



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101925595 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 22

(21) 申请号 200980102717. 4

(22) 申请日 2009. 01. 23

(30) 优先权数据

61/022, 900 2008. 01. 23 US

61/142, 413 2009. 01. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/000181 2009. 01. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02009/093032 EN 2009. 07. 30

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 基思·艾伦·米尼尔

穆罕默德·哈什姆·贾瓦齐

西尔维·戈麦斯

马克·杰夫瑞·休默索恩

卡洛斯·费南德斯·莱恩斯

尼尔·莫里森·巴尔·马丁

戴维·艾伦·拉奇

克雷格·安东尼·罗伯茨

凯文·布雷德斯

(74) 专利代理机构 北京弘权知识产权代理事务

所(普通合伙) 11363

代理人 刘继富 张文

(51) Int. Cl.

C07D 401/10(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 405/14(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

C07D 491/10(2006. 01)

A61K 31/502(2006. 01)

A61K 31/5025(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

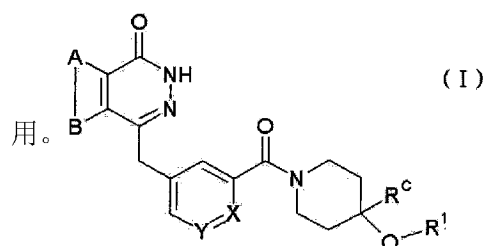
权利要求书 2 页 说明书 103 页 附图 3 页

(54) 发明名称

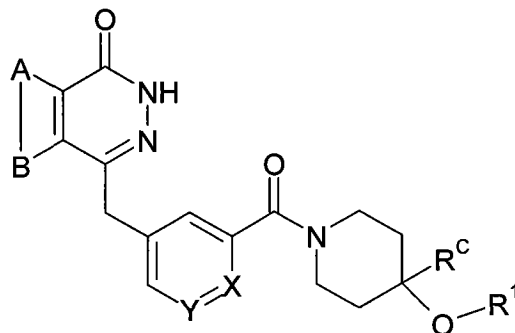
酞嗪酮衍生物

(57) 摘要

式(I)的化合物,其中:A和B一起表示任选取代的稠合芳环;X和Y分别选自CH和CH、CF和CH、CH和CF以及N和CH;R^c选自H、C₁₋₄烷基;R¹选自C₁₋₇烷基、C₃₋₂₀杂环基和C₅₋₂₀芳基,所述基团是任选取代的;或者R^c和R¹与它们所连接的碳原子和氧原子一起形成螺C₅₋₇含氧的杂环基,所述螺C₅₋₇含氧的杂环基是任选取代的或者是与C₅₋₇芳环稠合的。这些化合物可用于制备抑制PARP活性的药物,所述药物用于治疗:血管疾病;脓毒性休克;缺血性损伤;神经毒性;失血性休克;病毒感染;或者在癌症治疗中作为辅助剂使用或用于增强电离放射或化学治疗剂对肿瘤细胞的治疗作用。



1. 一种式 (I) 的化合物：



其中：

A 和 B 一起表示任选取代的稠合芳环；

X 和 Y 分别选自 CH 和 CH、CF 和 CH、CH 和 CF 以及 N 和 CH；

R^C 选自 H、C₁₋₄ 烷基；以及

R¹ 选自 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基和 C₅₋₂₀ 芳基，所述基团是任选取代的；或者

R^C 和 R¹ 与它们所连接的碳原子和氧原子一起形成螺 -C₅₋₇ 含氧的杂环基，所述杂环基是任选取代的或者是与 C₅₋₇ 芳环稠合的。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 -A-B- 仅由碳环原子组成。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 -A-B- 形成苯环。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中所述苯环是未取代的。

5. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中所述苯环含有选自卤素、NH₂ 和 C₁₋₄ 烷氧基的一个或两个取代基。

6. 根据权利要求 1-5 的任一项所述的化合物，其中 Y 是 CH。

7. 根据权利要求 1-6 的任一项所述的化合物，其中 X 是 CH 或 CF。

8. 根据权利要求 1-6 的任一项所述的化合物，其中 X 是 N。

9. 根据权利要求 1-8 的任一项所述的化合物，其中 R¹ 是 H。

10. 根据权利要求 1-8 的任一项所述的化合物，其中 R¹ 是饱和的 C₁₋₇ 烷基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中 R¹ 是甲基或乙基。

12. 根据权利要求 1-9 的任一项所述的化合物，其中 R¹ 是 C₆ 芳基。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物，其中所述 C₆ 芳基选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

14. 一种药物组合物，包含权利要求 1-13 的任一项所述的化合物和药学可接受载体或稀释剂。

15. 根据权利要求 1-13 的任一项所述的化合物在治疗人体和动物体中的用途。

16. 根据权利要求 1-13 的任一项所述的化合物在制备抑制 PARP 活性的药物中的用途。

17. 根据权利要求 1-13 的任一项所述的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗：血管疾病；脓毒性休克；缺血性损伤；神经毒性；失血性休克；病毒感染；或者通过抑制 PARP 活性而改善的疾病。

18. 根据权利要求 1-13 的任一项所述的化合物在制备药物中的用途，所述药物用作癌症治疗的辅助剂或者用于增强电离放射或化学治疗剂对肿瘤细胞的治疗作用。

19. 根据权利要求 1-13 的任一项所述的化合物在制备用于在个体中治疗癌症的药物

中的用途,其中所述癌症是 HR 依赖性 DNA DSB 修复途径缺失的。

20. 根据权利要求 19 所述的用途,其中所述癌症包含一种或多种相对于正常细胞而言通过 HR 修复 DNA DSB 的能力降低或丧失的癌细胞。

21. 根据权利要求 20 所述的用途,其中所述癌细胞具有 BRCA1 或 BRCA2 缺失的表型。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其中所述癌细胞是 BRCA1 或 BRCA2 缺失的。

