/z 749 (M+H)⁺, 1.309min(保留时间)。

[0958] 实施例 127 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

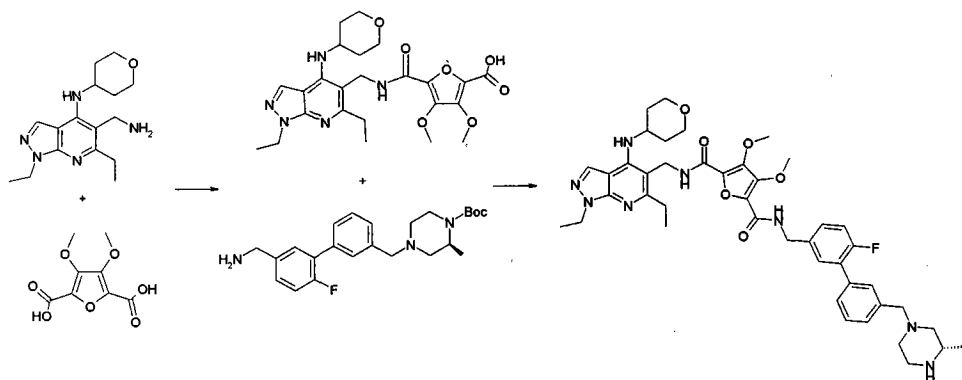
[0959]



[0960] 在制备上述标题化合物的可替换的第三种方法中,将 5-(氨基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.1mmol)和 2,6-吡啶二甲酸(0.1mmol)溶于 DCM(3mL)中,并将 HOBt(1.0eq, 14.0mg)与 EDC(1.0eq, 19.0mg)一起加入。将生成的溶液搅拌过夜。将该溶液通过制备性 HPLC(Gilson)纯化,得到 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶甲酸。将该化合物以及 (2S)-4-[(5'-{[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2'-氟-3-联苯基)甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯(41.3mg, 0.1mmol)溶于 3mL 的 DCM 中,随后加入 HOBt(1.0eq, 14.0mg)和 EDC(1.0eq, 19.0mg)。将生成的溶液搅拌过夜,并将产物通过制备性 HPLC(Gilson)纯化,得到 (2S)-4-[(5'-{[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2'-氟-3-联苯基)甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯。然后将该化合物溶于 2mL 的二噁烷:MeOH(3:1)中。将三滴 HCl(浓)加入到生成的溶液中,并将其于 60℃加热 1 小时。将该溶液施加到胺柱上,用 10mL 的二噁烷:MeOH(3:1)洗涤,得到 2.2mg(2.9%)的上述名称的产物。LC-MS m/z 749 (M+H)⁺, 1.32min(保留时间)。

[0961] 实施例 128 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-3,4-双(甲氨基)-2,5-呋喃二甲酰胺

[0962]

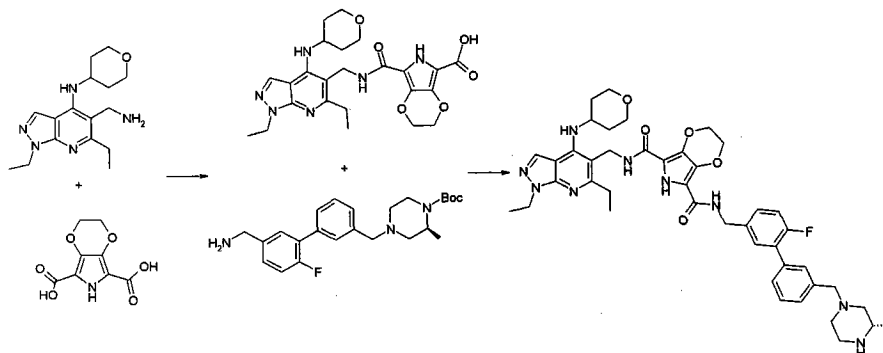


[0963] 根据实施例 127 的一般方法,用 3,4-双(甲氧基)-2,5-呋喃二甲酸(0.1mmol)

代替 2,6-吡啶二甲酸制备标题化合物,得到 13.0mg 的标题化合物 (16.3%)。LC-MS m/z 798(M+H)⁺, 1.4min(保留时间)。

[0964] 实施例 129 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,3-二氢-6H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-c]吡咯-5,7-二甲酰胺

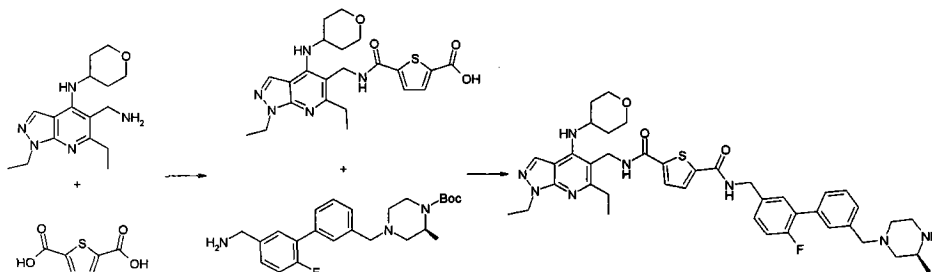
[0965]



[0966] 根据实施例 127 的一般方法,用 2,3-二氢-6H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-c]吡咯-5,7-二甲酸 (0.1mmol) 代替 2,6-吡啶二甲酸制备标题化合物,得到 23.2mg 的标题化合物 (29.2%)。LC-MS m/z 795(M+H)⁺, 1.31min(保留时间)。

[0967] 实施例 130 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,5-噻吩二甲酰胺

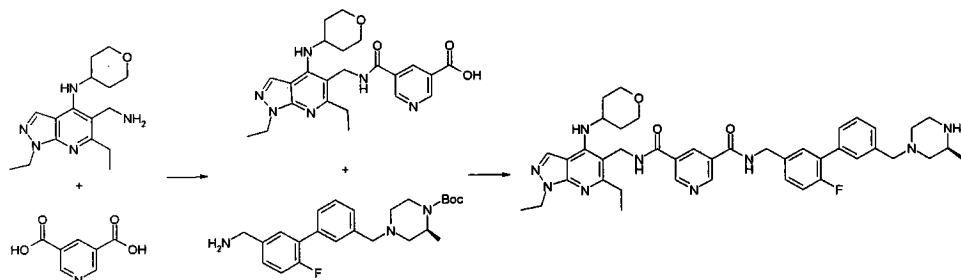
[0968]



[0969] 根据实施例 127 的一般方法,用 2,5-噻吩二甲酸 (0.1mmol) 代替 2,6-吡啶二甲酸制备标题化合物,得到 29.0mg 的标题化合物 (38.5%)。LC-MS m/z 754(M+H)⁺, 1.33min(保留时间)。

[0970] 实施例 131 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲酰胺

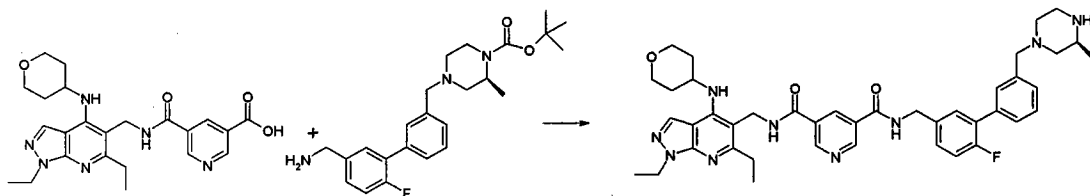
[0971]



[0972] 根据实施例 127 的一般方法,用 3,5-吡啶二甲酸 (0.1mmol) 代替 2,6-吡啶二甲酸制备标题化合物,得到 24.2mg 的标题化合物 (32.4%)。LC-MS m/z 749 (M+H)⁺, 1.24min (保留时间)。

[0973] 实施例 132 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲酰胺

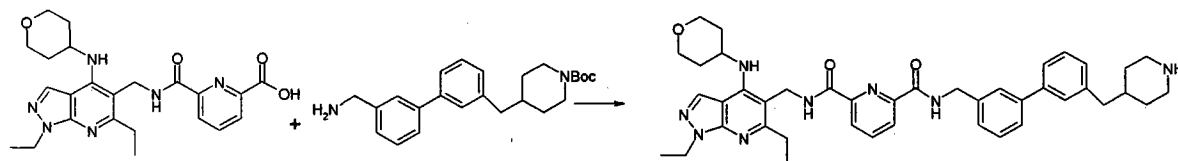
[0974]



[0975] 作为制备实施例 131 化合物的另一方法,将 5-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-3-吡啶甲酸 (50mg, 0.110mmol)、(2S)-4-{[5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基]甲基}-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (45.7mg, 0.110mmol)、HBTU (o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐) (50.3mg, 0.133mmol) 和 Et₃N (0.046ml, 0.331mmol) 在 DCM 中的混合物在室温下搅拌过周末。将该反应用饱和的 NaHCO₃ 终止,并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,并然后在真空下浓缩,得到粗的残余物。然后将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分用 GeneVac 干燥,并然后合并,得到中间体 (2S)-4-{[5'-{[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-3-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2'-氟-3-联苯基)甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯。然后将该中间体溶于 2mL 的 25% TFA 的 DCM 溶液中,并在室温下搅拌 3 小时。将该粗产物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。合并产物级分,并通过加入 1N NaOH 获得游离碱,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到固体的 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲酰胺 (10mg, 12.1%)。LC-MS m/z 748 (M+H)⁺, 0.70min (保留时间)。

[0976] 实施例 133 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

[0977]

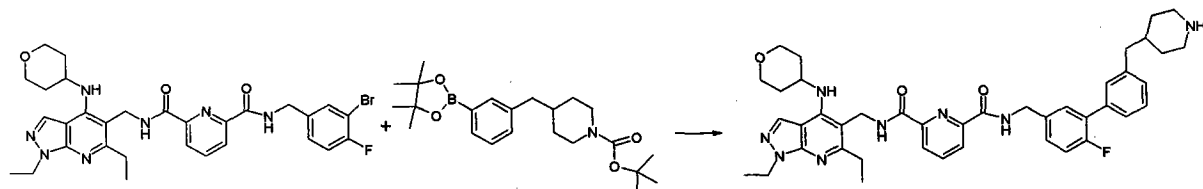


[0978] 将 6-[(1,6-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (80mg, 0.177mmol)、4-{[3'-(氨基甲

