(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118955490 A
(43)申请公布日 2024.11.15

(21)申请号 202410813893.5

(22)申请日 2019.03.13

(30)优先权数据
62/642,932 2018.03.14 US
62/690,536 2018.06.27 US
62/699,443 2018.07.17 US

(62)分案原申请数据
201980019170.5 2019.03.13

(71)申请人 渤健马萨诸塞州股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 N·杰农 K·M·古基恩
J·维塞尔斯 L·张
R·吉亚纳塔西奥 E·Y·S·林
Z·辛

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 许斐斐

(51)Int.Cl.
C07D 417/06(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)

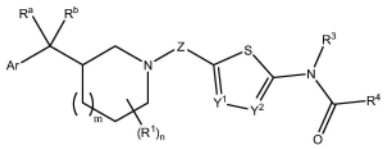
权利要求书20页 说明书87页

(54)发明名称

O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-3-D-吡喃糖苷酶抑制剂

(57)摘要

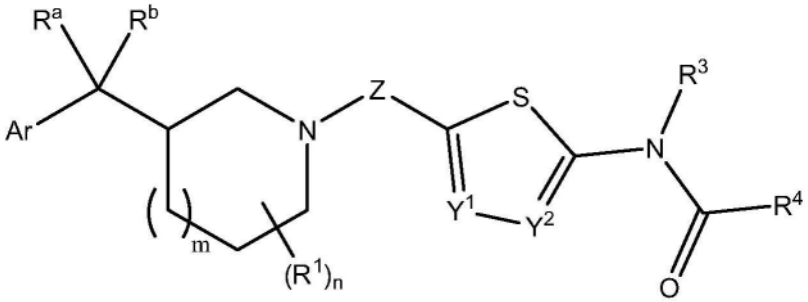
本文描述由式(I")表示的化合物或其药学上可接受的盐、包含所述化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物以及制备和使用所述化合物或其药学上可接受的盐的方法。变量Ar、R^a、R^b、m、n、Y^1、Y^2、R^3和R^4如本文所定义。



(I")

CN 118955490 A

1.一种化合物,所述化合物由以下结构式表示:



(I")

或其药学上可接受的盐,其中:

Ar是任选经取代的5至10元杂芳基、任选经取代的苯基或稠合至任选经取代的非芳族5至6元杂环的任选经取代的苯基;

Y^1和Y^2各自是CR^c或N,其中Y^1或Y^2中的至少一个是N;

Z是CR^2R^2、C(=O)、$(CR^2R^2)_2$、$CH_2C(=O)$或$C(=O)CH_2$;

R^a、R^b和R^c各自独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_1-C_4烷氧基,或R^a和R^b与其间插碳原子一起形成C_3-C_6环烷基;

m为0或1;

n为0或1至7的整数;

当n不为0时,R^1在每次出现时独立地是卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基;

R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基或C_3-C_{10}卤代环烷基;

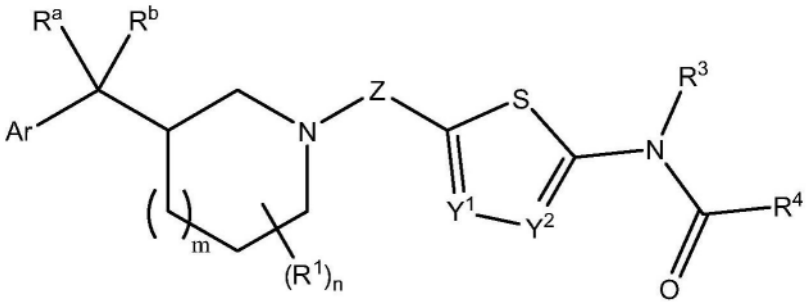
或替代地,两个R^2与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_{10}环烷基;

R^3是-H或C_1-C_4烷基;且

R^4是-H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基;

或替代地,R^3和R^4与其间插原子一起形成任选经取代的5至7元杂环基。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

Ar是任选经取代的5至10元杂芳基、任选经取代的苯基或稠合至任选经取代的非芳族5至6元杂环的任选经取代的苯基；

Y^1和Y^2各自是CR^c或N，其中Y^1或Y^2中的至少一个是N；

Z是CR^2R^2、C(=O)、$(CR^2R^2)_2$、$CH_2C(=O)$或$C(=O)CH_2$；

R^a、R^b和R^c各自独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基，或R^a和R^b与其间插碳原子一起形成C_3-C_6环烷基；

m为0或1；

n为0或1至7的整数；

当n不为0时，R^1在每次出现时独立地是卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基；

R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基或C_3-C_{10}卤代环烷基；

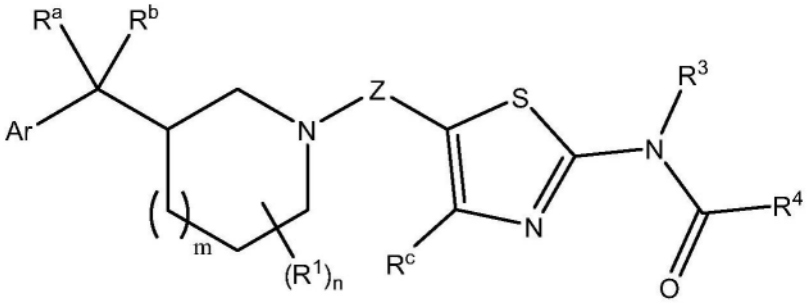
或替代地，两个R^2与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_{10}环烷基；

R^3是-H或C_1-C_4烷基；且

R^4是-H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基；

或替代地，R^3和R^4与其间插原子一起形成任选经取代的5至7元杂环基。

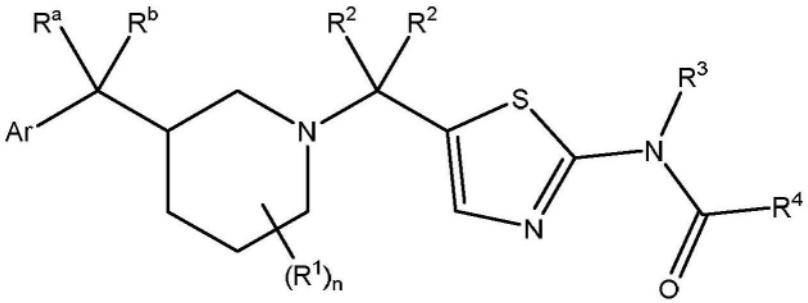
3.根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式表示：



(I')

或其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式表示：



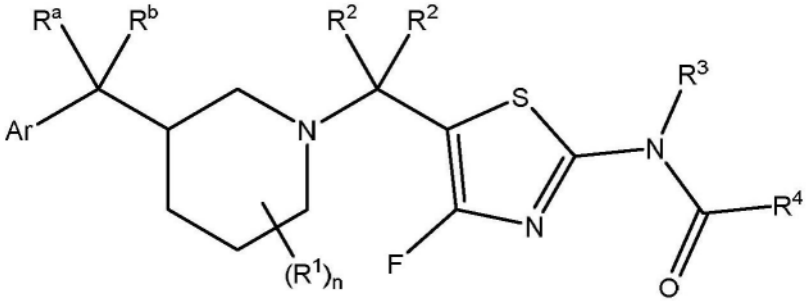
(Ia)

或其药学上可接受的盐；其中

R^a和R^b各自独立地是-H或C_1-C_4烷基；且

R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



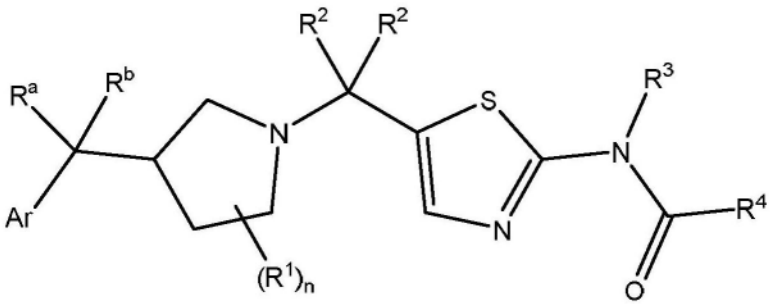
(Ia')

或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或C_1-C_4烷基;且

R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基。

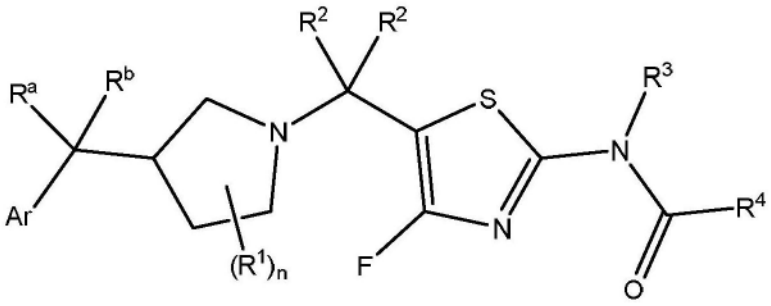
6.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ib)

或其药学上可接受的盐;其中R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基。

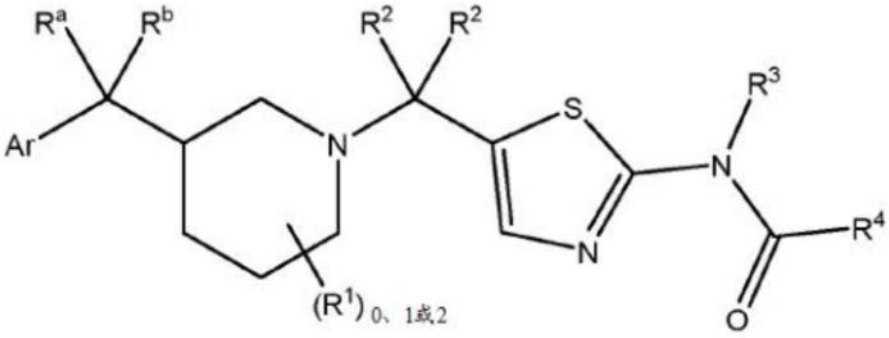
7.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ib')

或其药学上可接受的盐;其中R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基。

8.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ia1)

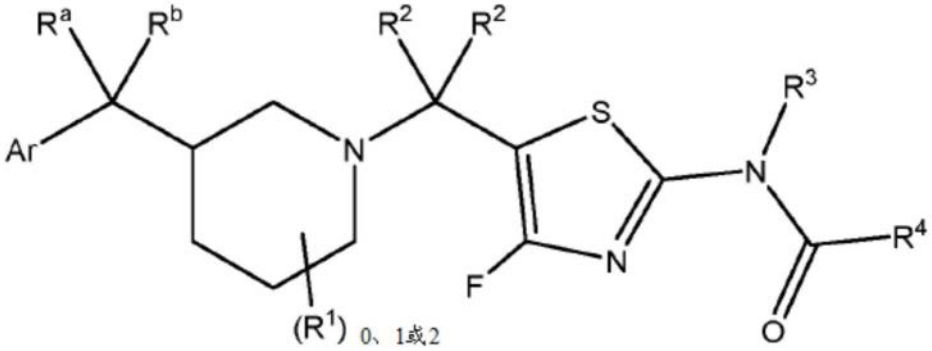
或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;

R^1是卤基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基;且

R^2在每次出现时独立地是-H或C_1-C_4烷基。

9.根据权利要求1至3和5中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ia1')

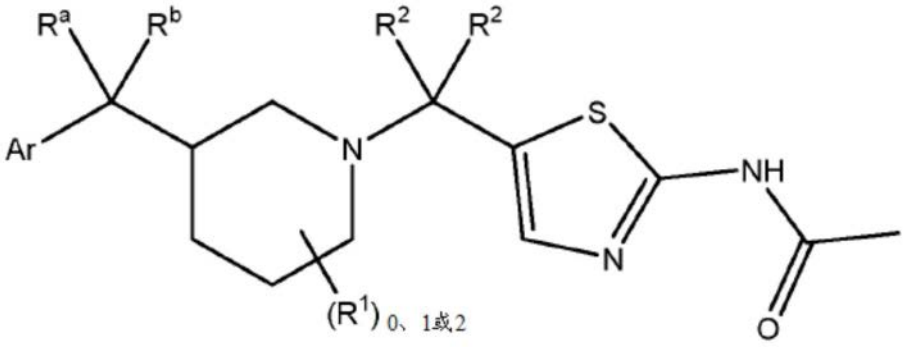
或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;

R^1是卤基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基;且

R^2在每次出现时独立地是-H或C_1-C_4烷基。

10.根据权利要求1至4和8中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ia2)

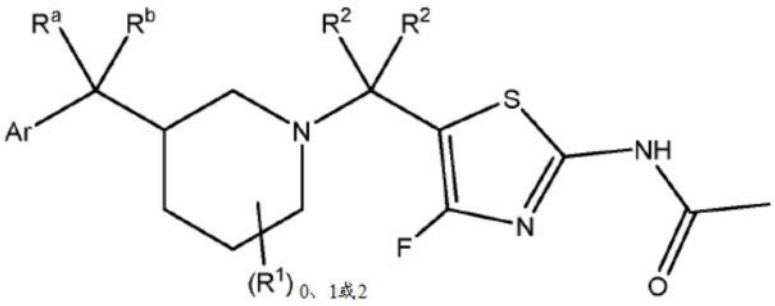
或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;

R^2在每次出现时独立地是-H或甲基;且

R^1是-F或甲基。

11.根据权利要求1至3、5和9中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ia2')

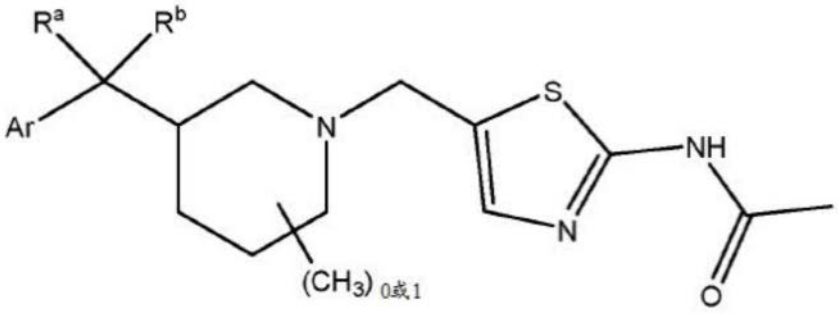
或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;

R^2在每次出现时独立地是-H或甲基;且

R^1是-F或甲基。

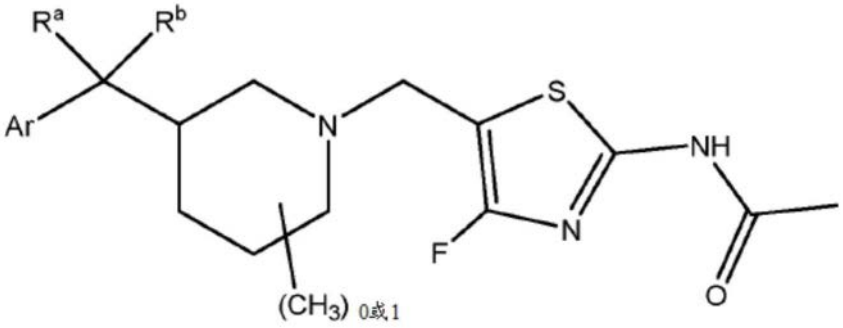
12.根据权利要求1至4、8和10中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ia3)

或其药学上可接受的盐。

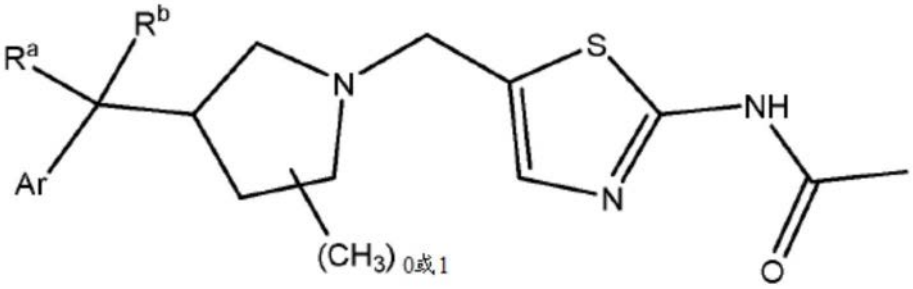
13.根据权利要求1至3、5、9和11中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ia3')

或其药学上可接受的盐。

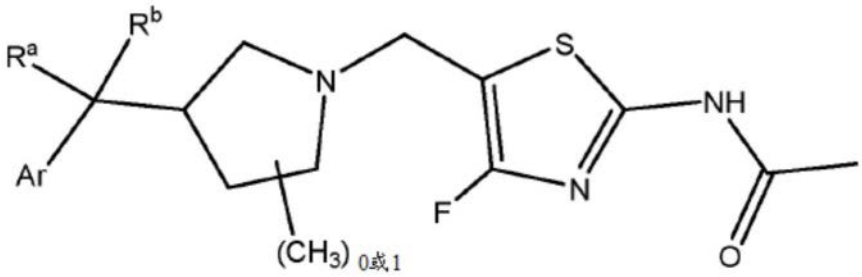
14.根据权利要求1至3和6中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ib1)

或其药学上可接受的盐。

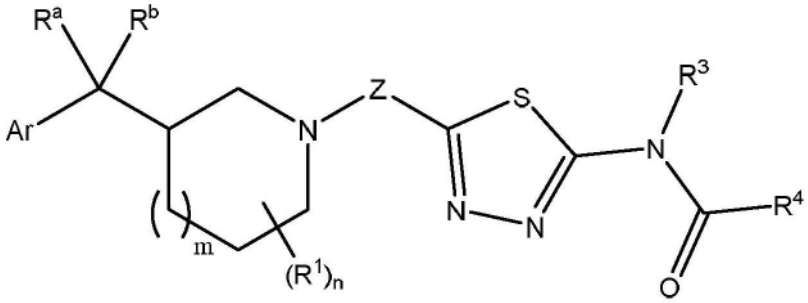
15.根据权利要求1至3和6中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(Ib1')

或其药学上可接受的盐。

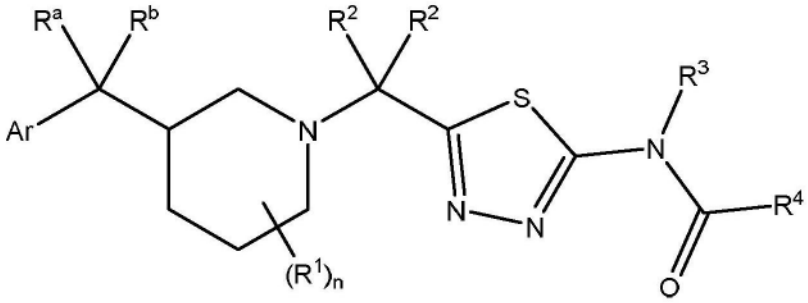
16.根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(II')

或其药学上可接受的盐。

17.根据权利要求1、2和16中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



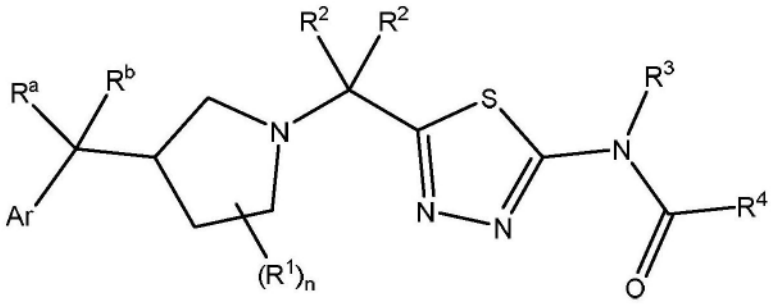
(IIa)

或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或C_1-C_4烷基;且

R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基。

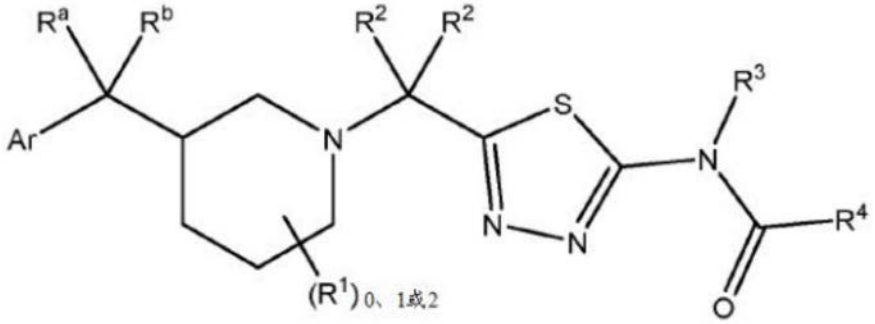
18.根据权利要求1、2和16中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIb)

或其药学上可接受的盐;其中R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基。

19.根据权利要求1、2、16和17中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIa1)

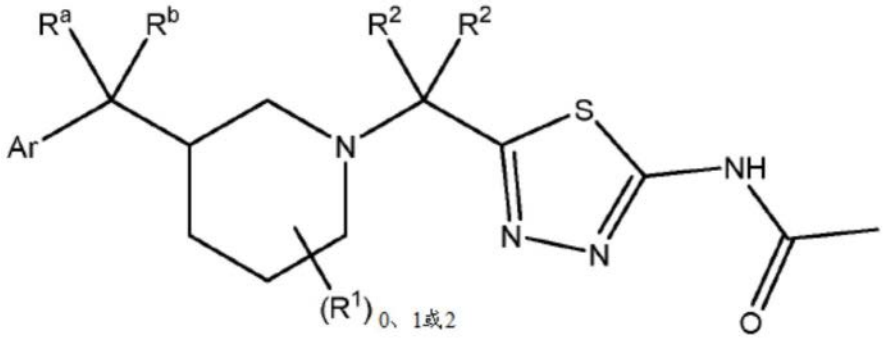
或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;

R^1是卤基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基;且

R^2在每次出现时独立地是-H或C_1-C_4烷基。

20.根据权利要求1、2、16、18和19中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIa2)

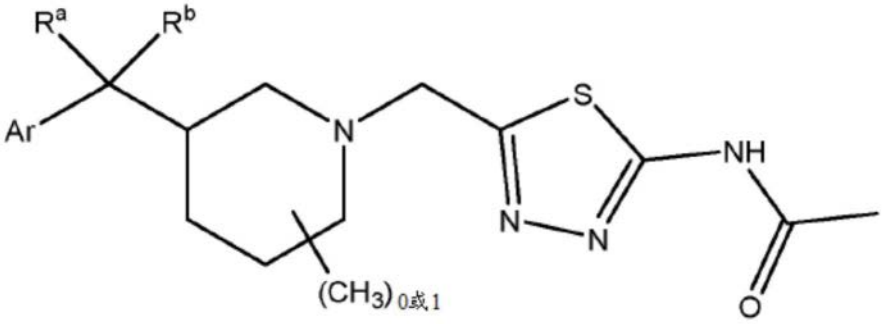
或其药学上可接受的盐;其中

R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;

R^2在每次出现时独立地是-H或甲基;且

R^1是-F或甲基。

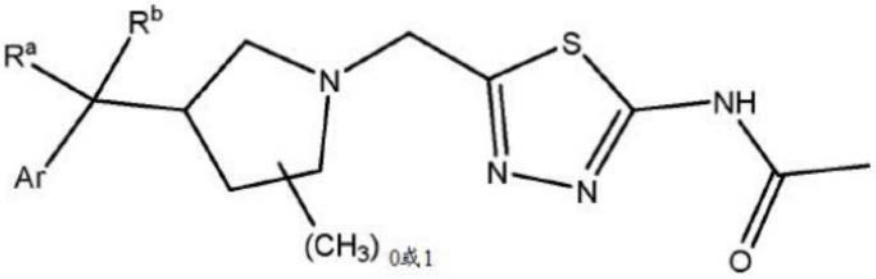
21.根据权利要求1、2、16、17、19和20中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIa3)

或其药学上可接受的盐。

22.根据权利要求1、2、16和18中任一项所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:

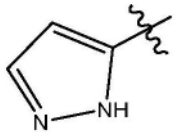
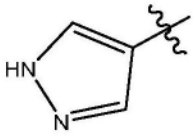
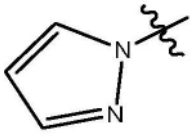


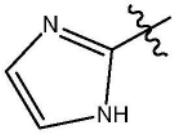
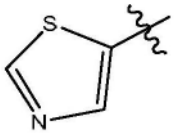
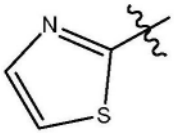
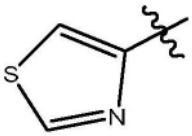
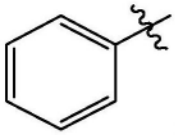
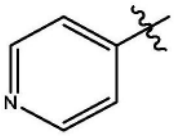
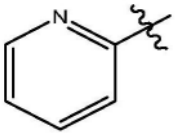
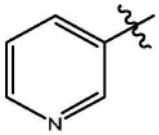
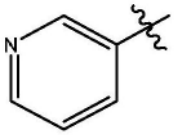
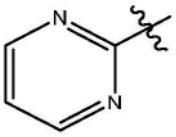
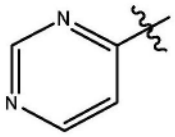
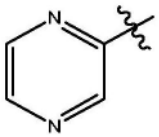
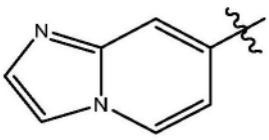
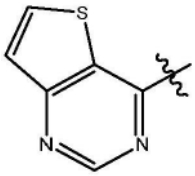
(IIb1)

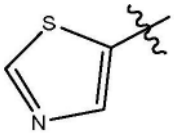
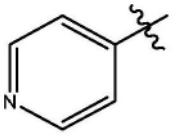
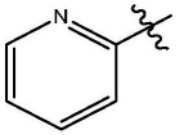
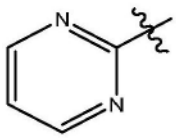
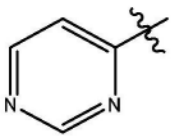
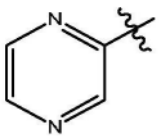
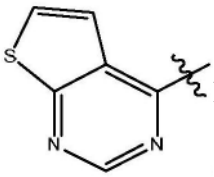
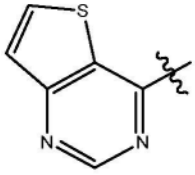
或其药学上可接受的盐。

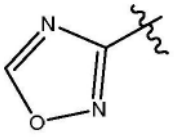
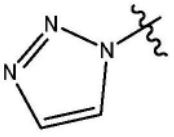
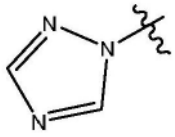
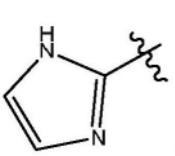
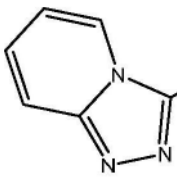
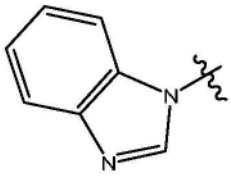
23.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar是任选经取代的吡唑基、任选经取代的咪唑基、任选经取代的噻唑基、任选经取代的苯基、任选经取代的吡啶基、任选经取代的嘧啶基、任选经取代的吡嗪基、任选经取代的咪唑并[1,2-a]吡啶基、任选经取代的噻吩并[2,3-d]嘧啶基或任选经取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶基。

24.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar是任选经取代的噁二唑基、任选经取代的1,2,3-三唑-1-基、任选经取代的三唑并[4,3-a]吡啶-3-基或任选经取代的1H-苯并[d]咪唑-1-基。

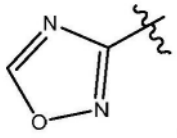
25.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar是任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经

取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的或任选经取代的。

26.根据权利要求1至23和25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar是任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的或任选经取代的。

27.根据权利要求1至22和24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar是任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的或任选经取代的。

28.根据权利要求1至22、24和27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

Ar是任选经取代的。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y、-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基和单环杂芳基;

其中

Ar上的所述C_1-C_4烷基取代基任选地经以下基团取代:-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x和-C(=O)R^y、C_3-C_6环烷基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)、单环杂芳基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基)和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);

Ar上的所述C_3-C_6环烷基、苯基和单环杂芳基取代基任选地且独立地经以下基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y、-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x和-C(=O)R^x;

每一R^x和每一R^y独立地是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^x或R^y表示的所述C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基);

R^z是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^z表示的所述C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);且

i为0、1或2。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-OR^z、-NR^xR^y、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-C(=O)OR^x、-$NR^xC(=O)R^y$苯基、-C(=O)R^x和任选经取代的单环杂芳基。

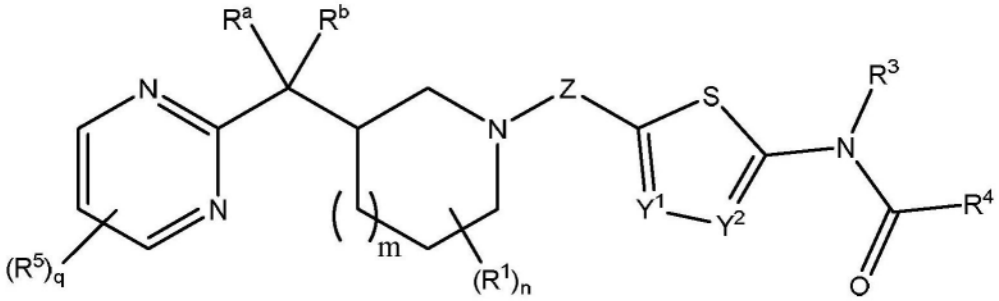
31.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和任选地经C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基取代的单环杂芳基。

32.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar任选地

经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、-CH_2CH_3、卤代甲基、环戊基、环丁基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和含有一个或两个选自S和N的杂原子且任选地经C_1-C_4烷基取代的5元或6元单环杂芳基;其中R^x是-H或C_1-C_4烷基;且其中R^z是任选经取代的C_1-C_4烷基。

33.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、环戊基、环丁基、-F、-Cl、-Br、-OCH_3、-C(=O)CH_3和噻唑基。

34.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(III)

或其药学上可接受的盐;其中:

Y^1和Y^2各自是CR^c或N,其中Y^1或Y^2中的至少一个是N;

Z是CR^2R^2、C(=O)、$(CR^2R^2)_2$、$CH_2C(=O)$或C(=O)CH_2;

R^a、R^b和R^c各自独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_1-C_4烷氧基,或R^a和R^b与其间插碳原子一起形成C_3-C_6环烷基;

m为0或1;

n为0或1至7的整数;

当n不为0时,R^1在每次出现时独立地是卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基;

R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基或C_3-C_{10}卤代环烷基;

或替代地,两个R^2与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_{10}环烷基;

R^3是-H或C_1-C_4烷基;且

R^4是-H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基;

或替代地,R^3和R^4与其间插原子一起形成任选经取代的5至7元杂环基;

R^5在每次出现时选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y、-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基和单环杂芳基;

其中

当R^5是C_1-C_4烷基时,所述C_1-C_4烷基任选地且独立地经以下基团取代:-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)

R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x和-C(=O)R^y、C_3-C_6环烷基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)、单环杂芳基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基)和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);

当R^5是C_3-C_6环烷基、苯基或单环杂芳基时,所述环烷基、苯基或单环杂芳基任选地且独立地经以下基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-NR^xS(O)$_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x和-C(=O)R^x;

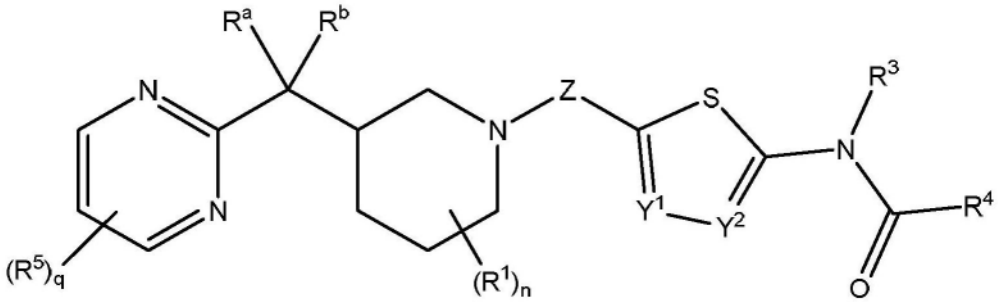
每一R^x和每一R^y独立地是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^x或R^y表示的所述C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基);

R^z是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^z表示的所述C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);且

i为0、1或2;且

q为0、1、2或3。

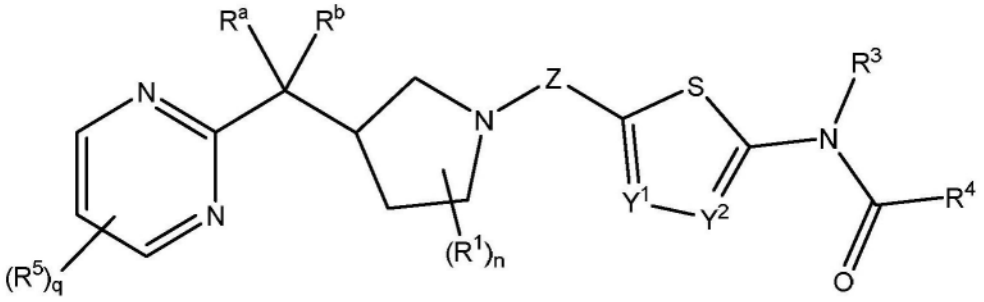
35.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIa)

或其药学上可接受的盐。

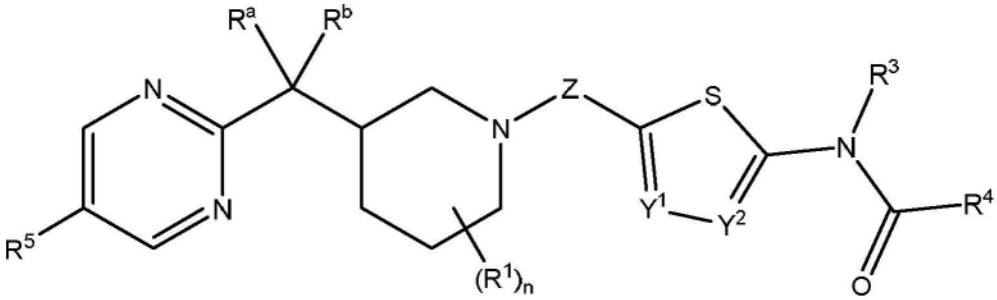
36.根据权利要求35所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIb)

或其药学上可接受的盐;其中q为0、1、2或3。

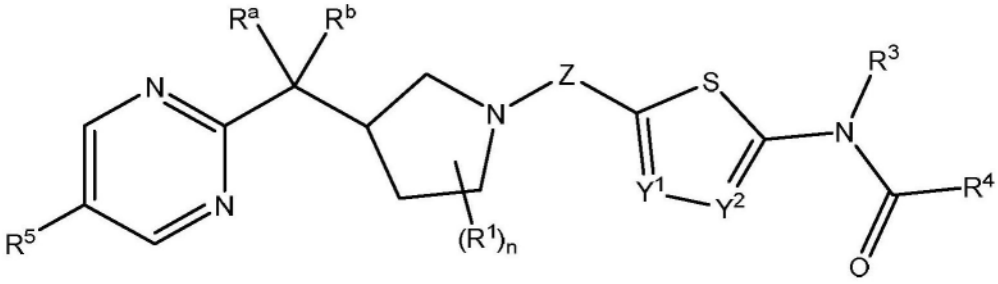
37.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIc)

或其药学上可接受的盐。

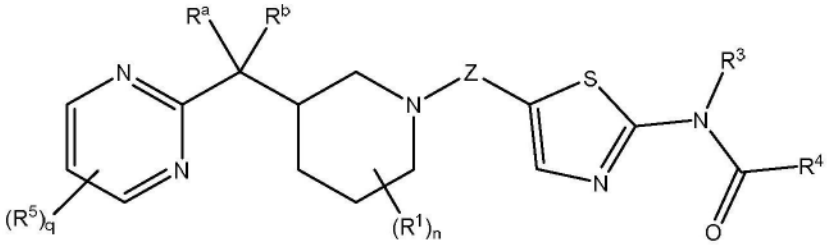
38.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIId)

或其药学上可接受的盐。

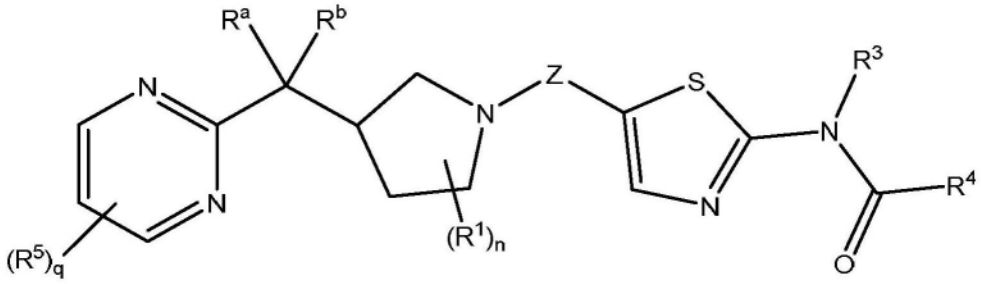
39.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由下式表示:



(IIIe),

或其药学上可接受的盐。

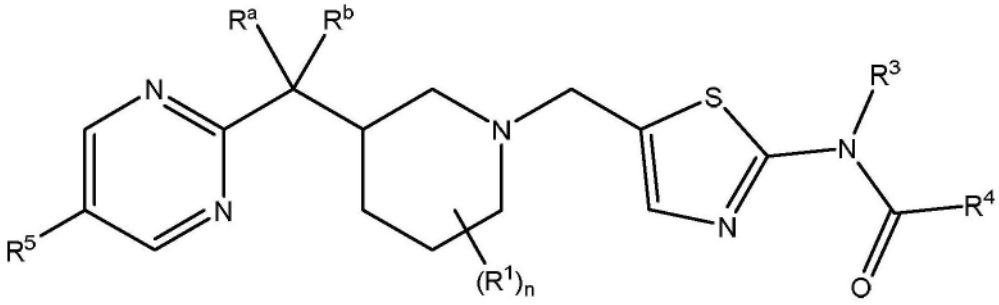
40.根据权利要求34所述的化合物,其中其中所述化合物由下式表示:



(IIIf),

或其药学上可接受的盐;其中q为0、1、2或3。

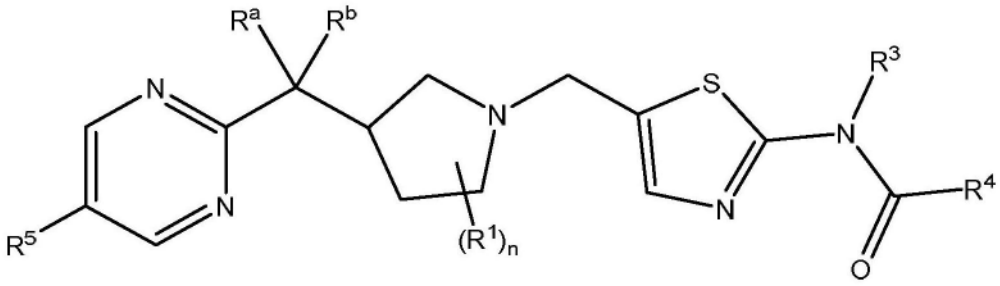
41.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIg)

或其药学上可接受的盐。

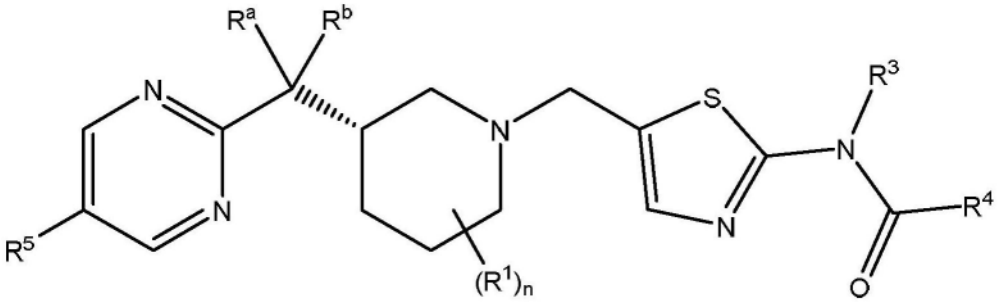
42.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIh),

或其药学上可接受的盐。

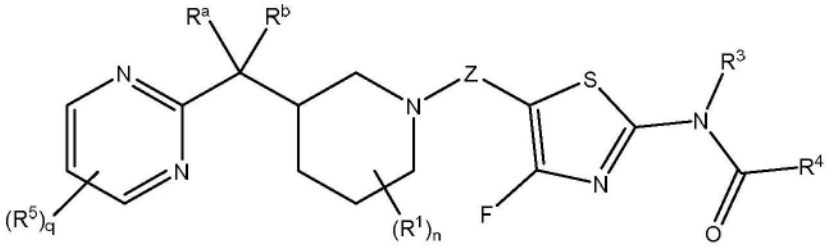
43.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIi)

或其药学上可接受的盐。

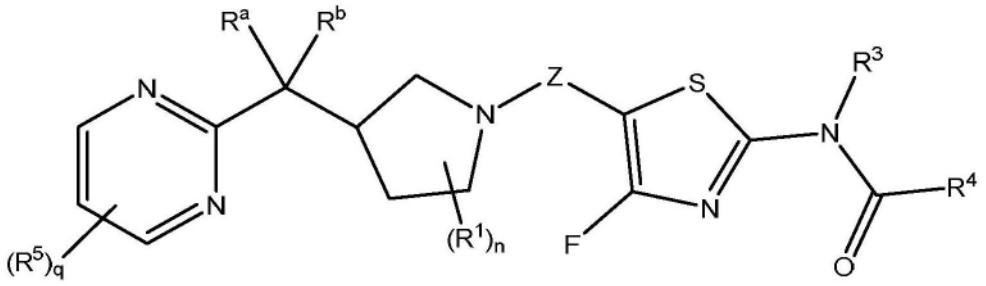
44.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由下式表示:



(IIIe'),

或其药学上可接受的盐;其中q为0、1、2或3。

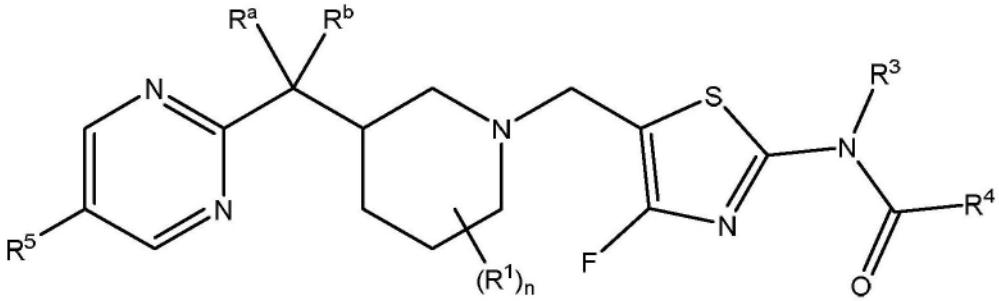
45.根据权利要求34所述的化合物,其中其中所述化合物由下式表示:



(IIIf'),

或其药学上可接受的盐。

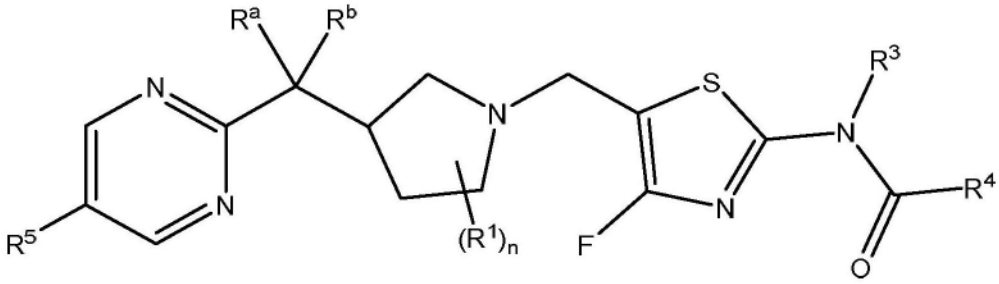
46.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIg')

或其药学上可接受的盐。

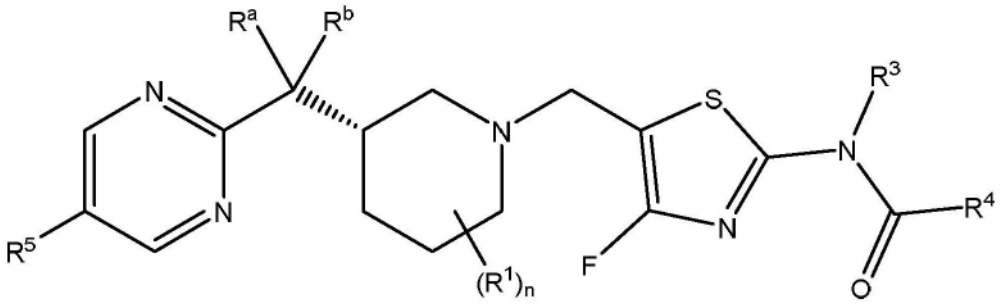
47.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIh'),

或其药学上可接受的盐。

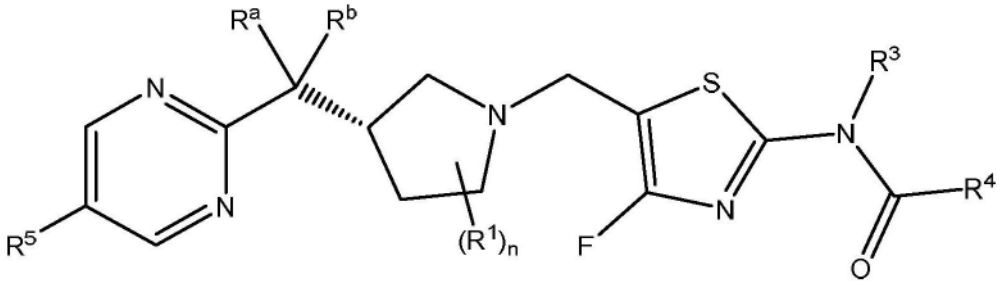
48.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIi')

或其药学上可接受的盐。

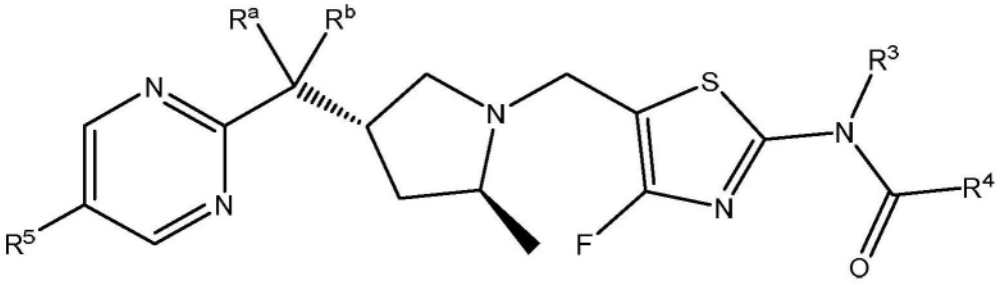
49.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIj')

或其药学上可接受的盐。

50.根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(IIIk')

或其药学上可接受的盐。

51.根据权利要求1至50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是-H。

52.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4是-CH_3。

53.根据权利要求1至52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-OR^z、-NR^xR^y、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-C(=O)OR^x、-NR^xC(=O)R^y苯基、-C(=O)R^x和任选经取代的单环杂芳基。

54.根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和任选地经C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代

烷基、卤基取代的单环杂芳基。

55.根据权利要求1至54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、卤代甲基、环戊基、环丁基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和含有一个或两个选自S和N的杂原子且任选地经C_1-C_4烷基取代的5元或6元单环杂芳基;其中R^x是-H或C_1-C_4烷基;且其中R^z是任选经取代的C_1-C_4烷基。

56.根据权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、环戊基、环丁基、-F、-Br、Cl、-OCH_3、-C(=O)CH_3和噻唑基。

57.根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自-F、-Br和Cl。

58.根据权利要求1至57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^a和R^b中的一个是-H且另一个选自-CH_3、-CF_3和-OCH_3。

59.根据权利要求1至58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0或1。

60.根据权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0。

61.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂或稀释剂。

62.一种治疗患有选自神经变性疾病、tau病变、糖尿病、癌症和应激的疾病或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或有效量的根据权利要求61所述的药物组合物。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述疾病或疾患选自急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默氏病、痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒痴呆、布里特病、皮质基底节变性(CBP)、拳击员痴呆、伴有钙化的弥漫性神经纤维缠结、唐氏综合征、癫痫、家族性英国痴呆、家族性丹麦痴呆、伴有与17号染色体相关的帕金森症的额颞叶痴呆(FTDP-17)、杰-斯-史三氏病、瓜德罗普岛帕金森症、哈-斯二氏病(伴有1型脑铁积累的神经变性)、缺血性中风、轻度认知损害(MCI)、多系统萎缩、肌强直性营养不良、尼-皮二氏病(C型)、苍白球-脑桥-黑质变性、关岛帕金森-痴呆复合征、匹克病(PiD)、脑炎后帕金森症(PEP)、朊病毒病(包括克雅氏病(GJD)、变异型克雅氏病(vCJD)、家族致命性失眠症、库鲁病、进行性皮质上胶质增生、进行性核上性麻痹(PSP)、斯-理-奥三氏综合征、亚急性硬化性全脑炎、纯缠结性痴呆、亨廷顿氏病和帕金森氏病。

64.根据权利要求62和63中任一项所述的方法,其中所述疾病或疾患选自急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默氏病、痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒痴呆、癫痫、缺血性中风、轻度认知损害(MCI)、亨廷顿氏病和帕金森氏病。

65.根据权利要求62至64中任一项所述的方法,其中所述疾病或疾患是阿尔茨海默氏病。

66.一种抑制有需要的受试者中的O-GlcNAcase的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或有效量的根据权利要求61所述的药物组合物。

67.一种治疗特征在于脑中的tau高度磷酸化的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或有效量的根据权利要

求61所述的药物组合物。

O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-3-D-吡喃糖苷酶抑制剂

[0001] 本申请是基于申请日为2019年3月13日,申请号为201980019170.5(PCT申请号为PCT/US2019/021995),发明名称为:“O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-3-D-吡喃糖苷酶抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2018年7月17日提出申请的美国临时申请第62/699,443号;于2018年6月27日提出申请的美国临时申请第62/690,536号;和于2018年3月14日提出申请的美国临时申请第62/642,932号;所述美国临时申请中的每一个的全文都以引用方式并入本文中。

背景技术

[0004] 通过添加单糖2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷(β-N-乙酰葡萄糖胺)翻译后修饰核和细胞质的多种细胞蛋白,所述单糖通过O-糖苷键连接。此单糖通常称为O-连接的N-乙酰葡萄糖胺或O-GlcNAc。负责将β-N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)翻译后连接至众多核质蛋白的特定丝氨酸和苏氨酸残基的酶是O-GlcNAc转移酶(OGTase)。第二种酶(称为O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶或O-GlcNAcase或OGA)去除这种翻译后修饰以释放蛋白质,使O-GlcNAc修饰在蛋白质的寿命期间发生几次动态循环。

[0005] O-GlcNAc修饰的蛋白质调节广泛的重要细胞功能,包括例如转录、蛋白酶体降解和细胞信号传导。O-GlcNAc也存在于许多结构蛋白上,包括细胞骨架蛋白“tau”,它负责稳定微管的关键细胞网络,而微管是神经元中分配蛋白质和营养素所必需的。重要的是,tau已明确参与几种疾病的病因学,包括tau病变、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、痴呆和癌症。

[0006] 已经充分确定,阿尔茨海默氏病和许多相关的tau病变(包括进行性核上性麻痹(PSP)和肌萎缩性侧索硬化(ALS))的特征部分在于神经原纤维缠结(NFT)的发展。这些NFT是成对螺旋丝(PHF)的聚集体并由异常形式的tau构成。在AD患者中,tau高度磷酸化,从而破坏它的正常功能,形成PHF并最终聚集形成NFT。

[0007] 在人脑中发现tau的六种同种型。在AD患者中,在NFT中发现tau的所有六种同种型,并且都明显被高度磷酸化。健康脑组织中的tau仅具有2个或3个磷酸基团,而在AD患者的脑中发现的tau平均具有8个磷酸基团。

[0008] 最近出现磷酸化水平的增加导致O-GlcNAc水平降低,且相反地,O-GlcNAc水平的增加与磷酸化水平的降低相关。已显示,脑中葡萄糖利用率降低导致tau高度磷酸化。葡萄糖转运和代谢的逐步病损导致O-GlcNAc降低以及tau(和其它蛋白)的高度磷酸化。因此,通过防止tau中O-GlcNac的去除来防止tau高度磷酸化的O-GlcNAcase的抑制应补偿健康受试者以及患有阿尔茨海默氏病或相关神经变性疾病的患者脑内葡萄糖代谢的年龄相关病损。

[0009] 然而,在开发用于阻断哺乳动物糖苷酶(包括O-GlcNAcase)功能的抑制剂中的主要挑战是存在于高等真核生物组织中的大量功能相关的酶。因此,非选择性抑制剂在研究一种特定酶的细胞和生物体生理作用中的应用是复杂的,这是因为复杂表型是由这些功能

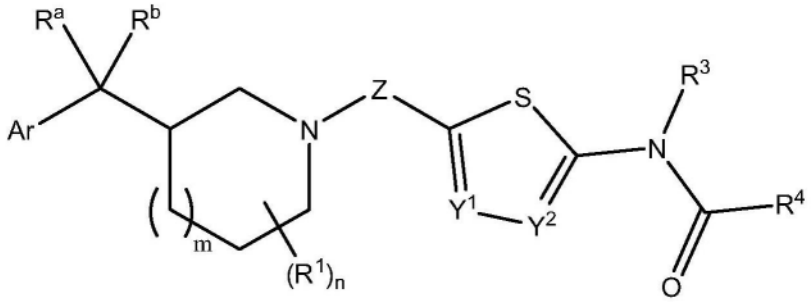
相关的酶的伴随抑制引起的。在β-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的情况下,现有的用于阻断O-GlcNAcase功能的化合物是非特异性的,并且用于有效地抑制溶酶体β-己糖胺酶。

[0010] 鉴于上述技术挑战,并考虑到调节O-GlcNAcase以治疗AD、tau病变和其它神经疾病的潜能,仍需要开发出有效的和选择性的O-GlcNAcase抑制剂。

发明内容

[0011] 本文描述可用于治疗多种疾病、病症和医学疾患的化合物,所述多种疾病、病症和医学疾患包括但不限于与由O-GlcNAcase修饰的蛋白质相关的那些疾病、病症和医学疾患。

[0012] 本发明化合物的第一实施方案由以下结构式表示:

[0013] 

(I'')

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0015] Ar是任选经取代的5至10元杂芳基、任选经取代的苯基或稠合至任选经取代的非芳族5至6元杂环的任选经取代的苯基;

[0016] Y^1和Y^2各自是CR^c或N,其中Y^1或Y^2中的至少一个是N;

[0017] Z是CR^2R^2、C(=O)、$(CR^2R^2)_2$、$CH_2C(=O)$或$C(=O)CH_2$;

[0018] R^a、R^b和R^c各自独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_1-C_4烷氧基,或R^a和R^b与其间插碳原子一起形成C_3-C_6环烷基;

[0019] m为0或1;

[0020] n为0或1至7的整数;

[0021] 当n不为0时,R^1在每次出现时独立地是卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基;

[0022] R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基或C_3-C_{10}卤代环烷基;

[0023] 或替代地,两个R^2与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_{10}环烷基;

[0024] R^3是-H或C_1-C_4烷基;且

[0025] R^4是-H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基;

[0026] 或替代地,R^3和R^4与其间插原子一起形成任选经取代的5至7元杂环基。

[0027] 本文提供药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0028] 本文还提供治疗患有选自神经变性疾病、tau病变、糖尿病、癌症和应激的疾病或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述化合物或其药学

上可接受的盐,或有效量的包含至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

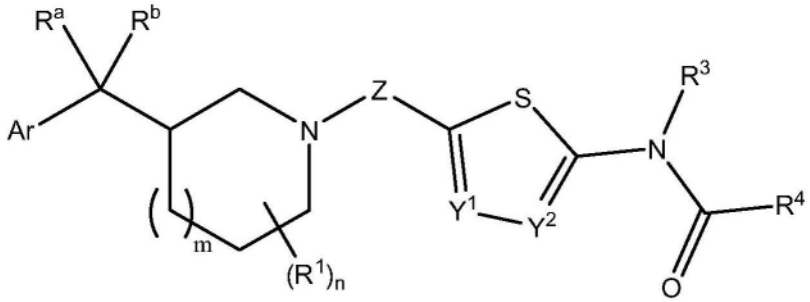
[0029] 本文还提供抑制有需要的受试者中的O-GlcNAcase的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐,或有效量的包含至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0030] 本文还提供治疗特征在于脑中的tau高度磷酸化的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐,或有效量的包含至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

具体实施方式

[0031] 本文描述可用于治疗多种疾病、病症和医学疾患的化合物,所述多种疾病、病症和医学疾患包括但不限于与由O-GlcNAcase修饰的蛋白质相关的那些疾病、病症和医学疾患。

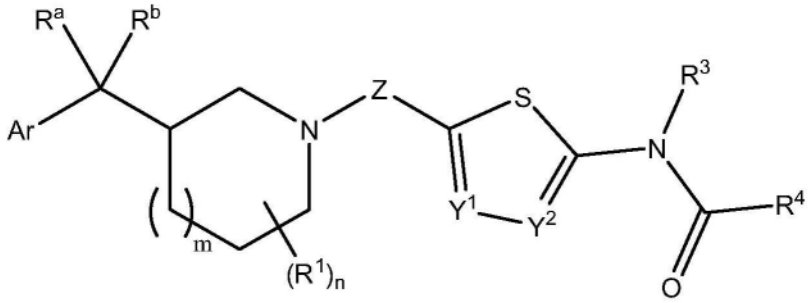
[0032] 在第一实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

[0033] 

(I'')

[0034] 或其药学上可接受的盐,其中各变量如上文发明内容中所定义。

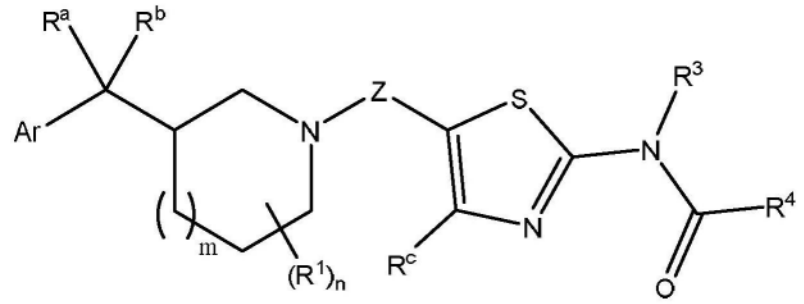
[0035] 在第二实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

[0036] 

(I)

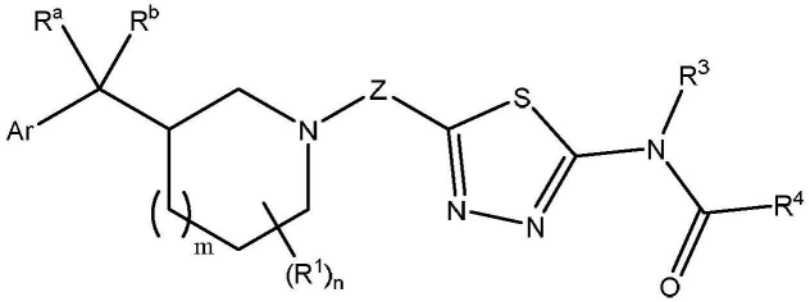
[0037] 或其药学上可接受的盐,其中R^a、R^b和R^c各自独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基,或R^a和R^b与其间插碳原子一起形成C_3-C_6环烷基;其中剩余变量如第一实施方案中所定义。

[0038] 在第三实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:



(I')

[0039]

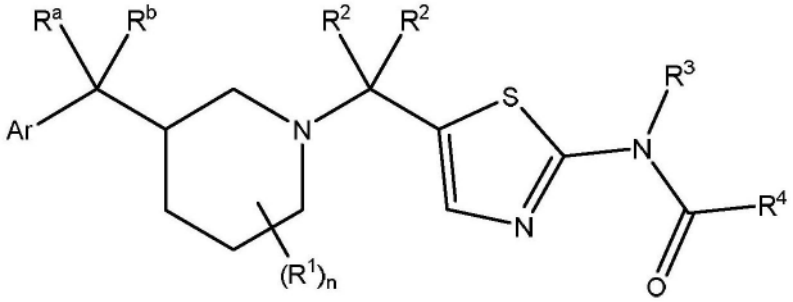


(II')

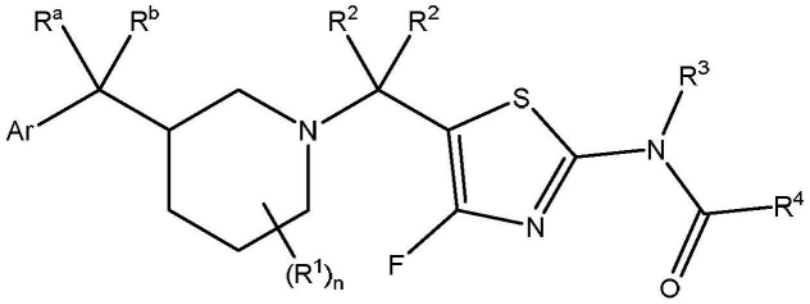
[0040] 或其药学上可接受的盐;其中各变量如第一实施方案或第二实施方案中所定义。

[0041] 在第四实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

[0042]

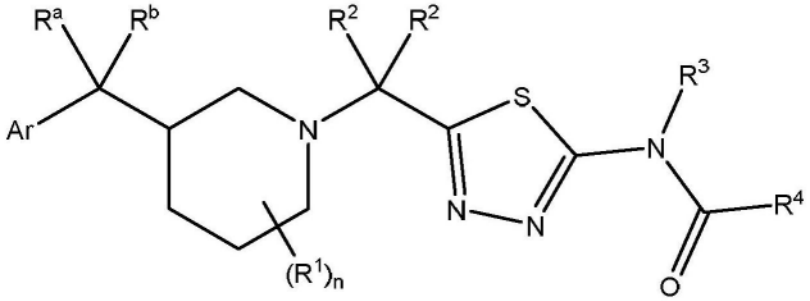


(Ia)



(Ia')

[0043]

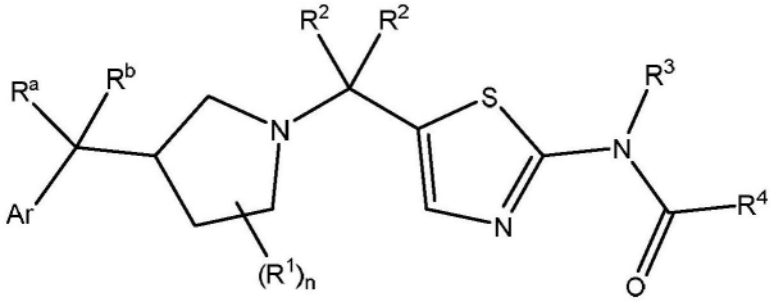


(IIa)

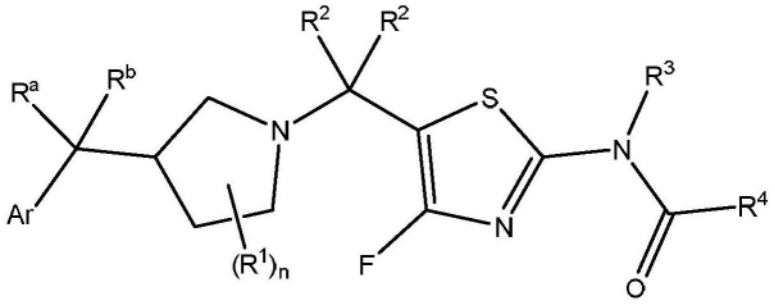
[0044] 或其药学上可接受的盐;其中R^a和R^b各自独立地是-H或C_1-C_4烷基;R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基;且剩余变量如第一实施方案、第二实施方案或第三实施方案中所定义。

[0045] 在第五实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

[0046]

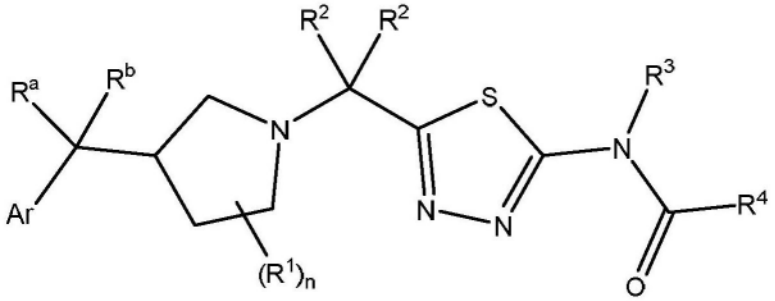


(Ib)



(Ib')

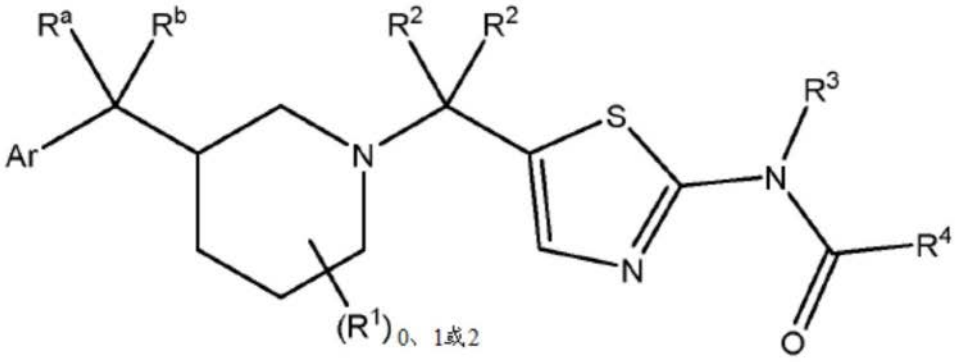
[0047]



(IIb)

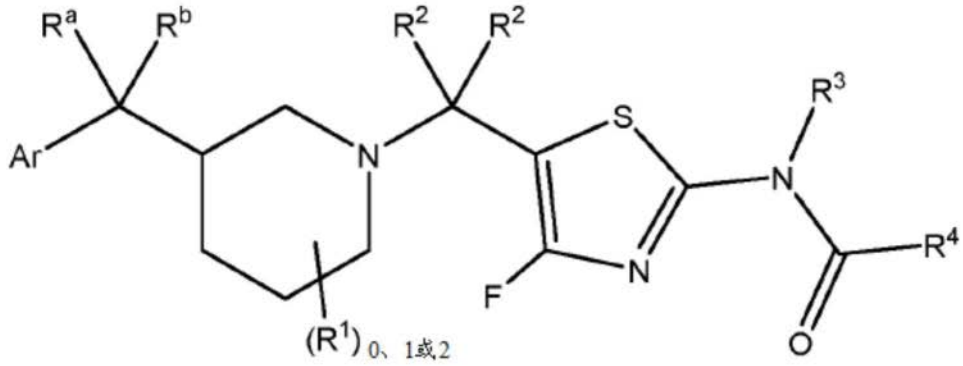
[0048] 或其药学上可接受的盐;其中R^2在每次出现时独立地是-H、卤基、C_1-C_4烷基;且剩余变量如第一实施方案、第二实施方案或第三实施方案中所定义。

[0049] 在第六实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

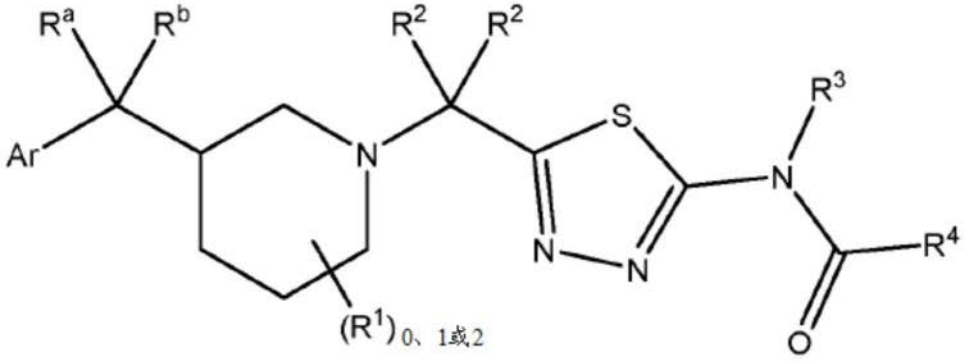


(Ia1)

[0050]



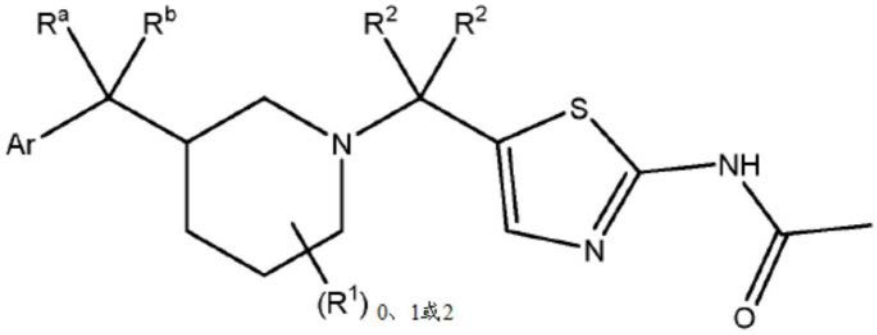
(Ia1')



(IIa1)

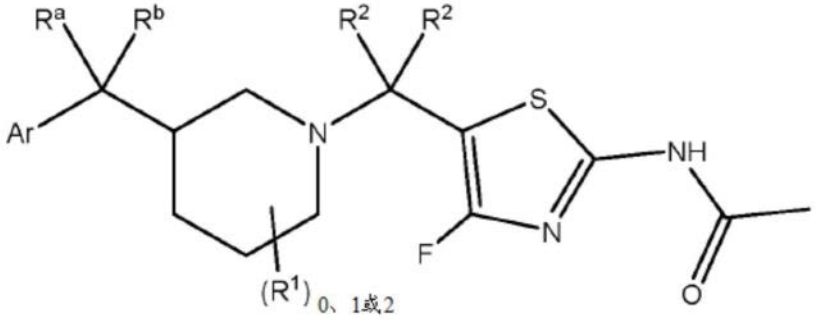
[0051] 或其药学上可接受的盐;其中R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;R^1是卤基、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基;R^2在每次出现时独立地是-H或C_1-C_4烷基;且剩余变量如第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案或第四实施方案中所定义。

[0052] 在第七实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

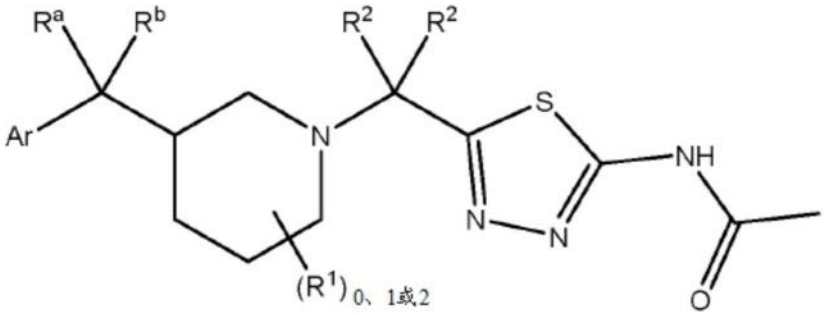


(Ia2)

[0053]



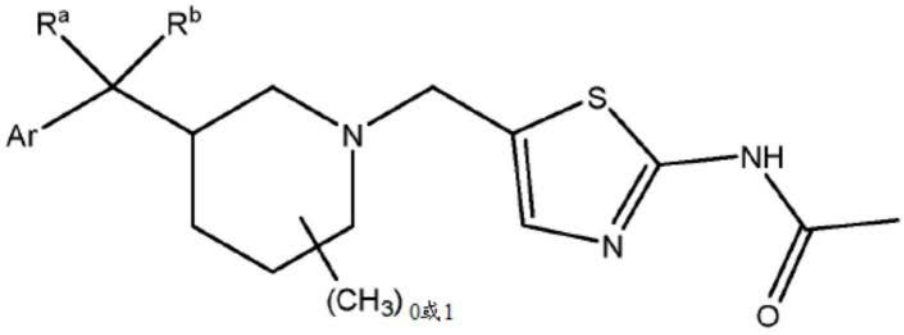
(Ia2')



(IIa2)

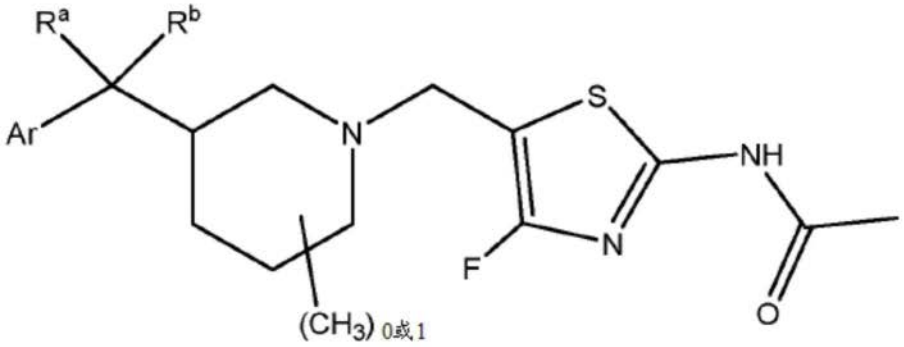
[0054] 或其药学上可接受的盐;其中R^a和R^b各自独立地是-H或甲基;R^2在每次出现时独立地是-H或甲基;R^1是-F或甲基;且剩余变量如第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案或第六实施方案中所定义。

[0055] 在第八实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

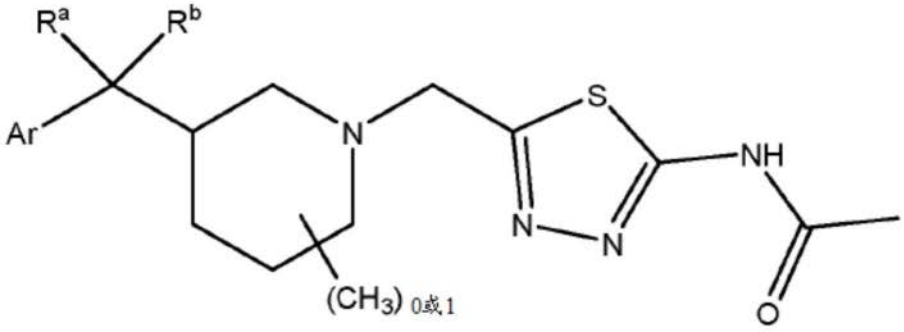


(Ia3)

[0056]