23. 根据权利要求 19-22 的任一项所述的用途,其中所述个体就编码 HR 依赖性 DNA DSB 修复途径组分的基因的突变而言是杂合的。

24. 根据权利要求 23 所述的用途,其中所述个体就 BRCA1 和 / 或 BRCA2 中的突变而言是杂合的。

25. 根据权利要求 19-24 的任一项所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

26. 根据权利要求 19-25 的任一项所述的用途,其中所述治疗还包括施用电离放射或化学治疗剂。

酞嗪酮衍生物

[0001] 本发明涉及酞嗪酮衍生物和它们作为药物的用途。具体而言,本发明涉及这些化合物抑制酶聚(ADP-核糖)聚合酶-1活性的用途,该酶也被称为聚(ADP-核糖)合成酶和聚ADP-核糖基转移酶,通常被称为PARP-1。

[0002] 哺乳动物酶PARP-1(一种113-kDa的多结构域蛋白质)通过其识别和快速结合DNA单链或双链断裂的能力而与DNA损伤的信号传导有关(D' Amours,等, *Biochem. J.*, 342, 249-268(1999))。

[0003] 聚(ADP-核糖)聚合酶家族现在包括大约18种蛋白质,它们在其催化结构域方面都显示一定水平的同源性,但它们的细胞功能不同(Ame,等, *Bioessays.*, 26(8), 882-893(2004))。在该家族中,PARP-1(创始成员)和PARP-2是迄今为止仅有的通过发生DNA链断裂激活催化活性的酶,这使得它们在家族中非常独特。

[0004] 目前已知PARP-1参与各种DNA相关功能,包括基因扩增、细胞分裂、分化、细胞凋亡、DNA碱基切除修复以及对端粒长度和染色体稳定性的作用(d' Adda di Fagagna,等, *Nature Gen.*, 23(1), 76-80(1999))。

[0005] 对PARP-1调节DNA修复和其他过程的机制的研究已经证实在细胞核内其在聚(ADP-核糖)链的形成中的重要性(Althaus, F. R. 和 Richter, C., *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer-Verlag, Berlin(1987))。与DNA结合的、活化的PARP-1利用NAD⁺在各种核靶蛋白质(包括拓扑异构酶、组蛋白和PARP自身)上合成聚(ADP-核糖)(Rhun,等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245, 1-10(1998))。

[0006] 聚(ADP-核糖基)化还与恶性转化有关。例如,PARP-1活性在分离的SV40-转化的成纤维细胞的细胞核内更高,而白血病和结肠癌细胞都显示比等量的正常白细胞和结肠粘膜更高的酶活性(Miwa,等, *Arch. Biochem. Biophys.*, 181, 313-321(1977); Burzio,等, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149, 933-938(1975); 以及 Hirai,等, *Cancer Res.*, 43, 3441-3446(1983))。最近已经证实与良性前列腺细胞相比,在恶性前列腺肿瘤中活性PARP(主要是PARP-1)水平的显著升高与更高水平的遗传不稳定性有关(McNealy,等, *Anticancer Res.*, 23, 1473-1478(2003))。

[0007] 许多低分子量的PARP-1抑制剂已经用于阐释聚(ADP-核糖基)化在DNA修复中的功能性作用。在用烷化剂处理的细胞中,PARP的抑制导致DNA-链断裂和细胞杀死的显著增加(Durkacz,等, *Nature*, 283, 593-596(1980); Berger, N. A., *Radiation Research*, 101, 4-14(1985))。

[0008] 后来,这种抑制剂被证实通过抑制潜在致死性损伤的修复而增强放射回应的作用(Ben-Hur,等, *British Journal of Cancer*, 49(Suppl. VI), 34-42(1984); Schlicker,等, *Int. J. Radiat. Biol.*, 75, 91-100(1999))。据报道,PARP抑制剂在放射致敏的乏氧肿瘤细胞中有效(US 5,032,617; US 5,215,738 和 US 5,041,653)。在某些肿瘤细胞系中,PARP-1(和PARP-2)活性的化学抑制还与对非常低剂量放射的显著敏感化有关(Chalmers, *Clin. Oncol.*, 16(1), 29-39(2004))。

[0009] 此外,PARP-1 敲除 (PARP-/-) 的动物对烷化剂和 γ -放射响应而表现出基因组不稳定性 (Wang, 等, Genes Dev., 9, 509-520 (1995); Menissier de Murcia, 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 7303-7307 (1997))。最近的数据表明 PARP-1 和 PARP-2 在保持基因组稳定性上都具有重叠和非冗余功能,这使得它们都成为令人感兴趣的靶点 (Menissier de Murcia, 等, EMBO. J., 22 (9), 2255-2263 (2003))。

[0010] 近来还报道 PARP 抑制作用具有抗血管生成作用。已经报道了 VEGF 的剂量依赖性减少和 HUVECS 中碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 诱导的增殖、迁移和管形成 (Rajesh, 等, Biochem. Biophys. Res. Comm., 350, 1056-1062 (2006))。

[0011] 在某些血管疾病、脓毒性休克、缺血性损伤和神经毒性中也证实了 PARP-1 的作用 (Cantoni, 等, Biochim. Biophys. Acta, 1014, 1-7 (1989); Szabo, 等, J. Clin. Invest., 100, 723-735 (1997))。导致随后被 PARP-1 识别的 DNA 链断裂的氧自由基 DNA 损伤是这种疾病状态的主要成因,如 PARP-1 抑制剂研究所示 (Cosi, 等, J. Neurosci. Res., 39, 38-46 (1994); Said, 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 93, 4688-4692 (1996))。最近,已证实 PARP 在失血性休克的发病中起作用 (Liaudet, 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97 (3), 10203-10208 (2000))。