基)-3-联苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (74mg, 0.177mmol)、HBTU(o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐) (80mg, 0.212mmol) 和 Et₃N(0.12mL, 0.884mmol) 在 DCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并然后在真空下浓缩, 得到粗残余物。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中, 并搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发, 并然后将残余物用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液(流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分合并, 将产物用饱和的 NaHCO₃ 转化为游离碱, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (14mg, 11.1%)。LC-MS m/z 716(M+H)⁺, 1.58 分钟(保留时间)。

[0979] 实施例 134 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

[0980]

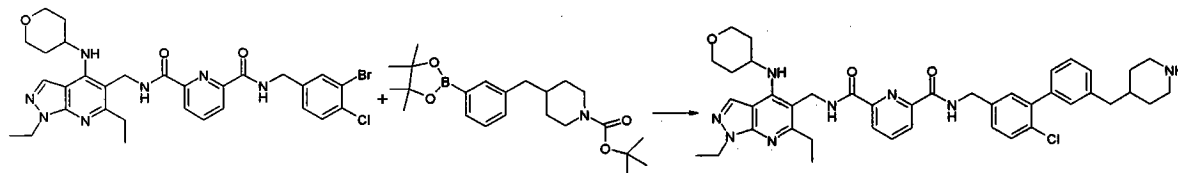


[0981] 在 2-5mL biotage 微波反应管中, 将 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (370mg, 0.579mmol)、4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (233mg, 0.579mmol)、Na₂CO₃ (184mg, 1.738mmol) 和 PdCl₂(dppf) (42.4mg, 0.058mmol) 的混合物掺入 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气, 然后在 Biotage 微波中(在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物, 然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩, 得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 15-80% CH₃CN 的水溶液(流速为 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 EZ2 GeneVac 蒸发器干燥, 并然后合并, 得到固体的 4-[(5'-([6-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基)羰基)氨基]甲基)-2'-氟-3-联苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发, 并然后将残余物用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10-60% CH₃CN 的水溶液(流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分, 并用 1N NaOH 转化为游离碱, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (92mg, 21.7%)。LC-MS m/z 733(M+H)⁺, 0.87min(保留时间); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-1.05(m, 2H) 1.20(t, J = 7.40Hz, 3H) 1.32(t, J = 7.15Hz, 3H) 1.42-1.61(m,

5H) 1.83-1.96 (m, 2H) 2.32-2.36 (m, 2H) 2.45-2.50 (m, 2H) 2.82-2.89 (m, 2H) 2.97 (q, J = 7.28Hz, 2H) 3.50-3.58 (m, 2H) 3.81-3.88 (m, 2H) 4.06-4.17 (m, 1H) 4.31 (q, J = 7.19Hz, 2H) 4.59-4.65 (m, 4H) 6.92 (d, J = 7.53Hz, 1H) 7.17 (d, J = 7.28Hz, 1H) 7.20-7.39 (m, 5H) 7.42-7.46 (m, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.15-8.33 (m, 3H) 9.50 (t, J = 6.27Hz, 1H) 9.74 (t, J = 6.27Hz, 1H)。

[0982] 实施例 135 N-[[6-氯-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

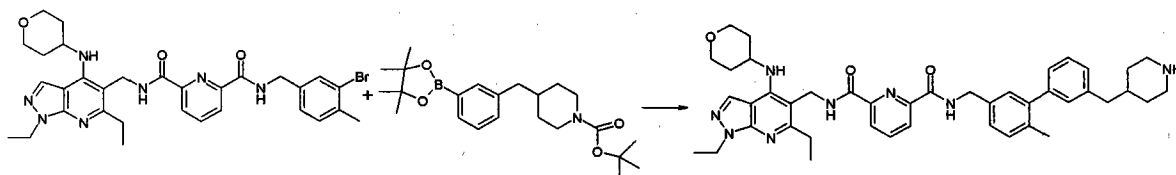
[0983]



[0984] 在 2-5mL biotage 微波反应管中,将 N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (50mg, 0.076mmol)、4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (24.07mg, 0.076mmol)、Na₂CO₃ (24.27mg, 0.229mmol) 和 PdCl₂(dppf) (5.59mg, 7.63 μmol) 的混合物掺入 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气,然后在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 EZ2 GeneVac 蒸发器干燥,并然后合并,得到 4-[(2'-氯-5'-[[[6-[[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]氨基]羰基]-2-吡啶基]羰基)氨基]甲基]-3-联苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中,并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发,并然后将残余物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10-60% CH₃CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分,并用饱和的 1N NaOH 转化为游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的 N-[[6-氯-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (13mg, 22.7%)。LC-MS m/z 749 M⁺, 0.80min (保留时间)。

[0985] 实施例 136 N-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-N'-[[6-甲基-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

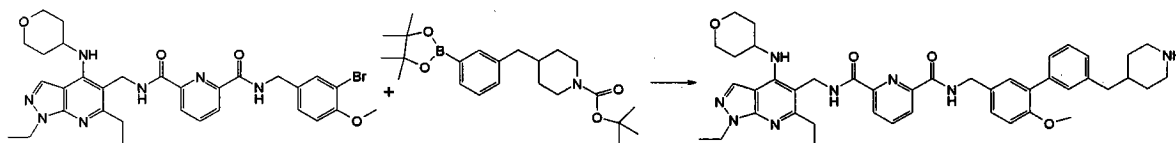
[0986]



[0987] 在2-5mL biotage微波反应管中,将N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(50mg,0.079mmol)、4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯(24.8mg,0.079mmol)、 Na_2CO_3 (25.05mg,0.236mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.77mg,7.88 μmol)的混合物转入1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)的混合物中。通过鼓入氩气5分钟将混合物脱气,然后在Biotage微波中(在正常吸收条件下)、在100℃加热10分钟。通过PL-Thiol MP SPE+过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH_3CN 的水溶液(流速20mL/min)洗脱。将产物级分使用EZ2 GeneVac蒸发器干燥,并然后合并,得到4-[(5'-{[(6-{[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于25% TFA的DCM溶液(2mL)中,并在室温下搅拌2小时。将溶剂在氮气流下蒸发,并然后将残余物用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10-60% CH_3CN 的水溶液(流速为20mL/min)洗脱。合并产物级分,并用1N NaOH转化为游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(10mg,17.4%)。LC-MS m/z 729(M+H)⁺,0.79min(保留时间)。

[0988] 实施例 137 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

[0989]



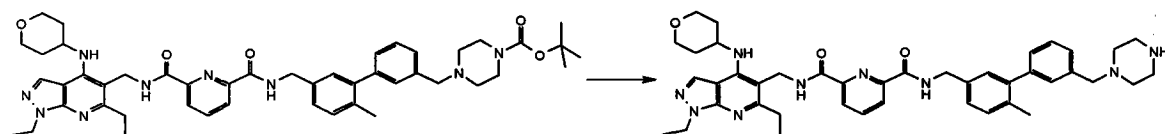
[0990] 方法(A) 在2-5mL biotage微波反应管中,将N-{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(50mg,0.077mmol)、4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯(24.23mg,0.077mmol)、 Na_2CO_3 (24.44mg,0.236mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.62mg,7.69 μmol)的混合物转入1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)的混合物中。通过鼓入氩气5分钟将混合物脱气,然后在Biotage微波中(在正常吸收条件下)、在100℃加热10分钟。通过PL-Thiol MP SPE+过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH_3CN 的水溶液(流速20mL/min)洗脱。将产物级分

使用 EZ2 GeneVac 蒸发器干燥,并然后合并,得到 4-{[5' -{[(6-{[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2' -(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中,并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发,并然后将残余物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10-60% CH₃CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分,并用 1N NaOH 转化为游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N' -{[6-(甲氧基)-3' -(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (13mg, 22.7%)。LC-MS m/z 745 (M+H)⁺, 0.76min (保留时间); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-1.26 (m, 7H) 1.32 (t, J = 7.28Hz, 3H) 1.54-1.60 (m, 5H) 1.87-1.94 (m, 2H) 2.52-2.57 (m, 2H) 2.94-3.02 (m, 4H) 3.50-3.58 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.82-3.88 (m, 2H) 4.07-4.15 (m, 1H) 4.32 (q, J = 7.28Hz, 2H) 4.55 (d, J = 6.02Hz, 2H) 4.62 (d, J = 6.27Hz, 2H) 6.91 (d, J = 7.78Hz, 1H) 7.01-7.13 (m, 2H) 7.17-7.34 (m, 5H) 8.01 (s, 1H) 8.15-8.31 (m, 3H) 9.50 (t, J = 6.27Hz, 1H) 9.68 (t, J = 6.27Hz, 1H)。

[0991] 方法 (B) 在制备该标题化合物的另一方法中,在 1L 圆底烧瓶中,在氮气下,向 4-{[5' -{[(6-{[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2' -(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (13.92g, 16.47mmol) 的二氯甲烷 (DCM) (140mL) 溶液中加入 TFA (25.4mL, 329mmol),并将该溶液在室温下搅拌。90 分钟后,将易挥发的溶剂蒸发,并将剩余的混合物在二氯甲烷和 1M 氢氧化钠之间分配。检测 pH,随后分离各层 (pH = 10),并将水层用二氯甲烷充分萃取。将合并的有机物用 1M 氢氧化钠洗涤几次,然后用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发,得到米色泡沫状物 12.67g (104%)。将粗产物在 330g Companion XL 硅胶柱上纯化,用 0-100% {1% MeOH 的 EtOAc 溶液} 的二氯甲烷溶液 (12 柱体积) 洗脱。需要除去含三乙胺的分离出来的产物。将产物溶于 DCM 中,并用 0.5M 氢氧化钠、水、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 并蒸发,得到 7.64g (62%) 的白色泡沫状物质。并不是试图除去所有的 DCM,而是使泡沫破裂,并在乙醚 (50mL) 中搅拌,并然后过滤,用另外的乙醚洗涤,吸干然后在高真空下于 40℃ 放置。得到 6.91g (56%) 的白色粉末状的固体,实验室 HPLC 显示为 99.06% 纯度 (保留时间为 1.94min)。LC-MS m/z 745 (M+H)⁺, 2.07min (保留时间)。

[0992] 实施例 138 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N' -{[6-甲基-3' -(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

[0993]