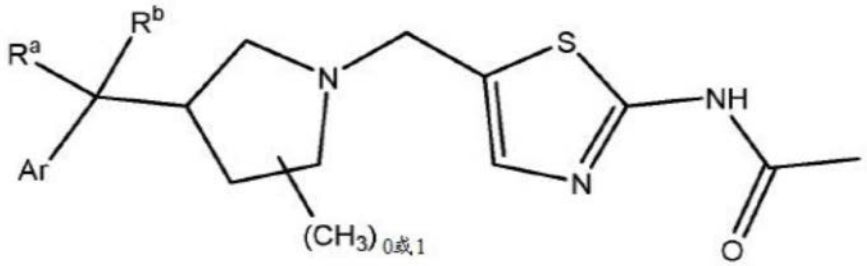
(Ia3')



(IIa3)

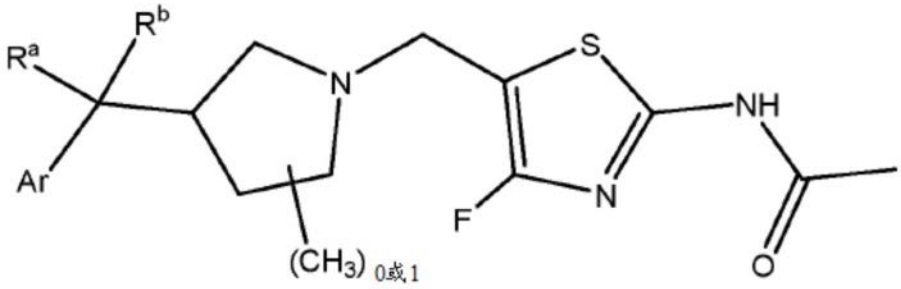
[0057] 或其药学上可接受的盐;其中Ar如第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第六实施方案或第七实施方案中所定义。

[0058] 在第九实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

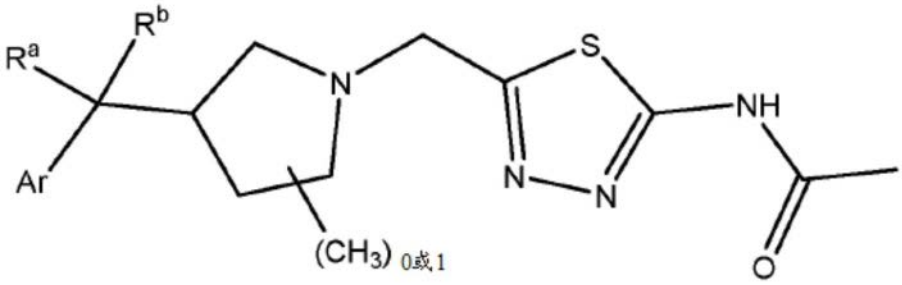


(Ib1)

[0059]



(Ib1')

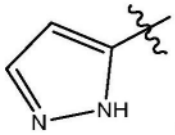
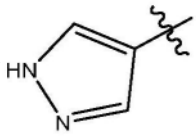
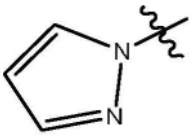
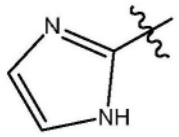
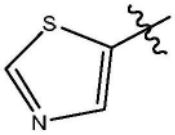
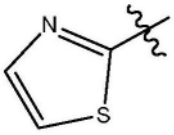
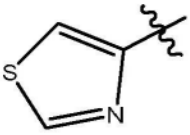
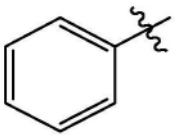
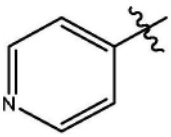
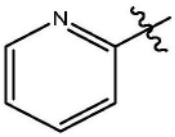
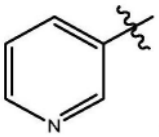
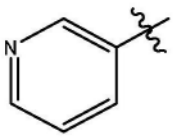
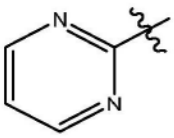
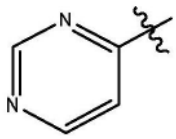
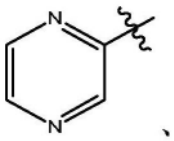
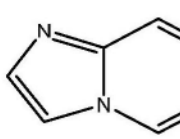
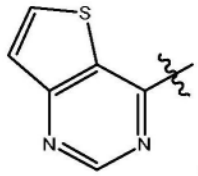


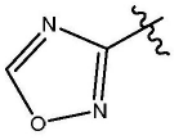
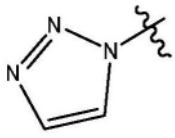
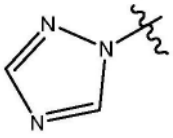
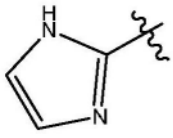
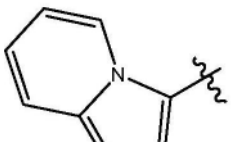
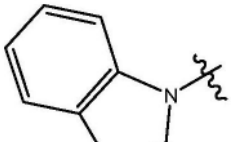
(IIb1)

[0060] 或其药学上可接受的盐;其中Ar如第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案或第五实施方案中所定义。

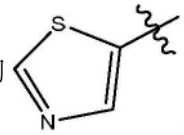
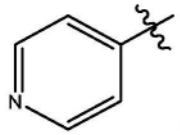
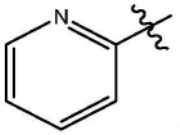
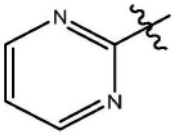
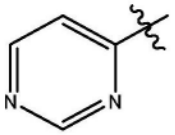
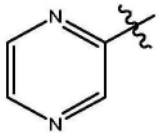
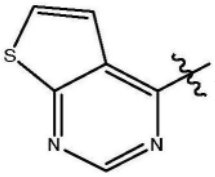
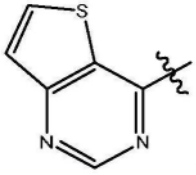
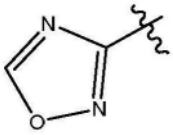
[0061] 在第十实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案或第九实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar是任选经取代的吡唑基、任选经取代的咪唑基、任选经取代的噻唑基、任选经取代的苯基、任选经取代的吡啶基、任选经取代的嘧啶基、任选经取代的吡嗪基、任选经取代的咪唑并[1,2-a]吡啶基、任选经取代的噻吩并[2,3-d]嘧啶基或任选经取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶基。在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案或第九实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar是任选经取代的噁二唑基、任选经取代的1,2,3-三唑-1-基、任选经取代的三唑并[4,3-a]吡啶-3-基或任选经取代的1H-苯并[d]咪唑-1-基。

[0062] 在第十一实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案或第

十实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar是任选经取代的任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的或任选经取代的。

在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案或第十实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar是任选经取代的任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的、任选经取代的或任选经取代的。

[0063] 在第十二实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案或第十一实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar是任选经取代

的任选经取代的任选经取代的任选经取代的任选经取代的任选经取代的任选经取代的或任选经取代的在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案或第十一实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，Ar是任选经取代的。

[0064] 在第十三实施方案中，在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案或第十二实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基和单环杂芳基；

[0065] 其中

[0066] Ar上的C_1-C_4烷基取代基任选地经以下基团取代：-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x和-C(=O)R^y、C_3-C_6环烷基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代：-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)、单环杂芳基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代：-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基)和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代：-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)；

[0067] Ar上的C_3-C_6环烷基、苯基和单环杂芳基取代基任选地且独立地经以下基团取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x和-C(=O)R^x；

[0068] 每一R^x和每一R^y独立地是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基；其中由R^x或R^y表示的C_1-C_4

烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基);

[0069] R^z是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^z表示的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);且

[0070] i为0、1或2。

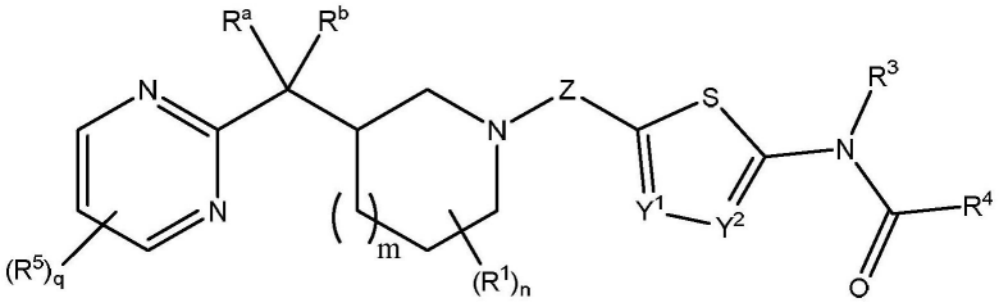
[0071] 在第十四实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案或第十三实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-OR^z、-NR^xR^y、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-C(=O)OR^x、-NR^xC(=O)R^y苯基、-C(=O)R^x和任选经取代的单环杂芳基。

[0072] 在第十五实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案或第十四实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和任选地经C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基取代的单环杂芳基。

[0073] 在第十六实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案或第十五实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、-CH_2CH_3、卤代甲基、环戊基、环丁基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和含有一个或两个选自S和N的杂原子且任选地经C_1-C_4烷基取代的5元或6元单环杂芳基;其中R^x是-H或C_1-C_4烷基;且其中R^z是任选经取代的C_1-C_4烷基。

[0074] 在第十七实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案或第十六实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、环戊基、环丁基、-F、-Cl、-Br、-OCH_3、-C(=O)CH_3和噻唑基。在另一实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案或第十六实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,Ar任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、环戊基、环丁基、-F、-Br、-OCH_3、-C(=O)CH_3和噻唑基。

[0075] 在第十八实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

[0076] 

(III)

[0077] 或其药学上可接受的盐,其中R^5在每次出现时选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-$S(O)_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-$S(O)_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基和单环杂芳基;

[0078] 其中

[0079] 当R^5是C_1-C_4烷基时,C_1-C_4烷基任选地且独立地经以下基团取代:-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-$S(O)_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-$S(O)_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x和-C(=O)R^y、C_3-C_6环烷基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)、单环杂芳基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基)和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);

[0080] 当R^5是C_3-C_6环烷基、苯基或单环杂芳基时,环烷基、苯基或单环杂芳基任选地且独立地经以下基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-$S(O)_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-$S(O)_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x和-C(=O)R^x;

[0081] 每一R^x和每一R^y独立地是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^x或R^y表示的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基);

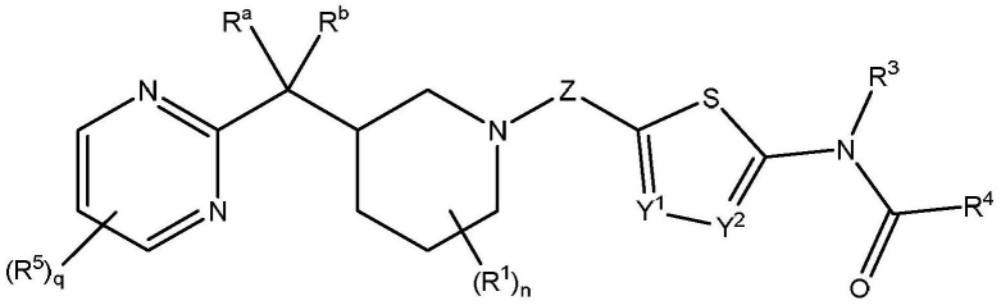
[0082] R^z是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基;其中由R^z表示的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基);且

[0083] i为0、1或2;且

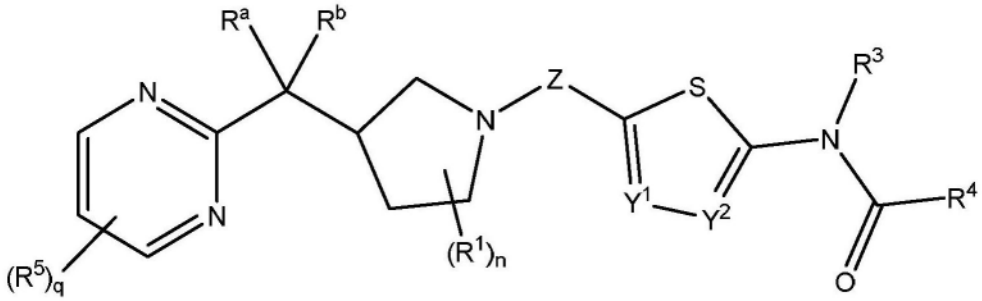
[0084] q为0、1、2或3;

[0085] 其中剩余变量如第一实施方案中所定义。

[0086] 在第十九实施方案中,本发明化合物由以下结构式中的一个表示:

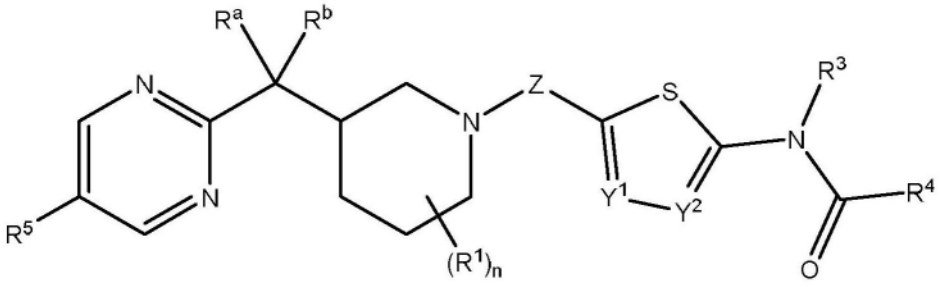


(IIIa)

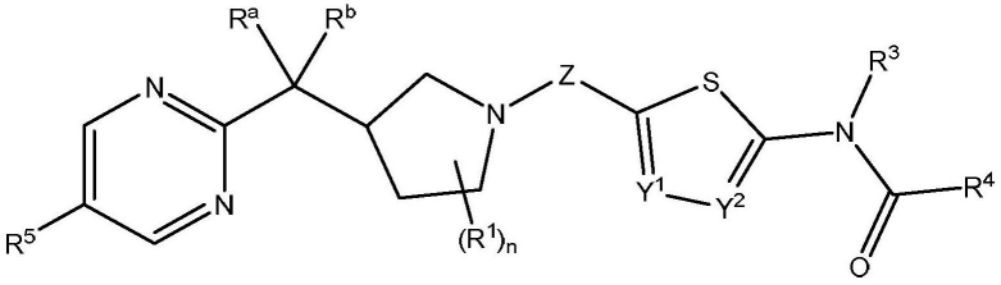


(IIIb)

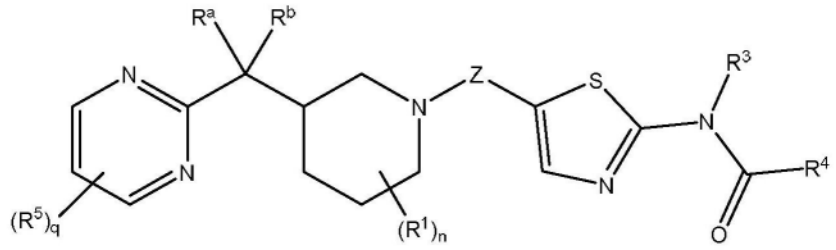
[0087]



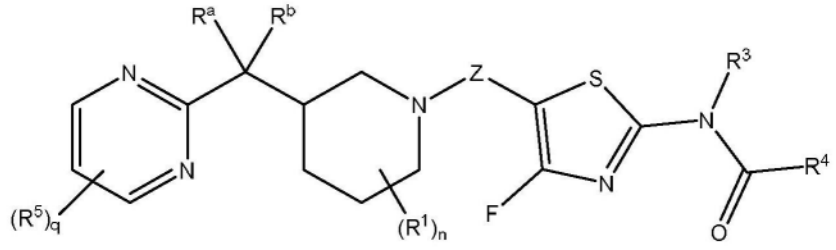
(IIIc)



(IIId)

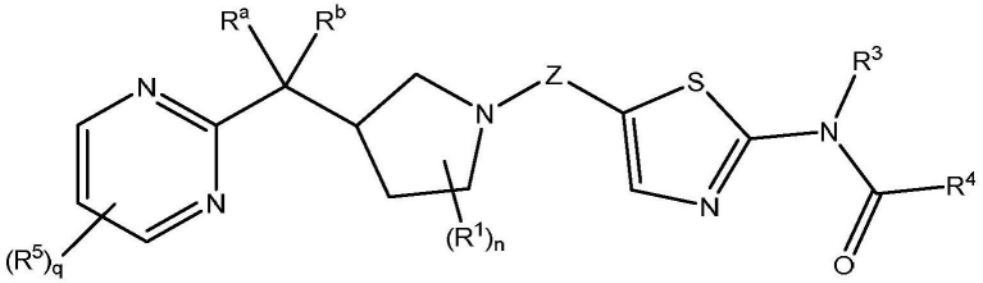


(IIIe)

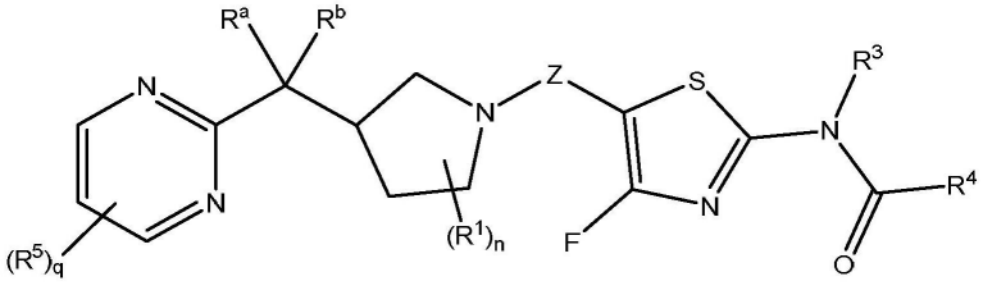


(IIIe')

[0088]



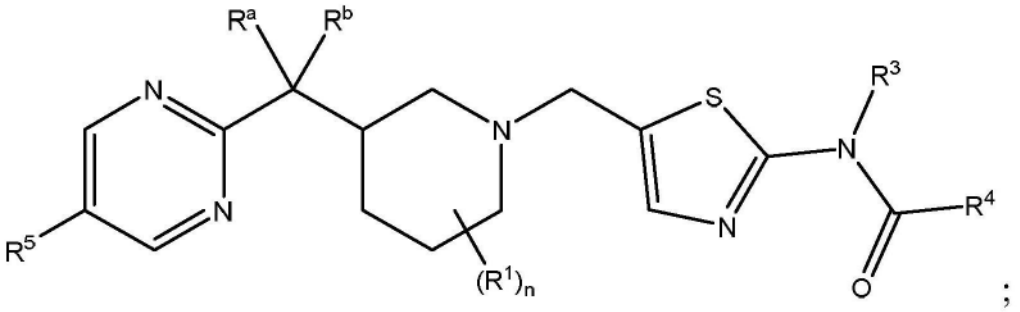
(IIIf)



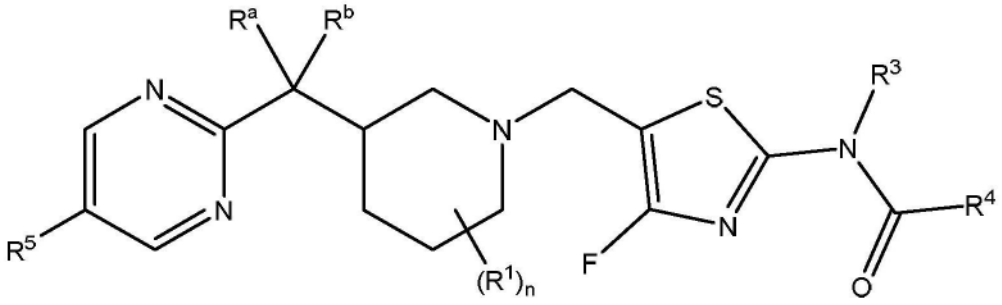
(IIIf')

[0089] 或其药学上可接受的盐,其中q为0、1、2或3;且其中剩余变量如第十八实施方案中所定义。

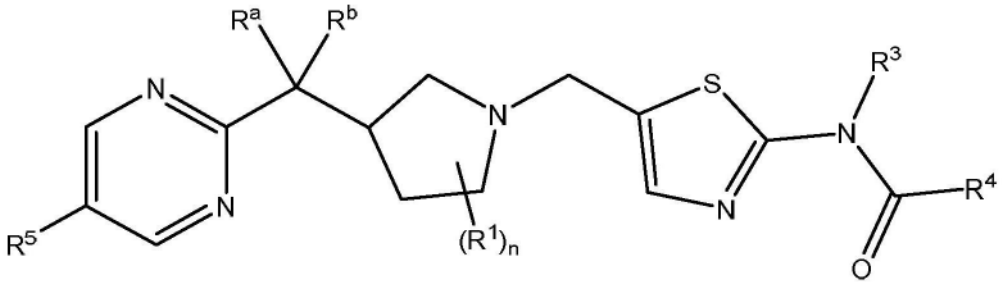
[0090] 在第二十实施方案中,本发明化合物由以下结构式中的一个表示:



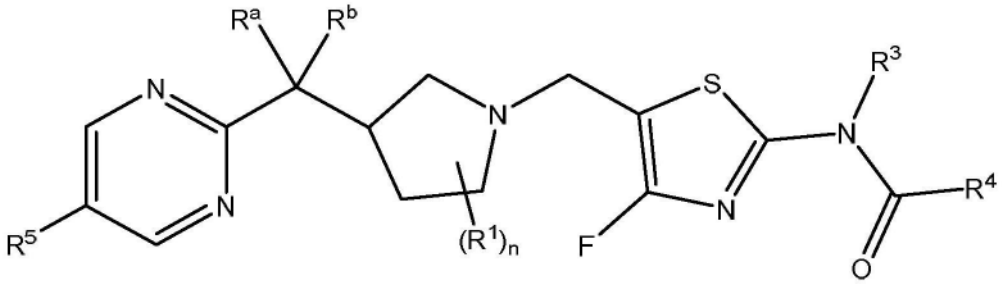
(IIIg)



[0091] (IIIg')



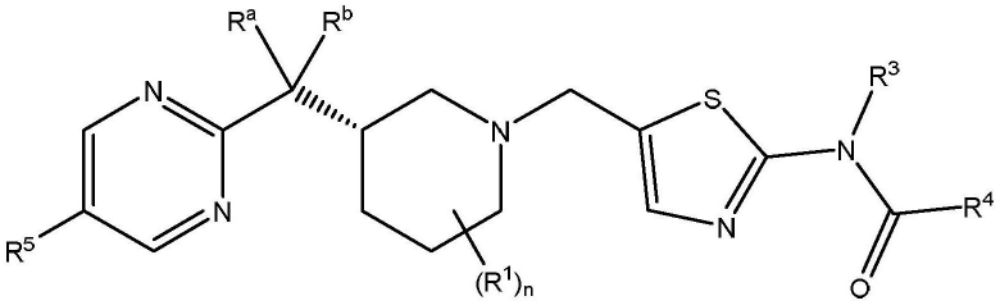
(IIIh),



(IIIh')

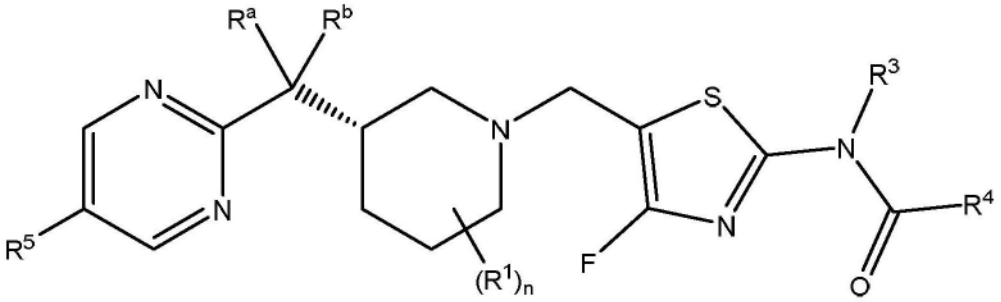
[0092] 或其药学上可接受的盐,其中剩余变量如第十八实施方案中所定义。

[0093] 在第二十一实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:



(IIIi)

[0094]

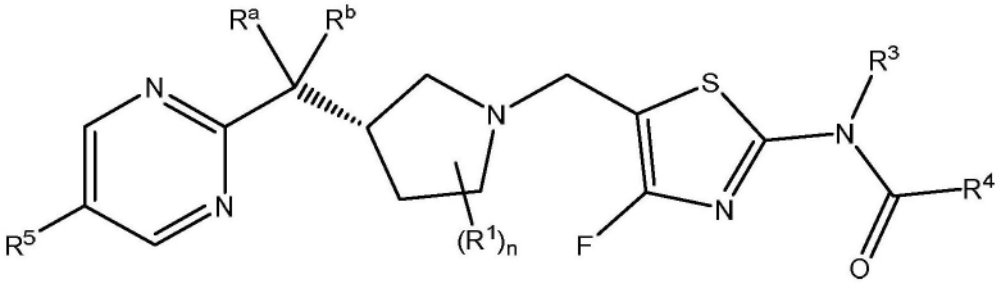


(IIIi')

[0095] 或其药学上可接受的盐,其中剩余变量如第十八实施方案中所定义。

[0096] 在第二十二实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

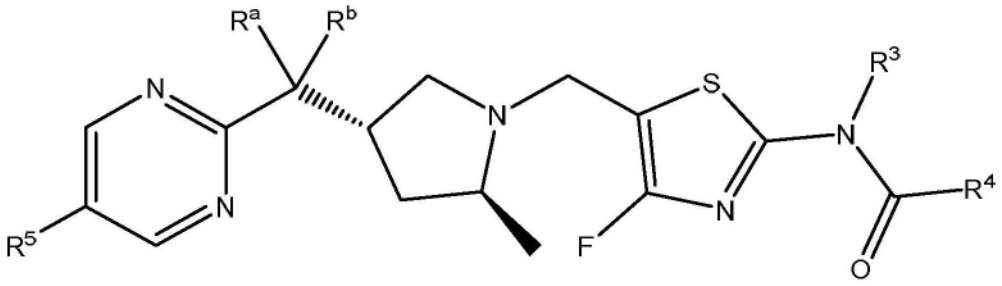
[0097]



(IIIj')

[0098] 或其药学上可接受的盐,其中剩余变量如第十八实施方案中所定义。

[0099] 在第二十三实施方案中,本发明化合物由以下结构式表示:

[0100] 

(IIIk')

[0101] 或其药学上可接受的盐,其中剩余变量如第十八实施方案中所定义。

[0102] 在第二十四实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案或第二十三实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,R^3是-H,

[0103] 在第二十五实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案或第二十四实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,R^4是-CH_3,

[0104] 在第二十四实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案或第二十三实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,R^5选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-OR^z、-NR^xR^y、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-C(=O)OR^x、-NR^xC(=O)R^y苯基、-C(=O)R^x和任选经取代的单环杂芳基。

[0105] 在第二十五实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案或第二十四实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,R^5选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和任选地经C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基取代的单环杂芳基。

[0106] 在第二十六实施方案中,在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十

五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案、第二十四实施方案或第二十五实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、卤代甲基、环戊基、环丁基、卤基、-OR^z、-C(=O)R^x和含有一个或两个选自S和N的杂原子且任选地经C_1-C_4烷基取代的5元或6元单环杂芳基；其中R^x是-H或C_1-C_4烷基；且其中R^z是任选经取代的C_1-C_4烷基。

[0107] 在第二十七实施方案中，在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案、第二十四实施方案、第二十五实施方案或第二十六实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、环戊基、环丁基、-F、-Br、-Cl、-OCH_3、-C(=O)CH_3和噻唑基。

[0108] 在第二十八实施方案中，在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案、第二十四实施方案、第二十五实施方案、第二十六实施方案或第二十七实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，R^5选自-F、-Br和Cl。

[0109] 在第二十九实施方案中，在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案、第二十四实施方案、第二十五实施方案、第二十六实施方案、第二十七实施方案或第二十八实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，R^a和R^b中的一个是-H且另一个选自-CH_3、-CF_3和-OCH_3。

[0110] 在第三十实施方案中，在根据第一实施方案、第二实施方案、第三实施方案、第四实施方案、第五实施方案、第六实施方案、第七实施方案、第八实施方案、第九实施方案、第十实施方案、第十一实施方案、第十二实施方案、第十三实施方案、第十四实施方案、第十五实施方案、第十六实施方案、第十七实施方案、第十八实施方案、第十九实施方案、第二十实施方案、第二十一实施方案、第二十二实施方案、第二十三实施方案、第二十四实施方案、第二十五实施方案、第二十六实施方案、第二十七实施方案、第二十八实施方案或第二十九实施方案的本发明化合物或其药学上可接受的盐中，n为0或1。

[0111] 在一个实施方案中，本发明化合物可为工作实例中的本文所述化合物中的任一个，包括其盐和中性形式。

[0112] 如本文所用，术语“烷基”是指完全饱和的具支链或直链烃部分。除非另有说明，否则烷基包含1至12个碳原子，优选1至8个碳原子，更优选1至6个碳原子或最优选1至4个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、

叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。

[0113] 如本文所用,术语“烷氧基”是指基团-OR,其中R是烷基或环烷基,如上文所定义的该术语。烷氧基的非限制性实例包括:-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCH(CH_2)_2$、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基和-O-环己基。

[0114] 基团中碳原子的数目在本文中由前缀“C_{x-xx}”指定,其中x和xx为整数。例如,“C_{1-4}烷基”是具有1至4个碳原子的烷基。

[0115] 如本文所用,术语“卤素”或“卤基”可为氟、氯、溴或碘。

[0116] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指经一个或多个如本文所定义的卤基取代的如本文所定义的烷基。

[0117] 如本文所用,术语“杂环基(heterocyclyl、heterocyclyl group)”和“杂环(heterocyclic、heterocyclic ring)”可互换使用且是指具有3至12个环成员、或尤其3至6个环成员或5至7个环成员的饱和、不饱和非芳族、单环或二环(例如稠合)环系统,至少一个环成员为杂原子,且最多4个(例如1个、2个、3个或4个)环成员可为杂原子,其中杂原子独立地选自O、S和N,且其中C可被氧化(例如C(=O)),N可被氧化(例如N(O))或季铵化(例如N^+),且S可任选地被氧化成亚砜和砜。非芳族杂环基的实例包括氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环戊基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基、二噻烷基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环戊基、二氢呋喃基、咪唑啉基、二氢吡喃基、乙内酰脲基、吡咯烷酮基、四氢噻喃基、四氢吡啶基和噻喃基等。二环非芳族杂环系统的实例包括苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、四氢吲哚基和2-氮杂螺[3.3]庚基等。

[0118] 如本文所用,术语“杂芳基(heteroaryl、heteroaryl group)”、“杂芳族”和“杂芳族环”可互换使用且是指具有1至4个独立地选自O、S和N的杂原子的芳族5至12元单环或二环系统,且其中N可被氧化(例如N(O))或季铵化,且S可任选地被氧化成亚砜和砜。“杂芳基”包括稠合至苯基或非芳族杂环的杂芳族基团,例如四氢呋喃、吡喃、吡咯烷、哌啶等。如本文所用,杂芳基Ar可在具有开放化合价的任一环处连接至本发明化合物的剩余部分。杂芳基的实例包括吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、三嗪基、四嗪基、氮呯基、氧呯基、硫呯基、硫氮呯基、1-氧代-吡啶基、噻吩基、戊内酰氨基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并[1,4]二噁英基、苯并呋喃基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、环戊咪唑基、环戊三唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲嗪基、吲哚基、异喹啉基、噁唑并吡啶基、嘌呤基、吡咯并[3,4]嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并嘧啶基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡咯并吡唑基、吡咯并咪唑基、吡咯并三唑基、喹唑啉基、喹啉基、噻唑并吡啶基、萘啶基等。

[0119] 如本文所用,术语“稠合至任选经取代的非芳族5至6元杂环的任选经取代的苯基”是指其中苯环直接连接至化合物的剩余部分的稠合环系统。

[0120] 如本文所用,术语“环烷基”是指3-12个碳原子、3-6个碳原子或5-7个碳原子的完全饱和的单环或二环(例如稠合)烃基。

[0121] 如本文所用,术语“卤代环烷基”是指如经一个或多个如本文所定义的卤基取代的本文所定义的环烷基。

[0122] 如本文所用的术语“稠合环系统”是具有至少两个环且其中两个环共用两个相邻环原子的环系统。

[0123] 经取代的烷基、苯基、杂芳基、非芳族杂环基或杂环基是具有一个或多个取代基的烷基、苯基、杂芳基、非芳族杂环基或杂环基。适宜取代基是未显著降低式(I”)、式(I)、式(I’)、式(Ia)、式(Ia’)、式(Ib)、式(Ib’)、式(Ia1)、式(Ia1’)、式(Ia2)、式(Ia2’)、式(Ia3)、式(Ia3’)、式(Ib1)、式(Ib1’)、式(II’)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIa1)、式(IIa2)、式(IIa3)、式(IIb1)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIe’)、式(IIIf)、式(IIIf’)、式(IIIg)、式(IIIg’)、式(IIIh)、式(IIIh’)、式(IIIi)、式(IIIi’)、式(IIIj’)、式(IIIk’)(下文统称为“式(I”)至(IIIk”)”)的化合物或其药学上可接受的盐的O-GlcNAcase抑制活性的取代基。适用于烷基、苯基、杂芳基、非芳族杂环基或杂环基的取代基的实例包括但不限于C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y、-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基和单环杂芳基。C_1-C_4烷基取代基任选地经以下基团取代:-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y、-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x和-C(=O)R^y、C_3-C_6环烷基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)、单环杂芳基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基)和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)。C_3-C_6环烷基、苯基和单环杂芳基取代基任选地且独立地经以下基团取代:C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、卤基、-CN、-NO_2、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)$_iR^x$、-$NR^xS(O)_iR^y$、-S(O)$_iNR^xR^y$、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-C(=S)NR^xR^y、-$NR^xC(=S)R^y$、-$NR^x(C=O)OR^y$、-O(C=O)NR^xR^y、-$NR^x(C=S)OR^y$、-O(C=S)NR^xR^y、-$NR^x(C=O)NR^xR^y$、-$NR^x(C=S)NR^xR^y$、-C(=S)R^x和-C(=O)R^x。在这些取代基中,每一R^x和每一R^y独立地是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基,其中由R^x或R^y表示的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基或卤代甲氧基)。在这些取代基中,R^z是-H、C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基,其中由R^z表示的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、C_3-C_6环烷基和苯基(任选地经一个或多个选自以下的基团取代:-CH_3、卤代甲基、卤基、甲氧基和卤代甲氧基)。在这些取代基中,i为0、1或2。

[0124] 本发明还包括本文所公开化合物的药学上可接受的盐。在本文所提供的化合物具有足够碱性或酸性以形成稳定的无毒酸或碱盐的情况下,以药学上可接受的盐形式制备和施用化合物可为合适的。药学上可接受的盐的实例是与形成生理学上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、α-酮戊二酸盐或α-甘油磷酸盐。也可形成无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0125] 药学上可接受的盐可使用此项技术中熟知的标准程序获得,例如通过使足够碱性的化合物(例如胺)与适宜酸反应;提供生理学上可接受的阴离子。也可制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0126] 药学上可接受的碱加成盐可从无机碱和有机碱制备。适宜碱包括但不限于碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。

[0127] 所公开化合物或其药学上可接受的盐可在分子中含有一个或多个不对称中心。根据本公开,不指定立体化学的任何结构应理解为包括纯或基本上纯的形式的所有各种立体异构体(例如非对映异构体和对映异构体)以及它们的混合物(例如外消旋混合物或对映异构体富集的混合物)。此项技术中熟知制备这些光学活性形式的方法(例如,通过重结晶技术拆分外消旋形式、从光学活性起始材料合成、通过手性合成或使用手性固定相的色谱分离)。所公开化合物可以互变异构体形式和混合物存在,并且设想单独的个别互变异构体。此外,一些化合物可展现多态性。

[0128] 当通过名称或结构绘示用于所公开方法中的化合物的特定立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体等)时,化合物的立体化学纯度为至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。"立体化学纯度"意指所需立体异构体相对于所有立体异构体总重量的重量百分比。

[0129] 当所公开化合物的立体化学由结构命名或绘示并且所命名或绘示的结构涵盖一种以上的立体异构体(例如,如在非对映异构体对中)时,应理解为包括一种所涵盖立体异构体或所涵盖立体异构体的任何混合物。应进一步理解,所命名或绘示的立体异构体的立体异构体纯度为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。在这种情况下,立体异构体纯度是通过用名称或结构所涵盖的立体异构体混合物的总重量除以所有立体异构体混合物的总重量来确定。

[0130] 如本文所用术语"峰1"是指在对映异构体和/或非对映异构体分离期间的第一个躲避峰,随后是后续躲避"峰2"以及任选地"峰3"和"峰4"。

[0131] 在一个实施方案中,氢占据的任何位置意味着还包括氘在氘天然丰度之上的富集。例如,一个或多个氢原子被氘取代,氘的丰度比氘的天然丰度大至少3340倍,氘的天然丰度为0.015%(即,纳入至少50.1%的氘)、至少3500(在每个指定的氘原子处纳入52.5%的氘)、至少4000(60%氘纳入)、至少4500(67.5%氘纳入)、至少5000(75%氘)、至少5500(82.5%氘纳入)、至少6000(90%氘纳入)、至少6333.3(95%氘纳入)、至少6466.7(97%氘纳入)、至少6600(99%氘纳入)或至少6633.3(99.5%氘纳入)。在一个实施方案中,氢以其天然丰度存在于所有位置。如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以互变异构体形式和混合物存在,并且设想单独的个别互变异构体。