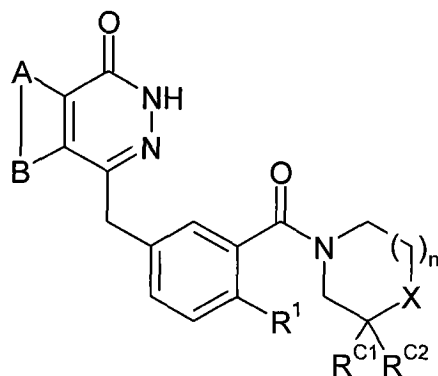
[0012] 还证实可以通过抑制 PARP-1 活性来阻止哺乳动物细胞有效的逆转录病毒感染。已表明重组逆转录病毒载体感染的这种抑制作用在各种不同的细胞类型中发生 (Gaken, 等, J. Virology, 70 (6), 3992-4000 (1996))。因此,PARP-1 的抑制剂已被研发用于抗病毒治疗和癌症治疗 (WO 91/18591)。

[0013] 此外,推测 PARP-1 抑制作用可以延缓人类成纤维细胞中老化特征的开始 (Rattan 和 Clark, Biochem. Biophys. Res. Comm., 201 (2), 665-672 (1994))。这可能与 PARP 在控制端粒功能中所起的作用相关 (d'Adda di Fagagna, 等, Nature Gen., 23 (1), 76-80 (1999))。

[0014] 还认为 PARP 抑制剂与炎症肠病 (Szabo C., Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in the Pathogenesis of Shock and Inflammation, In PARP as a Therapeutic Target; Ed J. Zhang, 2002, CRC Press; 169-204)、溃疡性结肠炎 (Zingarelli, B, 等, Immunology, 113 (4), 509-517 (2004)) 和克罗恩氏病 (Jijon, H. B., 等, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 279, G641-G651 (2000)) 的治疗相关。

[0015] 本发明的一些发明人之前已经描述了 (WO 2004/080976) 一类用作 PARP 抑制剂的 1(2H)-嘧啶酮化合物。所述化合物具有通式:

[0016]



[0017] 其中:

[0018] A 和 B 一起表示任选取代的稠合芳环；

[0019] X 可以是 NR^X 或 CR^XR^Y ；

[0020] 如果 $X = \text{NR}^X$ 则 n 为 1 或 2 而如果 $X = \text{CR}^X\text{R}^Y$ 则 n 为 1；

[0021] R^X 选自 H、任选取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 芳基、 C_{3-20} 杂环基、酰氨基、硫代酰氨基、亚磺酰氨基、酯、芳基以及磺酰基；

[0022] R^Y 选自 H、羟基、氨基；

[0023] 或者 R^X 和 R^Y 一起形成螺 C_{3-7} 环烷基或杂环基；

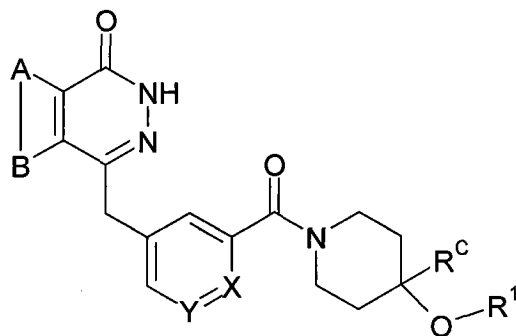
[0024] $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 都为氢，或者当 X 为 CR^XR^Y 时， $\text{R}^{\text{C}1}$ 、 $\text{R}^{\text{C}2}$ 、 R^X 和 R^Y 可以与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的稠合芳环；以及

[0025] R^1 选自 H 和卤素。

[0026] 本发明人现已发现 X 为 CHR^X 并且 R^X 为醚基的化合物在 PARP 活性抑制水平和 / 或放射疗法及各种化学疗法对肿瘤细胞治疗的增强作用的水平方面显示出令人惊讶的提升。这些化合物还显示出提高的溶解性以及更不易从细胞中流出，从而提高了生物利用度。

[0027] 因此，本发明的第一方面提供式 (I) 的化合物：

[0028]



[0029] 其中：

[0030] A 和 B 一起表示任选取代的稠合芳环；

[0031] X 和 Y 分别选自 CH 和 CH、CF 和 CH、CH 和 CF 以及 N 和 CH；

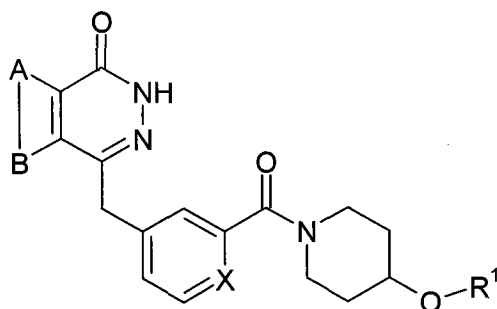
[0032] R^C 选自 H、 C_{1-4} 烷基；以及

[0033] R^1 选自 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基，所述基团是任选取代的；或者

[0034] R^C 和 R^1 与它们所连接的碳原子和氧原子一起形成螺 C_{5-7} 含氧杂环基，所述杂环基是任选取代的或者是与 C_{5-7} 芳环稠合的。