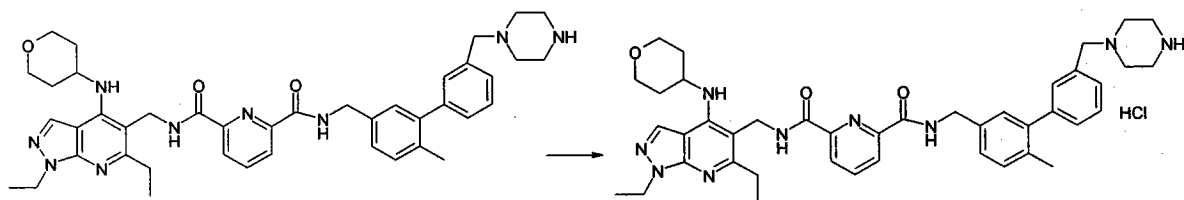
[0994] 方法 (A) 将 4-{[5' -{[(6-{[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲

基}-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(1.8g,2.169mmol)在二氯甲烷(27mL)中用三氟乙酸(3mL,38.9mmol)处理,并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂蒸发,得到为TFA盐的粗产物。将其再溶于DCM中,并然后用饱和的NaHCO₃洗涤。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺,为白色固体(1.6g,66.1%)。LC-MS m/z 730(M+H)⁺,0.78分钟(保留时间);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.21(t, J = 7.15Hz, 3H) 1.32(t, J = 7.15Hz, 3H) 1.46-1.62(m, 2H) 1.83-1.94(m, 2H) 2.18(s, 3H) 2.21-2.33(m, 4H) 2.62(t, J = 4.64Hz, 4H) 2.97(q, J = 7.36Hz, 2H) 3.43(s, 2H) 3.53(td, J = 11.36, 1.88Hz, 2H) 3.81-3.88(m, 2H) 4.06-4.17(m, 1H) 4.32(q, J = 7.11Hz, 2H) 4.60(dd, J = 17.57, 6.27Hz, 4H) 6.91(d, J = 8.03Hz, 1H) 7.11-7.29(m, 6H) 7.35(t, J = 7.53Hz, 1H) 8.01(s, 1H) 8.14-8.33(m, 3H) 9.50(t, J = 6.27Hz, 1H) 9.70(t, J = 6.27Hz, 1H)。

[0995] 方法(B)在制备该标题化合物的另一方法中,在2L圆底烧瓶中,在氮气下,向4-[(5'-{[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基)羰基)氨基]甲基}-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(8.13g,9.79mmol)的二氯甲烷(DCM)(100mL)溶液中加入TFA(15.09mL,196mmol),并将溶液在室温下搅拌。1.75小时后,将易挥发的溶剂蒸发,并将生成的混合物在二氯甲烷和2M氢氧化钠之间分配。检测pH,随后分离各层(pH = 10),并将水层用二氯甲烷充分萃取。将合并的有机物用0.5M NaOH洗涤,然后用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。得到~9g的白色泡沫状物质。将该粗产物在330gCompanion XL硅胶柱上纯化,用0-50%(3% Et₃N的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液(8柱体积)洗脱。将各级分通过HPLC分析,蒸发合适的级分,得到10.85g的白色泡沫状物质。将该物质再溶于DCM中,并用0.5M氢氧化钠、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发,得到10.35g的白色泡沫状物质。将该10.35g的产物溶于DCM(600mL)中,并用水(2x300mL)、盐水(2x)洗涤,干燥(MgSO₄),并蒸发溶剂。得到白色泡沫状物质,将其置于高真空下。第二天早上,使泡沫破裂并粉碎,在42℃置于旋转蒸发器中,并在高真空下转动~8小时,然后在高真空下放置过夜。得到白色粉末状固体。进行NMR(DMSO-D₆)测试来检测Et₃N和DCM的浓度:显示没有Et₃N,但仍然还有一些DCM(计算含量为1.51% w/w)。将该物质再次粉碎,并于42℃置于旋转蒸发器中,并在高真空下再次转动~5小时。再进行NMR(DMSO)测试看看是否有任何进展:显示没有实质的变化。将该物质在乙醚(400mL)中搅拌3.5小时,然后过滤,用乙醚洗涤,并吸干,在高真空下于40℃放置在蒸发器中3小时,然后在室温下在真空歧管中过夜。得到62.27g(82%)的白色粉末状固体。实验室HPLC显示为100%纯度,具有保留时间为1.82min。LC-MSm/z 730(M+H)⁺,1.91min(保留时间)。

[0996] 实施例139 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺盐酸盐

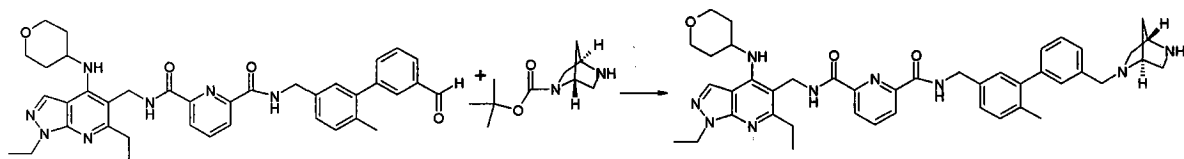
[0997]



[0998] 向 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (565mg, 0.774mmol) 的乙醇 (1mL) 溶液中加入 1N HCl (0.735mL, 0.735mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将其真空浓缩。将该残余物再溶于乙醇中, 并汽提 (stripped down) (将该步骤重复三次)。然后加入 1 : 1 的 DCM : 己烷混合物 (5mL), 并浓缩 (将其重复两次)。最后, 将形成的白色固体在高真空下干燥两天, 得到固体的 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺盐酸盐 (530mg, 89%)。LC-MS m/z 730 (M+H)⁺, 0.79min (保留时间)。

[0999] 实施例 140 N-([3'-(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基)甲基)-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

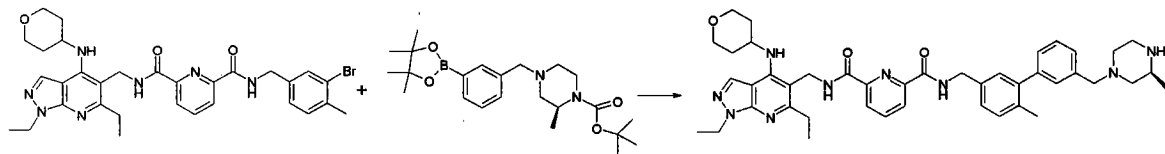
[1000]



[1001] 将 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([3'-(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基)甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (610mg, 0.925mmol)、(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (183mg, 0.925mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (392mg, 1.849mmol) 和乙酸 (0.064mL, 1.109mmol) 在 DCM (10mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层真空浓缩, 得到粗残余物。将其用 Companion 纯化, 用 0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 以除去杂质, 然后用 10% 甲醇的 DCM 溶液洗脱产物。合并产物级分, 并真空浓缩, 得到固体的 (1S,4S)-5-([5'-([6-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶基)羰基)氨基]甲基)-2'-甲基-3-联苯基)甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM (2mL) 溶液中, 并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发, 并然后将残余物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。合并产物级分, 并用 1N NaOH 将其转化成游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-([3'-(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基)甲基)-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (431mg, 62.8%)。LC-MS m/z 743 (M+H)⁺, 1.18 分钟 (保留时间)。

[1002] 实施例 141 N-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-N'-[(6-甲基-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

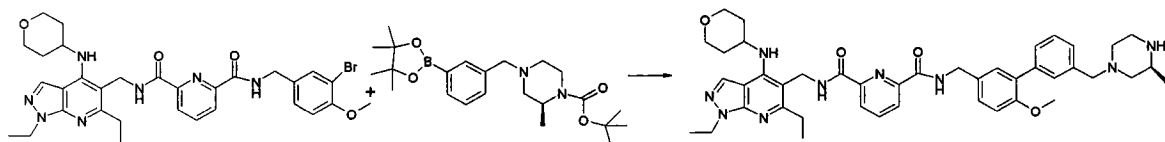
[1003]



[1004] 在 2-5mL biotage 微波反应管中,将 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (100mg, 0.158mmol)、(2S)-2-甲基-4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (65.6mg, 0.158mmol)、 Na_2CO_3 (50.1mg, 0.473mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11.53mg, 0.016mmol) 的混合物加入 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气,然后在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10 至 70% CH_3CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 EZ2 GeneVac 蒸发器干燥,并然后合并,得到 (2S)-4-[(5'-{[(6-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基]-2'-甲基-3-联苯基)甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中,并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发,并然后将残余物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10-60% CH_3CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分,并用 1N NaOH 将其转化成游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的 N-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-N'-[(6-甲基-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (10mg, 8.53%)。LC-MS m/z 744 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.33min (保留时间); ¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91 (d, $J = 6.27\text{Hz}$, 3H) 1.21 (t, $J = 7.53\text{Hz}$, 3H) 1.33 (t, $J = 7.15\text{Hz}$, 3H) 1.47-1.64 (m, 3H) 1.87-1.94 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.64-2.68 (m, 6H) 2.94-3.00 (m, 2H) 3.46 (s, 2H) 3.49-3.62 (m, 2H) 3.82-3.87 (m, 2H) 4.08-4.14 (m, 1H) 4.29-4.35 (m, 2H) 4.56-4.59 (m, 4H) 6.90 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H) 7.09-7.29 (m, 6H) 7.35 (t, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.13-8.33 (m, 3H) 9.50 (t, $J = 6.27\text{Hz}$, 1H) 9.70 (t, $J = 6.27\text{Hz}$, 1H)。

[1005] 实施例 142 N-[[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

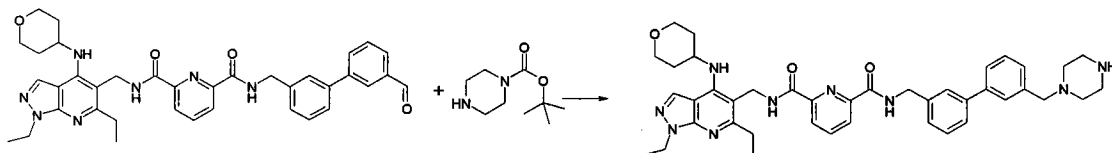
[1006]