[0132] 本发明的一个方面包括抑制细胞中的糖苷酶和/或糖苷酶信号传导路径的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I")至(IIIk')中任一个的化合物或其药学上可接受的盐接触。糖苷酶优选是糖苷水解酶,更优选家族84糖苷水解酶,甚至更优选O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶(O-GlcNAcase或OGA),最优选哺乳动物O-GlcNAcase。在一个实施方案中,细胞是在体外或体内接触。在一个实施方案中,接触细胞包括将化合物施用给受试者。

[0133] 本发明的一个方面包括抑制有需要的受试者中的糖苷酶和/或糖苷酶信号传导路

径的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I")至(IIIk')中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,从而激活受试者中的糖苷酶。糖苷酶优选是糖苷水解酶,更优选家族84糖苷水解酶,甚至更优选O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶(O-GlcNAcase或OGA),最优选哺乳动物O-GlcNAcase。

[0134] 本发明的一个方面包括促进真核细胞(例如哺乳动物细胞)的存活或延长细胞寿命的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I")至(IIIk')中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,从而促进真核细胞的存活或延长细胞寿命。

[0135] 本发明的一个方面包括治疗受试者中由O-GlcNAcase活性引起、介导和/或传播的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I")至(IIIk')中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。优选地,疾病或疾患是神经病症、糖尿病、癌症或应激。更优选地,疾病或疾患是神经病症。在一个实施方案中,神经病症是一种或多种选自以下的tau病变:急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默氏病、痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒痴呆、布里特病(Bluit disease)、皮质基底节变性(CBP)、拳击员痴呆、伴有钙化的弥漫性神经纤维缠结、唐氏综合征(Down's syndrome)、癫痫、家族性英国痴呆(Familial British dementia)、家族性丹麦痴呆(Familial Danish dementia)、伴有与17号染色体相关的帕金森症的额颞叶痴呆(FTDP-17)、杰-斯-史三氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、瓜德罗普岛帕金森症(Guadeloupean parkinsonism)、哈-斯二氏病(Hallevorden-Spatz disease,伴有1型脑铁积累的神经变性)、缺血性中风、轻度认知损害(MCI)、多系统萎缩、肌强直性营养不良、尼-皮二氏病(Niemann-Pick disease,C型)、苍白球-脑桥-黑质变性、关岛帕金森-痴呆复合征(Parkinsonism-dementia complex of Guam)、匹克病(Pick's disease,PiD)、脑炎后帕金森症(PEP)、朊病毒病(包括克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease,GJD)、变异型克雅氏病(vCJD)、家族致命性失眠症、库鲁病(Kuru)、进行性皮质上胶质增生、进行性核上性麻痹(PSP)、斯-理-奥三氏综合征(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、亚急性硬化性全脑炎、纯缠结性痴呆、亨廷顿氏病(Huntington's disease)和帕金森氏病。在另一实施方案中,神经病症是一种或多种选自以下的tau病变:急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默氏病、痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒痴呆、癫痫、轻度认知损害(MCI)、亨廷顿氏病和帕金森氏病。在另一实施方案中,神经病症是阿尔茨海默氏病。

[0136] 本发明的一个方面包括治疗受试者中特征在于tau高度磷酸化(例如脑中tau高度磷酸化)的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I")至(IIIk')中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,疾病或疾患选自急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默氏病、痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒痴呆、布里特病、皮质基底节变性(CBP)、拳击员痴呆、伴有钙化的弥漫性神经纤维缠结、唐氏综合征、癫痫、家族性英国痴呆、家族性丹麦痴呆、伴有与17号染色体相关的帕金森症的额颞叶痴呆(FTDP-17)、杰-斯-史三氏病、瓜德罗普岛帕金森症、哈-斯二氏病(伴有1型脑铁积累的神经变性)、缺血性中风、轻度认知损害(MCI)、多系统萎缩、肌强直性营养不良、尼-皮二氏病(C型)、苍白球-脑桥-黑质变性、关岛帕金森-痴呆复合征、匹克病(PiD)、脑炎后帕金森症(PEP)、朊病毒病(包括克雅氏病(GJD)、变异型克雅氏病

(vCJD)、家族致命性失眠症、库鲁病、进行性皮质上胶质增生、进行性核上性麻痹(PSP)、斯-理-奥三氏综合征、亚急性硬化性全脑炎、纯缠结性痴呆、亨廷顿氏病和帕金森氏病。在另一实施方案中,疾病或疾患选自急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默氏病、痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒痴呆、癫痫、缺血性中风、轻度认知损害(MCI)、亨廷顿氏病和帕金森氏病。在另一实施方案中,疾病或疾患是阿尔茨海默氏病。

[0137] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用,且意指需要治疗的哺乳动物,例如伴侣动物(例如狗、猫等)、农场动物(例如牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,受试者是需要治疗的人。

[0138] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”是指获得所需的药理学和/或生理学效果。所述效果可为治疗性的,其包括部分或基本上实现以下结果中的一个或多个:部分或完全降低疾病、病症或综合征的程度;改善或改良与病症相关的临床症状或指标;以及延迟、抑制或降低疾病、病症或综合征进展的可能性。

[0139] 术语“有效量”意指在施用给受试者时产生有益或所需结果的式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的量,例如0.1mg至1000mg/kg体重,所述有益或所需结果包括临床结果,即与对照相比,逆转、减轻、抑制、减少或减缓可由式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐治疗的疾病或疾患的进展,降低可由式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐治疗的疾病或疾患或其一种或多种症状(例如,如由临床症状所确定)复发的可能性。表述“有效量”也涵盖对增加正常生理功能有效的量。

[0140] 本发明的另一实施方案是药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0141] 还包括式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗一种或多种本文所述疾病或疾患的药物中的用途。本文还包括药物组合物,所述药物组合物包含式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及任选地药学上可接受的载剂,用于制备用来治疗一种或多种本文所述疾病或疾患的药物。还包括用于治疗患有一种或多种本文所述疾病或疾患的受试者的式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。还包括药物组合物,所述药物组合物包含式(I”)至(IIIk’)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及任选地药学上可接受的载剂,用于治疗一种或多种本文所述疾病或疾患。

[0142] 术语“药学上可接受的载剂”是指不会对与其一起配制的化合物的药理活性产生不利影响、并且对人使用也是安全的无毒载剂、稀释剂、佐剂、媒剂或赋形剂。可用于本公开的组合物中的药学上可接受的载剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、硬脂酸镁、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质(例如微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠和交联羧甲基纤维素钠)、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙二醇-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0143] 也可包括其它赋形剂,例如调味剂;甜味剂;防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。适宜赋形剂的更完整列表可参见Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版,a Pharmaceutical Press(2005))。本领域技术人员将知道如何制备适用于各种类型的施用途径的制剂。用于选择和制备适宜制剂的常规程序和成分描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2003,第20版)和1999年出版的The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24 NF19)中。

[0144] 可通过例如口服、肠胃外、舌下、局部、直肠、鼻、颊、阴道、透皮、贴片、泵施用或通过植入的贮库施用式(I")至(IIIk')中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或本教示的组合物,并且相应地配制药物组合物。肠胃外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、鼻内、肺内、鞘内、直肠和局部施用模式。肠胃外施用可通过在选定的时间段内持续输注来实现。

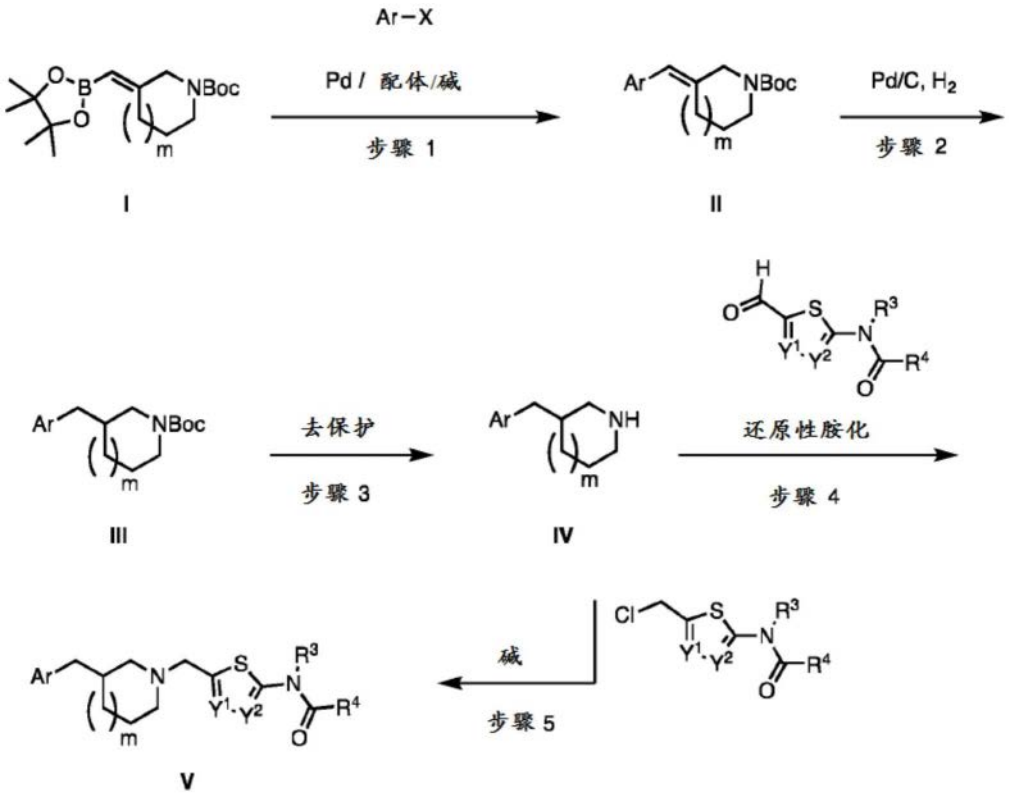
[0145] 本公开中包括的其它施用形式如WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142和WO 2015/023915中所述,所述专利的内容以引用方式并入本文中。

[0146] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的有用剂量可通过比较它们在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。将小鼠和其它动物的有效剂量外推至人的方法为此项技术中已知;例如,参见美国专利第4,938,949号,所述美国专利的全文都以引用方式并入。

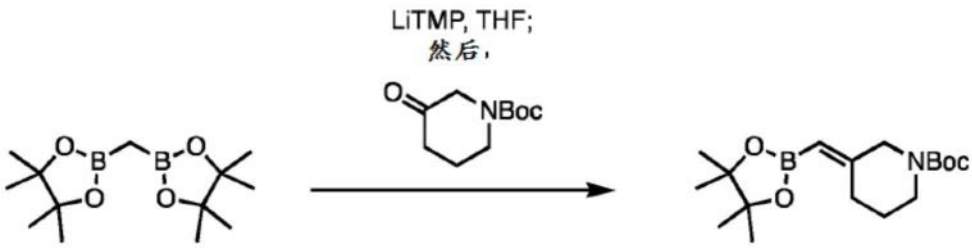
[0147] 范例

[0148] 以下一般反应方案(方案1至4)提供可用于制备本发明化合物的细节。必要的中间体在一些情况下是市售的,或可根据文献程序制备。说明性反应方案不受所列化合物或用于说明目的的任何特定取代基的限制。如反应方案中所示的取代基标记(即R基团)不一定与权利要求中所用的取代基标记相关,并且为了清楚起见,通常显示单个取代基连接至化合物,其中在上文式(I")至(IIIk')中任一个的定义下允许有多个取代基。

[0149] 方案1

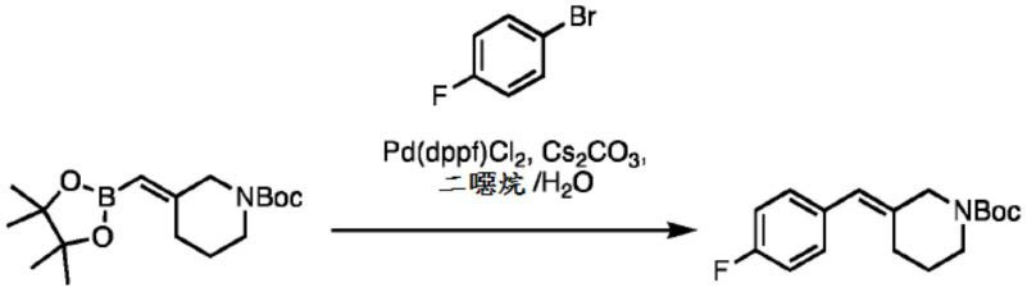
[0150] 

[0151] 中间体1

[0152] 

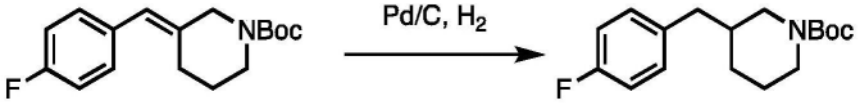
[0153] 3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯:在0℃下在氩下,向2,2,6,6-四甲基哌啶(85.0g,602mmol)于无水THF(1000mL)中的溶液中添加2.5M n-BuLi于己烷中的溶液(288mL,720mmol)。将所得混合物搅拌10min。在0℃下添加4,4,5,5-四甲基-2-[(四甲基1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂硼烷(161g,601mmol)于THF(200mL)中的溶液。搅拌15分钟后,将溶液冷却至-78℃,然后逐滴添加3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁基酯(100g,502mmol)于THF(500mL)中的溶液。将反应在-78℃下搅拌1h且然后在0℃下搅拌过夜。添加30% K_2CO_3(水)溶液(500mL)且分配有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。经SiO_2(乙酸乙酯/戊烷)纯化残余物以提供标题化合物(121g,75%)。

[0154] 中间体2

[0155] 

[0156] 3-(4-氟亚苄基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯:向1-溴-4-氟苯(0.2g,1.14mmol)于二噁烷(8.0mL)和H_2O(2.0mL)中的溶液中添加1 3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.405g,1.26mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.084g,0.114mmol)、Cs_2CO_3(0.745g,2.29mmol)。将混合物在90℃下在N_2下搅拌2.0小时。过滤反应混合物并在真空中浓缩。经SiO_2(石油醚/EtOAc:15/1)纯化残余物以提供标题化合物(0.120g,36%)。LCMS(ESI):[M+H]292。

[0157] 中间体3

[0158] 

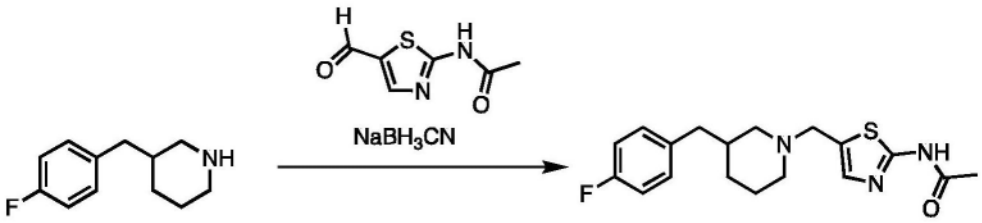
[0159] 3-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯:向3-(4-氟亚苄基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.120g,0.412mmol)于MeOH(15.0mL)中的溶液中在N_2下添加Pd/C(0.022g,碳上的10%)。将混合物在20℃下在H_2(15psi)下搅拌1小时。过滤混合物并在真空中浓缩以提供标题化合物(0.082g,68%)。LCMS(ESI):[M+H]294。

[0160] 中间体4

[0161] 

[0162] 3-(4-氟苄基)哌啶:将3-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.082g,0.280mmol)添加至HCl/EtOAc溶液(0.280mmol,8.0mL)中。将混合物在18℃下搅拌17h。用NH_4OH(水溶液)将混合物调节至pH 8且在真空中浓缩混合物以提供标题化合物(0.054g,99%)。LCMS(ESI):[M+H]194。

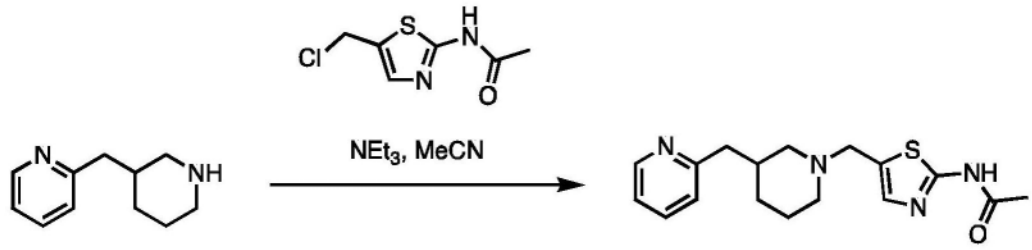
[0163] 实施例1-1

[0164] 

[0165] N-(5-((3-(4-氟苄基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:向3-(4-氟苄基)哌啶(0.054g,0.279mmol)于MeOH(15.0mL)中的溶液中添加N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺(0.095g,0.559mmol)和一滴AcOH。将混合物在50℃下搅拌2h。添加$NaBH_3CN$(0.053g,0.838mmol)且将混合物在50℃下搅拌17h。通过制备型HPLC{(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 5u;条件:水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN;开始于B:35;结束于B:

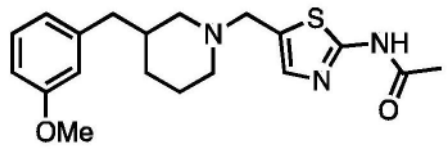
65;梯度时间(min):10;100%B保持时间(min):2;流量(ml/min):25}纯化混合物以提供标题化合物(0.038g,39%)。LCMS:[M+H]348。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.19(s,1H),7.14-7.10(m,2H),6.94(t,J=9.2Hz,2H),3.65(s,2H),2.83-2.75(m,2H),2.48(d,J=6.8Hz,2H),2.19(s,3H),2.02-1.99(m,1H),1.82-1.66(m,4H),1.57-1.47(m,1H),0.99-0.91(m,1H)。

[0166] 实施例1-2

[0167] 

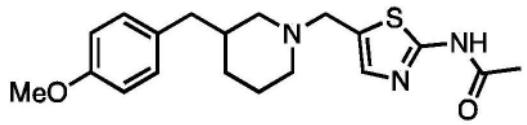
[0168] N-(5-((3-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:向2-(3-哌啶基甲基)吡啶HCl(0.035g,0.165mol,盐酸盐)和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(0.032g,0.165mmol)于MeCN(0.64mL)中的悬浮液中添加三乙胺(0.05g,0.494mol)且将混合物升温至70℃过夜。将反应冷却至室温,且用EtOAc稀释混合物并用饱和NH_4Cl(水溶液)洗涤。经$MgSO_4$干燥有机物,过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC{(柱:Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19x100mm;条件:水:MeCN梯度5-55% ACN,7min梯度,0.1Vol%氢氧化铝改性剂}纯化残余物以提供标题化合物(0.015g,27%)。LCMS(ESI):[M+H]331。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.76(br s,1H),8.45(dd,J=1.8,4.9Hz,1H),8.40(d,J=1.8Hz,1H),7.47(td,J=1.8,7.9Hz,1H),7.21(dd,J=4.6,7.0Hz,1H),7.18(s,1H),3.70-3.59(m,2H),2.78(br d,J=9.2Hz,2H),2.60-2.53(m,1H),2.51-2.43(m,1H),2.31(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.93-1.81(m,2H),1.66(m,2H),1.56-1.46(m,1H),1.02-0.91(m,1H)。

[0169] 实施例1-3

[0170] 

[0171] N-(5-((3-(3-甲氧基苄基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、1-溴-3-甲氧基苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]360。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.20(s,1H),7.13(t,J=8.0Hz,1H),6.71-6.69(m,3H),3.75(s,3H),3.71-3.65(m,2H),2.84-2.78(m,2H),2.48-2.46(m,2H),2.19(s,3H),2.04-1.99(m,1H),1.88-1.66(m,4H),1.58-1.48(m,1H),1.00-0.92(m,1H)。

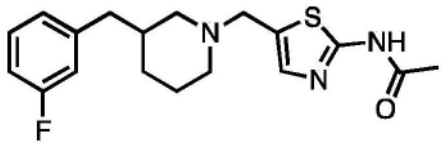
[0172] 实施例1-4

[0173] 

[0174] N-(5-((3-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲

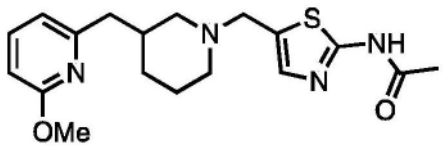
酸叔丁基酯、1-氯-4-甲氧基苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]360。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ12.43(s,1H),7.17(s,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),3.77(s,3H),3.69-3.58(m,2H),2.79-2.67(m,2H),2.51-2.37(m,2H),2.31(s,3H),2.00-1.85(m,1H),1.90-1.76(m,2H),1.71-1.57(m,2H),1.54-1.48(m,1H),0.94-0.86(m,1H)。

[0175] 实施例1-5

[0176] 

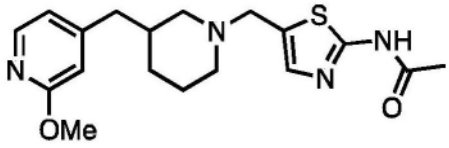
[0177] N-(5-((3-(3-氟苄基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、1-溴-3-氟苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]348。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.26-7.20(m,2H),6.94(d,J=7.6Hz,1H),6.89-6.85(m,2H),3.69-3.61(m,2H),2.83-2.76(m,2H),2.58-2.47(m,2H),2.19(s,3H),2.05-1.94(m,1H),1.87-1.76(m,2H),1.69-1.66(m,2H),1.57-1.48(m,1H),1.01-0.93(m,1H)。

[0178] 实施例1-6

[0179] 

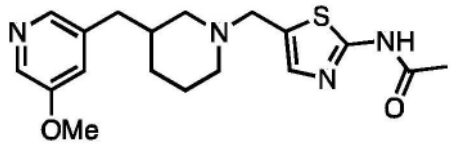
[0180] N-(5-((3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯和2-氯-6-甲氧基吡啶制备。LCMS(ESI):[M+H]361。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ12.41(br s,1H),7.44-7.40(m,1H),7.17(s,1H),6.64(d,J=7.2Hz,1H),6.51(d,J=8.0Hz,1H),3.88(s,3H),3.69-3.60(m,2H),2.83-2.77(m,2H),2.62-2.50(m,2H),2.30(s,3H),2.16-2.12(m,1H),2.04-1.99(m,1H),1.87-1.82(m,1H),1.68-1.62(m,2H),1.55-1.52(m,1H),1.01-0.92(m,1H)。

[0181] 实施例1-7

[0182] 

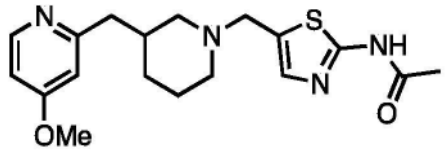
[0183] N-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-溴-2-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]361。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.95(d,J=5.2Hz,1H),7.19(s,1H),6.77(d,J=5.2Hz,1H),6.59(s,1H),3.86(s,3H),3.67(s,2H),2.82-2.74(m,2H),2.51-2.49(m,2H),2.19(s,3H),2.07-2.00(m,1H),1.93-1.84(m,1H),1.82-1.77(m,1H),1.69-1.67(m,2H),1.59-1.55(m,1H),1.03-0.96(m,1H)。

[0184] 实施例1-8

[0185] 

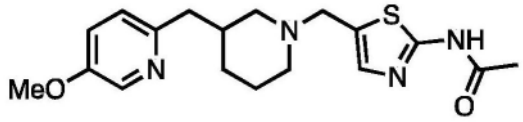
[0186] N-(5-((3-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]361。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.18(br s,1H),8.14(d,J=2.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.17(s,1H),6.98(s,1H),3.84(s,3H),3.64-3.63(m,2H),2.78-2.76(m,2H),2.53-2.46(m,2H),2.29(s,3H),2.02-1.98(m,1H),1.88-1.82(m,2H),1.67-1.63(m,2H),1.55-1.50(m,1H),0.96-0.94(m,1H)。

[0187] 实施例1-9

[0188] 

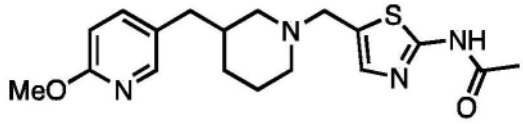
[0189] N-(5-((3-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]361。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.21(d,J=6.0Hz,1H),7.21(s,1H),6.81-6.78(m,2H),3.85(s,3H),3.71-3.67(m,2H),2.86-2.77(m,2H),2.63(d,J=7.2Hz,2H),2.20(s,3H),2.08-2.02(m,2H),1.89-1.82(m,1H),1.75-1.61(m,2H),1.58-1.52(m,1H),1.06-1.03(m,1H)。

[0190] 实施例1-10

[0191] 

[0192] N-(5-((3-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]361。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ12.31(br s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.16(s,1H),7.11-7.08(m,1H),7.03-7.01(m,1H),3.82(s,3H),3.67-3.60(m,2H),2.76(d,J=10.2Hz,2H),2.74-2.60(m,2H),2.30(s,3H),2.03-2.00(m,2H),1.87-1.85(m,1H),1.65(d,J=9.6Hz,2H),1.62-1.02(m,1H),0.99-0.97(m,1H)。

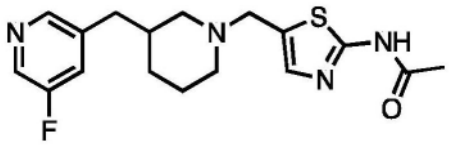
[0193] 实施例1-11

[0194] 

[0195] N-(5-((3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲

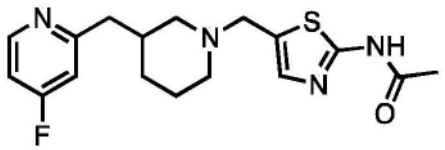
基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]360。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.87(d,J=2.0Hz,1H),7.49(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.20(s,1H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.69-3.62(m,2H),2.88-2.71(m,2H),2.46-2.44(m,2H),2.20(s,3H),2.07-1.97(m,1H),1.86-1.73(m,2H),1.72-1.62(m,2H),1.60-1.44(m,1H),1.05-0.88(m,1H)。

[0196] 实施例1-12

[0197] 

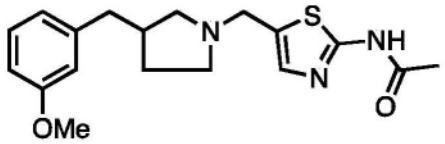
[0198] N-(5-((3-((5-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]349。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.88(br s,1H),8.30(s,1H),8.22(s,1H),7.21-7.17(m,2H),3.68-3.59(m,2H),2.77-2.74(m,2H),2.63-2.47(m,2H),2.31(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.93-1.83(m,2H),1.73-1.68(m,2H),1.56-1.50(m,1H),1.03-0.93(m,1H)。

[0199] 实施例1-13

[0200] 

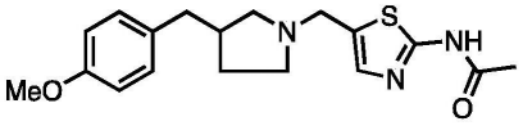
[0201] N-(5-((3-((4-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-4-氟吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]349。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.46(dd,J=8.8,5.6Hz,1H),7.23(s,1H),7.14-7.11(m,1H),7.09-7.06(m,1H),3.71(s,2H),2.88-2.81(m,2H),2.75-2.72(m,1H),2.22(s,3H),2.12-2.09(m,2H),1.93-1.90(m,1H),1.71-1.54(m,3H),1.12-1.07(m,1H)。

[0202] 实施例1-14

[0203] 

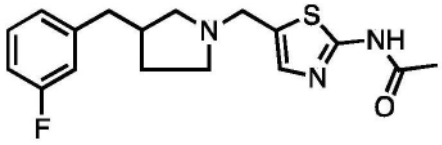
[0204] N-(5-((3-(3-甲氧基苄基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、1-溴-3-甲氧基苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]346。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.23(s,1H),7.15-7.11(m,1H),6.77-6.66(m,3H),3.83-3.66(m,5H),2.73-2.55(m,5H),2.52-2.40(m,1H),2.29-2.23(m,1H),2.19(s,3H),1.99-1.87(m,1H),1.56-1.46(m,1H)。

[0205] 实施例1-15

[0206] 

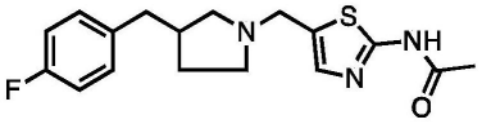
[0207] N-(5-((3-(4-甲氧基苄基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、1-氯-4-甲氧基苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]346。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.24(s,1H),7.07(dd,J=6.4,2.0Hz,2H),6.81(t,J=2.8Hz,1H),6.79(d,J=2.0Hz,1H),3.79-3.73(m,5H),2.74-2.69(m,2H),2.65-2.58(m,3H),2.50-2.42(m,1H),2.29-2.24(m,1H),2.19(s,3H),1.96-1.89(m,1H),1.55-1.51(m,1H)。

[0208] 实施例1-16

[0209] 

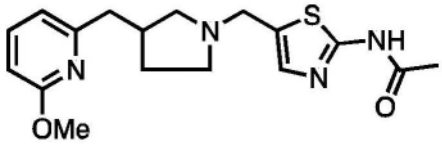
[0210] N-(5-((3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、1-溴-3-氟苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]334。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d6)δ11.50(br s,1H),7.32-7.26(m,1H),7.22(s,1H),7.04-6.97(m,3H),3.72-3.63(m,2H),3.32(s,2H),2.69-2.58(m,2H),2.58-2.52(m,3H),2.45-2.35(m,1H),2.17-2.14(m,1H),2.10(s,3H),1.88-1.79(m,1H),1.45-1.37(m,1H)。

[0211] 实施例1-17

[0212] 

[0213] N-(5-((3-(4-氟苄基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、1-溴-4-氟苯和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]334。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.23(s,1H),7.18-7.15(m,2H),6.97-6.93(m,2H),3.82-3.72(m,2H),2.71-2.67(m,5H),2.67-2.64(m,1H),2.28-2.26(m,1H),2.19(s,3H),1.98-1.94(m,1H),1.54-1.50(m,1H)。

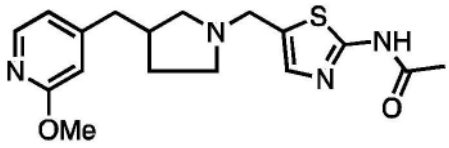
[0214] 实施例1-18

[0215] 

[0216] N-(5-((3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-6-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]347。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.55-7.50(m,1H),7.25(s,1H),6.76

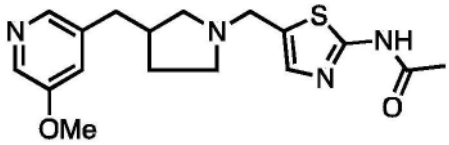
(d,J＝6.8Hz,1H),6.57(d,J＝8.4Hz,1H),3.85(s,3H),3.84-3.74(m,2H),2.80-2.68(m,6H),2.36-2.37(m,1H),2.19(s,3H),2.03-1.96(m,1H),1.62-1.54(m,1H)。

[0217] 实施例1-19

[0218] 

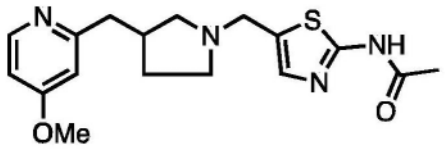
[0219] N-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、4-溴-2-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]347。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.97(d,J＝5.6Hz,1H),7.23(s,1H),6.81(d,J＝5.6Hz,1H),6.63(s,1H),3.86(s,3H),3.83-3.73(m,2H),2.73-2.69(m,5H),2.67-2.64(m,1H),2.29-2.27(m,1H),2.17(s,3H),2.19-2.00(m,1H),1.52-1.50(m,1H)。

[0220] 实施例1-20

[0221] 

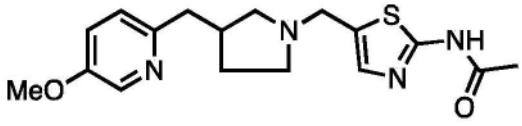
[0222] N-(5-((3-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]347。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ12.36(s,1H),8.13(d,J＝2.4Hz,1H),8.04(d,J＝1.6Hz,1H),7.18(s,1H),6.99-6.98(m,1H),3.82(s,3H),3.80-3.71(m,2H),2.70-2.62(m,5H),2.53-2.44(m,1H),2.30(s,3H),2.29-2.25(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.54-1.46(m,1H)。

[0223] 实施例1-21

[0224] 

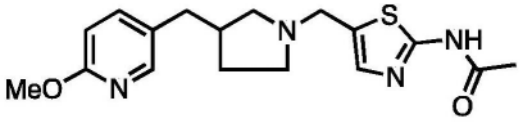
[0225] N-(5-((3-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-4-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]347。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.22(d,J＝6.0Hz,1H),7.24(s,1H),6.84(d,J＝2.4Hz,1H),6.82-6.80(m,1H),3.86(s,3H),3.84-3.75(m,2H),2.79(d,J＝7.6Hz,2H),2.74-2.59(m,4H),2.34-2.29(m,1H),2.19(s,3H),2.03-1.92(m,1H),1.62-1.53(m,1H)。

[0226] 实施例1-22

[0227] 

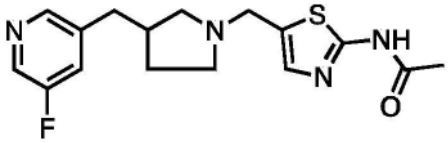
[0228] N-(5-((3-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺：标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]347。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.55(br s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.19(s,1H),7.12-7.09(m,1H),7.05-7.03(m,1H),3.83(s,3H),3.80-3.71(m,2H),2.79(d,J=7.2Hz,2H),2.78-2.60(m,4H),2.31-2.29(m,4H),1.97-1.55(m,1H),1.54-1.52(m,1H)。

[0229] 实施例1-23

[0230] 

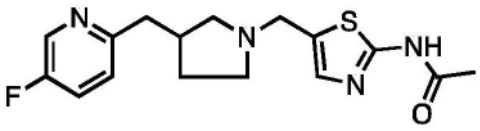
[0231] N-(5-((3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺：标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、5-溴-2-甲氧基吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]347。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.92(d,J=1.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.24(s,1H),6.72(d,J=8.8Hz,1H),3.86(s,3H),3.83-3.74(m,2H),2.75-2.66(m,2H),2.66-2.57(m,3H),2.51-2.39(m,1H),2.30-2.25(m,1H),2.19(s,3H),2.00-1.91(m,1H),1.57-1.48(m,1H)。

[0232] 实施例1-24

[0233] 

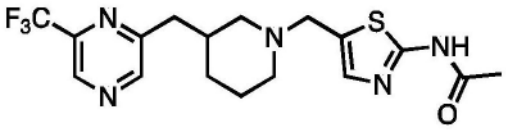
[0234] N-(5-((3-((5-氟吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-5-氟吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]335。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ12.44(br s,1H),8.29(d,J=2.8Hz,1H),8.25(s,1H),7.22-7.18(m,2H),3.80-3.71(m,2H),2.72-2.62(m,5H),2.52-2.43(m,1H),2.30(s,3H),2.28-2.26(m,1H),2.02-1.94(m,1H),1.54-1.45(m,1H)。

[0235] 实施例1-25

[0236] 

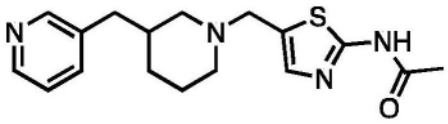
[0237] N-(5-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟吡啶和N-(5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]335。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.55(s,1H),8.36(d,J=3.2Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),7.19(s,1H),7.13-7.10(m,1H),3.80-3.72(m,2H),2.85-2.82(m,2H),2.74-2.61(m,4H),2.32-2.30(m,1H),2.29(s,3H),2.00-1.95(m,1H),1.57-1.51(m,1H)。

[0238] 实施例1-26

[0239] 

[0240] N-(5-((3-((6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-6-(三氟甲基)吡嗪和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]400。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.56(br s,1H),8.78(s,1H),8.64(s,1H),7.18(s,1H),3.75-3.58(m,2H),2.95-2.68(m,3H),2.31(s,3H),2.23-2.09(m,2H),2.04-1.91(m,1H),1.74-1.52(m,4H),1.09(m,1H)。

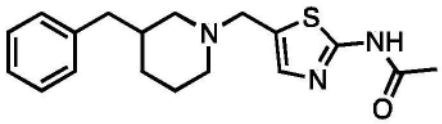
[0241] 实施例1-27

[0242] 

[0243] N-(5-((3-(吡啶-3-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺

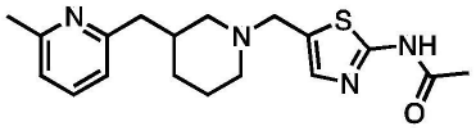
[0244] 标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3-溴吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]331。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.79(br s,1H),8.54(dd,J=1.8,4.9Hz,1H),7.59(dt,J=1.8,7.6Hz,1H),7.19(s,1H),7.14(d,J=7.9Hz,1H),7.13-7.09(m,1H),3.75-3.56(m,2H),2.89-2.76(m,2H),2.76-2.63(m,2H),2.32(s,3H),2.12(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.90(br t,J=10.4Hz,1H),1.78-1.62(m,2H),1.60-1.47(m,1H),1.12-0.96(m,1H)。

[0245] 实施例1-28

[0246] 

[0247] N-(5-((3-苄基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、溴苯和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]330。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.61(br s,1H),7.32-7.24(m,2H),7.22-7.08(m,4H),3.73-3.58(m,2H),2.80(br d,J=7.9Hz,2H),2.60-2.51(m,1H),2.50-2.42(m,1H),2.31(s,3H),1.99(br t,J=10.4Hz,1H),1.93-1.86(m,1H),1.85-1.79(m,1H),1.71-1.62(m,2H),1.56-1.45(m,1H),1.00-0.87(m,1H)。