[0035] 因此，当 R^C 为 H 且 Y 为 CH 时，所述化合物具有式 (Ia) 的结构：

[0036]



[0037] 本发明的第二方面提供包含第一方面的化合物和药学可接受载体或稀释剂的药

物组合物。

[0038] 本发明的第三方面提供第一方面的化合物在对人体和动物体的治疗方法中的用途。

[0039] 本发明第四方面提供如本发明第一方面所定义的化合物在药物制备中的用途,所述药物用于:

[0040] (a) 通过抑制细胞 PARP (PARP-1 和 / 或 PARP-2) 的活性而预防聚 (ADP- 核糖) 链形成;

[0041] (b) 治疗: 血管疾病; 脓毒性休克; 脑血管和心血管缺血性损伤; 脑血管和心血管再灌注损伤; 神经毒性, 包括对中风和帕金森氏病的急性和慢性治疗; 失血性休克; 炎症疾病, 例如关节炎、炎症肠病、溃疡性结肠炎和克罗恩氏病; 多发性硬化症; 糖尿病继发效应; 以及心血管手术后的细胞毒性的急性治疗或者通过抑制 PARP 活性而改善的疾病;

[0042] (c) 在癌症治疗中作为辅助剂使用或用于增强电离放射或化学治疗剂对肿瘤细胞的治疗作用。

[0043] 具体而言, 本发明第一方面定义的化合物可以与烷化剂、以及与拓扑异构酶 -1 抑制剂一起用于抗癌组合疗法 (或者作为辅助剂), 所述烷化剂例如甲磺酸甲酯 (MMS)、替莫唑胺和达卡巴嗪 (DTIC), 所述拓扑异构酶 -1 抑制剂例如托泊替康、依立替康、卢比替康、依沙替康、勒托替康、吉马替康、二氟替康 (高喜树碱类); 以及 7- 取代的非斯兰替康 (non-silatecan) 类; 7- 甲硅烷基喜树碱类 BNP 1350; 和非喜树碱拓扑异构酶 -I 抑制剂, 例如吲哚并咪唑类, 以及拓扑异构酶 -I 和 II 双重抑制剂, 例如苯并吩嗪类、XR 11576/MLN 576 和苯并吡啶并咪唑类。这种组合可以根据特定药物的优选施用方法例如作为静脉内制剂或通过口服施用来提供。

[0044] 本发明的其他方面提供通过抑制 PARP 而缓解的疾病的治疗, 包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的第一方面中定义的化合物, 优选以药物组合物的形式施用, 以及提供癌症的治疗, 包括向需要治疗的受试者组合施用治疗有效量的第一方面中定义的化合物与放射治疗 (电离辐射) 或化学治疗剂, 所述第一方面中定义的化合物优选以药物组合物的形式, 与放射治疗或化学治疗剂同时或先后施用。

[0045] 在本发明的其他方面, 所述化合物可以用于制备治疗同源重组 (HR) 依赖性 DNA 双链断裂 (DSB) 修复活性缺失的癌症的药物或者用于治疗患有 HR 依赖性 DNA DSB 修复活性缺失的癌症患者, 包括向所述患者施用治疗有效量的所述化合物。

[0046] HR 依赖性 DNA DSB 修复途径通过同源性机制修复 DNA 中的双链断裂 (DSB) 以重新形成连续的 DNA 螺旋 (K. K. Khanna 和 S. P. Jackson, Nat. Genet. 27 (3): 247-254 (2001))。HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的组分包括但不限于 ATM (NM_000051)、RAD51 (NM_002875)、RAD51L1 (NM_002877)、RAD51C (NM_002876)、RAD51L3 (NM_002878)、DMC1 (NM_007068)、XRCC2 (NM_005431)、XRCC3 (NM_005432)、RAD52 (NM_002879)、RAD54L (NM_003579)、RAD54B (NM_012415)、BRCA1 (NM_007295)、BRCA2 (NM_000059)、RAD50 (NM_005732)、MRE11A (NM_005590) 和 NBS1 (NM_002485)。与 HR 依赖性 DNA DSB 修复途径有关的其他蛋白质包括调节因子, 例如 EMSY (Hughes-Davies, 等, Cell, 115, pp523-535)。在 “Wood, 等, Science, 291, 1284-1289 (2001)” 中也对 HR 组分进行了描述。

[0047] HR 依赖性 DNA DSB 修复缺失的癌症可能包括一种或多种癌细胞或由一种或多种

癌细胞组成,相对于正常细胞,它们通过该途径修复 DNA DSB 的能力降低或丧失,即在一种或多种癌细胞中 HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的活性可能降低或丧失。

[0048] 在患有 HR 依赖性 DNA DSB 修复缺失的癌症的个体的一个或多个癌细胞中,HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的一种或多种组分的活性可能丧失。HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的组分在本领域中已经进行了充分表征(参见例如 Wood,等,Science,291,1284-1289(2001)),并且包括上文列出的组分。

[0049] 在一些优选的实施方案中,所述癌细胞可能具有 BRCA1 和 / 或 BRCA2 缺失表型,即在癌细胞中 BRCA1 和 / 或 BRCA2 活性降低或丧失。具有该表型的癌细胞可能是 BRCA1 和 / 或 BRCA2 缺失的,即在癌细胞中 BRCA1 和 / 或 BRCA2 的表达和 / 或活性可能降低或丧失,例如通过编码核酸的突变或多态性,或通过编码调节因子的基因例如编码 BRCA2 调节因子的 EMSY 基因的扩增、突变或多态性 (Hughes-Davies,等,Cell,115,523-535),或者通过表观遗传机制,例如基因启动子甲基化。