[1007] 在 2-5mL biotage 微波反应管中, 将 N-{[3- 溴 -4-(甲氧基) 苯基] 甲基 }-N' -{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 }-2,6- 吡啶二甲酰胺 (260mg, 0.400mmol)、(2S)-2- 甲基 -4-{[3-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯基] 甲基 }-1- 哌嗪甲酸 1,1- 二甲基乙基酯 (166mg, 0.400mmol)、 Na_2CO_3 (127mg, 1.199mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29.2mg, 0.040mmol) 的混合物转入 1,4- 二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气, 然后在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物, 然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩, 得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH_3CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 EZ2 GeneVac 蒸发器干燥, 并然后合并, 得到 (2S)-4-{[5' -{[(6-{[(1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 } 氨基) 羰基]-2- 吡啶基 } 羰基) 氨基] 甲基 }-2' -(甲氧基)-3- 联苯基] 甲基 }-2- 甲基 -1- 哌嗪甲酸 1,1- 二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发, 并然后将残余物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10-60% CH_3CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分, 并用 1N NaOH 将其转化成游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 }-N' -[(6-(甲氧基)-3' -{[(3S)-3- 甲基 -1- 哌嗪基] 甲基 }-3- 联苯基) 甲基]-2,6- 吡啶二甲酰胺 (48mg, 15.8%)。LC-MS m/z 760 ($\text{M}+\text{H}^+$), 0.80min (保留时间)。

[1008] 实施例 143 N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 }-N' -{[3' -(1- 哌嗪基甲基)-3- 联苯基] 甲基 }-2,6- 吡啶二甲酰胺

[1009]

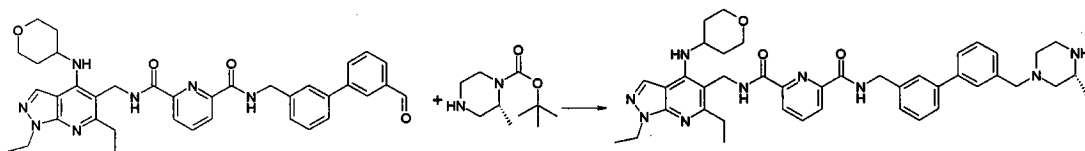


[1010] 将 N-{[1,6- 二乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基] 甲基 }-N' -[(3' - 甲酰基 -3- 联苯基) 甲基]-2,6- 吡啶二甲酰胺 (40mg, 0.062mmol)、1- 哌嗪甲酸 1,1- 二甲基乙基酯 (115.37mg, 0.619mmol, 10eq) 和 乙酸 (3.55 μL , 0.062mmol, 1eq) 溶于 DMSO (1.5mL) 中。将混合物在 VX-2500 Multi-Tube Vortexer 中在室温下搅拌过夜。然后加入 MP- 三乙酰氧基硼氢化物 (Triacetoxyborohydride) (195mg, 0.482mmol, 7.78eq), 并将混合物在 VX-2500 Multi-Tube Vortexer 中在室温下再搅拌过夜。将反应混合物在 Bohdan Miniblock (Artisan Scientific, Champaign, Illinois, USA, <http://www.artisan-scientific.com/51413.htm>) 上, 在反应管中通过聚丙烯柱 (10mL 管) 过滤, 并在 Glas-Col 蒸发器中浓缩。然后加入甲醇 (2mL) 和盐酸 (5 μL), 并将含反应混合物的管形瓶封闭, 并在 Glas-Col 蒸发器中于 60℃ 搅拌过周末。然后将反应混合物浓缩, 并通过 Gilson HPLC 纯化, 用含有 0.1% TFA 缓冲液的水 - 乙腈洗脱。将所需产物级分合并, 在

Bohdan Miniblock上通过胺柱(cartouche) (500mg) 过滤,并在Glas-Col蒸发器中浓缩,得到16.4mg(41.1%)的标题化合物。LC-MS m/z 716(M+H)⁺, 1.25min(保留时间)。

[1011] 实施例 144 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(3'-[(3R)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

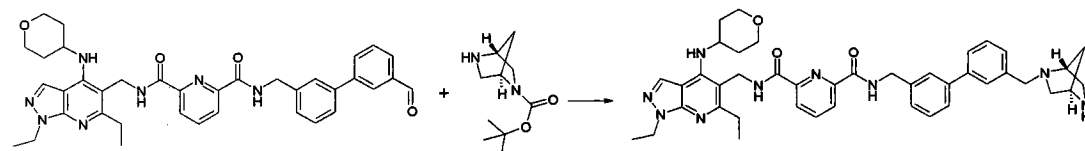
[1012]



[1013] 使用实施例 143 中所述的方法,用(2R)-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯代替 1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯,得到上述标题化合物。LC-MS m/z 730(M+H)⁺, 1.29min(保留时间)。

[1014] 实施例 145 N-([3'-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-联苯基)甲基)-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

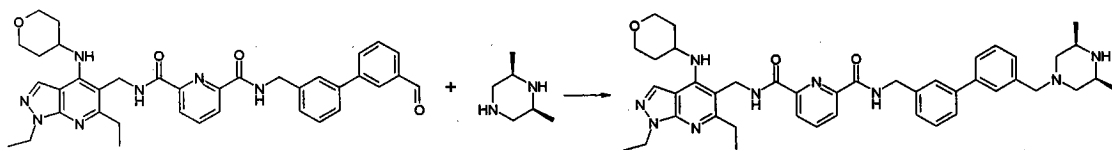
[1015]



[1016] 使用实施例 143 中所述的方法,但是用(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-二甲基乙基酯代替 1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯,得到上述标题化合物。LC-MS m/z 728(M+H)⁺, 1.32min(保留时间)。

[1017] 实施例 146 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(3'-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

[1018]

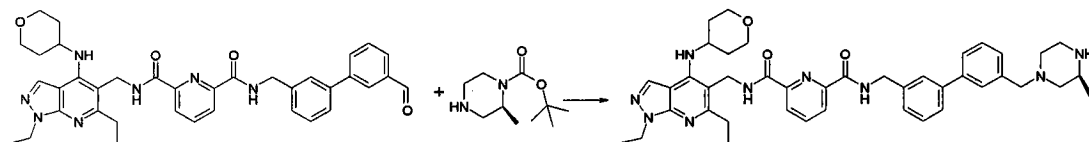


[1019] 将 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺(40mg, 0.062mmol)、(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪(70.73mg, 0.619mmol, 10eq) 和乙酸(3.55 μ L, 0.062mmol, 1eq) 溶于 DMSO(1.5mL) 中。将混合物在 VX-2500 Multi-Tube Vortexer 中在室温下搅拌过夜。然后加入 MP-三乙酰氧基硼氢化物(195mg, 0.482mmol, 7.78eq), 并将混合物在 VX-2500 Multi-Tube Vortexer 中在室温下再搅拌过夜。将反应混合物在 Bohdan Miniblock 上,在反应管中通过聚丙烯柱(10mL 管)过滤,并在 Glas-Col 蒸发器中浓缩。然后将反应混合物通过 Gilson HPLC 纯化,用含有 0.1% TFA 缓冲液的水-乙腈洗脱。将所需产物级分合并,在 Bohdan Miniblock 上通过胺柱(cartouche) (500mg) 过滤,并在 Glas-Col

蒸发器中浓缩,得到 11.3mg(27.2%) 的标题化合物。LC-MS m/z 744(M+H)⁺, 1.41min(保留时间)。

[1020] 实施例 147 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

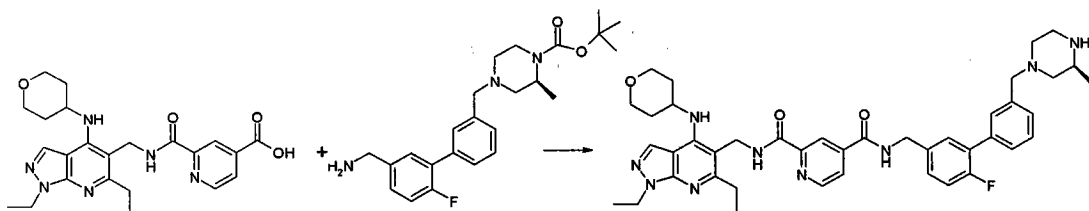
[1021]



[1022] 使用实施例 143 中所述的方法,但是用 (2S)-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯代替 1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯,得到上述标题化合物。LC-MS m/z 730(M+H)⁺, 1.30min(保留时间)。

[1023] 实施例 148 N²-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N⁴-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲酰胺

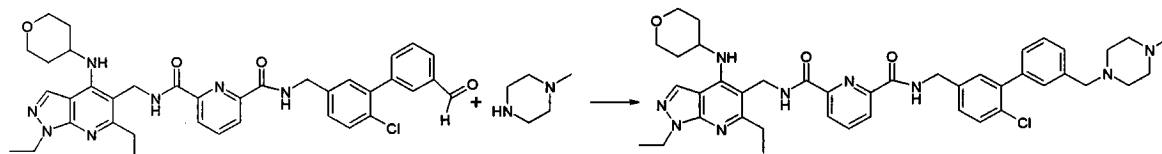
[1024]



[1025] 将 4-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-2-吡啶甲酸 (50.0mg, 0.110mmol)、(2S)-4-([5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基]甲基)-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (45.7mg, 0.110mmol)、HBTU(o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐) (50.3mg, 0.133mmol) 和 Et₃N(0.046ml, 0.331mmol) 在 DCM(3mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将该反应用饱和的 NaHCO₃ 终止,并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,并然后在真空下浓缩,得到粗的残余物。然后将其用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液(流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 GeneVac 干燥,得到 (2S)-4-([5'-[(2-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羰基]-4-吡啶基)羰基)氨基]甲基)-2'-氟-3-联苯基)甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中,并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发,并然后将残余物用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化,用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液(流速 20mL/min) 洗脱。合并产物级分,并用 1N NaOH 将其转化成游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的 N²-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N⁴-[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲酰胺 (30mg, 36.3%)。LC-MS m/z 748(M+H)⁺, 0.76min(保留时间)。

[1026] 实施例 149 N-({6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

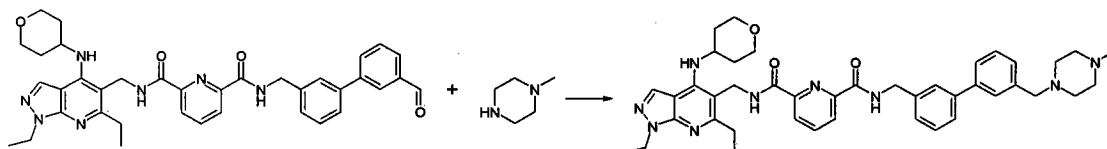
[1027]