[0248] 实施例1-29

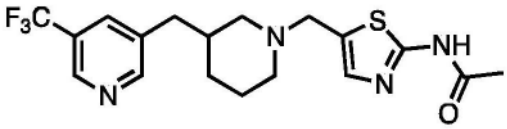
[0249] 

[0250] N-(5-((3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺

[0251] 标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-6-甲基吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰

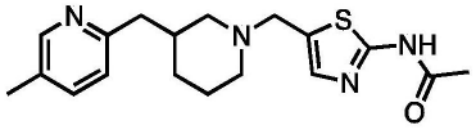
胺制备。LCMS(ESI):[M+H]345。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.11(br s,1H),7.46(t,J=7.6Hz,1H),7.17(s,1H),6.95(d,J=7.3Hz,1H),6.91(d,J=7.3Hz,1H),3.64(q,J=14.0Hz,2H),2.79(br d,J=8.5Hz,2H),2.71-2.61(m,2H),2.52(s,3H),2.31(s,3H),2.16-2.06(m,1H),2.02(br t,J=10.1Hz,1H),1.86(br t,J=10.4Hz,1H),1.71-1.62(m,2H),1.59-1.46(m,1H),1.07-0.95(m,1H)。

[0252] 实施例1-30

[0253] 

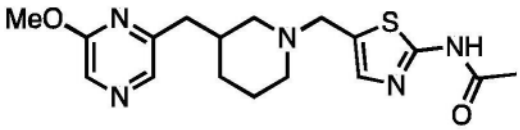
[0254] N-(5-((3-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-5-(三氟甲基)吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]399。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.74(br s,1H),8.73(s,1H),8.60(s,1H),7.70(s,1H),7.18(s,1H),3.74-3.58(m,2H),2.76(m,2H),2.71-2.63(m,1H),2.56(m,1H),2.31(s,3H),2.08(m,1H),1.90(m,2H),1.75-1.60(m,2H),1.59-1.48(m,1H),1.06-0.95(m,1H)。

[0255] 实施例1-31

[0256] 

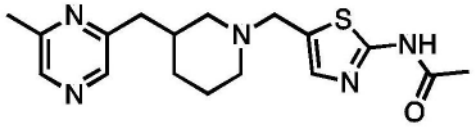
[0257] N-(5-((3-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-甲基吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]345。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.94(br s,1H),8.35(s,1H),7.38(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),7.17(s,1H),7.02(d,J=7.9Hz,1H),3.72-3.56(m,2H),2.84-2.73(m,2H),2.65(dq,J=7.3,13.6Hz,2H),2.31(s,3H),2.29(s,3H),2.14-1.97(m,2H),1.87(br t,J=10.4Hz,1H),1.70-1.61(m,2H),1.58-1.46(m,1H),1.06-0.95(m,1H)。

[0258] 实施例1-32

[0259] 

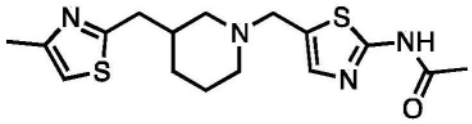
[0260] N-(5-((3-((6-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-6-甲氧基吡嗪和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]361。

[0261] 实施例1-33

[0262] 

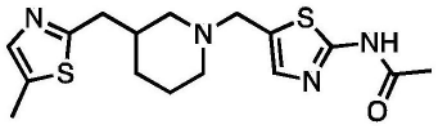
[0263] N-(5-((3-((6-甲基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-6-甲基吡嗪和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]346。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.80(br s,1H),8.27(s,1H),8.21(s,1H),7.18(s,1H),3.70-3.59(m,2H),2.78(br s,2H),2.67(m,2H),2.54(s,3H),2.31(s,3H),2.18-2.00(m,2H),1.94-1.85(m,1H),1.65(m,2H),1.54(m,1H),1.13-0.96(m,1H)。

[0264] 实施例1-34

[0265] 

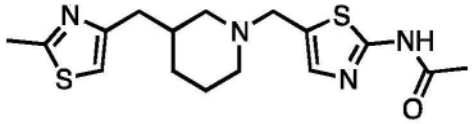
[0266] N-(5-((3-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-4-甲基噻唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]351。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.54(s,1H),7.04(s,1H),4.88-4.99(m,1H),4.46-4.56(m,2H),4.41(s,1H),3.51(br d,J=11.0Hz,2H),2.84-3.05(m,3H),2.74(br t,J=12.2Hz,1H),2.30-2.42(m,3H),2.18-2.25(m,4H),1.92-2.06(m,1H),1.87(br d,J=14.0Hz,1H),1.73(br d,J=13.4Hz,1H),1.22-1.39(m,1H)。

[0267] 实施例1-35

[0268] 

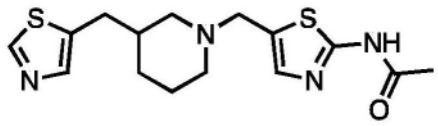
[0269] N-(5-((3-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-甲基噻唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]351。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.57(s,1H),7.40-7.46(m,1H),4.94-5.04(m,1H),4.53(s,2H),3.53(br d,J=10.4Hz,2H),2.95-3.06(m,2H),2.90(br s,1H),2.77(br t,J=11.9Hz,1H),2.45(d,J=1.2Hz,3H),2.18-2.29(m,4H),1.95-2.10(m,1H),1.83-1.94(m,1H),1.75(br d,J=13.4Hz,1H),1.42(s,1H),1.21-1.37(m,1H)。

[0270] 实施例1-36

[0271] 

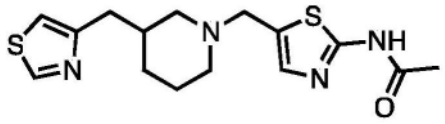
[0272] N-(5-((3-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-溴-2-甲基噻唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]351。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.57(s,1H),7.30(s,1H),4.52(br s,2H),3.44-3.56(m,2H),2.86-2.93(m,1H),2.70-2.82(m,6H),2.18-2.23(m,4H),1.94-2.03(m,1H),1.86(br d,J=13.4Hz,1H),1.76(br d,J=12.8Hz,1H),1.20-1.32(m,1H)。

[0273] 实施例1-37

[0274] 

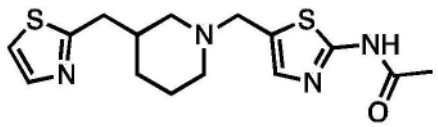
[0275] N-(5-((3-(噻唑-5-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、5-溴噻唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]337。^{1}HNMR:(500MHz,DMSO-d6)δ11.93(s,1H),8.91(s,1H),7.61(s,1H),7.22(s,1H),4.04(s,6H),3.50-3.64(m,3H),2.64-2.82(m,5H),2.52-2.56(m,1H),2.11(s,4H),1.91-2.00(m,1H),1.69-1.80(m,2H),1.57-1.65(m,2H),1.36-1.44(m,1H),0.94(br d,J=9.8Hz,1H)。

[0276] 实施例1-38

[0277] 

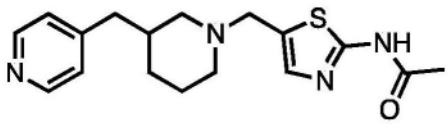
[0278] N-(5-((3-(噻唑-4-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-溴噻唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]337。^{1}HNMR:(500MHz,DMSO-d6)δ11.92(s,1H),8.99(d,J=1.8Hz,1H),7.30(d,J=1.8Hz,1H),7.21(s,1H),4.04(s,5H),3.49-3.63(m,2H),2.59-2.74(m,5H),2.11(s,4H),1.87-1.99(m,2H),1.75(br t,J=10.4Hz,1H),1.58(br d,J=10.4Hz,2H),1.34-1.44(m,1H),0.92(br d,J=9.8Hz,1H)。

[0279] 实施例1-39

[0280] 

[0281] N-(5-((3-(噻唑-2-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴噻唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]337。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.66(d,J=3.7Hz,1H),7.44(d,J=3.7Hz,1H),7.21(s,1H),3.67(s,2H),2.96(d,J=7.3Hz,2H),2.83(br t,J=11.6Hz,2H),2.15-2.24(m,4H),2.01-2.12(m,2H),1.88(br t,J=10.4Hz,1H),1.68-1.81(m,2H),1.52-1.63(m,1H),1.07(br dd,J=11.6,2.4Hz,1H)。

[0282] 实施例1-40

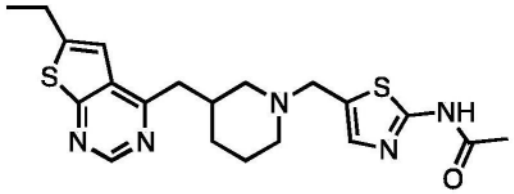
[0283] 

[0284] N-(5-((3-(吡啶-4-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺

[0285] 标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-溴吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]331。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ8.38(br d,J=5.5Hz,2H),7.23-7.29(m,

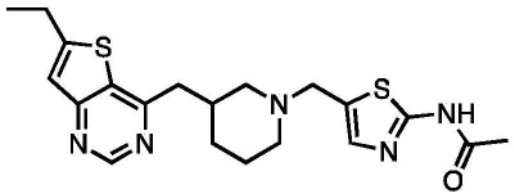
2H),7.20(s,1H),3.66(s,2H),2.69-2.87(m,2H),2.49-2.68(m,2H),2.21(s,3H),2.00-2.12(m,2H),1.93(td,J=7.0,3.1Hz,1H),1.76-1.87(m,1H),1.64-1.76(m,2H),1.46-1.62(m,1H),1.03(br d,J=9.8Hz,1H)。

[0286] 实施例1-41

[0287] 

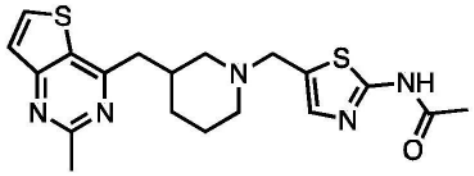
[0288] N-(5-((3-((6-乙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-氯-6-乙基噻吩并[2,3-d]嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]416。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ8.81-8.90(m,1H),7.55(s,1H),7.32(dd,J=2.4,1.2Hz,1H),4.51(br d,J=6.1Hz,2H),3.53(br d,J=11.6Hz,2H),3.02-3.20(m,4H),2.92(br s,1H),2.79-2.88(m,1H),2.45(br s,1H),2.23(s,3H),1.96-2.10(m,1H),1.71-1.94(m,2H),1.34-1.44(m,5H),1.20-1.33(m,1H)。

[0289] 实施例1-42

[0290] 

[0291] N-(5-((3-((6-乙基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-氯-6-乙基噻吩并[3,2-d]嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]416。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ8.96-9.00(m,1H),7.51-7.61(m,1H),7.31-7.36(m,1H),4.90-4.94(m,2H),4.48-4.55(m,2H),3.01-3.18(m,4H),2.83-2.97(m,2H),2.75-2.83(m,1H),2.21-2.24(m,4H),1.95-2.07(m,1H),1.90(br d,J=13.4Hz,1H),1.68-1.84(m,2H),1.35-1.50(m,5H),0.96(t,J=7.3Hz,1H)。

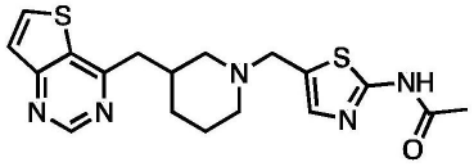
[0292] 实施例1-43

[0293] 

[0294] N-(5-((3-((2-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-氯-2-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]402。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.56(s,1H),7.51(d,J=5.5Hz,1H),4.56(br d,J=14.0Hz,1H),4.49(d,J=14.0Hz,1H),3.60-3.74(m,1H),3.52-3.59(m,1H),3.11-3.18(m,1H),3.03-3.11(m,1H),

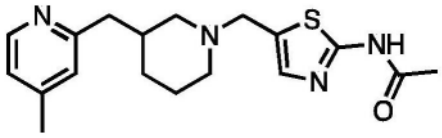
2.91-3.01(m,1H),2.79-2.90(m,2H),2.74(s,3H),2.66(s,3H),2.52-2.62(m,1H),2.23(s,4H)。

[0295] 实施例1-44

[0296] 

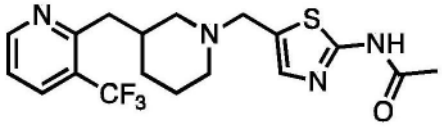
[0297] N-(5-((3-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]388。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ9.06(s,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),7.51-7.63(m,3H),2.63-2.67(m,2H),2.53(s,1H),2.23-2.24(m,3H),1.97-2.11(m,2H),1.91(br d,J=14.0Hz,2H),1.78(br d,J=14.0Hz,1H),1.38-1.45(m,5H)。

[0298] 实施例1-45

[0299] 

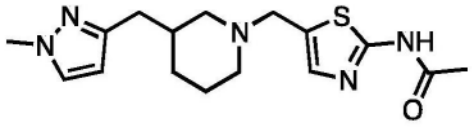
[0300] N-(5-((3-((4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-4-甲基吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]345。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ8.60(d,J=6.1Hz,1H),7.77-7.83(m,2H),7.59(s,1H),3.42-3.59(m,2H),2.90-3.09(m,4H),2.83-2.88(m,1H),2.66(d,J=1.8Hz,4H),2.20-2.25(m,3H),2.00(br d,J=12.8Hz,1H),1.81(s,1H),1.79(br s,1H),1.24-1.44(m,1H)。

[0301] 实施例1-46

[0302] 

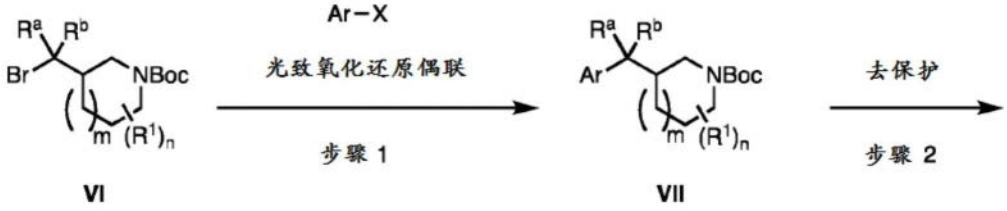
[0303] N-(5-((3-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-3-(三氟甲基)吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]399。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ8.74(br dd,J=7.9,4.9Hz,1H),8.11(t,J=6.4Hz,1H),7.40-7.51(m,2H),3.48-3.61(m,3H),2.79-3.05(m,6H),2.18-2.28(m,2H),1.94-2.10(m,1H),1.87(s,1H),1.84(br s,1H),1.72-1.82(m,1H),1.28-1.43(m,1H)。

[0304] 实施例1-47

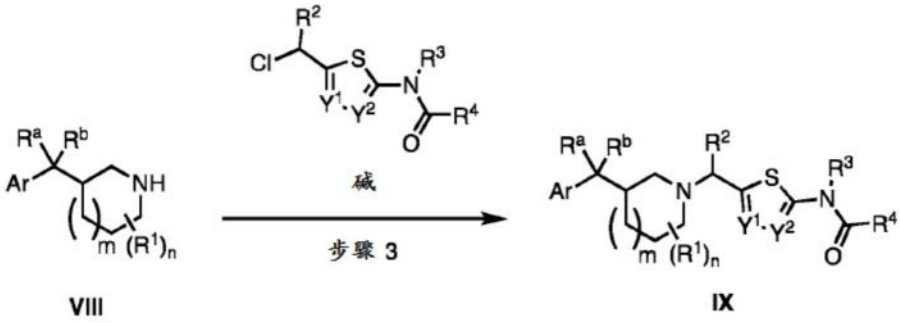
[0305] 

[0306] N-(5-((3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺：标题化合物是以与方案1类似的方式从3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3-溴-1-甲基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]334。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.42(d,J＝1.8Hz,1H),7.22(s,1H),6.04(d,J＝1.8Hz,1H),3.80(s,3H),3.67(s,2H),2.86(br d,J＝7.9Hz,2H),2.43-2.53(m,2H),2.18-2.22(m,3H),1.97-2.07(m,1H),1.82-1.92(m,1H),1.66-1.79(m,3H),1.51-1.60(m,1H),0.97(br dd,J＝11.9,3.4Hz,1H)。

[0307] 方案2

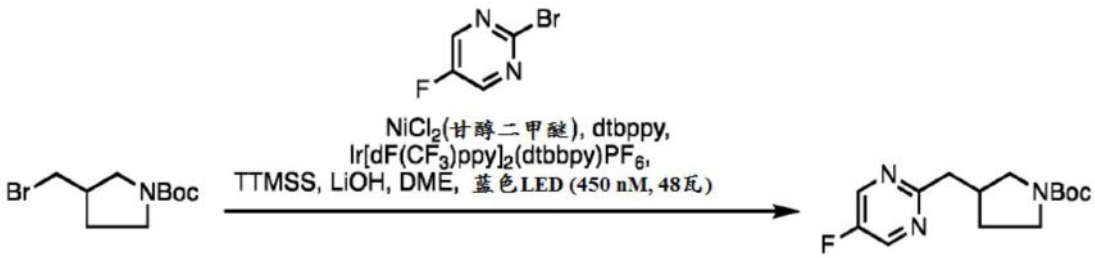


[0308]



[0309] 中间体5

[0310]



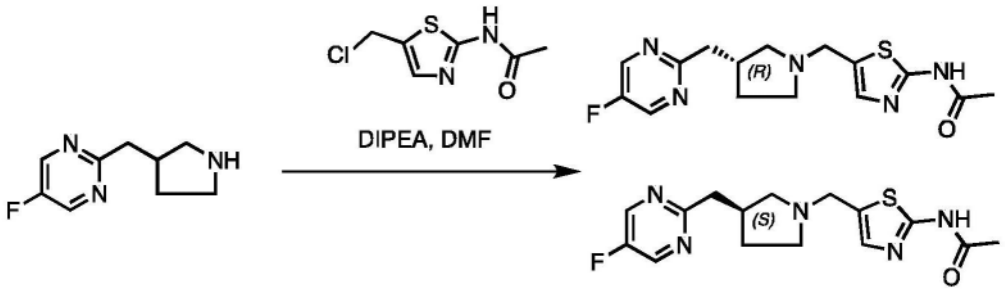
[0311] 3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯：将$NiCl_2$(甘醇二甲醚)(0.084g,0.384mmol)、4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶和$Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)PF_6$(0.086g,0.077mmol)于DME(80mL)中的溶液用N_2吹扫15min。将镍溶液添加至3-(溴甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(2.03g,7.68mmol)、2-溴-5-氟-嘧啶(1.70g,9.61mmol)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷(2.87g,11.5mmol,3.54mL)和氢氧化锂(0.736mg,30.7mmol)的混合物中。用N_2吹扫混合物(15min)后,在40℃下用蓝色LED(48瓦450hv)将反应照射过夜。将硅藻土添加至反应中,且过滤混合物并在真空中浓缩。经SiO_2(0-100％ EtOAc:庚烷)纯化残余物以提供标题化合物(0.760g)。LCMS(ESI):[M-t-Bu]226。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ8.39(br d,J＝9.46Hz,2H),3.30-3.46(m,2H),3.10-3.21(m,1H),2.85-2.96(m,3H),2.54-2.66(m,1H),1.80-1.91(m,1H),1.42-1.57(m,1H),1.27-1.35(m,9H)。

[0312] 中间体6

[0313] 

[0314] 5-氟-2-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶盐酸盐:将HCl于二噁烷中的溶液(4.0M,6.75mL,27.0mmol)添加至3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.760g,2.70mmol)于CH_2Cl_2(40.0mL)中的溶液中。2h后,倾析掉溶液。将残余物溶解于MeOH中并在真空中浓缩以提供标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]182。

[0315] 实施例2-1和2-2

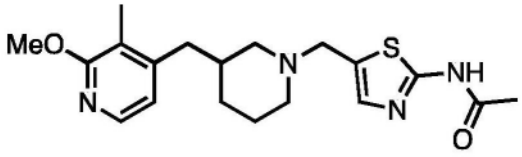
[0316] 

[0317] (R)-N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和(S)-N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配绝对构型。将N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(0.428g,2.25mmol)添加至5-氟-2-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶盐酸盐(0.489g,2.25mmol)和二异丙基乙胺(1.45g,11.2mmol,1.96mL)于DMF(5.00mL)中的溶液中。2h后,在真空中浓缩混合物。将残余物溶解于CH_2Cl_2中,用饱和$NaHCO_3$(水溶液)洗涤并在真空中浓缩。经SiO_2(40g,0-15% CH_2Cl_2:MeOH)纯化残余物以提供呈外消旋混合物形式的标题化合物(0.411g,54%)。使用手性SFC分离对映异构体。柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um。方法:含0.1%二乙胺的35%异丙醇于CO2中,100mL/min。

[0318] 峰1:0.137g。LCMS:[M+H]336。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.07(br s,1H),8.48-8.59(m,2H),7.22(s,1H),3.79(s,2H),3.05(d,J=7.32Hz,2H),2.74-2.88(m,2H),2.67-2.74(m,1H),2.58-2.64(m,1H),2.35(dd,J=8.39,6.56Hz,1H),2.32(s,3H),1.98-2.07(m,1H),1.61(ddt,J=12.63,8.16,6.16,6.16Hz,1H)。8

[0319] 峰2。0.124g。LCMS:[M+H]336。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.56(br s,1H),8.53(s,2H),7.22(s,1H),3.79(s,2H),3.05(d,J=7.17Hz,2H),2.75-2.87(m,2H),2.68-2.74(m,1H),2.60(td,J=8.58,6.03Hz,1H),2.32-2.37(m,1H),2.32(s,3H),1.99-2.08(m,1H),1.57-1.65(m,1H)。

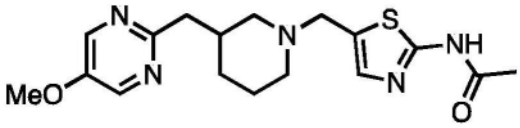
[0320] 实施例2-3

[0321] 

[0322] N-(5-((3-((2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]376。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J=5.49Hz,1H),7.21(s,1H),6.70(d,J=4.88Hz,1H),3.89(s,

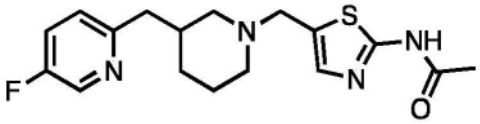
3H),3.67(s,1H),3.60-3.70(m,1H),2.71-2.89(m,2H),2.47-2.60(m,2H),2.20(s,3H),2.12(s,3H),2.06(br t,J＝11.29Hz,1H),1.79-1.93(m,2H),1.62-1.75(m,2H),1.46-1.60(m,1H),1.46-1.60(m,1H),0.94-1.12(m,1H)。

[0323] 实施例2-4

[0324] 

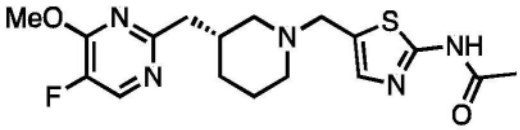
[0325] N-(5-((3-((5-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-甲氧基嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]362。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.71(br s,1H),8.33(s,2H),7.18(s,1H),3.90(s,3H),3.73-3.56(m,2H),2.95-2.70(m,4H),2.30(s,3H),2.27-2.16(m,1H),2.06-1.93(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.73-1.62(m,2H),1.56(m,1H),1.11-0.94(m,1H)。

[0326] 实施例2-5

[0327] 

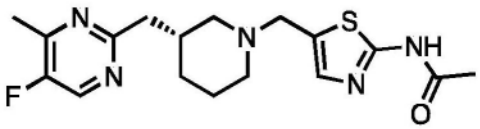
[0328] N-(5-((3-((5-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]349。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.58(br s,1H),8.44(d,J＝3.1Hz,1H),7.58(br d,J＝11.0Hz,1H),7.51(dt,J＝3.1,8.2Hz,1H),7.29(dd,J＝4.3,9.2Hz,1H),4.52-4.25(m,2H),3.70-3.43(m,2H),2.92-2.75(m,1H),2.63-2.41(m,2H),2.36(s,3H),2.24(m,1H),2.18-2.05(m,1H),2.05-1.83(m,3H),1.34-1.13(m,1H)。

[0329] 实施例2-6

[0330] 

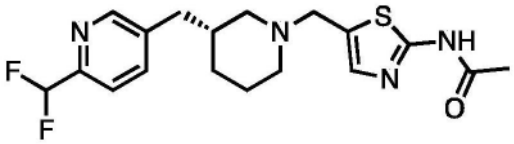
[0331] (R)-N-(5-((3-((5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-氟-4-甲氧基嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。

[0332] 实施例2-7

[0333] 

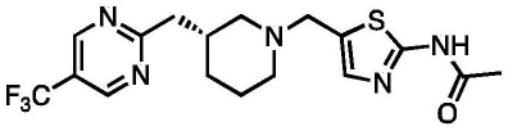
[0334] (R)-N-(5-((3-((5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-氟-4-甲基嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]381。

[0335] 实施例2-8

[0336] 

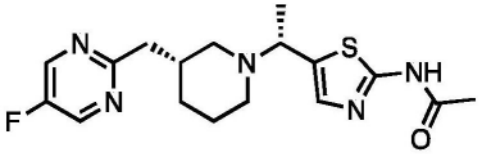
[0337] (R)-N-(5-((3-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、5-溴-2-(二氟甲基)吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]381。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.58(br s,1H),8.43(d,J=1.8Hz,1H),7.62(dd,J=2.4,7.9Hz,1H),7.58-7.53(m,1H),7.18(s,1H),6.63(t,J=55.5Hz,1H),3.71-3.57(m,2H),2.75(br d,J=7.9Hz,2H),2.64(dd,J=7.6,13.7Hz,1H),2.54(dd,J=7.6,13.7Hz,1H),2.31(s,3H),2.06(br t,J=10.1Hz,1H),1.98-1.79(m,2H),1.73-1.58(m,2H),1.56-1.46(m,1H),1.09-0.89(m,1H)。

[0338] 实施例2-9

[0339] 

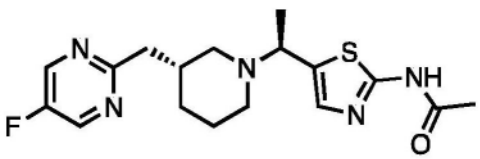
[0340] (R)-N-(5-((3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-(三氟甲基)嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]400。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.58(br s,1H),8.90(s,2H),7.18(s,1H),3.72-3.59(m,2H),3.02-2.91(m,2H),2.80(br t,J=11.3Hz,2H),2.30(s,3H),2.06(br t,J=10.1Hz,1H),1.94(br t,J=10.1Hz,1H),1.74-1.65(m,2H),1.64-1.52(m,2H),1.15-1.01(m,1H)。

[0341] 实施例2-10

[0342] 

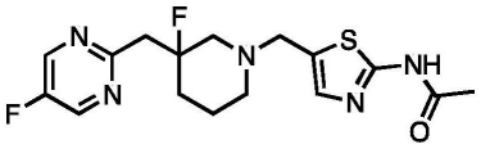
[0343] N-(5-((R)-1-((R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型。标题化合物是以与方案2类似的方式从(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-(三氟甲基)嘧啶和N-(5-(1-氯乙基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IA 30x250mm,5um;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.34(br s,1H),8.53(s,2H),7.10(s,1H),3.91(q,J=6.7Hz,1H),2.91-2.79(m,3H),2.70(m,1H),2.30(s,3H),2.27-2.18(m,1H),2.14-2.01(m,2H),1.71-1.50(m,4H),1.39(d,J=6.7Hz,3H),1.08-0.96(m,1H)。

[0344] 实施例2-11

[0345] 

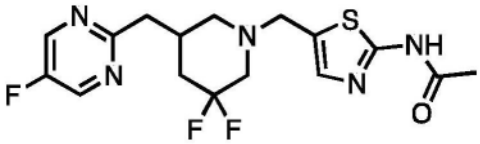
[0346] N-(5-((S)-1-((R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IA 30x250mm,5um;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]364。

[0347] 实施例2-12

[0348] 

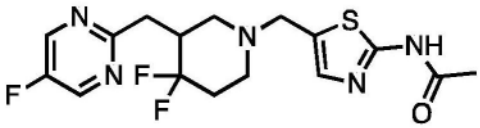
[0349] N-(5-((3-氟-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.24(s,1H),8.56(s,2H),7.23(s,1H),3.70-3.86(m,2H),3.30-3.52(m,2H),2.61-2.75(m,2H),2.51(br s,2H),1.80-1.89(m,1H),1.67-1.79(m,3H)。

[0350] 实施例2-13

[0351] 

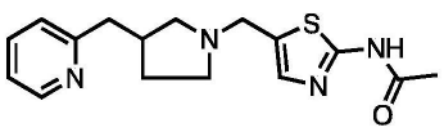
[0352] N-(5-((3,3-二氟-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从5-(溴甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]386。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.23(br s,1H),8.54(s,2H),7.22(s,1H),3.72-3.88(m,2H),2.98-3.08(m,2H),2.91-2.95(m,2H),2.52-2.65(m,1H),2.34-2.43(m,1H),2.11-2.21(m,1H),2.07(t,J=10.83Hz,1H),1.45-1.61(m,1H)。

[0353] 实施例2-14

[0354] 

[0355] N-(5-((4,4-二氟-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]386。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.25(br s,1H),8.32-8.35(m,1H),8.33(s,1H),6.99(s,1H),3.51-3.57(m,1H),3.43-3.48(m,1H),3.19(dd,J=14.96,3.36Hz,1H),2.71-2.77(m,1H),2.55-2.68(m,3H),2.16-2.26(m,1H),2.13(s,3H),1.76-1.97(m,2H)。

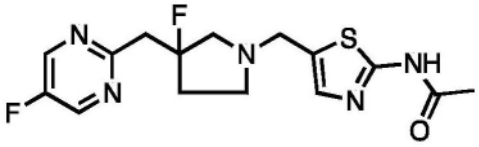
[0356] 实施例2-15

[0357] 

[0358] N-(5-((3-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物

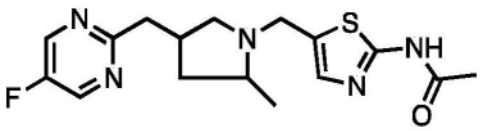
是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]317。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.33(br s,1H),8.48-8.57(m,1H),7.59(td,J=7.63,1.83Hz,1H),7.21(s,1H),7.14(d,J=7.78Hz,1H),7.11(ddd,J=7.48,4.88,1.07Hz,1H),3.73-3.84(m,2H),2.87(d,J=7.48Hz,2H),2.60-2.80(m,4H),2.33-2.37(m,1H),2.32(s,3H),1.96-2.05(m,1H),1.57(ddt,J=12.66,8.20,6.28,6.28Hz,1H)。

[0359] 实施例2-16

[0360] 

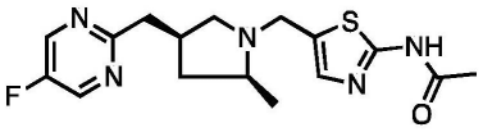
[0361] N-(5-((3-氟-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]354。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.49(br s,1H),8.58(s,2H),7.23(s,1H),3.83(d,J=1.83Hz,2H),3.38-3.53(m,2H),3.08-3.22(m,1H),2.79-2.94(m,2H),2.71(td,J=8.28,4.35Hz,1H),2.31-2.34(m,3H),2.11-2.31(m,2H)。

[0362] 实施例2-17

[0363] 

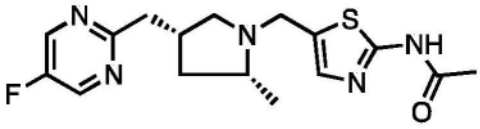
[0364] N-(5-((4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从4-(溴甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。使用手性SFC分离所得对映异构体。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.59-8.65(m,2H),7.23(d,J=5.52Hz,1H),4.03-4.09(m,1H),3.55(t,J=14.56Hz,1H),2.81-3.13(m,3H),2.45-2.80(m,3H),2.20(d,J=1.00Hz,3H),2.07-2.16(m,1H),1.60-1.86(m,1H),1.16(dd,J=6.02,8.28Hz,3H)。

[0365] 实施例2-18

[0366] 

[0367] N-(5-(((2S,4S)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK AD-H;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰4。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.28(br s,1H),8.52(s,2H),7.20(s,1H),4.05(dd,J=14.27,0.99Hz,1H),3.54(d,J=14.50Hz,1H),3.00-3.10(m,2H),2.87(dd,J=9.54,3.89Hz,1H),2.59-2.69(m,1H),2.49-2.59(m,2H),2.33(s,3H),2.10(ddd,J=12.51,8.24,6.41Hz,1H),1.27-1.35(m,1H),1.17(d,J=5.95Hz,3H)。

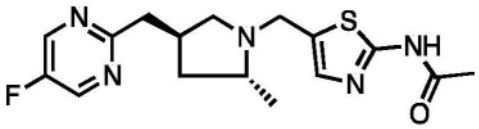
[0368] 实施例2-19

[0369] 

[0370] N-(5-(((2R,4R)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。

[0371] 所用的手性分离方法:柱:CHIRALPAK AD-H;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰3。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.32(br s,1H),8.51(s,2H),7.20(s,1H),4.06(dd,J=14.19,0.92Hz,1H),3.53(d,J=14.19Hz,1H),3.14(dd,J=9.00,7.17Hz,1H),2.91-3.03(m,2H),2.69-2.80(m,1H),2.57-2.66(m,1H),2.32(s,3H),2.06(t,J=9.00Hz,1H),1.72-1.79(m,2H),1.64-1.72(m,1H),1.15(d,J=6.10Hz,3H)。

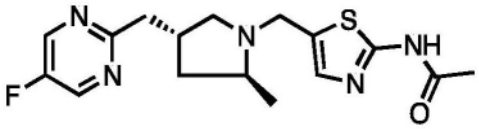
[0372] 实施例2-20

[0373] 

[0374] N-(5-(((2R,4S)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。

[0375] 手性分离方法:柱:CHIRALPAK AD-H;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.50(br s,1H),8.50(s,2H),7.19(s,1H),4.05(dd,J=14.11,1.14Hz,1H),3.53(d,J=14.34Hz,1H),3.14(dd,J=9.08,7.10Hz,1H),2.96(d,J=7.02Hz,2H),2.74(ddqd,J=9.92,9.00,7.10,7.02,7.02,6.26Hz,1H),2.62(ddq,J=7.78,7.78,6.10,6.10,6.10Hz,1H),2.30-2.34(m,3H),2.06(t,J=9.00Hz,1H),1.76(ddd,J=12.97,7.78,6.26Hz,1H),1.68(ddd,J=12.82,9.92,7.78Hz,1H),1.15(d,J=5.95Hz,3H)。

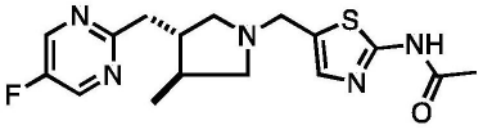
[0376] 实施例2-21

[0377] 

[0378] N-(5-(((2S,4R)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。

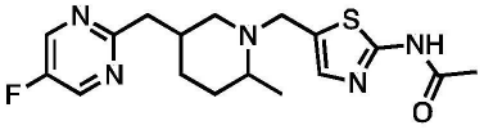
[0379] 手性分离方法:柱:CHIRALPAK AD-H;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.46(br s,1H),8.50(d,J=0.61Hz,2H),7.18(t,J=0.99Hz,1H),4.03(dd,J=14.27,1.14Hz,1H),3.53(d,J=14.50Hz,1H),2.99-3.08(m,2H),2.57-2.67(m,1H),2.55(ddq,J=9.46,6.41,6.10,6.10,6.10Hz,1H),2.47-2.52(m,1H),2.31(s,3H),2.08(ddd,J=12.47,8.28,6.41Hz,1H),1.29(ddd,J=12.66,9.46,7.32Hz,1H),1.15(d,J=6.10Hz,3H)。

[0380] 实施例2-22

[0381] 

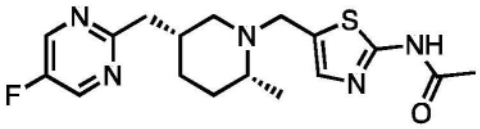
[0382] N-(5-(((反式)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从(反式)-3-(溴甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.36(br s,1H),8.44(s,2H),7.12(s,1H),3.67(q,J=13.89Hz,2H),3.04(dd,J=13.89,5.95Hz,1H),2.89(dd,J=13.66,9.08Hz,1H),2.79(t,J=8.24Hz,1H),2.68(t,J=8.62Hz,1H),2.44(dd,J=9.08,6.79Hz,1H),2.24(s,3H),2.16-2.22(m,2H),1.93(spt,J=6.99Hz,1H),0.90(d,J=6.71Hz,3H)。

[0383] 实施例2-23

[0384] 

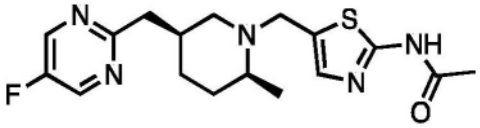
[0385] N-(5-((5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从5-(溴甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。经硅胶分离顺式和反式非对映异构体。使用手性SFC分离所得对映异构体。

[0386] 实施例2-24

[0387] 

[0388] N-(5-(((2R,5R)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IA 30x250mm,5um;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.59(d,J=0.75Hz,2H),7.17(s,1H),3.84(dd,J=0.75,14.05Hz,1H),3.63(d,J=14.31Hz,1H),2.89-3.04(m,2H),2.68-2.81(m,1H),2.46-2.55(m,1H),2.33-2.42(m,1H),2.22-2.31(m,1H),2.19(s,3H),1.63-1.74(m,1H),1.48-1.63(m,2H),1.36-1.47(m,1H),1.11(d,J=6.53Hz,3H)。