[0050] BRCA1 和 BRCA2 是已知的肿瘤抑制基因,它们的野生型等位基因在杂合子携带者的肿瘤中常常缺失 (Jasin M., Oncogene, 21(58), 8981-93(2002); Tutt,等, Trends Mol Med., 8(12), 571-6, (2002))。BRCA1 和 / 或 BRCA2 突变与乳腺癌的联系在本领域中进行了充分表征 (Radice, P. J., Exp. Clin. Cancer Res., 21(3Suppl), 9-12(2002))。还已知编码 BRCA2 结合因子的 EMSY 基因的扩增也与乳腺癌和卵巢癌有关。

[0051] BRCA1 和 / 或 BRCA2 突变的携带者也处于患卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌的高风险中。

[0052] 在一些优选的实施方案中,所述个体就 BRCA1 和 / 或 BRCA2 或其调节因子的一种或多种变异如突变和多态性而言是杂合的。BRCA1 和 BRCA2 变异的检测是本领域熟知的,在例如 EP 699 754、EP 705 903、“Neuhausen, S. L. 和 Ostrander, E. A., Genet. Test, 1, 75-83(1992)”、“Janatova M., 等, Neoplasma, 50(4), 246-50(2003)”中进行了描述。在“Hughes-Davies,等, Cell, 115, 523-535”中对 BRCA2 结合因子 EMSY 扩增的测定进行了描述。

[0053] 与癌症有关的突变和多态性可以通过检测变异核酸序列的存在而以核酸水平或者通过检测变异(即突变或等位基因变型)多肽的存在而以蛋白质水平进行检测。

[0054] 附图

[0055] 图 1 是本发明的化合物一个晶型的粉末 XRD 图;

[0056] 图 2 是图 1 所示化合物的晶型的 DSC 曲线;

[0057] 图 3 是图 1 所示化合物的另一晶型的粉末 XRD 图;

[0058] 图 4 是图 3 所示的化合物晶型的 DSC 曲线;

[0059] 图 5 是本发明的另一化合物的晶型的粉末 XRD 图;

[0060] 图 6 是图 5 所示化合物的晶型的 DSC 曲线。

[0061] 定义

[0062] 本文所用的术语“芳环”在常规意义上是指环状芳香族结构,即,具有离域 π 电子轨道的环状结构。

[0063] 与主核稠合的,即通过 -A-B- 形成的芳环可以具有进一步稠合的芳环(导致例如萘基或蒽基)。所述芳环可以仅含有碳原子,或者可以含有碳原子和一个或多个杂原子,所

述杂原子包括但不限于氮原子、氧原子和硫原子。所述芳环优选具有 5 个或 6 个环原子。

[0064] 所述芳环可以是任选取代的。如果取代基本身含有芳基,则不认为该芳基是其所连接的芳基的一部分。例如,在本文中认为联苯是苯基取代的苯基(仅含有一个芳环的芳基)。相似地,认为苄基苯基是苄基取代的苯基(仅含有一个芳环的芳基)。

[0065] 在一组优选的实施方案中,所述芳基包含一个芳环,其具有 5 或 6 个环原子,所述环原子选自碳原子、氮原子、氧原子和硫原子,并且所述环是任选取代的。这些基团的实例包括,但不限于苯、吡嗪、吡咯、噻唑、异噻唑和噁唑。也认为 2-吡喃酮是芳环,但是不优选。

[0066] 如果所述芳环具有 6 个原子,则环原子中的至少 4 个或甚至 5 个或全部为碳原子。其他环原子选自氮原子、氧原子和硫原子,其中优选氮原子和氧原子。合适的基团包括以下环:没有杂原子的环(苯);具有 1 个氮环原子的环(吡啶);具有 2 个氮环原子的环(吡嗪、嘧啶和哒嗪);具有 1 个氧环原子的环(吡喃酮);和具有 1 个氧环原子和 1 个氮环原子的环(噁唑)。

[0067] 如果所述芳环具有 5 个环原子,则优选至少 3 个环原子为碳原子。其余环原子选自氮原子、氧原子和硫原子。合适的环包括以下环:具有 1 个氮环原子的环(吡咯);具有 2 个氮环原子的环(咪唑、吡唑);具有 1 个氧环原子的环(呋喃);具有 1 个硫环原子的环(噻吩);具有 1 个氮环原子和 1 个硫环原子的环(异噻唑、噻唑);和具有 1 个氮环原子和 1 个氧环原子的环(异噁唑、噁唑)。

[0068] 所述芳环可以在任一可得的环位置上具有一个或多个取代基。这些取代基选自卤素、硝基、羟基、醚、巯基、硫醚、氨基、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基。所述芳环还可以具有一个或多个一起形成环的取代基。具体而言,这些取代基可以具有式 $-(CH_2)_m-$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$, 其中 m 为 2、3、4 或 5, 而 p 为 1、2 或 3。

[0069] 烷基:本文所用术语“烷基”涉及从具有 1-20 个碳原子的烃类化合物的碳原子上除去氢原子而得到的一价基团(除非另有说明),其可以是脂肪族的或脂环族的,并且其可以是饱和的或不饱和的(例如部分不饱和、完全不饱和)。因此,术语“烷基”包括下文所述的子类烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基等。

[0070] 在烷基情况下,前缀(例如, C_{1-4} 、 C_{1-7} 、 C_{1-20} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 等)表示碳原子数或碳原子数的范围。例如,本文所用的术语“ C_{1-4} 烷基”涉及具有 1-4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括 C_{1-4} 烷基(“低级烷基”)、 C_{1-7} 烷基和 C_{1-20} 烷基。注意第一前缀可以根据其他限定而变化;例如,对于不饱和烷基,第一前缀必须至少是 2;对于环状烷基,第一前缀必须至少是 3;等等。