[1028] 将 N-[(6-氯-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (50mg, 0.074mmol)、1-甲基哌嗪 (7.36mg, 0.074mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (31.2mg, 0.147mmol) 和乙酸 (5.05 μ L, 0.088mmol) 在 DCM (1mL) 中的混合物在室温下搅拌过周末。将反应混合物用饱和的 NaHCO_3 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层真空浓缩, 得到粗残余物。将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH_3CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分合并, 用饱和的 NaHCO_3 转化为游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-[(6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (19mg, 33.8%)。LC-MS m/z 765 ($M+H$)⁺, 1.44min (保留时间)。

[1029] 实施例 150 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

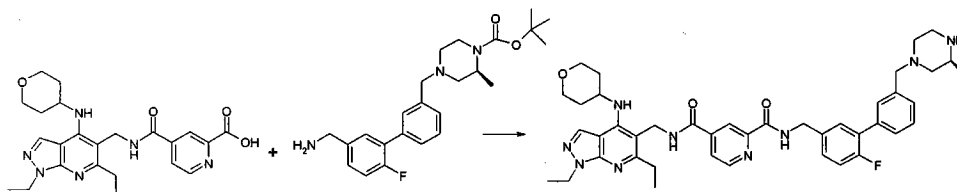
[1030]



[1031] 使用实施例 146 中所述的方法, 但是用 1-甲基哌嗪代替 (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪, 得到上述标题化合物。LC-MS m/z 730 ($M+H$)⁺, 1.38 分钟 (保留时间)。

[1032] 实施例 151 N^4 -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}- N^2 -[(6-氟-3'-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)-3-联苯基]甲基]-2,4-吡啶二甲酰胺

[1033]

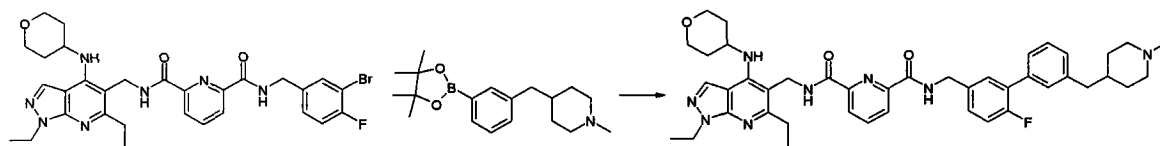


[1034] 将 2-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羧基]-4-吡啶甲酸 (50mg, 0.110mmol)、(2S)-4-{[5'-(氨基甲基)-2'-氟-3-联苯基]甲基}-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (45.7mg,

0.110mmol)、HBTU(o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐)(50.3mg, 0.133mmol)和Et₃N(0.046ml, 0.331mmol)在DCM(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的NaHCO₃终止,并用DCM萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,并然后在真空下浓缩,得到粗残余物。然后将其用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH₃CN的水溶液(流速20mL/min)洗脱。将产物级分用GeneVac干燥,得到(2S)-4-[(5'-{[(4-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基)氨基]甲基]-2'-氟-3-联苯基)甲基]-2-甲基-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于25% TFA的DCM溶液(2mL)中,并在室温下搅拌2小时。将溶剂在氮气流下蒸发,并然后将残余物用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH₃CN的水溶液(流速20mL/min)洗脱。合并产物级分,并用1N NaOH将其转化成游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的N⁴-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N²-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲酰胺(17mg, 20.1%)。LC-MS m/z 748(M+H)⁺, 0.77min(保留时间)。

[1035] 实施例152 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{(1-甲基-4-哌啶基)甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

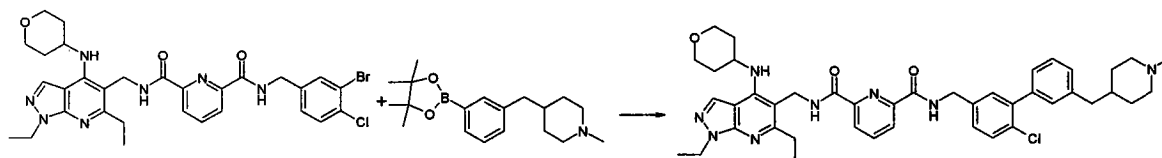
[1036]



[1037] 在2-5mL biotage微波反应管中,将N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(50mg, 0.078mmol)、1-甲基-4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}哌啶(31.4mg, 0.078mmol)、Na₂CO₃(24.90mg, 0.235mmol)和PdCl₂(dppf)(5.73mg, 7.83μmol)的混合物换入1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)的混合物中。通过鼓入氩气5分钟将混合物脱气,然后在Biotage微波中(在正常吸收条件下)、在100℃加热10分钟。通过PL-Thiol MP SPE+过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH₃CN的水溶液(流速为20mL/min)洗脱。合并产物级分,并用饱和的1N NaOH将其转化成游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{(1-甲基-4-哌啶基)甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺(9mg, 15.4%)。LC-MS m/z 747(M+H)⁺, 0.79min(保留时间)。

[1038] 实施例153 N-[(6-氯-3'-{(1-甲基-4-哌啶基)甲基}-3-联苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

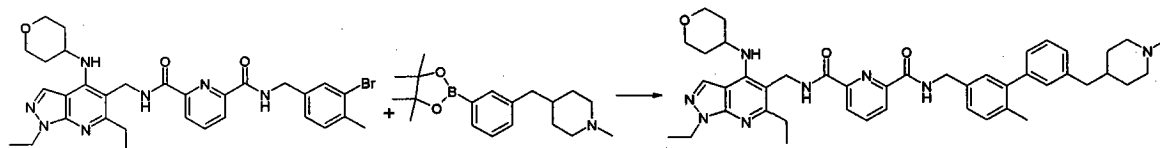
[1039]



[1040] 在2-5mL biotage 微波反应管中,将N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(50mg,0.076mmol)、1-甲基-4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]哌啶(30.6mg,0.076mmol)、 Na_2CO_3 (24.27mg,0.229mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.59mg,7.63 μmol)的混合物转入1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)的混合物中。通过鼓入氩气5分钟将混合物脱气,然后在Biotage微波中(在正常吸收条件下)、在100℃加热10分钟。通过PL-Thiol MP SPE+过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH_3CN 的水溶液(流速为20mL/min)洗脱。合并产物级分,并用饱和的1N NaOH将其转化成游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的N-[(6-氯-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基]甲基)-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(10mg,17.2%)。LC-MS m/z 763 M^+ ,0.81min(保留时间)。

[1041] 实施例 154 N-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-甲基-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

[1042]

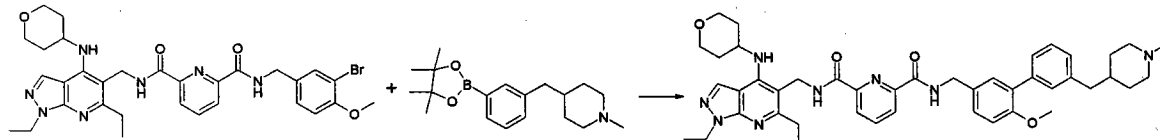


[1043] 在2-5mL biotage 微波反应管中,将N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(50mg,0.079mmol)、1-甲基-4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]哌啶(31.6mg,0.079mmol)、 Na_2CO_3 (25.05mg,0.236mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.77mg,7.88 μmol)的混合物转入1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)的混合物中。通过鼓入氩气5分钟将混合物脱气,然后在Biotage微波中(在正常吸收条件下)、在100℃加热10分钟。通过PL-Thiol MP SPE+过滤粗的混合物,然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩,得到粗的残余物。将其用Gilson HPLC(在溶剂中含有0.1% TFA)纯化,用10至70% CH_3CN 的水溶液(流速为20mL/min)洗脱。合并产物级分,并用1N NaOH将其转化成游离碱,并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并然后真空浓缩,得到固体的N-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-甲基-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺(5mg,8.54%)。LC-MS m/z

743(M+H)⁺, 0.87min(保留时间); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.24-1.30(m, 5H) 1.37-1.43(m, 3H) 1.54-1.78(m, 5H) 1.86-1.93(m, 2H) 1.98-2.08(m, 2H) 2.15-2.24(m, 6H) 2.53(d, J = 7.03Hz, 2H) 2.76-2.82(m, 2H) 2.97-3.04(m, 2H) 3.58-3.65(m, 2H) 3.98(d, J = 11.54Hz, 2H) 4.09-4.14(m, 1H) 4.41(q, J = 7.03Hz, 2H) 4.60(s, 2H) 4.75(s, 2H) 6.96-7.34(m, 7H) 7.99(s, 1H) 8.15(t, J = 7.91Hz, 1H) 8.25-8.31(m, 1H) 8.36(dd, J = 7.78, 1.00Hz, 1H)。

[1044] 实施例 155 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-({6-(甲氧基)-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

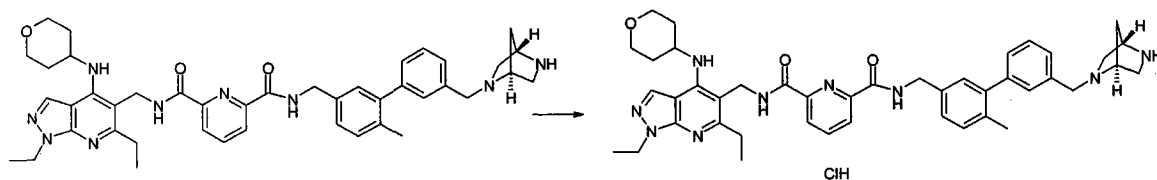
[1045]