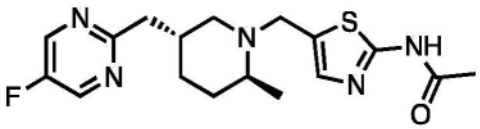
[0389] 实施例2-25

[0390] 

[0391] N-(5-(((2S,5S)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IA 30x250mm,5um;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.59(d,J=0.75Hz,2H),7.17(s,1H),3.79-3.89(m,1H),3.62(d,J=14.31Hz,1H),2.89-3.04(m,2H),2.68-2.80(m,1H),2.46-2.54(m,1H),2.34-2.41(m,1H),2.22-2.32(m,1H),2.19(s,3H),1.63-1.74(m,1H),1.48-

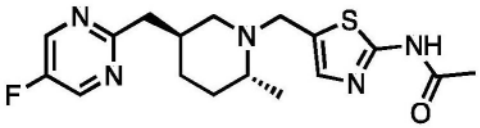
1.63(m,2H),1.36-1.48(m,1H),1.11(d,J＝6.53Hz,3H)。

[0392] 实施例2-26

[0393] 

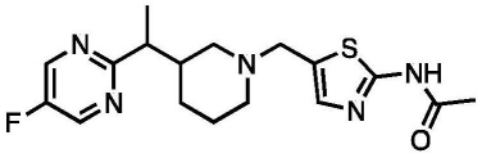
[0394] N-(5-(((2S,5R)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IA 30x250mm,5um;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.62(d,J＝0.75Hz,2H),7.21(s,1H),3.99(d,J＝14.81Hz,1H),3.79(d,J＝14.81Hz,1H),2.72-2.86(m,3H),2.11-2.33(m,5H),1.87-1.97(m,1H),1.63-1.74(m,2H),1.28-1.44(m,1H),1.21(d,J＝6.02Hz,3H),0.99-1.15(m,1H)。

[0395] 实施例2-27

[0396] 

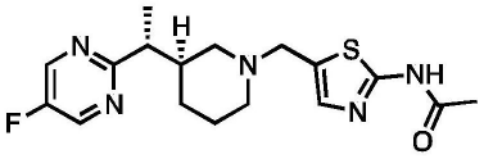
[0397] N-(5-(((2R,5S)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IA 30x250mm,5um;方法:含0.1%二乙胺的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.62(s,2H),7.21(s,1H),3.99(d,J＝14.81Hz,1H),3.79(d,J＝14.81Hz,1H),2.73-2.85(m,3H),2.12-2.33(m,5H),1.87-1.96(m,1H),1.63-1.73(m,2H),1.28-1.42(m,1H),1.21(d,J＝6.27Hz,3H),0.99-1.15(m,1H)。

[0398] 实施例2-28

[0399] 

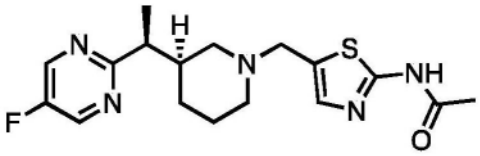
[0400] N-(5-((5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(1-溴乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。使用手性SFC分离所得对映异构体。

[0401] 实施例2-29

[0402] 

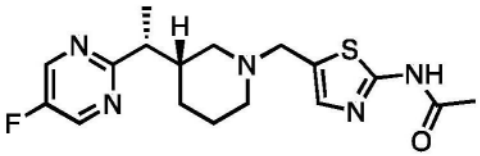
[0403] N-(5-(((S)-3-((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;含0.1% DEA的30%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40℃。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]364。

[0404] 实施例2-30

[0405] 

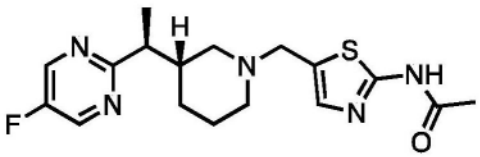
[0406] N-(5-(((S)-3-((S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。所用的手性分离方法:柱:CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;含0.1% DEA的30%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40℃。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]364。

[0407] 实施例2-31

[0408] 

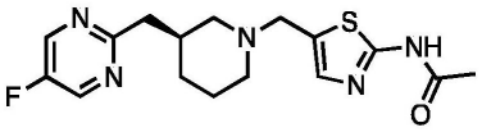
[0409] N-(5-(((R)-3-((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。手性分离方法:CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;含0.1% DEA的30%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40℃。产物是峰3。LCMS(ESI):[M+H]364。

[0410] 实施例2-32

[0411] 

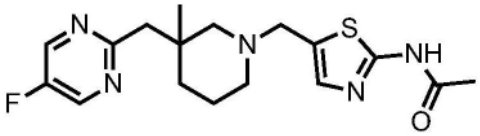
[0412] N-(5-(((R)-3-((S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。手性分离方法:柱:CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;含0.1% DEA的30%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40℃。产物是峰4。LCMS(ESI):[M+H]364。

[0413] 实施例2-33

[0414] 

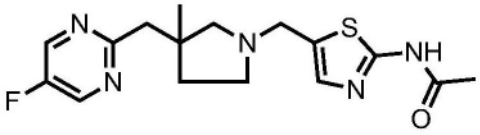
[0415] N-[5-[[(3S)-3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]-1-哌啶基]甲基]噻唑-2-基]乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从(R)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟-嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ 12.09(br s,1H),8.52(s,2H),7.18(s,1H),3.59-3.71(m,2H),2.86(d,J=6.71Hz,2H),2.81(br t,J=10.68Hz,2H),2.31(s,3H),2.18-2.28(m,1H),1.99-2.07(m,1H),1.90(br t,J=10.38Hz,1H),1.64-1.73(m,2H),1.51-1.61(m,1H),1.00-1.09(m,1H)。

[0416] 实施例2-34

[0417] 

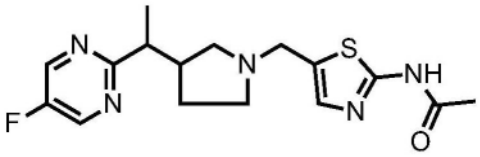
[0418] N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS:[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.57-8.63(m,2H),7.17(s,1H),3.85(d,J=14.31Hz,1H),3.59-3.70(m,1H),2.89-3.03(m,2H),2.74(br s,1H),2.45-2.56(m,1H),2.33-2.43(m,1H),2.26(ddd,J=3.76,7.53,11.29Hz,1H),2.19(s,3H),1.64-1.74(m,1H),1.49-1.63(m,2H),1.39-1.48(m,1H),1.12(d,J=6.53Hz,3H)。

[0419] 实施例2-35

[0420] 

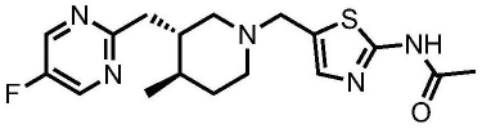
[0421] N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.64(d,J=0.75Hz,2H),7.21(s,1H),3.75(s,2H),3.01(s,2H),2.91(d,J=9.54Hz,1H),2.63(dt,J=2.26,7.03Hz,2H),2.34(d,J=9.54Hz,1H),2.20(s,3H),2.13(td,J=7.28,12.80Hz,1H),1.58(ddd,J=6.15,7.22,12.99Hz,1H),1.10(s,3H)。

[0422] 实施例2-36

[0423] 

[0424] N-(5-((3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(1-溴乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.69(s,1H),8.63-8.77(m,1H),7.51-7.64(m,1H),4.50-4.70(m,2H),3.41-3.91(m,1H),2.69-3.26(m,4H),2.28-2.55(m,1H),2.22(d,J=4.02Hz,3H),1.91-2.12(m,1H),1.54-1.87(m,1H),1.26-1.42(m,3H)。

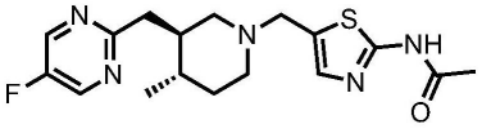
[0425] 实施例2-37

[0426] 

[0427] N-(5-(((3S,4R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从反式-3-(溴甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺、然后通过手性分离制备;随意指配绝对构型。所用的手性分离方法:柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,2H),7.15(s,1H),3.66(dd,J=0.75,14.05Hz,1H),3.47-3.57(m,1H),2.96-3.08(m,1H),2.86-2.95(m,1H),2.65(br s,1H),

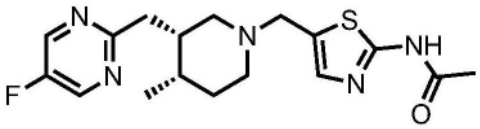
2.28-2.52(m,3H),2.20(s,4H),1.79(dt,J＝3.64,7.34Hz,1H),1.52-1.72(m,2H),0.96(d,J＝7.03Hz,3H)。

[0428] 实施例2-38

[0429] 

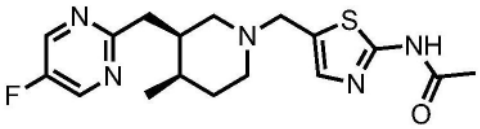
[0430] N-(5-(((3R,4S)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从反式-3-(溴甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺、然后通过手性分离制备;随意指配绝对构型。所用的手性分离是:柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,2H),7.15(s,1H),3.62-3.70(m,1H),3.48-3.57(m,1H),2.97-3.09(m,1H),2.86-2.95(m,1H),2.65(br s,1H),2.27-2.50(m,3H),2.20(s,4H),1.80(tt,J＝3.89,7.40Hz,1H),1.52-1.72(m,2H),0.96(d,J＝7.03Hz,3H)。

[0431] 实施例2-39

[0432] 

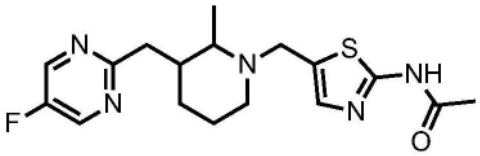
[0433] N-(5-(((3S,4S)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从顺式-3-(溴甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺、然后通过手性分离制备;随意指配绝对构型。所用的手性分离方法:柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um。方法:含0.1%DEA的40%乙醇于CO2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,2H),7.15(s,1H),3.62-3.73(m,1H),3.53(br d,J＝14.05Hz,1H),2.96-3.09(m,1H),2.86-2.95(m,1H),2.66(br s,1H),2.28-2.54(m,3H),2.20(s,4H),1.74-1.87(m,1H),1.50-1.73(m,2H),0.96(d,J＝7.03Hz,3H)。

[0434] 实施例2-40

[0435] 

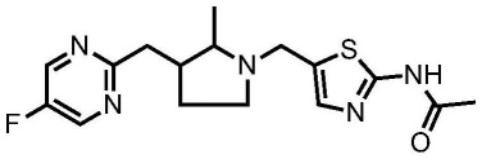
[0436] N-(5-(((3R,4R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从顺式-3-(溴甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺、然后通过手性分离制备;随意指配绝对构型。所用的手性分离是:柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um。方法:含0.1%DEA的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.56(s,2H),7.15(s,1H),3.62-3.72(m,1H),3.49-3.57(m,1H),2.97-3.10(m,1H),2.85-2.95(m,1H),2.66(br s,1H),2.28-2.52(m,3H),2.20(s,4H),1.75-1.89(m,1H),1.51-1.73(m,2H),0.96(d,J＝7.03Hz,3H)。

[0437] 实施例2-41

[0438] 

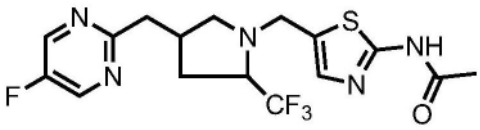
[0439] N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.42(br s,1H),8.44-8.59(m,2H),7.19(br d,J=8.03Hz,1H),3.58-3.92(m,2H),2.87(br d,J=7.28Hz,3H),2.47(br d,J=9.03Hz,3H),2.30(s,3H),1.15-1.46(m,3H),1.15-1.46(m,1H),1.03(br s,3H)。

[0440] 实施例2-42

[0441] 

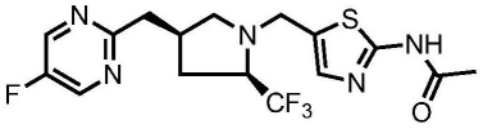
[0442] N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从3-(溴甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.52(br s,1H),8.52(s,2H),7.22(br s,1H),4.05(br d,J=13.80Hz,1H),3.72(br s,1H),2.69-3.20(m,5H),2.36-2.59(m,1H),2.31(s,3H),1.79(br s,1H),1.59(br s,1H),1.11(br d,J=5.02Hz,3H)。

[0443] 实施例2-43

[0444] 

[0445] N-(5-((4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从4-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。使用手性SFC分离所得对映异构体。

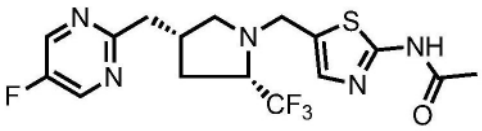
[0446] 实施例2-44

[0447] 

[0448] N-(5-(((2R,4S)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]404。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.89(br s,1H),8.51(s,2H),7.21(s,1H),3.92-4.23(m,2H),3.30-3.40(m,1H),3.13-3.20(m,1H),2.93-3.07(m,2H),2.77-2.90(m,1H),2.39(dd,J=10.07,8.85Hz,1H),2.32(s,3H),2.12(br dd,J=13.50,6.94Hz,

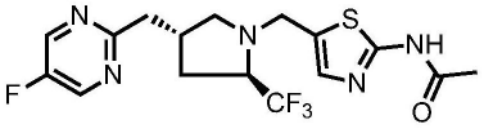
1H),1.77(dt,J＝13.58,10.83Hz,1H)。

[0449] 实施例2-45

[0450] 

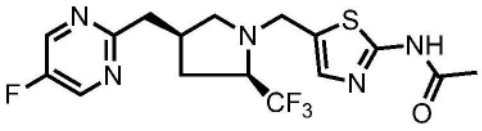
[0451] N-(5-(((2S,4R)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]404。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.97(br s,1H),8.52(s,2H),7.22(s,1H),3.96-4.23(m,2H),3.30-3.43(m,1H),3.18(dd,J＝8.01,6.48Hz,1H),2.93-3.09(m,2H),2.78-2.91(m,1H),2.40(dd,J＝10.07,8.85Hz,1H),2.30-2.36(m,3H),2.14(ddd,J＝13.47,7.06,1.30Hz,1H),1.78(dt,J＝13.54,10.78Hz,1H)。

[0452] 实施例2-46

[0453] 

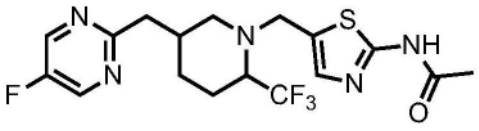
[0454] N-(5-(((2R,4R)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰3。LCMS(ESI):[M+H]404。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.69(br s,1H),8.45(s,2H),7.19(s,5H),3.90-4.15(m,2H),3.14(qd,J＝7.43,2.59Hz,1H),2.95-3.05(m,1H),2.78-2.94(m,3H),2.67(td,J＝9.77,6.10Hz,1H),2.23(s,3H),1.99(ddt,J＝12.57,10.59,7.34,7.34Hz,1H),1.48-1.61(m,1H)。

[0455] 实施例2-47

[0456] 

[0457] N-(5-(((2R,4S)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:随意指配相对构型和绝对构型。柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的40%乙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。产物是峰4。LCMS(ESI):[M+H]404。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.73(br s,1H),8.45(s,2H),7.17-7.22(m,5H),3.90-4.15(m,2H),3.14(qd,J＝7.43,2.75Hz,1H),2.97-3.04(m,1H),2.78-2.95(m,3H),2.67(td,J＝9.77,6.10Hz,1H),2.23(s,3H),1.99(ddt,J＝12.59,10.49,7.38,7.38Hz,1H),1.57(m,1H)。

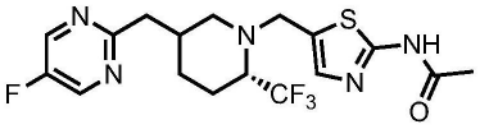
[0458] 实施例2-48

[0459] 

[0460] N-(5-((5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)

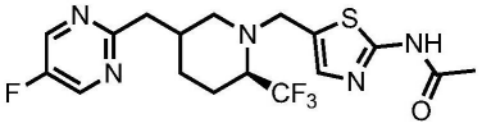
乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。使用以下分离所得异构体:柱:CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:0.1%二乙胺中的30%异丙醇于CO_2中(流量:100mL/min),ABPR 120巴,MBPR 40psi。

[0461] 实施例2-49

[0462] 

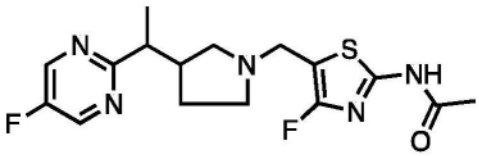
[0463] 随意指配相对构型和绝对构型;产物是峰1。LCMS(ESI):[M+H]487.^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ12.15(br s,1H),8.52(s,2H),7.22(s,1H),3.93-4.18(m,2H),3.27-3.40(m,1H),2.80-2.91(m,2H),2.74-2.80(m,1H),2.64-2.74(m,1H),2.31-2.36(m,3H),2.20-2.31(m,1H),1.94-2.03(m,1H),1.77-1.89(m,1H),1.62(br d,J=12.21Hz,1H),1.36-1.49(m,1H)。

[0464] 实施例2-50

[0465] 

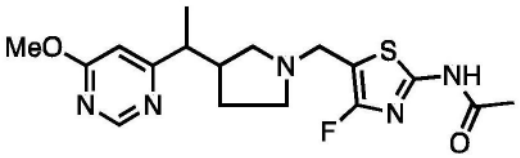
[0466] 随意指配相对构型和绝对构型;产物是峰2。LCMS(ESI):[M+H]487。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ12.15(br s,1H),8.52(s,2H),7.22(s,1H),3.96-4.15(m,2H),3.25-3.39(m,1H),2.80-2.90(m,2H),2.74-2.80(m,1H),2.65-2.73(m,1H),2.30-2.35(m,3H),2.21-2.29(m,1H),1.94-2.02(m,1H),1.78-1.89(m,1H),1.62(br d,J=12.21Hz,1H),1.37-1.49(m,1H)。

[0467] 实施例2-51

[0468] 

[0469] N-(4-氟-5-((3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与实施例1-1类似的方式从5-氟-2-(1-(吡咯烷-3-基)乙基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.66(dd,J=0.88,1.63Hz,2H),3.82-3.96(m,2H),3.00-3.21(m,2H),2.81-2.96(m,1H),2.67-2.80(m,2H),2.40-2.66(m,1H),2.19(d,J=4.77Hz,3H),1.72-1.83(m,1H),1.34-1.57(m,1H),1.30(dd,J=7.03,11.29Hz,3H)。

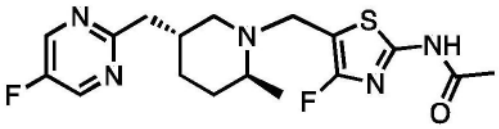
[0470] 实施例2-52

[0471] 

[0472] N-(4-氟-5-((3-(1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)乙基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案2类似的方式从4-甲氧基-6-(1-(吡咯烷-3-基)乙基)嘧啶

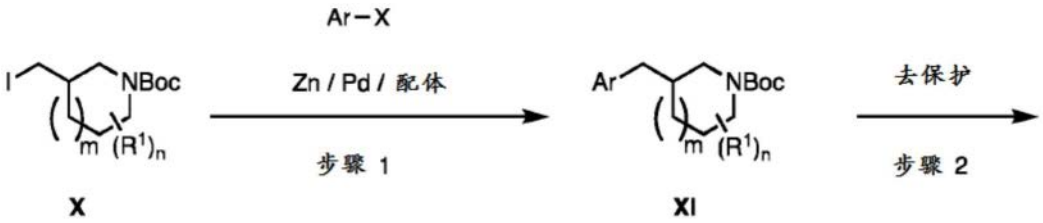
和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(s,1H),6.75-6.85(m,1H),4.38-4.66(m,2H),3.99(d,J=0.75Hz,1H),3.96-4.06(m,1H),3.96-4.06(m,1H),3.39-3.92(m,2H),3.13(td,J=1.63,3.26Hz,1H),2.84(br d,J=7.53Hz,2H),2.28-2.55(m,1H),2.18-2.25(m,3H),1.43-2.09(m,2H),1.30(dd,J=6.65,9.91Hz,3H)。

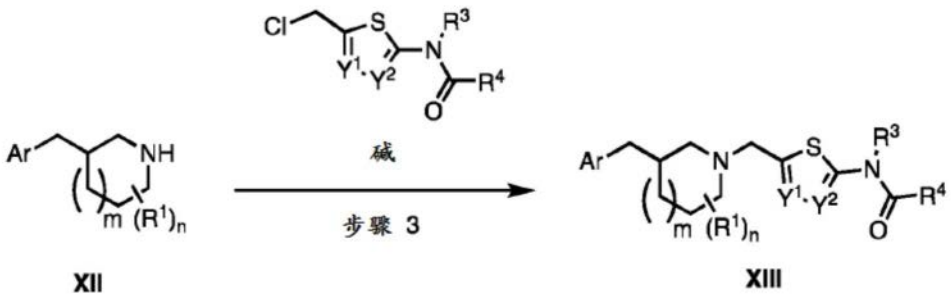
[0473] 实施例2-53

[0474] 

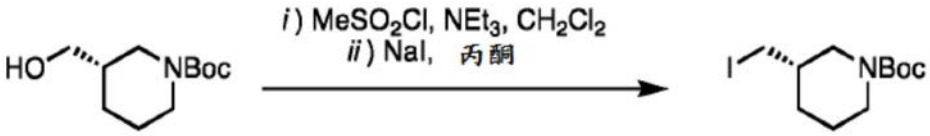
[0475] N-(4-氟-5-(((2S,5R)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案2中所述的一般程序并使用5-氟-2-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]382。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.66(d,J=1.00Hz,2H),3.72-3.96(m,2H),2.71-2.92(m,3H),2.13-2.38(m,2H),2.22(s,3H),1.92-2.07(m,1H),1.63-1.77(m,2H),1.28-1.47(m,1H),1.22(d,J=6.27Hz,3H),1.00-1.16(m,1H)。

[0476] 方案3



[0477] 

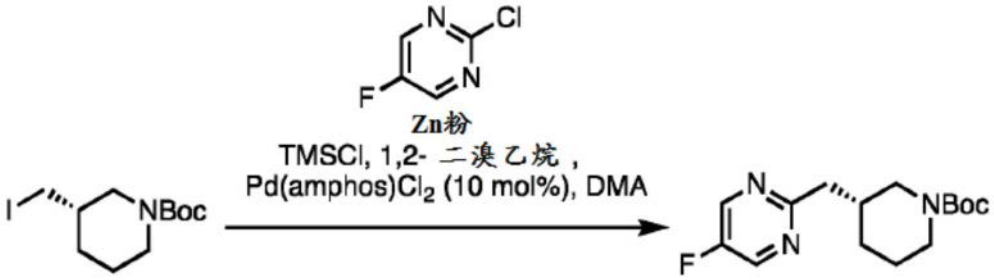
[0478] 中间体7

[0479] 

[0480] (3S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯:将(3S)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(20.0g,92.9mmol)溶解于CH_2Cl_2(25.0mL)中并添加三乙胺(11.3g,111.5mmol,15.5mL)。将混合物冷却至0℃且缓慢添加甲磺酰氯(12.8g,111.5mmol,8.63mL)。完成添加后,将反应升温至室温并搅拌3h。经硅藻土过滤反应混合物,用水(25mL)、饱和Na_2CO_3(水溶液)(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。向所得油中添加庚烷(25mL)。过滤沉淀并再用一份庚烷(70mL)洗涤。将粗甲磺酸酯溶解于丙酮(150mL)中,并将碘化钠(27.85g,

185.8mmol)添加至混合物中;随后将混合物在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,过滤,并在真空中浓缩。将残余物溶解于二乙醚(300mL)中,且用水(50mL)、饱和Na_2CO_3(水溶液)(40mL)、5% $Na_2S_2O_3$(水溶液)(40mL)和盐水(40mL)洗涤溶液。经Na_2SO_4干燥溶液,过滤,并在真空中浓缩以提供标题化合物(23.90g,79%)。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ3.93-4.27(m,1H),3.85(br d,J=13.43Hz,1H),3.09(br d,J=6.71Hz,2H),2.43-2.93(m,2H),1.93(br d,J=10.38Hz,1H),1.58-1.71(m,2H),1.40-1.54(m,10H),1.25(m,1H)。

[0481] 中间体8

[0482] 

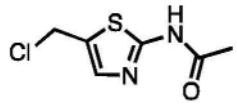
[0483] (3R)-3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯:在10分钟时段内向锌粉(0.817g,12.5mmol)于DMA(2mL)中的浆液中添加TMSCl/1,2-二溴乙烷的混合物(7/5v/v,0.24mL)。将混合物搅拌15分钟且缓慢添加(S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(3.25g,10.0mmol)于DMA(5mL)中的溶液。持续搅拌2小时。向混合物中添加2-氯-5-氟-嘧啶(0.884g,6.67mmol)和Pd(amphos)Cl_2(0.473g,0.667mmol)。将混合物在80℃下加热过夜。冷却至室温后,用EtOAc稀释混合物且经硅藻土垫过滤。用水洗涤滤液,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩。经SiO_2(0-100% EtOAc/庚烷)纯化残余物以提供标题化合物(1.78g,90%)。LCMS(ESI):[(-t-Bu)M+H]240,[(-Boc)M+H]196.^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,2H),3.74-4.08(m,2H),2.84-2.93(m,2H),2.76-2.83(m,1H),2.43-2.72(m,1H),2.11(m,1H),1.77(br d,J=10.99Hz,1H),1.62-1.70(m,1H),1.42(s,10H),1.17-1.31(m,1H)。

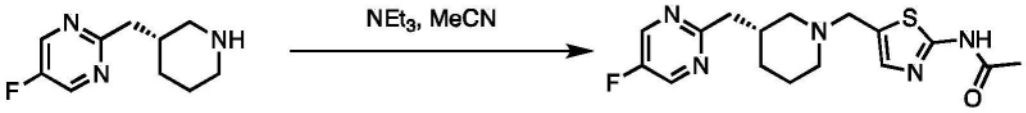
[0484] 中间体9

[0485] 

[0486] 5-氟-2-[[(3R)-3-哌啶基]甲基]嘧啶盐酸盐:在0℃下将乙酰氯(15.8g,201.5mmol,14.4mL)在10分钟内逐滴添加至剧烈搅拌的MeOH(110mL)中并将混合物再搅拌20min。在0℃下向薄荷醇HCl溶液中逐滴添加(3R)-3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(5.95g,20.15mmol)于MeOH(30mL)中的溶液。将所得混合物升温至室温并再搅拌2小时。在真空中浓缩混合物以提供标题化合物(4.60g,98%)。LCMS(ESI):[M+H]232。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d4)δ8.67-8.76(m,2H),3.27-3.38(m,2H),2.82-2.97(m,3H),2.70-2.81(m,1H),2.34-2.46(m,1H),1.78-1.93(m,2H),1.72(s,1H),1.26-1.39(m,1H)。

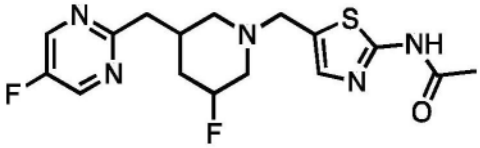
[0487] 实施例3-1



[0488] 

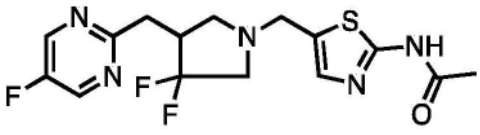
[0489] N-[5-[[(3R)-3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]-1-哌啶基]甲基]噻唑-2-基]乙酰胺:向5-氟-2-[[(3R)-3-哌啶基]甲基]嘧啶盐酸盐(7.90g,34.1mmol)和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(6.83g,35.8mmol)于MeCN(170mL)中的悬浮液中添加三乙胺(10.35g,102mmol,14.2mL);随后将其升温至70℃过夜。将反应冷却至室温,且用EtOAc稀释混合物并用饱和NH_4Cl(水溶液)洗涤。经$MgSO_4$干燥有机物,过滤并在真空中浓缩。经SiO_2(24g,0-100%EtOAc:iPrOH(3:1v/v)-庚烷)纯化残余物以提供标题化合物(8.24g,69%)。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.89(br s,1H),8.52(s,2H),7.18(s,1H),3.65(q,J=13.63Hz,2H),2.86(d,J=7.33Hz,2H),2.77-2.84(m,2H),2.31(s,3H),2.18-2.28(m,1H),1.98-2.07(m,1H),1.90(br t,J=10.38Hz,1H),1.66-1.71(m,2H),1.51-1.61(m,1H),1.00-1.09(m,1H)。

[0490] 实施例3-2

[0491] 

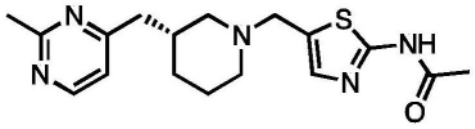
[0492] N-(5-((3-氟-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从3-氟-5-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-氟-嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ11.96(br s,1H),8.54(s,2H),7.21(s,1H),4.66(tt,J=9.99,4.73Hz,0.5H),4.56(tt,J=9.96,4.77Hz,0.5H),3.68-3.82(m,2H),3.18(dt,J=9.99,4.92Hz,1H),2.88-3.00(m,3H),2.85(br d,J=10.53Hz,1H),2.34-2.40(m,1H),2.28-2.34(m,4H),2.12-2.20(m,1H),2.05(td,J=9.84,5.04Hz,1H),1.90(t,J=10.68Hz,1H),1.25(quin,J=11.48Hz,1H)。

[0493] 实施例3-3

[0494] 

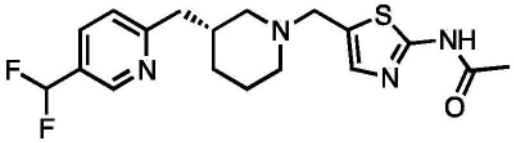
[0495] N-(5-((3,3-二氟-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从3,3-二氟-4-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-氟-嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS:[M+H]372。^{1}HNMR:(500MHz,$CDCl_3$)δ12.17(br s,1H),8.54(s,2H),7.23(t,J=0.84Hz,1H),3.82(t,J=0.92Hz,2H),3.34-3.40(m,1H),3.23-3.33(m,1H),3.14(td,J=6.41,3.36Hz,2H),3.04(dd,J=15.03,9.54Hz,1H),2.81-2.91(m,1H),2.44-2.50(m,1H),2.30-2.36(m,3H)。

[0496] 实施例3-4

[0497] 

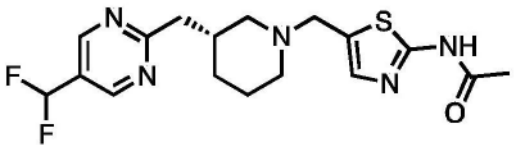
[0498] (R)-N-(5-((3-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-氯-2-甲基-嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS:[M+H]346。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.56(br s,1H),8.48(d,J=5.02Hz,1H),7.17(s,1H),6.94(d,J=5.27Hz,1H),3.57-3.71(m,2H),2.76(m,2H),2.70(s,3H),2.57-2.68(m,2H),2.31(s,3H),2.06-2.18(m,2H),1.89(m,1H),1.67(m,2H),1.50-1.63(m,1H),0.99-1.11(m,1H)。

[0499] 实施例3-5

[0500] 

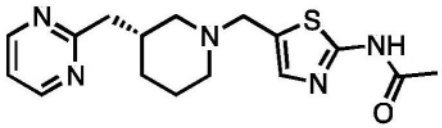
[0501] (R)-N-(5-((3-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-(二氟甲基)吡啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]381。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.97(br s,1H),8.64(d,J=1.25Hz,1H),7.74(d,J=7.76Hz,1H),7.23(d,J=8.03Hz,1H),7.17(s,1H),6.68(t,J=56.47Hz,1H),3.57-3.72(m,2H),2.70-2.85(m,4H),2.31(s,3H),2.03-2.19(m,2H),1.90(br t,J=10.29Hz,1H),1.67(m,2H),1.48-1.60(m,1H),0.99-1.13(m,1H)。

[0502] 实施例3-6

[0503] 

[0504] (R)-N-(5-((3-((5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]382。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.69(br s,1H),8.80(s,2H),7.18(s,1H),6.73(t,J=55.22Hz,1H),3.59-3.71(m,2H),2.93(d,J=7.28Hz,2H),2.81(br t,J=9.91Hz,2H),2.30(s,3H),2.01-2.11(m,1H),1.93(t,J=10.29Hz,1H),1.52-1.74(m,4H),1.02-1.14(m,1H)。

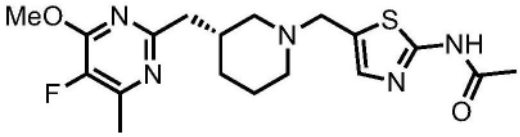
[0505] 实施例3-7

[0506] 

[0507] (R)-N-(5-((3-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-氯嘧啶和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]331。^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ11.39(br s,1H),8.67(d,J=5.02Hz,2H),7.18(s,1H),7.12(t,J=4.89Hz,1H),3.59-3.70(m,2H),

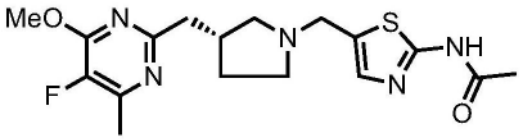
2.79-2.91(m,4H),2.30(s,3H),1.97-2.04(m,1H),1.91(t,J=10.42Hz,1H),1.63-1.74(m,3H),1.52-1.62(m,1H),1.00-1.11(m,1H)。

[0508] 实施例3-8

[0509] 

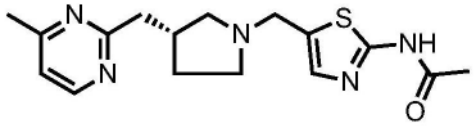
[0510] (R)-N-(5-((3-((5-氟-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]394。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.74(br s,1H),7.18(s,1H),4.00(s,3H),3.65(s,2H),2.80-2.91(m,2H),2.66(d,J=7.33Hz,2H),2.40(d,J=2.44Hz,3H),2.31(s,3H),2.17-2.27(m,1H),2.01(br t,J=10.38Hz,1H),1.85(br t,J=10.38Hz,1H),1.53-1.73(m,3H),0.97-1.07(m,1H)。

[0511] 实施例3-9

[0512] 

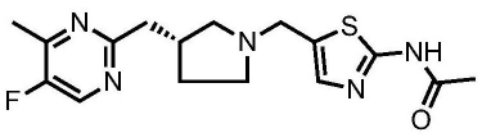
[0513] (R)-N-(5-((3-((5-氟-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ12.28(br s,1H),7.22(s,1H),4.00(s,3H),3.73-3.85(m,2H),2.82-2.92(m,3H),2.68-2.81(m,2H),2.52-2.62(m,1H),2.40(d,J=2.90Hz,3H),2.31(m,4H),1.99-2.09(m,1H),1.58(ddt,J=12.61,8.14,6.18,6.18Hz,1H)。

[0514] 实施例3-10

[0515] 

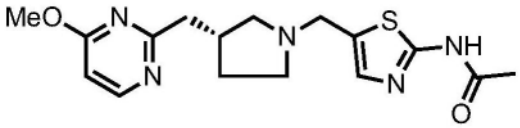
[0516] (R)-N-(5-((3-((4-甲基嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-4-甲基嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]332。^{1}HNMR(600MHz,$CDCl_3$)δ12.18(br s,1H),8.48(d,J=5.13Hz,1H),7.27-7.32(m,1H),6.98(d,J=5.14Hz,1H),3.84(br s,2H),2.93-3.04(m,3H),2.83(dt,J=14.95,7.38Hz,2H),2.66(br s,1H),2.49(s,3H),2.36-2.47(m,1H),2.31(s,3H),2.05(br dd,J=12.29,5.87Hz,1H),1.64(br dd,J=12.29,6.24Hz,1H)。

[0517] 实施例3-11

[0518] 

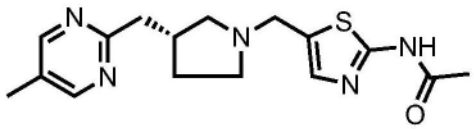
[0519] (R)-N-(5-((3-((5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-氟-4-甲基嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.91(br s,1H),8.35(d,J=1.68Hz,1H),7.22(t,J=1.07Hz,1H),3.78(d,J=0.61Hz,2H),2.98(dt,J=7.25,1.26Hz,2H),2.83-2.87(m,1H),2.70-2.82(m,2H),2.58(td,J=8.66,6.03Hz,1H),2.51(d,J=2.44Hz,3H),2.29-2.35(m,4H),1.98-2.07(m,1H),1.60(ddt,J=12.51,8.32,6.14,6.14Hz,1H)。

[0520] 实施例3-12

[0521] 

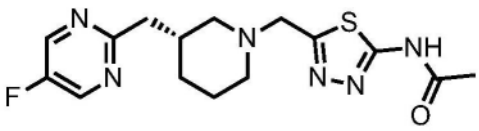
[0522] (R)-N-(5-((3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-4-甲氧基嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]348。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ12.17(br s,1H),8.24(d,J=5.80Hz,1H),7.13(t,J=1.07Hz,1H),6.41-6.48(m,1H),3.83-3.92(m,3H),3.65-3.76(m,2H),2.78-2.88(m,3H),2.70-2.78(m,1H),2.65(td,J=8.39,5.80Hz,1H),2.50(td,J=8.66,6.18Hz,1H),2.24-2.29(m,1H),2.23(s,3H),1.91-2.03(m,1H),1.53(ddt,J=12.59,8.28,6.05,6.05Hz,1H)。