[0071] (未取代的)饱和烷基的实例包括但不限于甲基(C_1)、乙基(C_2)、丙基(C_3)、丁基(C_4)、戊基(C_5)、己基(C_6)、庚基(C_7)、辛基(C_8)、壬基(C_9)、癸基(C_{10})、十一烷基(C_{11})、十二烷基(C_{12})、十三烷基(C_{13})、十四烷基(C_{14})、十五烷基(C_{15})和二十烷基(C_{20})。

[0072] (未取代的)饱和直链烷基的实例包括但不限于甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、正丁基(C_4)、正戊基(戊基)(C_5)、正己基(C_6)和正庚基(C_7)。

[0073] (未取代的)饱和支链烷基的实例包括异丙基(C_3)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、异戊基(C_5)和新戊基(C_5)。

[0074] 烯基:本文所用的术语“烯基”涉及具有一个或多个碳-碳双键的烷基。烯基的实例包括 C_{2-4} 烯基、 C_{2-7} 烯基、 C_{2-20} 烯基。

[0075] (未取代的) 不饱和烯基的实例包括但不限于乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$)、2-丙烯基 (烯丙基, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基 (1-甲基乙烯基, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基 (C_4)、戊烯基 (C_5) 和己烯基 (C_6)。

[0076] 炔基: 本文所用的术语“炔基”涉及具有一个或多个碳-碳叁键的烷基。炔基的实例包括 C_{2-4} 炔基、 C_{2-7} 炔基、 C_{2-20} 炔基。

[0077] (未取代的) 不饱和炔基的实例包括但不限于乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) 和 2-丙炔基 (炔丙基, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0078] 环烷基: 本文所用的术语“环烷基”涉及也是环状基团的烷基; 也就是说, 从碳环化合物碳环的脂环族环原子上除去氢原子得到的一价基团, 碳环可以是饱和或不饱和的 (例如, 部分不饱和的、完全不饱和的), 该基团具有 3-20 个碳原子 (除非另有说明), 包括 3-20 个环原子。因此, 术语“环烷基”包括子类环烯基和环炔基。优选地, 每个环具有 3-7 个环原子。环烷基的实例包括 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基。

[0079] 环烷基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的基团:

[0080] 饱和单环烃类化合物:

[0081] 环丙烷 (C_3)、环丁烷 (C_4)、环戊烷 (C_5)、环己烷 (C_6)、环庚烷 (C_7)、甲基环丙烷 (C_4)、二甲基环丙烷 (C_5)、甲基环丁烷 (C_5)、二甲基环丁烷 (C_6)、甲基环戊烷 (C_6)、二甲基环戊烷 (C_7)、甲基环己烷 (C_7)、二甲基环己烷 (C_8)、薄荷烷 (C_{10});

[0082] 不饱和单环烃类化合物:

[0083] 环丙烯 (C_3)、环丁烯 (C_4)、环戊烯 (C_5)、环己烯 (C_6)、甲基环丙烯 (C_4)、二甲基环丙烯 (C_5)、甲基环丁烯 (C_5)、二甲基环丁烯 (C_6)、甲基环戊烯 (C_6)、二甲基环戊烯 (C_7)、甲基环己烯 (C_7)、二甲基环己烯 (C_8);

[0084] 饱和多环烃类化合物:

[0085] 苧烷 (C_{10})、薏烷 (C_{10})、蒾烷 (C_{10})、茨烷 (C_{10})、降薏烷 (C_7)、降蒾烷 (C_7)、降茨烷 (C_7)、金刚烷 (C_{10})、蔡烷 (十氢蔡) (C_{10});

[0086] 不饱和多环烃类化合物:

[0087] 茨烯 (C_{10})、柠檬烯 (C_{10})、蒾烯 (C_{10});

[0088] 具有芳环的多环烃类化合物:

[0089] 茛 (C_9)、二氢化茛 (例如, 2,3-二氢-1H-茛) (C_9)、四氢蔡 (1,2,3,4-四氢蔡) (C_{10})、茈 (C_{12})、芴 (C_{13})、非那烯 (C_{13})、醋菲 (C_{15})、醋蒽 (C_{16})、胆蒽 (C_{20})。

[0090] 杂环基: 本文所用的术语“杂环基”涉及从杂环化合物的环原子上除去氢原子得到的一价基团, 该基团具有 3-20 个环原子 (除非另有说明), 其中 1-10 个是环杂原子。优选地, 每个环具有 3-7 个环原子, 其中 1-4 个是环杂原子。

[0091] 在这种情况下, 前缀 (例如, C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} 等) 是指环原子数, 或环原子数的范围, 无论是碳原子还是杂原子。例如, 本文所用的术语“ C_{5-6} 杂环基”涉及具有 5 或 6 个环原子的杂环基。杂环基的实例包括 C_{3-20} 杂环基、 C_{5-20} 杂环基、 C_{3-15} 杂环基、 C_{5-15} 杂环基、 C_{3-12} 杂环基、 C_{5-12} 杂环基、 C_{3-10} 杂环基、 C_{5-10} 杂环基、 C_{3-7} 杂环基、 C_{5-7} 杂环基和 C_{5-6} 杂环基。

[0092] 单环杂环基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的基团:

[0093] N1: 氮丙啶 (C_3)、吡丁啶 (C_4)、吡咯烷 (四氢吡咯) (C_5)、吡咯啉 (例如, 3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯) (C_5)、2H-吡咯或 3H-吡咯 (异吡咯、异唑) (C_5)、哌啶 (C_6)、二氢吡啶 (C_6)、