[1046] 在 2-5mL biotage 微波反应管中, 将 N-([3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基)-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (50mg, 0.077mmol)、1-甲基-4-([3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基)哌啶 (30.8mg, 0.077mmol)、Na₂CO₃ (24.44mg, 0.231mmol) 和 PdCl₂(dppf) (5.62mg, 7.69 μmol) 的混合物掺入 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气, 然后在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 10 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物, 然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩, 得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分, 并用 1N NaOH 将其转化成游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-({6-(甲氧基)-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺 (7.5mg, 12.9%)。LC-MS m/z 759(M+H)⁺, 0.77min(保留时间); ¹H MR (400MHz, CD₃OD) δ 1.22-1.29(m, 5H) 1.39(t, J = 7.15Hz, 3H) 1.49-1.76(m, 5H) 1.90-1.97(m, 2H) 1.99-2.05(m, 2H) 2.23(s, 3H) 2.51(d, J = 7.03Hz, 2H) 2.78-2.84(m, 2H) 2.99(q, J = 7.53Hz, 2H) 3.61(td, J = 11.42, 2.51Hz, 2H) 3.74(s, 3H) 3.90-4.02(m, 2H) 4.12-4.19(m, 1H) 4.40(q, J = 7.19Hz, 2H) 4.58(s, 2H) 4.74(s, 2H) 6.97(d, J = 8.53Hz, 1H) 7.01-7.08(m, 1H) 7.16-7.32(m, 5H) 7.98(s, 1H) 8.15(t, J = 7.78Hz, 1H) 8.28(dd, J = 7.91, 1.13Hz, 1H) 8.36(dd, J = 7.78, 1.25Hz, 1H)。

[1047] 实施例 156 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺盐酸盐

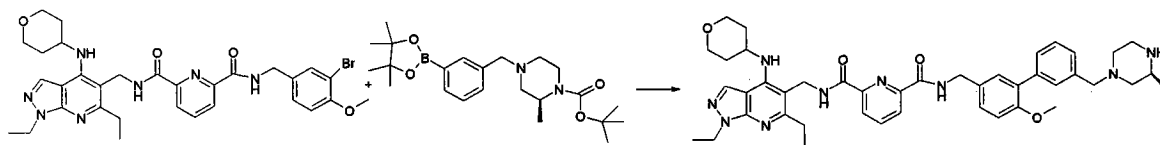
[1048]



[1049] 向 N-({3' -[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (390mg, 0.526mmol) 的乙醇 (95mL) 溶液中加入 1N HCl (0.526mL, 0.526mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将其真空浓缩。将该残余物再溶于乙醇中, 并将其蒸发 (该步骤重复三次)。然后加入 DCM : 己烷的 1 : 1 混合物 (5mL), 并浓缩 (该步骤重复两次)。最后, 将白色固体在高真空下干燥两天, 得到固体的 N-({3' -[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺盐酸盐 (404mg, 99%)。LC-MS m/z 742 (M+H)⁺, 0.79min (保留时间)。

[1050] 实施例 157 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

[1051]

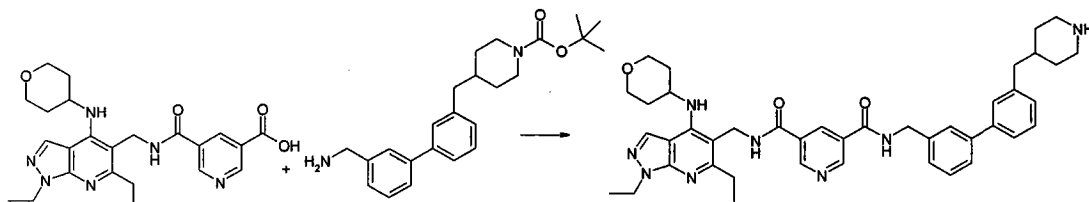


[1052] 在 2-5mL biotage 微波反应管中, 将 N-{{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (200mg, 0.307mmol)、(2S)-2-甲基-4-{{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (128mg, 0.307mmol)、Na₂CO₃ (98mg, 0.922mmol) 和 PdCl₂(dppf) (22.49mg, 0.031mmol) 的混合物加入 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中。通过鼓入氩气 5 分钟将混合物脱气, 然后在 Biotage 微波中 (在正常吸收条件下)、在 100℃ 加热 30 分钟。通过 PL-Thiol MP SPE+ 过滤粗的混合物, 然后用乙酸乙酯和水洗涤。将有机层真空浓缩, 得到粗的残余物。将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 EZ2 GeneVac 蒸发器干燥, 并然后合并, 得到 (2S)-4-{{[5' -{[(6-{{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基]羰基}氨基]甲基}-2' -(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯。将其再溶于 25% TFA 的 DCM 溶液 (2mL) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在氮气流下蒸发, 并然后将残余物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 60% CH₃CN 的水溶液 (流速为 20mL/min) 洗脱。合并产物级分, 并用 1N NaOH 将其转化成游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到固体的 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲

基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (75mg, 32.1%)。LC-MS m/z 760 (M+H)⁺, 0.80min (保留时间)。

[1053] 实施例 158 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-3,5-吡啶二甲酰胺

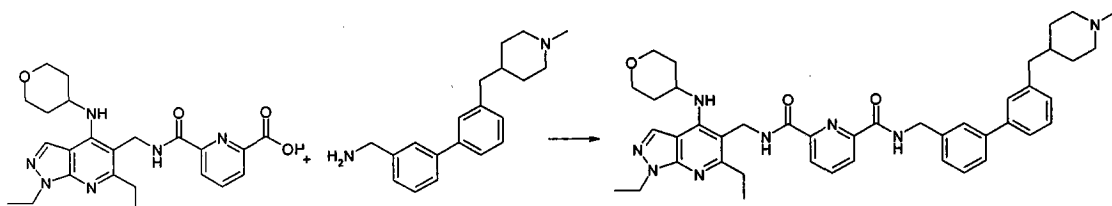
[1054]



[1055] 将 5-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羧基]-3-吡啶甲酸 (50mg, 0.110mmol)、4-{[3'-(氨基甲基)-3-联苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (42.0mg, 0.110mmol)、HBTU(o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐) (50.3mg, 0.133mmol) 和 Et₃N (0.046ml, 0.331mmol) 在 DCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。将该反应用饱和的 NaHCO₃ 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并然后在真空下浓缩, 得到粗残余物。然后将其用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分使用 GeneVac 干燥, 并然后合并, 得到 4-{[3'-(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羧基]-3-吡啶基)羧基)氨基]甲基}-3-联苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯。然后将其溶于 2mL 的 25% TFA 的 DCM 溶液中, 并在室温下搅拌 3 小时。将粗产物用 Gilson HPLC (在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH₃CN 的水溶液 (流速 20mL/min) 洗脱。合并产物级分, 并用 1N NaOH 将其转化成游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到固体的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-3,5-吡啶二甲酰胺 (3.5mg, 4.4%)。LC-MS m/z 715 (M+H)⁺, 0.77min (保留时间)。

[1056] 实施例 159 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

[1057]



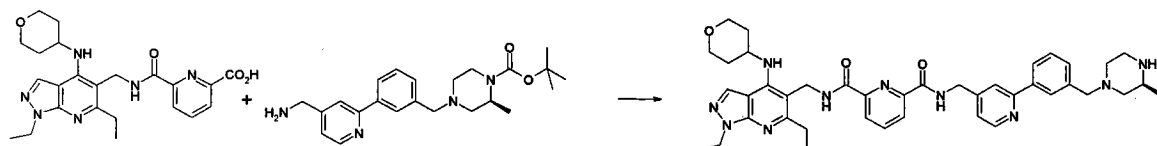
[1058] 方法 (A) 将 6-[(1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羧基]-2-吡啶甲酸 (84mg, 0.186mmol)、4-{[3'-(氨基甲基)-3-联苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (54.7mg, 0.186mmol)、

HBTU(o- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基脲鎓六氟磷酸盐)(84mg, 0.223mmol) 和 Et_3N (0.129mL, 0.928mmol) 在 DCM(3mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将粗的混合物用饱和的 NaHCO_3 终止, 并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并然后在真空下浓缩, 得到粗的残余物。将粗产物用 Gilson HPLC(在溶剂中含有 0.1% TFA) 纯化, 用 10 至 70% CH_3CN 的水溶液(流速 20mL/min) 洗脱。将产物级分合并, 用饱和的 NaHCO_3 将其转化成游离碱, 并将碱化的溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并然后真空浓缩, 得到 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([3'-(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-联苯基)甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺, 为白色固体(30mg, 22.2%)。LC-MS m/z 729(M+H)⁺, 0.80min(保留时间)。

[1059] 方法(B) 在制备标题化合物的另一方法中, 向 6-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]氨基)羧基]-2-吡啶甲酸(45mg, 0.1mmol) 的 DMSO(1mL) 溶液中加入 1-(3'-(1-甲基-4-哌啶基)甲基)-3-联苯基]甲胺(28mg, 0.095mmol)、HBTU(42mg, 0.11mmol) 和 Et_3N (0.021mL, 0.15mmol) 的 DCM(3mL) 溶液。将生成的混合物于室温下搅拌 18 小时。将该反应用 H_2O (2 滴) 终止, 使用 Gilson HPLC(含有 0.1% TFA) 纯化, 浓缩, 再溶于 EtOAc 中, 用 NaOH(1N) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并用高真空油泵干燥, 得到白色固体的标题化合物 38.5mg(53%)。LC-MS m/z 729(M+H)⁺。

[1060] 实施例 160 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([2-(3-[(3S)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基)苯基)-4-吡啶基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

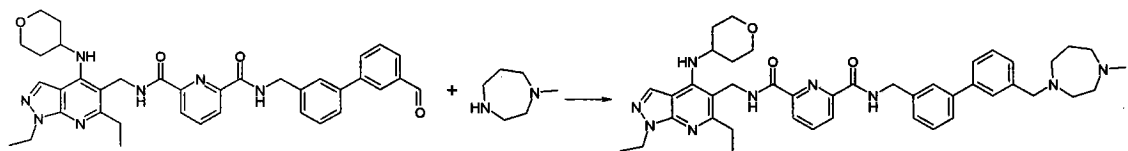
[1061]



[1062] 向 6-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]氨基)羧基]-2-吡啶甲酸(30mg, 0.066mmol) 中加入 (2S)-4-([3-[4-(氨基甲基)-2-吡啶基]苯基]甲基)-2-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯(26.3mg, 0.066mmol), 随后加入 HBTU(30.2mg, 0.080mmol) 和 TEA(18.48 μL , 0.133mmol) 的二氯甲烷(DCM)(663 μL) 溶液, 得到反应混合物, 将其在室温下搅拌过夜。然后将该反应用 H_2O (1 滴) 终止, 并使用 Glas-Col 除去溶剂。将粗产物再溶于 MeOH/DMSO(1/1) 中, 并通过 Gilson HPLC(酸性条件) 纯化。将产物级分通过 GeneVac EZ-2 蒸发器蒸发。向该物质中加入 TFA(0.102mL, 1.33mmol) 的二氯甲烷(0.2mL) 溶液, 并将其在 Glas-Col 蒸发器中放置过夜。将其再溶于 MeOH/DMSO 中, 并使用 Gilson HPLC(酸性条件) 纯化。将产物级分通过 GeneVac EZ-2 蒸发器蒸发, 用胺柱碱化, 得到 19.1mg(37%) 的标题化合物。LC-MS m/z 731(M+H)⁺。