[0523] 实施例3-13

[0524] 

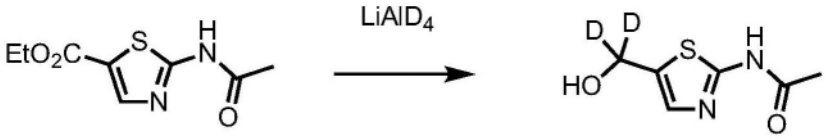
[0525] (R)-N-(5-((3-((5-甲基嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯、2-溴-5-甲基嘧啶和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]332。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.95(br s,1H),8.48(s,2H),7.20(s,1H),2.94-3.03(m,2H),2.75-2.87(m,2H),2.72(td,J=8.32,5.80Hz,1H),2.57(td,J=8.54,6.26Hz,1H),2.30(s,4H),2.28(s,3H),1.95-2.07(m,1H),1.94-2.05(m,1H),1.54-1.65(m,1H)。

[0526] 实施例3-14

[0527] 

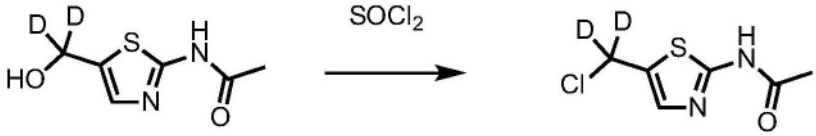
[0528] N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序使用5-氟-2-(哌啶-3-基甲基)嘧啶HCl和N-(5-甲酰基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS:[M+H]351。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.63(d,J=0.75Hz,2H),3.75-3.90(m,2H),2.87(d,J=7.28Hz,2H),2.74-2.83(m,2H),2.13-2.35(m,5H),2.01(t,J=10.42Hz,1H),1.50-1.80(m,3H),0.99-1.19(m,1H)。

[0529] 中间体10

[0530] 

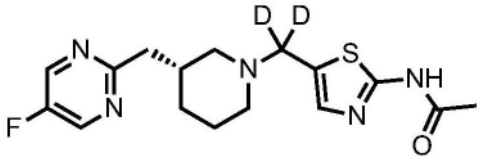
[0531] N-(5-(羟甲基-d2)噻唑-2-基)乙酰胺:在0℃下向2-乙酰氨基噻唑-5-甲酸乙酯(214mg,1.00mmol)于THF(5mL)中的悬浮液中添加THF(3mL)中的$LiAlD_4$(250mg,5.96mmol)。在内将反应混合物搅拌且缓慢升温至rt。将冰添加至混合物中,然后添加1N HCl水溶液。用EtOAc(x5,添加固体NaCl以使水层饱和)萃取混合物。经$MgSO_4$干燥合并的有机相,过滤并浓缩。通过正相柱纯化残余物,用EtOAc洗脱,以获得白色固体状标题化合物(6.5mg,3.7%)。LCMS:[M+H]175。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.30(s,1H),2.22(s,3H)。

[0532] 中间体11

[0533] 

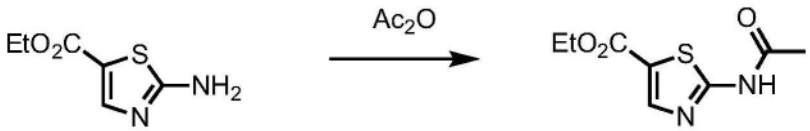
[0534] N-(5-(氯甲基-d2)噻唑-2-基)乙酰胺:向N-(5-(羟甲基-d2)噻唑-2-基)乙酰胺(6.50mg,37.31umol)于DCM(1.00mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(0.15mL,2.06mmol)。将混合物在50℃下搅拌10min。浓缩反应混合物以提供标题化合物(7.2mg,100%)。

[0535] 实施例3-15

[0536] 

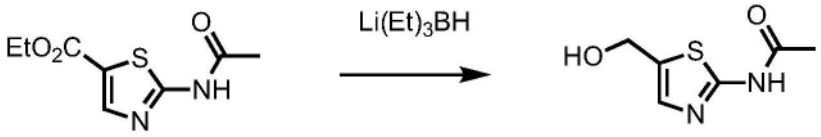
[0537] N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从5-氟-2-(哌啶-3-基甲基)嘧啶HCl和N-(5-(氯甲基-d2)噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS:[M+H]352。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.63(s,2H),7.21(s,1H),2.76-2.89(m,4H),2.15-2.29(m,4H),2.03-2.13(m,1H),1.83-1.92(m,1H),1.65-1.76(m,2H),1.51-1.64(m,1H),1.01-1.15(m,1H)。

[0538] 中间体12

[0539] 

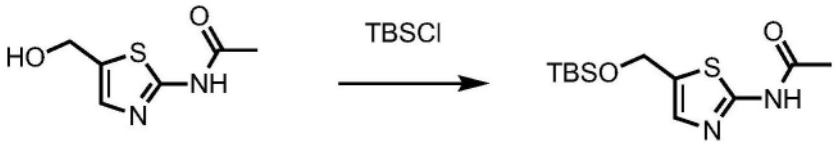
[0540] 2-乙酰氨基噻唑-5-甲酸乙酯:在0℃下向2-氨基噻唑-5-甲酸乙酯(10.00g,58.1mmol)、吡啶(9.47mL,117.3mmol)和4-二甲基氨基吡啶(200.0mg,1.64mmol)于二氯甲烷(100.mL)中的搅拌溶液中添加乙酸酐(8.23mL,87.1mmol)。将反应加热至回流并保持2小时。在减压下浓缩反应混合物且然后添加盐酸溶液(1.5N于水中,50mL)。将混合物搅拌10min。过滤所得沉淀并用水(250mL)和庚烷(50mL)洗涤且然后在高真空下干燥以获得标题化合物(11.82g,95.0%产率)。LCMS:[M+H]215.0。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ12.55(s,1H),8.12(s,1H),4.27(q,J=7.11Hz,2H),2.19(s,3H),1.28(t,J=7.15Hz,3H)。

[0541] 中间体13

[0542] 

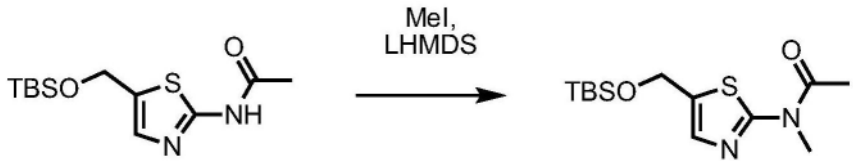
[0543] N-[5-(羟甲基)噻唑-2-基]乙酰胺:在0℃下向2-乙酰氨基噻唑-5-甲酸乙酯(1.00g,4.67mmol)于甲苯(24mL)中的搅拌溶液中缓慢添加三乙基硼氢化理(1M于四氢呋喃中,9.39mL,9.39mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应冷却至0℃且再缓慢添加三乙基硼氢化理(1M于四氢呋喃中,9.39mL,9.39mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后冷却至0℃。极缓慢地添加甲醇(2mL),产生剧烈气体逸出。添加5%柠檬酸溶液且将混合物在室温下搅拌10分钟。用乙酸乙酯萃取混合物,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过硅胶色谱使用二氯甲烷中的0-10%甲醇作为洗脱剂纯化以获得标题化合物(319.7mg,39.8%产率)。LCMS:[M+H]172.9。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d6)δ11.93(s,1H),7.25(s,1H),5.33(t,J=5.65Hz,1H),4.57(dd,J=0.88,5.65Hz,2H),2.12(s,3H)。

[0544] 中间体14

[0545] 

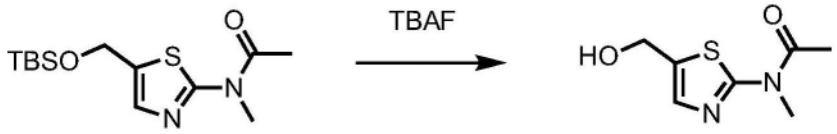
[0546] N-[5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]噻唑-2-基]乙酰胺:在0℃下向N-[5-(羟甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(319.7mg,1.86mmol)、4-二甲基氨基吡啶(22.7mg,186umol)和三乙胺(515uL,3.71mmol)于二氯甲烷(9.45mL)中的搅拌混合物中添加叔丁基-氯-二甲基-硅烷(307.8mg,2.04mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应,用5%柠檬酸水溶液洗涤,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,蒸发。通过硅胶色谱使用庚烷中的0-100%乙酸乙酯作为洗脱剂纯化残余物以获得标题化合物(451.6mg,84.8%产率)。LCMS:[M+H]286.9。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ11.99(s,1H),7.30(s,1H),4.80(d,J=0.75Hz,2H),2.12(s,3H),0.86(s,9H),0.07(s,6H)。

[0547] 中间体15

[0548] 

[0549] N-[5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺:在0℃下向N-[5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]噻唑-2-基]乙酰胺(584.7mg,2.04mmol)于四氢呋喃(7.5mL)中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1.0M于四氢呋喃中,2.43mL,2.43mmol)。将所得悬浮液在0℃下搅拌1小时。向混合物中添加碘甲烷(421uL,3.06mmol)并将混合物升温至室温。搅拌4小时后,用乙酸乙酯稀释混合物,然后用饱和氯化铵水溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机物,过滤并在真空中浓缩。使用庚烷中的0-100%乙酸乙酯作为洗脱剂经硅胶纯化材料以提供标题化合物(335.2,54.7%产率)。LCMS:[M+H]300.9。1H NMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.31(s,1H),4.86(d,J=1.00Hz,2H),3.68(s,3H),2.41(s,3H),0.92(s,9H),0.11(s,6H)。

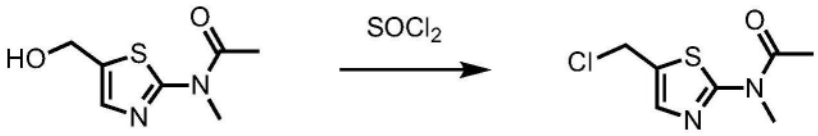
[0550] 中间体16

[0551] 

[0552] N-[5-(羟甲基)噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺:将N-[5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]

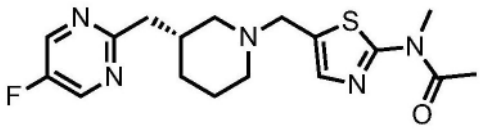
[0553] 氧基甲基]噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺(335.2mg,1.12mmol)溶解于四氢呋喃(6.4mL)中。在0℃下向此中逐滴添加四丁基氟化铵(1M于四氢呋喃中,2.23mL,2.23mmol)。30min后,用乙酸乙酯稀释混合物,用饱和氯化铵水溶液洗涤,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱使用二氯甲烷中的0-10%甲醇作为洗脱剂纯化残余物以获得标题化合物(159.8mg,76.6%产率)。LCMS:[M+H]186.9。^{1}H NMR:(400MHz,甲醇-d4)δ7.35(s,1H),4.71(d,J=0.75Hz,2H),3.68(s,3H),2.41(s,3H)。

[0554] 中间体17

[0555] 

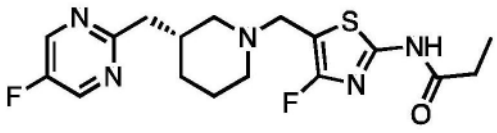
[0556] N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺:在0℃下向N-[5-(羟甲基)噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺(50.0mg,268umol)于二氯甲烷(5.0mL)中的搅拌溶液中缓慢添加亚硫酰氯(60.0uL,822umol)。将反应加热至回流并保持1.5小时。在减压下浓缩反应。将残余物溶解于二氯甲烷中,然后蒸发(重复)以提供标题化合物。针对甲醚的LCMS:[M+H]201.1(MeOH作为分析样品的溶剂)。

[0557] 实施例3-16

[0558] 

[0559] N-[5-[[(3R)-3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]-1-哌啶基]甲基]噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从5-氟-2-(哌啶-3-基甲基)嘧啶HCl和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]-N-甲基-乙酰胺制备。LCMS:[M+H]364.2。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.63(d,J=0.75Hz,2H),7.28(s,1H),3.67(s,2H),3.66(s,3H),2.78-2.87(m,4H),2.41(s,3H),2.23(m,1H),2.02-2.10(m,1H),1.86(t,J=10.67Hz,1H),1.65-1.74(m,2H),1.50-1.63(m,1H),0.99-1.11(m,1H)。

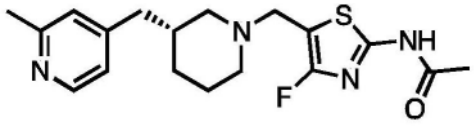
[0560] 实施例3-17

[0561] 

[0562] (R)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)丙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-5-氟-2-(哌啶-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)丙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]382。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.64(d,J=0.75Hz,2H),3.64(s,2H),2.73-3.00(m,4H),2.46(q,J=7.53Hz,2H),2.08-2.31(m,2H),1.91-2.04(m,1H),1.49-1.79(m,3H),1.19(t,J=7.53Hz,3H),0.98-

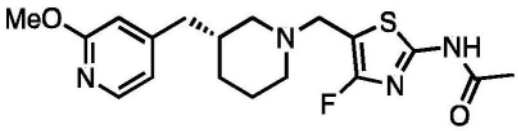
1.13(m,1H)。

[0563] 实施例3-18

[0564] 

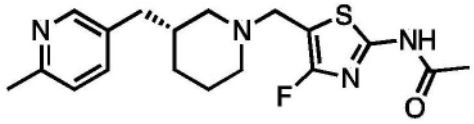
[0565] (R)-N-(4-氟-5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-2-甲基-4-(哌啶-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]363。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J=5.27Hz,1H),7.11(s,1H),7.04(dd,J=1.25,5.27Hz,1H),3.59(s,2H),2.69-2.92(m,2H),2.54(d,J=7.03Hz,2H),2.47(s,3H),2.18(s,3H),2.07-2.22(m,1H),1.78-1.92(m,2H),1.62-1.78(m,2H),1.45-1.62(m,1H),0.93-1.15(m,1H)。

[0566] 实施例3-19

[0567] 

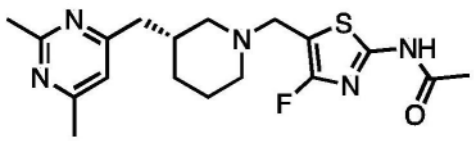
[0568] (R)-N-(4-氟-5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-2-甲氧基-4-(哌啶-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]379。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ7.97(d,J=5.27Hz,1H),6.78(dd,J=1.38,5.40Hz,1H),6.60(s,1H),3.87(s,3H),3.56(s,2H),2.68-2.88(m,2H),2.43-2.57(m,2H),2.18(s,3H),2.01-2.12(m,1H),1.76-1.96(m,2H),1.63-1.73(m,2H),1.46-1.61(m,1H),0.89-1.11(m,1H)。

[0569] 实施例3-20

[0570] 

[0571] (R)-N-(4-氟-5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-2-甲基-5-(哌啶-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]363。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.19(d,J=1.76Hz,1H),7.54(dd,J=2.26,7.78Hz,1H),7.21(d,J=7.78Hz,1H),3.60(s,2H),2.71-2.92(m,2H),2.53(br d,J=5.52Hz,2H),2.48(s,3H),2.18(s,3H),2.04-2.13(m,1H),1.77-1.91(m,2H),1.60-1.74(m,2H),1.43-1.57(m,1H),0.85-1.10(m,1H)。

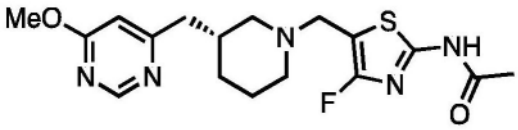
[0572] 实施例3-21

[0573] 

[0574] (R)-N-(5-((3-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-2,4-二甲基-6-(哌啶-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]378。^{1}HNMR:

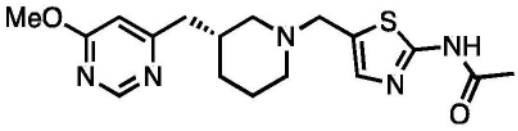
(400MHz,甲醇-d_4)δ7.05(s,1H),3.48-3.67(m,2H),2.68-2.88(m,2H),2.52-2.65(m,2H),2.58(s,3H),2.43(s,3H),2.18(s,3H),1.97-2.16(m,2H),1.78-1.90(m,1H),1.63-1.74(m,2H),1.47-1.61(m,1H),0.96-1.16(m,1H)。

[0575] 实施例3-22

[0576] 

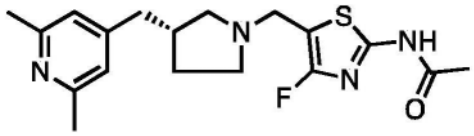
[0577] (R)-N-(4-氟-5-((3-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-4-甲氧基-6-(哌啶-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=1.00Hz,1H),6.71(d,J=1.00Hz,1H),3.97(s,3H),3.52-3.66(m,2H),2.75-2.88(m,2H),2.48-2.66(m,2H),2.18(s,3H),1.99-2.12(m,2H),1.81-1.95(m,1H),1.47-1.78(m,3H),0.95-1.17(m,1H)。

[0578] 实施例3-23

[0579] 

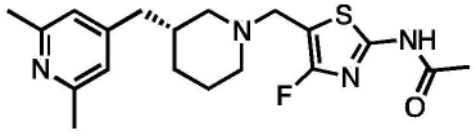
[0580] (R)-N-(5-((3-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-4-甲氧基-6-(哌啶-3-基甲基)嘧啶制备。LCMS(ESI):[M+H]362。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.60(d,J=1.00Hz,1H),7.21(s,1H),6.71(d,J=1.00Hz,1H),3.96(s,3H),3.60-3.75(m,2H),2.67-2.90(m,2H),2.44-2.67(m,2H),2..20(s,3H),1.96-2.16(m,2H),1.76-1.95(m,1H),1.46-1.76(m,3H),0.96-1.15(m,1H)。

[0581] 实施例3-24

[0582] 

[0583] (S)-N-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-2,6-二甲基-4-(吡咯烷-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]363。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.93(s,2H),3.62-3.77(m,2H),2.60-2.77(m,5H),2.48-2.58(m,1H),2.44(s,6H),2.27-2.36(m,1H),2.18(s,3H),1.94-2.07(m,1H),1.47-1.58(m,1H)。

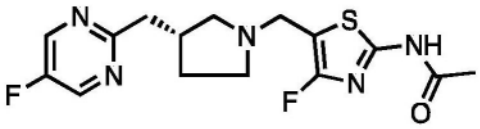
[0584] 实施例3-25

[0585] 

[0586] (R)-N-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(R)-2,6-二甲基-4-(哌啶-3-基甲基)吡

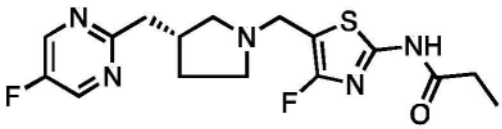
啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]377。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.89(s,2H),3.51-3.63(m,2H),2.82(br d,J=11.04Hz,1H),2.73(br d,J=9.79Hz,1H),2.49(d,J=7.03Hz,2H),2.43(s,6H),2.18(s,3H),2.05-2.15(m,1H),1.76-1.94(m,2H),1.63-1.75(m,2H),1.49-1.62(m,1H),0.93-1.09(m,1H)。LCMS(ESI):[M+H]377。

[0587] 实施例3-26

[0588] 

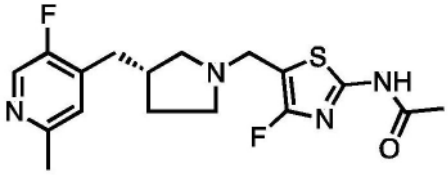
[0589] (R)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(R)-5-氟-2-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]354。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.64(d,J=0.75Hz,2H),3.65-3.79(m,2H),3.02(d,J=7.53Hz,2H),2.56-2.92(m,4H),2.40(dd,J=6.78,9.03Hz,1H),2.18(s,3H),1.96-2.10(m,1H),1.61(tdd,J=6.40,8.28,12.80Hz,1H)。

[0590] 实施例3-27

[0591] 

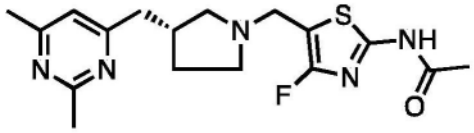
[0592] (R)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)丙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(R)-5-氟-2-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)丙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(s,2H),4.52(s,2H),3.50-3.92(m,2H),3.35-3.49(m,1H),2.89-3.28(m,4H),2.50(q,J=7.53Hz,2H),2.22-2.45(m,1H),1.70-2.01(m,1H),1.20(t,J=7.53Hz,3H)。

[0593] 实施例3-28

[0594] 

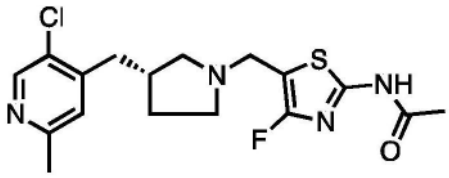
[0595] (S)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟-2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-5-氟-2-甲基-4-(吡咯烷-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]367。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.57(d,J=2.76Hz,1H),7.62(d,J=6.27Hz,1H),4.49-4.57(m,2H),3.44-3.78(m,3H),2.97-3.08(m,2H),2.75-2.93(m,1H),2.64(s,3H),2.15-2.36(m,5H),1.80-2.00(m,1H)。

[0596] 实施例3-29

[0597] 

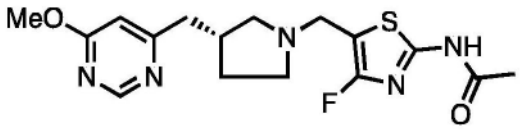
[0598] (R)-N-(5-((3-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(R)-2,4-二甲基-6-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.42(s,1H),4.52(s,2H),3.36-3.85(m,4H),2.94-3.08(m,3H),2.74(s,3H),2.60(s,3H),2.24-2.39(m,1H),2.21(s,3H),1.80-1.99(m,1H)。

[0599] 实施例3-30

[0600] 

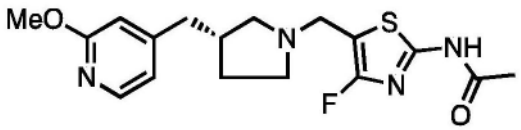
[0601] (S)-N-(5-((3-((5-氯-2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-5-氯-2-甲基-4-(吡咯烷-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]383。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(s,1H),7.55(s,1H),4.52(d,J=1.51Hz,2H),3.38-3.84(m,3H),3.22(br d,J=8.03Hz,1H),2.98-3.13(m,2H),2.72-2.96(m,1H),2.61(s,3H),2.14-2.34(m,4H),1.92(br d,J=16.06Hz,1H)。

[0602] 实施例3-31

[0603] 

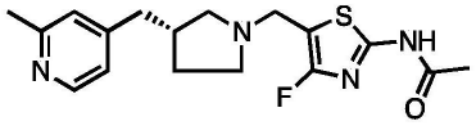
[0604] (R)-N-(4-氟-5-((3-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(R)-4-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]366。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J=0.75Hz,1H),6.75(d,J=0.75Hz,1H),3.97(s,3H),3.82(d,J=0.75Hz,2H),2.91(dd,J=7.53,9.54Hz,1H),2.75-2.85(m,4H),2.65-2.73(m,1H),2.47(dd,J=7.15,9.66Hz,1H),2.19(s,3H),2.00-2.07(m,1H),1.55-1.66(m,1H)。

[0605] 实施例3-32

[0606] 

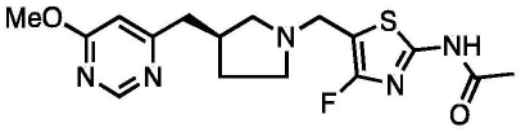
[0607] (S)-N-(4-氟-5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]365。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.99(d,J=5.27Hz,1H),6.81(dd,J=1.25,5.27Hz,1H),6.64(s,1H),3.87(s,3H),3.83(d,J=2.51Hz,2H),2.89(dd,J=7.40,9.66Hz,1H),2.74-2.85(m,2H),2.68(dd,J=2.38,7.65Hz,2H),2.56(td,J=7.87,15.12Hz,1H),2.44(dd,J=7.28,9.54Hz,1H),2.18(s,3H),1.96-2.03(m,1H),1.51-1.66(m,1H)。

[0608] 实施例3-33

[0609] 

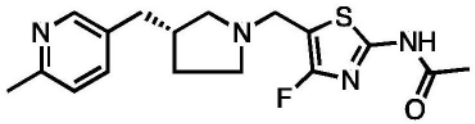
[0610] (S)-N-(4-氟-5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基甲基)吡啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]349。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.26(d,J=5.27Hz,1H),7.15(s,1H),7.08(dd,J=1.00,5.27Hz,1H),3.62-3.78(m,2H),2.62-2.79(m,5H),2.50-2.60(m,1H),2.48(s,3H),2.31(dd,J=6.90,9.41Hz,1H),2.16-2.20(m,3H),1.94-2.05(m,1H),1.46-1.61(m,1H)。

[0611] 实施例3-34

[0612] 

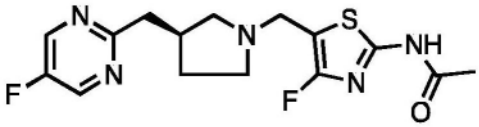
[0613] (S)-N-(4-氟-5-((3-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-4-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]366。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.62(d,J=1.00Hz,1H),6.75(d,J=1.00Hz,1H),3.97(s,3H),3.76(d,J=1.51Hz,2H),2.85(dd,J=7.53,9.54Hz,1H),2.65-2.80(m,5H),2.40(dd,J=6.90,9.41Hz,1H),2.18(s,3H),1.96-2.08(m,1H),1.58(tdd,J=6.49,8.16,12.99Hz,1H)。

[0614] 实施例3-35

[0615] 

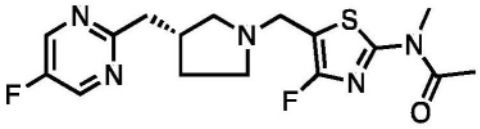
[0616] (S)-N-(4-氟-5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-4-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]349。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.23(d,J=2.01Hz,1H),7.58(dd,J=2.38,7.91Hz,1H),7.21(d,J=7.78Hz,1H),3.64-3.76(m,2H),2.61-2.80(m,5H),2.43-2.55(m,4H),2.31(dd,J=6.78,9.29Hz,1H),2.18(s,3H),1.94-2.00(m,1H),1.54(tdd,J=6.53,8.22,12.86Hz,1H)。

[0617] 实施例3-36

[0618] 

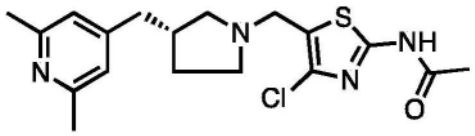
[0619] (S)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从(S)-5-氟-2-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]354。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.65(d,J=0.75Hz,2H),3.89(s,2H),3.01-3.10(m,3H),2.78-2.95(m,3H),2.58(dd,J=7.53,10.04Hz,1H),2.19(s,3H),2.04-2.16(m,1H),1.60-1.74(m,1H)。

[0620] 实施例3-37

[0621] 

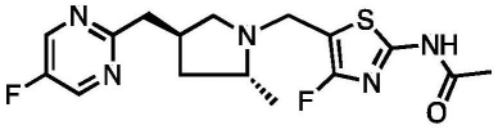
[0622] (R)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)-N-甲基乙酰胺:向N-[4-氟-5-[[(3R)-3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]吡咯烷-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙酰胺(25mg,71umol)和甲醇(34mg,1.06mmol)、三苯基膦(37mg,142umol)于THF(0.5mL)中的混合物中添加(NE)-N-异丙氧基羰基亚氨基氨基甲酸异丙基酯(43mg,212umol)。然后将反应混合物在RT下搅拌过夜。去除所有溶剂。通过硅胶上的色谱(溶剂A:EtOAc,溶剂B:含2%NH4OH的0-60%EtOAc-EtOH 3:1)纯化粗制物以获得白色粉末状标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.64(d,J=0.75Hz,2H),3.66-3.76(m,2H),3.59-3.64(m,3H),3.02(d,J=7.53Hz,2H),2.68-2.89(m,3H),2.64(dt,J=6.02,8.78Hz,1H),2.35-2.44(m,4H),1.96-2.08(m,1H),1.61(tdd,J=6.31,8.28,12.74Hz,1H)。

[0623] 实施例3-38

[0624] 

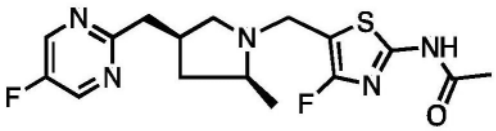
[0625] (S)-N-(4-氯-5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案3类似的方式从4-甲氧基-6-(1-(吡咯烷-3-基)乙基)嘧啶和N-(4-氯-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]379。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.94(s,2H),3.73-3.87(m,2H),2.70-2.78(m,3H),2.62-2.67(m,2H),2.49-2.57(m,1H),2.44(s,6H),2.36(dd,J=6.65,9.41Hz,1H),2.19(s,3H),1.95-2.00(m,1H),1.47-1.60(m,1H)。

[0626] 实施例3-39

[0627] 

[0628] N-(4-氟-5-(((2R,4S)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的30% MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从5-氟-2-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J=0.75Hz,2H),3.86-3.96(m,1H),3.55(d,J=14.31Hz,1H),3.12(dd,J=7.28,9.29Hz,1H),2.95(d,J=7.28Hz,2H),2.53-2.83(m,2H),2.11-2.24(m,4H),1.73-1.85(m,1H),1.64(ddd,J=8.28,9.79,12.80Hz,1H),1.15(d,J=6.02Hz,3H)。

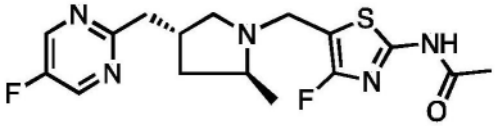
[0629] 实施例3-40

[0630] 

[0631] N-(4-氟-5-(((2S,4S)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻

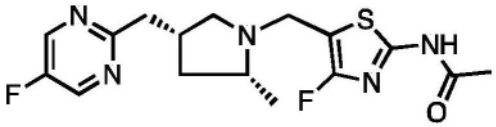
唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK IG30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的30% MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从5-氟-2-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J=0.75Hz,2H),3.90(dd,J=1.00,14.56Hz,1H),3.52(d,J=14.56Hz,1H),3.01(dd,J=2.26,7.28Hz,2H),2.87(dd,J=3.64,9.41Hz,1H),2.52-2.70(m,3H),2.18(s,3H),2.11(ddd,J=6.27,8.28,12.55Hz,1H),1.21-1.29(m,1H),1.16(d,J=6.02Hz,3H)。

[0632] 实施例3-41

[0633] 

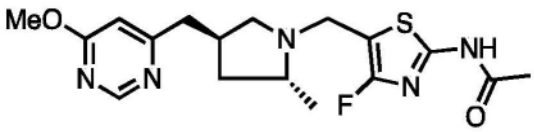
[0634] N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的30% MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从5-氟-2-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J=0.75Hz,2H),3.91(dd,J=0.75,14.56Hz,1H),3.55(d,J=14.56Hz,1H),3.12(dd,J=7.03,9.29Hz,1H),2.95(d,J=7.53Hz,2H),2.67-2.80(m,1H),2.57-2.67(m,1H),2.12-2.22(m,4H),1.79(ddd,J=5.77,7.65,13.18Hz,1H),

[0635] 实施例3-42

[0636] 

[0637] N-(4-氟-5-(((2R,4R)-4-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK IG 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的30% MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从5-氟-2-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J=0.75Hz,1H),8.55-8.71(m,1H),3.90(dd,J=1.00,14.56Hz,1H),3.52(d,J=14.31Hz,1H),3.01(dd,J=2.26,7.28Hz,2H),2.87(dd,J=3.76,9.54Hz,1H),2.59-2.71(m,1H),2.51-2.59(m,2H),2.18(s,3H),2.11(ddd,J=6.40,8.22,12.49Hz,1H),1.22-1.29(m,1H),1.16(d,J=6.02Hz,3H)。

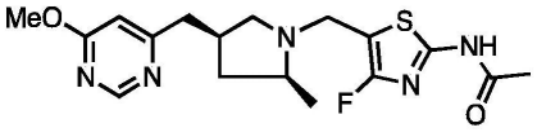
[0638] 实施例3-43

[0639] 

[0640] N-(4-氟-5-(((2R,4S)-4-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的45%MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)

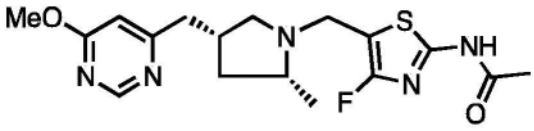
混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从4-甲氧基-6-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=1.00Hz,1H),6.73(d,J=1.00Hz,1H),3.97(s,3H),3.88-3.94(m,1H),3.55(d,J=14.56Hz,1H),3.07(dd,J=6.90,9.16Hz,1H),2.53-2.73(m,4H),2.18(s,3H),2.12(t,J=9.03Hz,1H),1.68-1.79(m,1H),1.55-1.66(m,1H),1.14(d,J=6.02Hz,3H)。

[0641] 实施例3-44

[0642] 

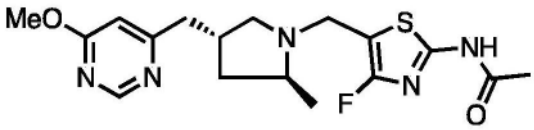
[0643] N-(4-氟-5-(((2S,4S)-4-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的45% MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从4-甲氧基-6-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=1.00Hz,1H),6.72(d,J=1.00Hz,1H),3.96(s,3H),3.91(dd,J=1.00,14.56Hz,1H),3.51(d,J=14.31Hz,1H),2.67-2.82(m,3H),2.46-2.63(m,3H),2.19(s,3H),2.04-2.16(m,1H),1.20-1.25(m,1H),1.18(d,J=6.02Hz,3H)。

[0644] 实施例3-45

[0645] 

[0646] N-(4-氟-5-(((2R,4R)-4-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的45%MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从4-甲氧基-6-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=1.00Hz,1H),6.72(d,J=1.00Hz,1H),3.96(s,3H),3.91(dd,J=1.13,14.43Hz,1H),3.51(d,J=14.31Hz,1H),2.68-2.81(m,3H),2.46-2.61(m,3H),2.19(s,3H),2.05-2.15(m,1H),1.19-1.24(m,1H),1.17(d,J=6.02Hz,3H)。

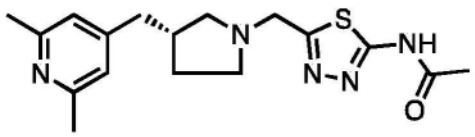
[0647] 实施例3-46

[0648] 

[0649] N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是通过手性分离(CHIRALPAK AD-H 30x250mm,5um;方法:含0.1% DEA的45%MeOH于CO_2中(流量:100mL/min,ABPR 120巴,MBPR 40psi,柱温40C)混合物来分离,所述混合物是以与方案3类似的方式从4-甲氧基-6-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]380。^{1}H NMR

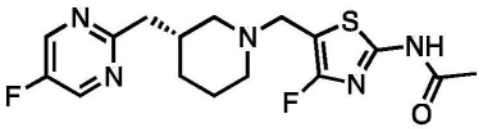
(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=1.00Hz,1H),6.73(d,J=1.00Hz,1H),3.97(s,3H),3.88-3.94(m,1H),3.55(d,J=14.56Hz,1H),3.07(dd,J=6.90,9.16Hz,1H),2.56-2.72(m,4H),2.18(s,3H),2.12(t,J=9.16Hz,1H),1.69-1.79(m,1H),1.56-1.67(m,1H),1.14(d,J=6.02Hz,3H)。

[0650] 实施例3-47

[0651] 

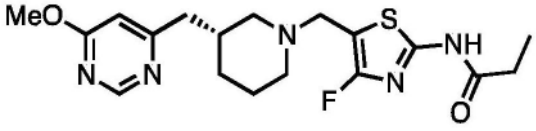
[0652] (S)-N-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺:向2,6-二甲基-4-[[(3S)-吡咯烷-3-基]甲基]吡啶(200mg,0.31mmol,三氟乙酸)和5-(氯甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(91mg,0.37mmol,甲磺酸)于乙腈(2.00mL)和DMF(1.0mL)中的混合物中添加二异丙基乙胺(320mg,2.48mmol)。将反应在室温下搅拌2h。在真空中浓缩混合物,用EtOAc稀释,用盐水洗涤,且通过硅胶上的色谱(含2%NH_4OH的20-100% EtOAc-EtOH 3:1于庚烷中)纯化粗残余物以获得5-[[(3S)-3-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲基]吡咯烷-1-基]甲基]-1,3,4-噻二唑-2-胺(26mg,LCMS(ESI):[M+H]304),将其溶解于在室温下搅拌的二氯甲烷(1.0mL)中,然后添加二异丙基乙胺(21mg,0.17mmol),随后添加乙酸酐(10mg,0.99mmol),且将混合物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物并通过制备型TLC纯化残余物以提供标题化合物(6mg,26%产率)。LCMS(ESI):[M+H]346。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.21(br s,2H),4.09-4.25(m,2H),3.72(br d,J=4.77Hz,1H),2.93(br d,J=6.78Hz,2H),2.80(d,J=7.28Hz,2H),2.57-2.71(m,2H),2.55(s,6H),2.25(s,2H),2.24-2.26(m,1H),2.03-2.11(m,1H),1.60-1.68(m,1H)。

[0653] 实施例3-48

[0654] 