四氢吡啶 (C_6)、吡啶 (C_7) ;

[0094] O_1 : 环氧乙烷 (C_3)、氧杂环丁烷 (C_4)、氧杂环戊烷 (四氢呋喃) (C_5)、氧杂环戊二烯 (二氢呋喃) (C_5)、噁烷 (四氢吡喃) (C_6)、二氢吡喃 (C_6)、吡喃 (C_6)、氧杂环庚三烯 (C_7) ;

[0095] S_1 : 硫杂环丙烷 (C_3)、硫杂环丁烷 (C_4)、硫杂环戊烷 (四氢噻吩) (C_5)、硫杂环己烷 (四氢噻喃) (C_6)、硫杂环庚烷 (C_7) ;

[0096] O_2 : 二氧杂环戊烷 (C_5)、二噁烷 (C_6) 和二氧杂环庚烷 (C_7) ;

[0097] O_3 : 三氧杂环己烷 (C_6) ;

[0098] N_2 : 咪唑烷 (C_5)、吡唑烷 (diazolidine) (C_5)、咪唑啉 (C_5)、吡唑啉 (二氢吡唑) (C_5)、哌嗪 (C_6) ;

[0099] N_1O_1 : 四氢噁唑 (C_5)、二氢噁唑 (C_5)、四氢异噁唑 (C_5)、二氢异噁唑 (C_5)、吗啉 (C_6)、四氢噁嗪 (C_6)、二氢噁嗪 (C_6)、噁嗪 (C_6) ;

[0100] N_1S_1 : 噻唑啉 (C_5)、噻唑烷 (C_5)、硫吗啉 (C_6) ;

[0101] N_2O_1 : 噁二嗪 (C_6) ;

[0102] O_1S_1 : 氧硫杂环戊烯 (C_5) 和氧硫杂环己烷 (噻噁烷) (C_6) ; 和

[0103] $N_1O_1S_1$: 噁噻嗪 (C_6)。

[0104] 取代的 (非芳族) 单环杂环基的实例包括从环状形式的糖类衍生的基团, 例如衍生自呋喃糖 (C_5) (例如阿拉伯呋喃糖、呋喃来苏糖、呋喃核糖和呋喃木糖) 和吡喃糖 (C_6) (例如阿洛吡喃糖 (allopentose)、阿卓吡喃糖、吡喃葡萄糖、吡喃甘露糖、古洛吡喃糖、艾杜吡喃糖、半乳吡喃糖和塔罗吡喃糖)。

[0105] 螺 C_{3-7} 环烷基或杂环基 : 本文所用的术语“螺 C_{3-7} 环烷基或杂环基”是指与另一个环通过两个环共用的单个原子连接的 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 杂环烷基。

[0106] 含氧的螺 C_{5-7} 杂环基 : 本文所用术语“含氧的螺 C_{5-7} 杂环基”涉及 1 个环原子为氧的螺 C_{5-7} 杂环基。

[0107] C_{5-20} 芳基 : 本文所用的术语“ C_{5-20} 芳基”涉及从 C_{5-20} 芳香化合物的芳环原子上除去氢原子得到的一价基团, 所述化合物具有一个环, 或者两个或多个环 (例如, 稠合的), 并且具有 5-20 个环原子, 其中至少一个所述环是芳香环。优选地, 每个环具有 5-7 个环原子。

[0108] 环原子可以都是碳原子, 如在“碳芳基”的情况中, 该基团可以方便地称为“ C_{5-20} 碳芳基”。

[0109] 不具有环杂原子的 C_{5-20} 芳基 (即 C_{5-20} 碳芳基) 的实例包括但不限于从苯 (即苯基) (C_6)、萘 (C_{10})、蒽 (C_{14})、菲 (C_{14}) 和芘 (C_{16}) 衍生的基团。

[0110] 作为替代方案, 环原子可以包括一个或多个杂原子, 包括但不限于氧、氮和硫, 例如在“杂芳基”中。在这种情况下, 该基团可以方便地称为“ C_{5-20} 杂芳基”, 其中“ C_{5-20} ”是指环原子, 无论是碳原子还是杂原子。优选地, 每个环具有 5-7 个环原子, 其中 0-4 个是环杂原子。

[0111] C_{5-20} 杂芳基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的 C_5 杂芳基 : 呋喃 (氧杂环戊二烯)、噻吩 (硫杂环戊二烯)、吡咯 (唑)、咪唑 (1,3-二唑)、吡唑 (1,2-二唑)、三唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、四唑和噁三唑 ; 和从下列化合物衍生的 C_6 杂芳基 : 异噁嗪、吡啶 (吡嗪)、哒嗪 (1,2-二嗪)、嘧啶 (1,3-二嗪 ; 例如, 胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)、吡嗪 (1,4-二嗪) 和三嗪。

[0112] 杂芳基可以通过碳或杂环原子键合。

[0113] 含有稠环的 C_{5-20} 杂芳基的实例包括但不限于衍生自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、吡咯、异吡咯的 C_9 杂芳基；衍生自喹啉、异喹啉、苯并二嗪、吡啶并吡啶的 C_{10} 杂芳基；衍生自吡啶和氧杂蒽的 C_{14} 杂芳基。

[0114] 上述烷基、杂环基和芳基无论是单独还是作为另一取代基的一部分，其自身可以任选被一个或多个选自它们自身和以下所列的其他取代基所取代。

[0115] 卤素： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、和 $-I$ 。

[0116] 羟基： $-OH$ 。

[0117] 醚： $-OR$ ，其中 R 是醚取代基，例如 C_{1-7} 烷基（也称为 C_{1-7} 烷氧基）、 C_{3-20} 杂环基（也称为 C_{3-20} 杂环基氧基）或 C_{5-20} 芳基（也称为 C_{5-20} 芳基氧基），优选 C_{1-7} 烷基。