[1063] 实施例 161 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-([3'-(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂䓬-1-基)甲基]-3-联苯基)甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

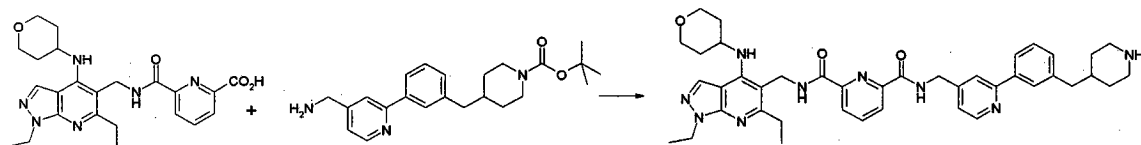
[1064]



[1065] 使用实施例 146 中所述的方法,但是用 1-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂~~革~~代替 (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪,得到上述标题化合物。LC-MS m/z 744 (M+H)⁺, 1.28 分钟 (保留时间)。

[1066] 实施例 162 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'--(2-[3-(4-哌啶基甲基)苯基]-4-吡啶基)甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

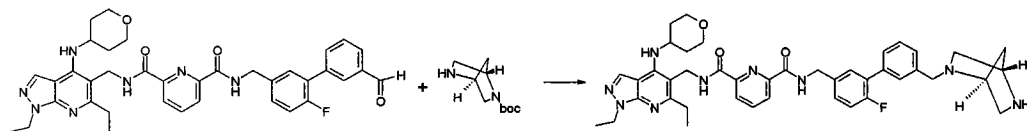
[1067]



[1068] 向 6-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)氨基)羧基]-2-吡啶甲酸 (50mg, 0.110mmol) 中加入 4-([3-[4-(氨基甲基)-2-吡啶基]苯基]甲基)-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (42.2mg, 0.110mmol), 随后加入 HBTU (50.3mg, 0.133mmol) 和 TEA (30.8 μ l, 0.221mmol) 的二氯甲烷 (DCM) (1105 μ L) 溶液, 得到反应混合物。将其在室温下搅拌过夜。然后将该反应用 H₂O (1 滴) 终止, 通过 Glas-Col 除去溶剂。将粗产物再溶于 MeOH/DMSO (1/1) 中, 并使用 Gilson HPLC (酸性条件) 纯化。将含产物的级分合并, 并通过 GeneVac EZ-2 蒸发器蒸发。向该残余物中加入 TFA (0.170mL, 2.21mmol) 的二氯甲烷 (0.2mL) 溶液, 并将混合物在 Glas-Col 蒸发器中放置过夜。然后将其再溶于 MeOH/DMSO 中, 并使用 Gilson HPLC (酸性条件) 纯化。将含产物的级分合并, 并通过 GeneVac EZ-2 蒸发器蒸发, 用胺柱碱化, 得到 25.4mg (31%) 的标题化合物。LC-MS m/z 716 (M+H)⁺。

[1069] 实施例 163 N-([3'-(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-氟-3-联苯基)甲基)-N'-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺

[1070]

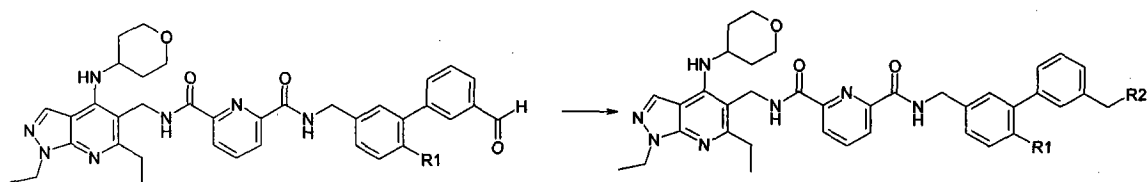


[1071] 将 N-([1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(6-氟-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (50.0mg, 0.075mmol) 掺入 DMSO (1.5mL) 中, 并分配到配备磁性搅拌棒的 1 英钱 (dram) 管形瓶中, 管形瓶中含有 (1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.226mmol) 和乙酸 (4.52mg, 0.075mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌 4 小时。然后加入 MP-B(OAc)₃ (0.753mmol, 176mg), 并将溶液再搅拌 12 小时。滤出聚合物试剂, 并向滤液中加入 MeOH (2.0mL) 和 1 滴浓 HCl。将该溶液于 60℃ 加热 12 小时。通过 Gilson HPLC (碱性条件) 进行纯化, 得到 10.26mg (18.4%) 的标题化合物。LC-MS m/z 746 (M+H)⁺, 0.69min (保

留时间)。

[1072] 实施例 164-171

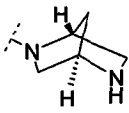
[1073]



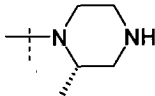
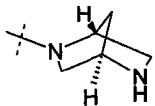
[1074] 使用组合化学,按照上述制备 N -({3' -[(1*S*,4*S*)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-氟-3-联苯基}甲基)- N' -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(实施例 163)的方法,使合适的醛与合适的胺反应,得到表 1 中所列的实施例 164-171 的化合物。

[1075] 表 1. 实施例 164-171

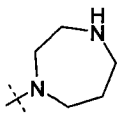
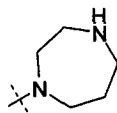
[1076]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
164	OMe		N -{[3'-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}- N' -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	758	1.34

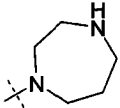
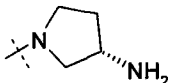
[1077]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
165	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-(甲氧基)-3'-{[(2 <i>S</i>)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	760	1.36
166	Me		<i>N</i> -({3'-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	742	1.37

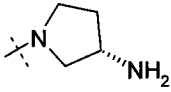
[1078]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
167	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[6-氟-3'-(六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	748	0.7
168	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[3'-(六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基甲基)-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	760	1.32

[1079]

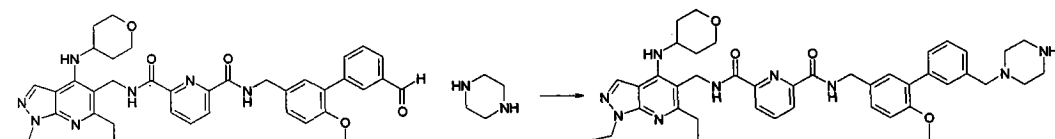
实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
169	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[3'-(六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基甲基)-6-甲基-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	744	1.36
170	OMe		<i>N</i> -{[3'-{[(3 <i>S</i>)-3-氨基-1-吡咯烷基]甲基}-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	746	1.3

[1080]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
171	Me		N-[(3'-{[(3S)-3-氨基-1-吡咯烷基]甲基}-6-甲基-3-联苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	730	1.35

[1081] 实施例 172 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

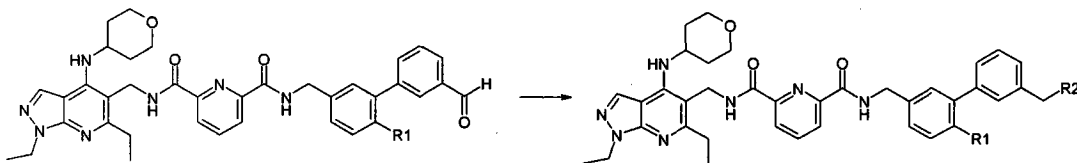
[1082]



[1083] 将 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-甲酰基-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺 (40.0mg, 0.059mmol) 加入 DMSO (1.5mL) 中, 并分配到配备磁性搅拌棒的 1 英钱 (dram) 管形瓶中, 管形瓶中含有哌嗪 (0.178mmol) 和乙酸 (0.059mmol, 3.55mg)。将生成的溶液在室温下搅拌 4 小时。加入 MP-B(OAc)₃H (0.592mmol, 138mg), 并将溶液再搅拌 12 小时。滤出聚合物试剂, 并通过 Gilson HPLC (碱性条件) 进行纯化, 得到 8.32mg 的标题化合物 (18.9%)。LC-MS m/z 746 (M+H)⁺, 1.27min (保留时间)。

[1084] 实施例 173-188

[1085]

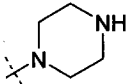
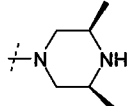


[1086] 使用组合化学, 按照上述制备 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-甲酰基-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

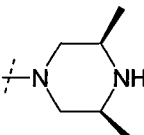
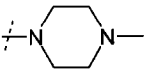
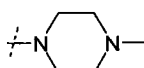
基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺(实施例172)的方法,使合适的醛与合适的胺反应,得到表2中所列的实施例173-188的化合物。

[1087] 表2. 实施例173-188

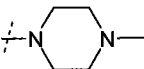
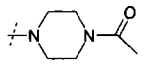
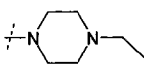
[1088]

实施例	R1	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
173	Me		N-{{1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	730	1.29
174	OMe		N-{{1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{[3'-{[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基}-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	774	1.34

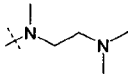
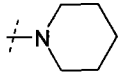
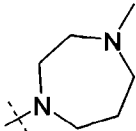
[1089]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
175	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(3'-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基}-6-甲基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	758	1.36
176	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({6-氟-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	748	0.74
177	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({6-(甲氧基)-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	760	1.30

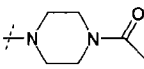
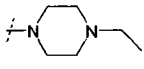
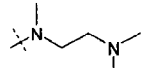
[1090]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
178	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({6-甲基-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	744	1.41
179	F		<i>N</i> -({3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-氟-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	776	0.73
180	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-6-氟-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	762	0.73

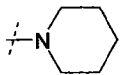
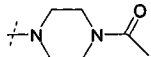
[1091]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
181	F		N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[(3'-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基}-6-氟-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	750	0.7
182	F		N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-氟-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	733	0.76
183	OMe		N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-[(4-甲基-六氢-1H-1,4-二氮杂萘-1-基)甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	774	1.27

[1092]