[0655] (R)-N-(4-氟-5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-5-氟-2-(哌啶-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J=0.75Hz,2H),3.56(s,2H),2.70-2.95(m,4H),2.14-2.29(m,1H),2.18(s,3H),2.02-2.12(m,1H),1.82-1.94(m,1H),1.64-1.78(m,2H),1.46-1.62(m,1H),0.92-1.15(m,1H)。

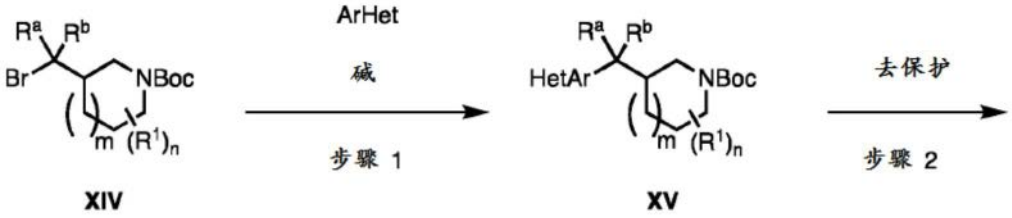
[0656] 实施例3-49

[0657] 

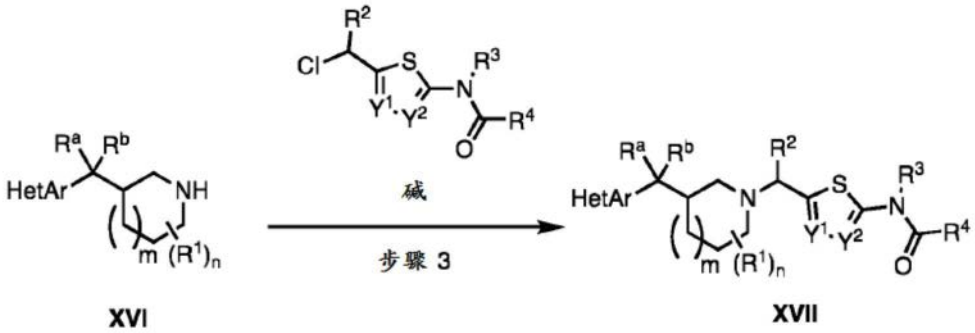
[0658] (R)-N-(4-氟-5-((3-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)丙酰胺:标题化合物是根据方案3中所述的一般程序并使用(R)-4-甲氧基-6-(哌啶-3-基甲基)嘧啶和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)丙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]394。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=1.00Hz,1H),6.72(d,J=1.00Hz,1H),3.97(s,3H),3.60(s,

2H),2.70-2.91(m,2H),2.51-2.67(m,2H),2.39-2.52(m,2H),2.00-2.23(m,2H),1.82-1.97(m,1H),1.44-1.77(m,3H),1.19(t,J＝7.53Hz,3H),0.89-1.09(m,1H)。

[0659] 方案4



[0660]



[0661] 中间体18

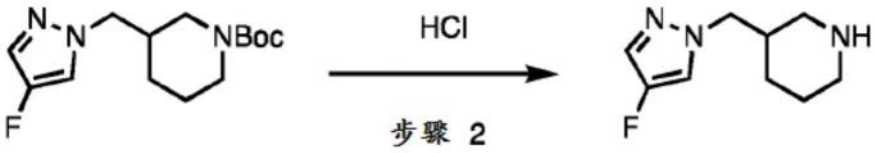
[0662]



[0663] 将3-((4-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯:4-氟-1H-吡唑(0.10g,1.16mmol)、碳酸铯(1.14g,3.50mmol)和3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.323g,1.16mmol)悬浮于DMF(5.00mL)中且将混合物加热至100℃并保持16h。将反应混合物冷却至室温,过滤,并在真空中浓缩以提供呈粗混合物形式的标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]284。

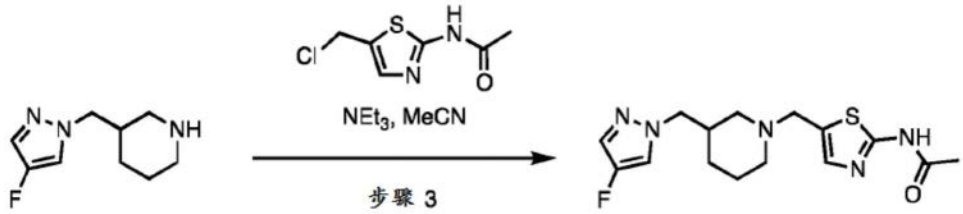
[0664] 中间体19

[0665]



[0666] 3-((4-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶盐酸盐:将HCl于二噁烷中的溶液(4.0M,4.76mL,27.0mmol)添加至来自前述步骤的3-((4-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯的粗混合物中并将混合物在室温下搅拌4h。在真空中浓缩混合物以提供呈粗混合物形式的标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]184。

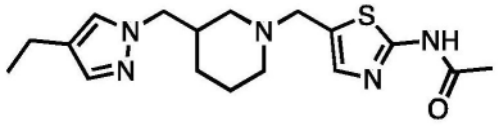
[0667] 实施例4-1

[0668] 

[0669] N-(5-((3-((4-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺

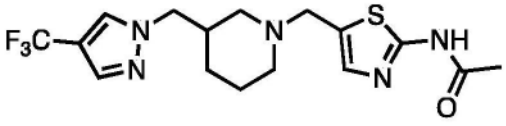
[0670] 将来自前述步骤的3-((4-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶盐酸盐的粗混合物溶解于MeCN(4.00mL)中。向混合物中添加三乙胺(0.46g,4.56mmol,0.63mL)和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(0.145mg,0.760mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。过滤反应混合物并在真空中浓缩。通过制备型HPLC{(柱:Waters Sunfire OBD 50x100mm,5um;条件:95%水/5% ACN 20分钟于0.1% TFA中(流量:80mL/min))}纯化残余物以提供标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]338。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.58(d,J=4.6Hz,1H),7.32-7.34(m,1H),7.21(s,1H),3.96(d,J=7.3Hz,2H),3.68(s,2H),2.78(br d,J=11.0Hz,1H),2.64(br d,J=9.8Hz,1H),2.12-2.21(m,5H),1.90(br t,J=10.4Hz,1H),1.69-1.77(m,1H),1.52-1.64(m,2H),1.01-1.10(m,1H)。

[0671] 实施例4-2

[0672] 

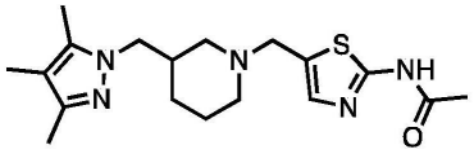
[0673] N-(5-((3-((4-乙基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-乙基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]348。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.55(s,1H),7.41(s,1H),7.32-7.36(m,1H),4.52(q,J=14.4Hz,2H),4.13(br dd,J=14.0,5.5Hz,1H),4.02(br dd,J=14.0,7.9Hz,1H),3.53(br d,J=12.2Hz,1H),3.22(br d,J=11.6Hz,1H),2.82-2.95(m,1H),2.73(br t,J=12.2Hz,1H),2.44-2.50(m,2H),2.30(br s,1H),2.22-2.24(m,3H),1.92-2.10(m,1H),1.68-1.87(m,2H),1.14-1.19(t,3H)。

[0674] 实施例4-3

[0675] 

[0676] N-(5-((3-((4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-(三氟甲基)-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]388。

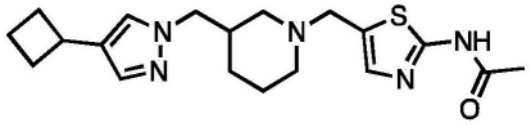
[0677] 实施例4-4

[0678] 

[0679] N-(5-((3-((3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、3,4,5-三

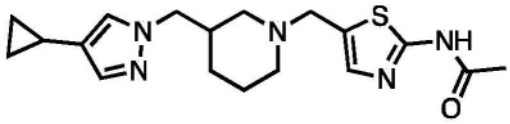
甲基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]363。

[0680] 实施例4-5

[0681] 

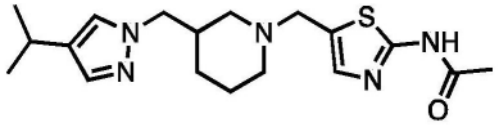
[0682] N-(5-((3-((4-环丁基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-环丁基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]375。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.38(s,1H),7.29(s,1H),7.19(s,1H),3.94-4.02(m,2H),3.60-3.68(m,2H),3.32-3.39(m,1H),2.76(br d,J=10.4Hz,1H),2.57(br d,J=10.4Hz,1H),2.23-2.34(m,2H),2.19(s,3H),2.12-2.16(m,2H),1.91-2.02(m,3H),1.81-1.90(m,2H),1.73(dt,J=12.8,4.0Hz,1H),1.52-1.65(m,2H),1.06(br d,J=11.0Hz,1H)。

[0683] 实施例4-6

[0684] 

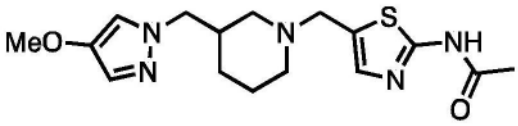
[0685] N-(5-((3-((4-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-环丙基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]360。

[0686] 实施例4-7

[0687] 

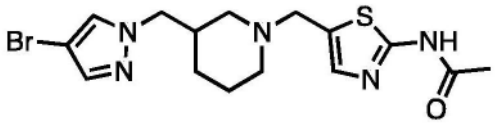
[0688] N-(5-((3-((4-异丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-异丙基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]363。^{1}HNMR:(500MHz,甲醇-d4)δ7.30(s,1H),7.22(s,1H),7.19(s,1H),3.91-4.00(m,2H),3.61-3.67(m,2H),2.75(br d,J=10.4Hz,1H),2.56(br d,J=9.8Hz,1H),2.20(s,3H),2.10-2.12(m,2H),1.84(br t,J=10.1Hz,1H),1.52-1.74(m,4H),1.05(br d,J=11.0Hz,1H),0.78-0.83(m,2H),0.41-0.46(m,2H)。

[0689] 实施例4-8

[0690] 

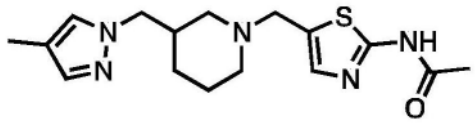
[0691] N-(5-((3-((4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-甲氧基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]350。

[0692] 实施例4-9

[0693] 

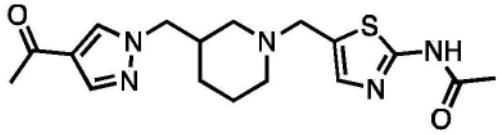
[0694] N-(5-((3-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-溴-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]399。

[0695] 实施例4-10

[0696] 

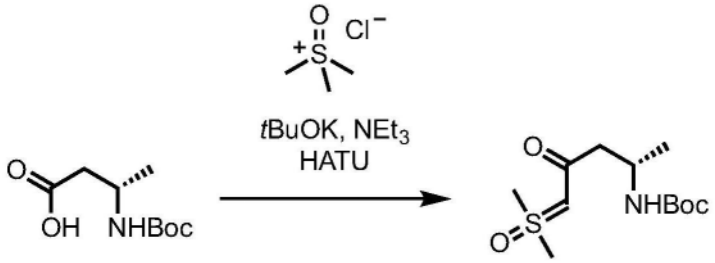
[0697] N-(5-((3-((4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、4-甲基-1H-吡唑和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]334。

[0698] 实施例4-11

[0699] 

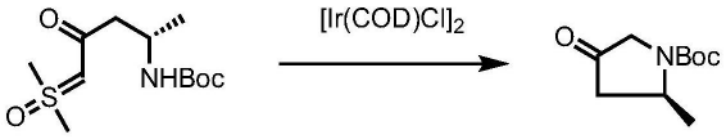
[0700] N-(5-((3-((4-乙酰基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是以与方案4类似的方式从3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯、1-(1H-吡唑-4-基)乙-1-酮和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]362。

[0701] 中间体A

[0702] 

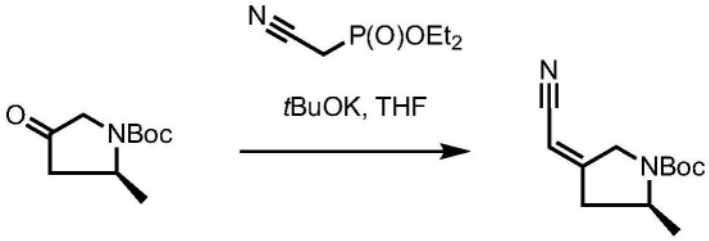
[0703] (S)-(5-(二甲基(氧代)-16-亚硫烷基)-4-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁基酯:用TEA(55mL,390mmol)处理(S)-3-((叔-丁氧基羰基)氨基)丁酸(19g,93.5mmol)和HATU(38.4g,101mmol)于THF(370mL)中的悬浮液且将所得溶液在rt下搅拌16h。在另一烧瓶中,将叔丁醇钾(37.8g,337mmol)和氯化三甲基氧化锍(43.3g,337mmol)于THF(370mL)中的悬浮液在60℃下加热2h,且然后在冰水浴中冷却15min。然后在0℃下在45min时段内逐滴添加活化酯的溶液。将反应混合物再搅拌1h,然后在减压下浓缩反应。将残余物分配于二氯甲烷(1000mL)与水(1000mL)之间。分离各层后,用饱和NaCl水溶液(1000mL)洗涤有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。在硅胶柱色谱上使用二氯甲烷中的0-5% MeOH梯度纯化粗材料以提供标题化合物(14g,56%产率)。

[0704] 中间体B

[0705] 

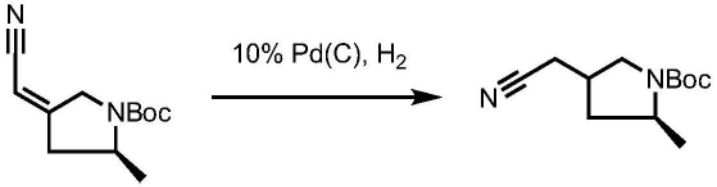
[0706] 将(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯:(S)-(5-(二甲基(氧代)-16-亚硫烷基)-4-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(14g,50.5mmol)溶解于1,2-二氯乙烷(500mL)中。除气后,在氩气氛下添加二-μ-氯双-[(η-环辛-1,5-二烯)]二铱(I)(1g),然后升温并在70℃下反应2h。在减压下蒸馏掉反应混合物的溶剂,且使所得残余物经受硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1)以提供标题化合物(6.12g,62%产率)。

[0707] 中间体C

[0708] 

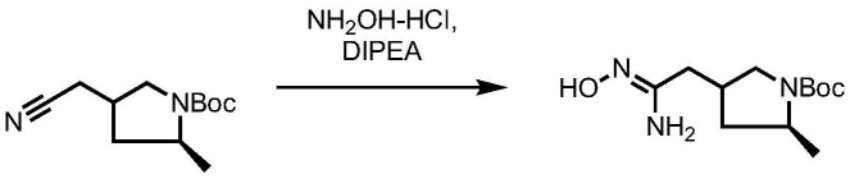
[0709] (S)-4-(氰基亚甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯:将氰基甲基膦酸二乙酯(5.5g,31mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的溶液用氮脱气。随后,在室温下添加叔丁醇钾(3.5g,31mmol),且将反应混合物用氮脱气并搅拌20分钟。添加无水四氢呋喃(20mL)中的(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(6.12g,31mmol)。搅拌20小时后,浓缩反应混合物,提供棕色油状物。将残余物悬浮于氯仿(500mL)中,用饱和$NaHCO_3$(3×250mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在真空中浓缩以提供棕色油状标题化合物(5.16g,75%产率)。

[0710] 中间体D

[0711] 

[0712] (2S)-4-(氰基甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯:将(S,)-4-(氰基亚甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(5.16g,23mmol)于含有10%碳载Pd(2g)的甲醇(500mL)中的溶液在氢下在60psi下搅拌24h。通过硅藻土过滤悬浮液,在真空中浓缩,并通过硅胶色谱纯化残余物,用15% EtOAc-己烷洗脱,以提供标题化合物(4.43g,86%产率)。

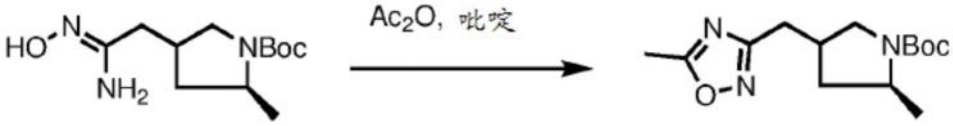
[0713] 中间体E

[0714] 

[0715] (2S)-4-((Z)-2-氨基-2-(羟亚氨基)乙基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯:将(2S)-4-(氰基甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.43g,20mmol)和羟胺盐酸盐(2.76g,40mmol)的混合物溶解于EtOH(100mL)中以获得无色悬浮液。然后添加DIPEA(5g,47mmol)且将所得混合物在100℃下搅拌6h。在真空中浓缩粗反应混合物并用己烷(50mL)洗

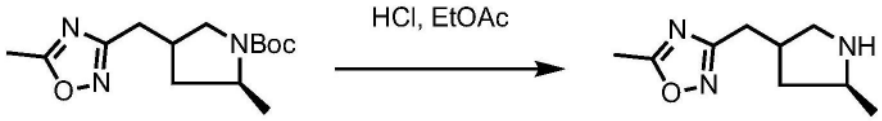
涤以提供标题化合物(3.96g,77%产率)。

[0716] 中间体F

[0717] 

[0718] (2S)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯:将(2S)-4-((Z)-2-氨基-2-(羟亚氨基)乙基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(3.96g,15.4mmol)溶解于吡啶(50mL)中,添加乙酸酐(1.5g,15mmol)且然后将其在90℃下加热24h。将残余物分配于二氯甲烷(1000mL)与水(1000mL)之间。分离各层后,用饱和NaCl水溶液(1000mL)洗涤有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩。使所获得的残余物经受硅胶上的柱色谱,DCM:MeOH作为洗脱剂,以获得标题化合物(0.65g,17%产率)。

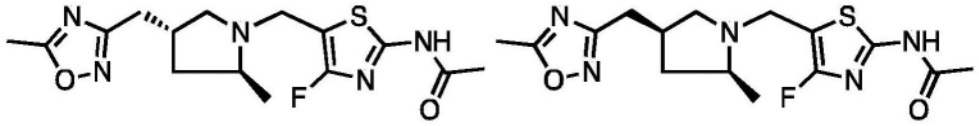
[0719] 中间体G

[0720] 

[0721] 5-甲基-3-(((5S)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,4-噁二唑

[0722] 向(2S)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.65g,2.3mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液中逐滴添加EtOAc(10mL)中的18M HCl。在室温下搅拌4h后,通过过滤收集所形成的沉淀,用EtOAc(20mL)洗涤,且在真空中干燥以提供标题化合物(0.305g,61%产率)。LC-MS(ESI)m/z$[M+H]^+$182。^{1}H NMR(400MHz,d_2o)δ1.25(dd,J=6.6,3.2Hz,1.5H),1.29*(dd,J=6.4,3.1Hz,1.5H),1.35(m,0.5H),1.85(m,1H),2.28*(m,0.5H),2.47(s,3H),2.80(m,3H),2.94(m,1H),3.45(m,1H),3.61(m,0.5H),3.76*(m,0.5H)

[0723] 实施例4-12

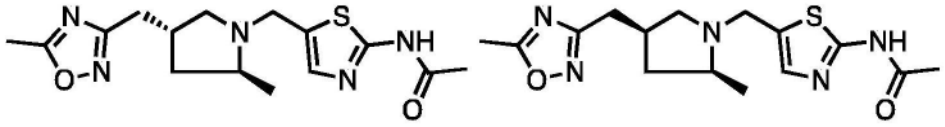
[0724] 

[0725] N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(4-氟-5-(((2S,4S)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用5-甲基-3-(((5S)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,4-噁二唑和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。经SiO_2(乙酸乙酯100%)纯化所得异构体以提供两种异构体(反式或顺式),将所述两种异构体随意指配为:

[0726] 峰1:LCMS(ESI):[M+H]354。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ3.91(dd,J=1.13,14.43Hz,1H),3.52(d,J=14.31Hz,1H),2.83(dd,J=3.26,9.54Hz,1H),2.70-2.78(m,2H),2.54(s,3H),2.43-2.59(m,3H),2.18(s,3H),2.09-2.24(m,1H),1.19-1.27(m,1H),1.17(d,J=6.27Hz,3H)

[0727] 峰2:LCMS(ESI):[M+H]354。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ3.86-3.96(m,1H),3.54(d,J=14.56Hz,1H),3.11-3.21(m,1H),2.67-2.73(m,2H),2.54-2.66(m,2H),2.53(s,3H),2.18(s,3H),2.12(t,J=9.16Hz,1H),1.59-1.82(m,2H),1.15(d,J=6.27Hz,3H)。

[0728] 实施例4-13和4-14

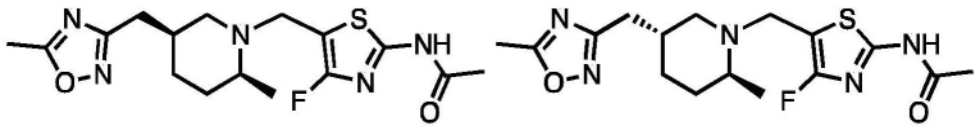
[0729] 

[0730] N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(5-(((2S,4S)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-2中所述的一般程序并使用5-甲基-3-(((5S)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,4-噁二唑制备。经SiO_2(EtOAc/EtOH 3/1)纯化所得异构体以提供两种异构体(反式或顺式):

[0731] N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺(早期级分):LCMS(ESI):[M+H]336。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ7.23(s,1H),4.07(dd,J=0.88,14.18Hz,1H),3.47-3.57(m,1H),2.72-2.84(m,3H),2.41-2.61(m,3H),2.53(s,3H),2.10-2.24(m,1H),2.19(s,3H),1.20-1.32(m,1H),1.17(d,J=6.02Hz,3H)。

[0732] N-(5-(((2S,4S)-2-甲基-4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺(晚期级分):LCMS(ESI):[M+H]336。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ7.24(s,1H),4.07(dd,J=0.88,14.18Hz,1H),3.56(d,J=14.31Hz,1H),3.13(dd,J=7.03,9.29Hz,1H),2.53-2.72(m,4H),2.53(s,3H),2.19(s,3H),2.08(t,J=9.29Hz,1H),1.63-1.83(m,2H),1.15(d,J=6.02Hz,3H)。

[0733] 实施例4-15和4-16

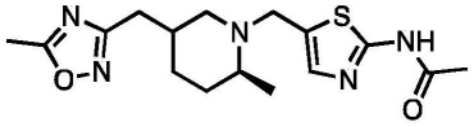
[0734] 

[0735] N-(4-氟-5-(((2S,5S)-2-甲基-5-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(4-氟-5-(((2S,5R)-2-甲基-5-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用5-甲基-3-(((6S)-6-甲基哌啶-3-基)甲基)-1,2,4-噁二唑和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。经SiO_2(EtOAc 100%)纯化所得异构体以提供两种异构体(顺式和反式):

[0736] N-(4-氟-5-(((2S,5S)-2-甲基-5-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺(早期级分):LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ3.59-3.81(m,2H),2.68-2.76(m,3H),2.43-2.60(m,2H),2.53(s,3H),2.18(s,3H),2.04-2.13(m,1H),1.60-1.75(m,1H),1.49-1.58(m,2H),1.35-1.47(m,1H),1.11(d,J=6.27Hz,3H)。

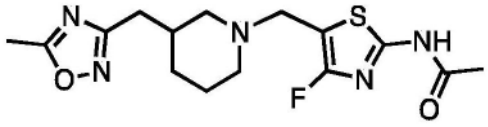
[0737] N-(4-氟-5-(((2S,5R)-2-甲基-5-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺(晚期级分):LCMS(ESI):[M+H]368。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ3.73-3.96(m,2H),2.90-2.95(m,1H),2.51-2.60(m,2H),2.54(s,3H),2.23-2.34(m,1H),2.19(s,3H),1.96-2.07(m,2H),1.64-1.80(m,2H),1.26-1.42(m,1H),1.20(d,J=6.27Hz,3H),0.95-1.14(m,1H)。

[0738] 实施例4-17

[0739] 

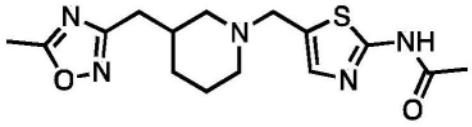
[0740] N-(5-(((2S)-2-甲基-5-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-2中所述的一般程序并使用5-甲基-3-(((6S)-6-甲基哌啶-3-基)甲基)-1,2,4-噁二唑制备。LCMS(ESI):[M+H]350。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.24(s,1H),3.96-4.07(m,1H),3.77-3.90(m,1H),2.87-2.96(m,1H),2.51-2.58(m,2H),2.53(s,3H),2.23-2.32(m,1H),2.20(s,3H),1.98-2.11(m,1H),1.89-1.96(m,1H),1.64-1.79(m,2H),1.29-1.43(m,1H),1.22(d,J=6.02Hz,3H),0.93-1.10(m,1H)。

[0741] 实施例4-18

[0742] 

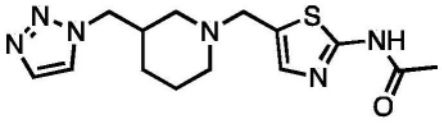
[0743] N-(4-氟-5-((3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用5-甲基-3-(哌啶-3-基甲基)-1,2,4-噁二唑和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备。LCMS(ESI):[M+H]354。^{1}HNMR:(400MHz,甲醇-d_4)δ3.64(s,2H),2.78-2.95(m,2H),2.62(d,J=7.28Hz,2H),2.54(s,3H),2.18(s,3H),2.03-2.16(m,2H),1.89-2.00(m,1H),1.67-1.79(m,2H),1.50-1.65(m,1H),0.95-1.14(m,1H)。

[0744] 实施例4-19

[0745] 

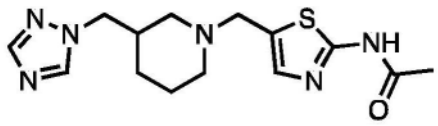
[0746] N-(5-((3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用5-甲基-3-(哌啶-3-基甲基)-1,2,4-噁二唑噁二唑制备。LCMS(ESI):[M+H]336。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),7.09(s,1H),3.58(q,J=13.9Hz,2H),2.81-2.73(m,1H),2.74-2.66(m,1H),2.57-2.52(m,5H),2.11(s,3H),1.99(s,2H),1.85(t,J=10.2Hz,1H),1.66(t,J=14.0Hz,2H),1.50(d,J=12.1Hz,1H),1.02(t,J=11.7Hz,1H)。

[0747] 实施例4-20

[0748] 

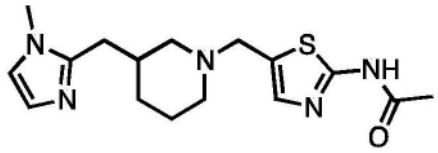
[0749] N-(5-((3-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用3-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)哌啶制备。LCMS(ESI):[M+H]321。

[0750] 实施例4-21

[0751] 

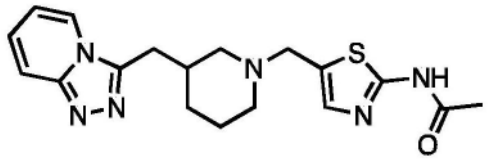
[0752] N-(5-((3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)哌啶制备。LCMS(ESI):[M+H]321。^{1}HNMR:(400MHz,氯仿-d)δ12.25(s,1H),8.01(s,1H),7.91(s,1H),7.15(s,1H),4.18(dd,J=13.7,7.5Hz,1H),4.09(dd,J=13.7,6.8Hz,1H),3.69-3.53(m,2H),2.66-2.48(m,2H),2.35-2.16(m,4H),2.03(t,J=9.6Hz,1H),1.73-1.64(m,1H),1.64-1.49(m,2H),1.22-1.07(m,2H)。

[0753] 实施例4-22

[0754] 

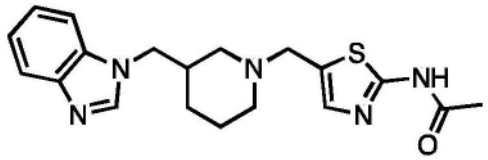
[0755] N-(5-((3-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用3-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶制备。LCMS(ESI):[M+H]334。^{1}HNMR:(400MHz,氯仿-d)δ12.48(s,1H),7.15(s,1H),6.94-6.85(m,1H),6.81-6.72(m,1H),3.71-3.58(m,2H),3.57(s,3H),2.83-2.50(m,4H),2.29(s,3H),2.14-2.00(m,2H),1.94(t,J=10.0Hz,1H),1.76-1.58(m,2H),1.59-1.43(m,1H),1.12-1.00(m,1H)。

[0756] 实施例4-23

[0757] 

[0758] N-(5-((3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用3-(哌啶-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶制备。LCMS(ESI):[M+H]371。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),8.35(d,J=7.0Hz,1H),7.62(d,J=9.3Hz,1H),7.25(dd,J=9.2,6.5Hz,1H),7.09(s,1H),6.87(t,J=6.7Hz,1H),3.65-3.51(m,2H),3.14-3.01(m,2H),2.79(d,J=10.7Hz,1H),2.66(d,J=10.6Hz,1H),2.26-2.15(m,1H),2.11(s,3H),2.10-2.03(m,1H),1.98(t,J=10.0Hz,1H),1.76-1.56(m,2H),1.59-1.42(m,1H),1.13(d,J=10.5Hz,1H)。

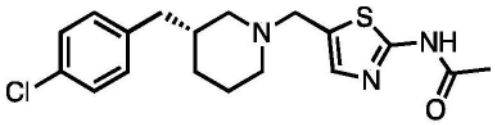
[0759] 实施例4-24

[0760] 

[0761] N-(5-((3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑制备。LCMS(ESI):[M+H]370。^{1}HNMR:(400MHz,氯仿-d)δ12.28(s,1H),7.84(s,1H),7.78

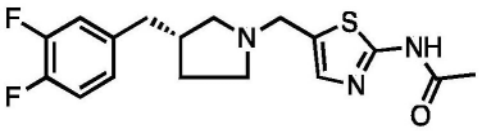
(d,J＝7.1Hz,1H),7.39(d,J＝7.8Hz,1H),7.33-7.19(m,2H),7.14(s,1H),4.19(dd,J＝14.3,7.7Hz,1H),4.05(dd,J＝14.3,7.0Hz,1H),3.61(s,2H),3.47(s,3H),2.69-2.42(m,1H),2.29(s,2H),2.27-2.14(m,1H),2.10-1.93(m,1H),1.75-1.62(m,1H),1.59(s,1H),1.56-1.40(m,1H),1.22-1.07(m,1H)。

[0762] 实施例4-25

[0763] 

[0764] N-(5-((3-(4-氯苄基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用3-(4-氯苄基)哌啶制备。LCMS(ESI):[M+H]364。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),7.20(d,J＝8.0Hz,2H),7.10(d,J＝8.2Hz,2H),7.07(s,1H),3.54(q,J＝13.8Hz,2H),2.76-2.61(m,2H),2.59-2.46(m,1H),2.42(dd,J＝13.6,6.4Hz,1H),2.12(s,3H),2.03-1.88(m,1H),1.87-1.69(m,2H),1.69-1.53(m,2H),1.44(dd,J＝23.5,11.1Hz,1H),0.93(dd,J＝20.1,8.6Hz,1H)。

[0765] 实施例4-26

[0766] 

[0767] N-(5-((3-(3,4-二氟苄基)吡咯烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:标题化合物是根据实施例1-1中所述的一般程序并使用3-(3,4-二氟苄基)吡咯烷制备。LCMS(ESI):[M+H]352。

[0768] 生物数据

[0769] OGA酶抑制生物化学测定

[0770] 重组全长人OGA酶购自Origene。4-MUGlCNAc底物购自Sigma。所有其它试剂购自Sigma或Fisher。测定缓冲液由McIlvaine缓冲液系统(pH 6.4)(0.2M Na_2HPO_4与0.1M柠檬酸的混合物)和0.01% BSA组成。反应由1nM OGA、100μM 4-MUGlcNAc(K_m)和化合物组成,最终体积为10μl。将反应在室温下温育90分钟并用40μl 3M甘氨酸(pH 10)猝灭且在Perkin Elmer Envision读板仪(Ex:355nm/Em:460nm)上读取。从20μM开始,用4倍稀释,测试化合物的10点剂量-反应。使用GraphPad Prism、使用4-参数拟合以及可变斜率拟合数据。

[0771] 下表1显示一些本发明化合物的活性数据。

[0772]

	OGA IC_{50} (nm)		OGA IC_{50} (nm)		OGA IC_{50} (nm)
实施例 1-1	60	实施例 2-11	1	实施例 3-20	<1

[0773]

实施例 1-2	4	实施例 2-12	240	实施例 3-21	< 1
实施例 1-3	33	实施例 2-13	450	实施例 3-22	< 1
实施例 1-4	8	实施例 2-14	12	实施例 3-23	1.3
实施例 1-5	62	实施例 2-15	84	实施例 3-24	< 1
实施例 1-6	2	实施例 2-16	880	实施例 3-25	< 1
实施例 1-7	3	实施例 2-17	2	实施例 3-26	6.2
实施例 1-8	29	实施例 2-18	358	实施例 3-27	34
实施例 1-9	12	实施例 2-19	1	实施例 3-28	8.3
实施例 1-10	20	实施例 2-20	1	实施例 3-29	10
实施例 1-11	4	实施例 2-21	108	实施例 3-30	5.1
实施例 1-12	7	实施例 2-22	36	实施例 3-31	14
实施例 1-13	142	实施例 2-24	1100	实施例 3-32	8.9
实施例 1-14	22	实施例 2-25	5	实施例 3-33	4.8
实施例 1-15	46	实施例 2-26	990	实施例 3-34	8
实施例 1-16	270	实施例 2-27	< 1	实施例 3-35	11
实施例 1-17	180	实施例 2-29	1	实施例 3-36	77
实施例 1-18	17	实施例 2-30	32	实施例 3-37	79
实施例 1-19	10	实施例 2-31	4	实施例 3-38	150
实施例 1-20	69	实施例 2-32	330	实施例 3-39	310
实施例 1-21	13	实施例 2-33	122	实施例 3-40	150
实施例 1-22	100	实施例 2-34	450	实施例 3-41	< 1
实施例 1-23	17	实施例 2-35	1600	实施例 3-42	< 1
实施例 1-24	31	实施例 2-36	1	实施例 3-43	87
实施例 1-25	220	实施例 2-37	2	实施例 3-44	< 1
实施例 1-26	30	实施例 2-38	27	实施例 3-45	4.4
实施例 1-27	11	实施例 2-39	1	实施例 3-46	< 1
实施例 1-	52	实施例 2-40	27	实施例 3-47	130

[0774]

28					
实施例 1-29	2	实施例 2-41	510	实施例 3-48	< 1
实施例 1-30	30	实施例 2-42	250	实施例 3-49	2.2
实施例 1-31	5	实施例 2-44	> 20000	实施例 4-1	500
实施例 1-32	2	实施例 2-45	130	实施例 4-2	970
实施例 1-33	4	实施例 2-46	3900	实施例 4-3	960
实施例 1-34	5	实施例 2-47	1200	实施例 4-4	680
实施例 1-35	5	实施例 2-49	> 20000	实施例 4-5	660
实施例 1-36	30	实施例 2-50	270	实施例 4-6	540
实施例 1-37	4	实施例 2-51	1	实施例 4-7	380
实施例 1-38	31	实施例 2-52	1.7	实施例 4-8	360
实施例 1-39	11	实施例 2-53	9.2	实施例 4-9	310
实施例 1-40	4	实施例 3-1	1	实施例 4-10	230
实施例 1-41	1	实施例 3-2	11	实施例 4-11	15
实施例 1-42	2	实施例 3-3	920	实施例 4-12 峰 1	< 1
实施例 1-43	3	实施例 3-4	< 1	实施例 4-12 峰 2	< 1
实施例 1-44	2	实施例 3-5	2	实施例 4-13	1.9
实施例 1-45	24	实施例 3-6	2	实施例 4-14	3.8
实施例 1-46	25	实施例 3-7	2	实施例 4-15	1.6
实施例 1-47	16	实施例 3-8	1	实施例 4-16	< 1
实施例 2-1	7	实施例 3-9	< 1	实施例 4-17	< 1
实施例 2-2	114	实施例 3-10	14	实施例 4-18	6.6
实施例 2-3	2	实施例 3-11	11	实施例 4-19	9.3
实施例 2-4	2	实施例 3-12	9	实施例 4-20	55
实施例 2-5	23	实施例 3-13	14	实施例 4-21	38

[0775]

实施例 2-6	8
实施例 2-7	3
实施例 2-8	18
实施例 2-9	30
实施例 2-10	29

实施例 3-14	12
实施例 3-15	4
实施例 3-16	19
实施例 3-17	1.2
实施例 3-18	< 1
实施例 3-19	< 1

实施例 4-22	43
实施例 4-23	27
实施例 4-24	58
实施例 4-25	8.9
实施例 4-26	56

[0776] 虽然我们已经描述了许多实施方案,但应明了可改变我们的基本实施例以提供利用本公开的化合物和方法的其它实施方案。因此,应了解,本公开的范围将由所附权利要求而非由已经通过实例表示的具体实施例来限定。

[0777] 本申请通篇中引用的所有参考文献(包括参考文献、授权专利、公开的专利申请和共同未决的专利申请)的内容的全文都以引用方式明确地并入本文中。除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语符合本领域普通技术人员通常已知的含义。