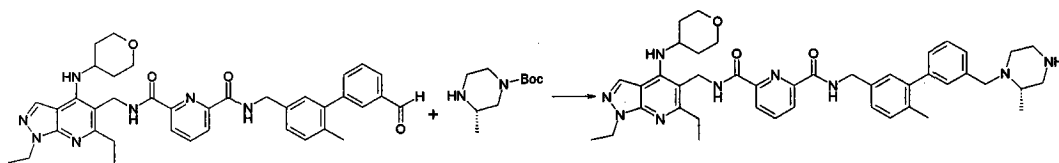
实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
184	OMe		<i>N</i> -{[3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	788	1.32
185	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	774	1.31
186	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[3'-{[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基]-6-(甲氧基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	762	1.24

[1093]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
187	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	745	1.46
188	Me		<i>N</i> -({3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	772	1.41

[1094] 实施例 189 *N*-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-*N'*-[(6-甲基-3'-{[(2*S*)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺

[1095]

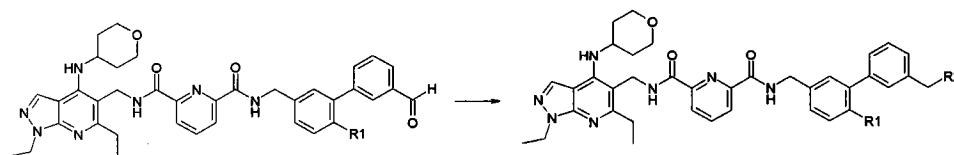


[1096] 将 *N*-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-*N'*-[(3'-甲酰基-6-甲基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (39.0mg, 0.059mmol) 换入 DMSO (1.5mL) 中, 并分配到配备磁性搅拌棒的 1 英钱 (dram) 管形瓶中, 管形瓶中含有 (3*S*)-3-甲基-1-哌嗪甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.177mmol, 3.0eq) 和乙酸 (3.55mg, 0.059mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌 4 小时。加入 MP-B(OAc)₃H (0.591mmol, 138mg, 10.0eq), 并将溶液再搅拌 12 小时。滤出聚合物试剂, 并将 MeOH (2.0mL) 和 1 滴浓 HCl 加入到该溶液中。将该溶液于 60℃ 加热 12 小时。通过 Gilson HPLC (碱性条件) 进行纯化。将产物溶于 3mL 的 MeOH 中, 并通过 0.5g 胺柱 (用 8mL MeOH 洗

涤), 得到 14.5mg (33.03%) 的标题化合物。LC-MS m/z 744 ($M+H$)⁺, 1.43min (保留时间)。

[1097] 实施例 190-210

[1098]



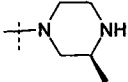
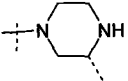
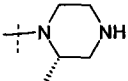
[1099] 使用组合化学, 按照上述制备 *N*-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-*N'*-[(6-甲基-3'-{[(2*S*)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (实施例 189) 的方法, 使合适的醛与合适的胺反应, 得到表 3 中所列的实施例 190-210 的化合物。

[1100] 表 3. 实施例 190-210.

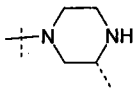
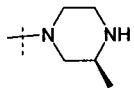
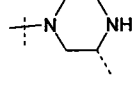
[1101]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z ($M+H$) ⁺	RT (分钟)
190	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-甲基-3'-{[(3 <i>R</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	745	0.82

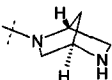
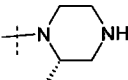
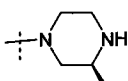
[1102]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
191	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-甲基-3'-{[(3 <i>S</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	745	0.83
192	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-氟-3'-{[(3 <i>R</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	749	1.32
193	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-氟-3'-{[(2 <i>S</i>)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	749	1.25

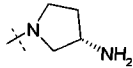
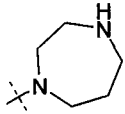
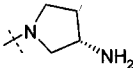
[1103]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
194	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-(甲氧基)-3'-{[(3 <i>R</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	761	1.22
195	OMe		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -[(6-(甲氧基)-3'-{[(3 <i>S</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	761	1.37
196	Cl		<i>N</i> -[(6-氯-3'-{[(3 <i>R</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	764	1.31

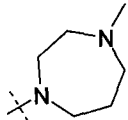
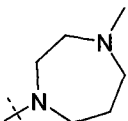
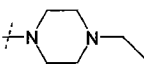
[1104]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
197	Cl		<i>N</i> -({6-氯-3'-[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	762	1.22
198	Cl		<i>N</i> -[(6-氯-3'-{[(2 <i>S</i>)-2-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	764	1.31
199	Cl		<i>N</i> -[(6-氯-3'-{[(3 <i>S</i>)-3-甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	764	1.31

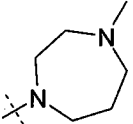
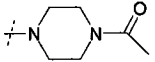
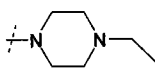
[1105]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
200	F		<i>N</i> -[(3'-{[(3 <i>S</i>)-3-氨基-1-吡咯烷基]甲基}-6-氟-3-联苯基)甲基]- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	735	1.26
201	Cl		<i>N</i> -{[6-氯-3'-(六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基甲基)-3-联苯基]甲基}- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	764	1.25
202	Cl		<i>N</i> -[(3'-{[(3 <i>S</i>)-3-氨基-1-吡咯烷基]甲基}-6-氯-3-联苯基)甲基]- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	750	1.37

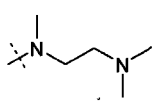
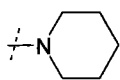
[1106]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
203	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({6-氟-3'-[(4-甲基-六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	763	1.22
204	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({6-甲基-3'-[(4-甲基-六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基)甲基]-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	759	1.25
205	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -({3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-6-甲基-3-联苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲酰胺	759	1.38

[1107]

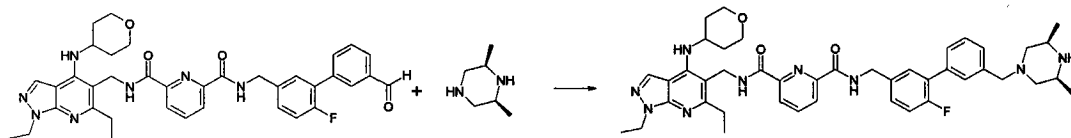
实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
206	Cl		<i>N</i> -({6-氯-3'-[(4-甲基-六氢-1 <i>H</i> -1,4-二氮杂萘-1-基)甲基]-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	778	1.32
207	Cl		<i>N</i> -({3'-[(4-乙酰基-1-哌嗪基)甲基]-6-氯-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	792	1.41
208	Cl		<i>N</i> -({6-氯-3'-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基}甲基)- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	778	1.36

[1108]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
209	Cl		N-[(6-氯-3'-{[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基}-3-联苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	766	1.27
210	Cl		N-{[6-氯-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	749	1.48

[1109] 实施例 211 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-{[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基}-6-氟-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺

[1110]

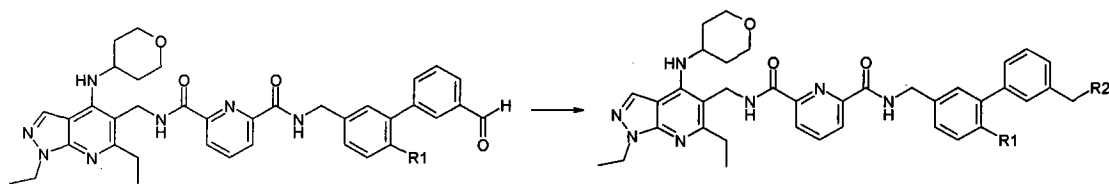


[1111] 将 N-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[(6-氟-3'-甲酰基-3-联苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (0.059mmol) 掺入 DMSO (1.5mL) 中, 并分配到配备磁性搅拌棒的 1 英钱 (dram) 管形瓶中, 管形瓶中含有 (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪 (0.177mmol, 3.0eq) 和乙酸 (3.55mg, 0.059mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌 4 小时。加入 MP-B(OAc)₃H (0.591mmol, 138mg, 10.0eq), 并将溶液再搅拌 12 小时。滤出聚合物试剂。通过 Gilson HPLC (碱性条件) 进行纯化。将产物溶于 3mL 的 MeOH 中, 并通过 0.5g 胺柱 (用 8mL MeOH 洗涤), 得到 29.9mg 的标题化合物

(66.5%)。LC-MSm/z 763 (M+H)⁺, 1.31min (保留时间)。

[1112] 实施例 212-217

[1113]



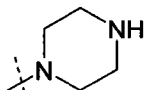
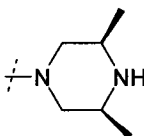
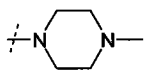
[1114] 使用组合化学,按照上述制备 *N*-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-*N'*-[(3'-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基)-6-氟-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺 (实施例 211) 的方法,使合适的醛与合适的胺反应,得到表 4 中所列的实施例 212-217 的化合物。

[1115] 表 4. 实施例 212-217

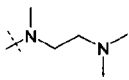
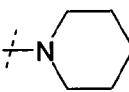
[1116]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
212	F		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[6-氟-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	735	1.26

[1117]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
213	Cl		<i>N</i> -{[6-氯-3'-(1-哌嗪基甲基)-3-联苯基]甲基}- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	751	1.28
214	Cl		<i>N</i> -[(6-氯-3'-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-二甲基-1-哌嗪基]甲基}-3-联苯基)甲基]- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	778	1.35
215	Cl		<i>N</i> -{[6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-联苯基]甲基}- <i>N'</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺	764	1.38

[1118]

实施例	R ¹	R ²	名称	LC-MS	
				m/z (M+H) ⁺	RT (分钟)
216	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[(3'-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]甲基)-6-甲基-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	749	1.30
217	Me		<i>N</i> -{[1,6-二乙基-4-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基]甲基}- <i>N'</i> -{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-联苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲酰胺	729	1.50

[1119] 在本说明书中引用的所有的出版物,包括但不限于专利和专利申请,作为参考文献引入到本文中,就像每个单一的出版物被具体地和独立地指出作为参考文献引入到本文中,好象全部列出一样。

[1120] 上述说明书充分公开了本发明,包括其优选实施方案。本文具体公开的实施方案的变化和改进均在下列权利要求书的范围之内。不用进一步详细描述,人们相信,本领域技术人员可以利用前述说明书,最充分程度地使用本发明。因此,应该将本文的实施例理解为只是说明性的,不是以任何方式来限制本发明的范围。要求保护的专有权或特权的本发明的实施方案限定如下。