[0118] 硝基： $-NO_2$ 。

[0119] 氰基（腈）： $-CN$ 。

[0120] 酰基（酮）： $-C(=O)R$ ，其中 R 是酰基取代基，例如 H 、 C_{1-7} 烷基（也称为 C_{1-7} 烷基酰基或 C_{1-7} 烷酰基）、 C_{3-20} 杂环基（也称为 C_{3-20} 杂环基酰基）或 C_{5-20} 芳基（也称为 C_{5-20} 芳基酰基），优选 C_{1-7} 烷基。酰基的实例包括但不限于 $-C(=O)CH_3$ （乙酰基）、 $-C(=O)CH_2CH_3$ （丙酰基）、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ （丁酰基）和 $-C(=O)Ph$ （苯甲酰基、苯甲酮）。

[0121] 羧基（羧酸）： $-COOH$ 。

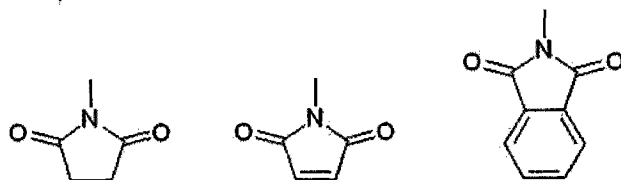
[0122] 酯（羧酸根、羧酸酯、氧羰基）： $-C(=O)OR$ ，其中 R 是酯取代基，例如， C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。酯基的实例包括但不限于 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(=O)OPh$ 。

[0123] 氨酰基（氨基甲酰基、氨甲酰基、氨基羰基、羧酰胺（carboxamide））： $-C(=O)NR^1R^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，如对氨基所定义的。氨酰基的实例包括但不限于 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 和 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ ，以及 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成杂环结构的氨酰基，例如哌啶基羰基、吗啉基羰基、硫代吗啉基羰基和哌嗪基羰基中的酰氨基。

[0124] 氨基： $-NR^1R^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基（也称为 C_{1-7} 烷基氨基或二- C_{1-7} 烷基氧基）、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 H 或 C_{1-7} 烷基，或在“环状”氨基的情况下， R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成具有 4-8 个环原子的杂环。氨基的实例包括但不限于 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 和 $-NHPh$ 。环状氨基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、全氢二氮杂萘基、吗啉代基和硫代吗啉代基。环状氨基可以在其环上被本文定义的任何取代基取代，例如羧基、羧酸根和氨酰基。

[0125] 酰氨基（酰基氨基）： $-NR^1C(=O)R^2$ ，其中 R^1 是酰胺取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 H 或 C_{1-7} 烷基，最优选 H ， R^2 是酰基取代基，例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。酰基酰氨基的实例包括但不限于 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 和 $-NHC(=O)Ph$ 。 R^1 和 R^2 可以一起形成环状结构，例如在琥珀酰亚氨基、马来酰亚氨基和邻苯二酰亚氨基中：

[0126]



琥珀酰亚氨基 马来酰亚氨基 邻苯二酰亚氨基

[0127] 脲基： $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$ ，其中 R^2 和 R^3 独立地是氨基取代基，如对氨基所定义的， R^1 是脲基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选氢或 C_{1-7} 烷基。脲基的实例包括但不限于 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHEt}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONEt}_2$ 、 $-\text{NMeCONH}_2$ 、 $-\text{NMeCONHMe}$ 、 $-\text{NMeCONHEt}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 、 $-\text{NMeCONEt}_2$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHPH}$ 。

[0128] 酰氧基（反酯）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ，其中 R 是酰氧基取代基，例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。酰氧基的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ （乙酰氧基）、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0129] 巯基： $-\text{SH}$ 。

[0130] 硫醚（硫化物）： $-\text{SR}$ ，其中 R 是硫醚取代基，例如， C_{1-7} 烷基（也称为 C_{1-7} 烷硫基）、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷硫基的实例包括但不限于 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0131] 亚砷（亚硫酰基）： $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ ，其中 R 是亚砷取代基，例如， C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。亚砷基的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0132] 磺酰基（砷）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R 是砷取代基，例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。砷基的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ （甲基磺酰基、甲磺酰基）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 4-甲基苯磺酰基（甲苯磺酰基）。

[0133] 硫代氨酰基（硫代氨甲酰基）： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，如对氨基所定义的。氨酰基的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0134] 磺酰氨基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R^1 是氨基取代基，如对氨基所定义的， R 是磺酰氨基取代基，例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基，优选 C_{1-7} 烷基。磺酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{Ph}$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0135] 如上所述，形成上述所列取代基的基团，例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基，本身可以被取代。因此，上述定义涵盖被取代的取代基。

[0136] 进一步的实施方案

[0137] 只要适用，以下实施方案可以用于本发明的每个方面。

[0138] 在一些实施方案中， R^c 为 H 并且 Y 为 CH ；在这些实施方案中，所述化合物具有式 (Ia)。

[0139] 在 R^c 为 C_{1-4} 烷基的实施方案中，其可以为甲基。

[0140] 如果 R^c 和 R^1 与它们所连接的碳原子和氧原子一起形成含氧的螺 C_{5-7} 杂环基，则其可以是四氢呋喃（其可以与苯环稠合形成 1,3-二氢-异苯并呋喃）。

[0141] 在一些实施方案中， Y 为 CH ，并且因此 X 可以选自 CH 、 CF 和 N 。

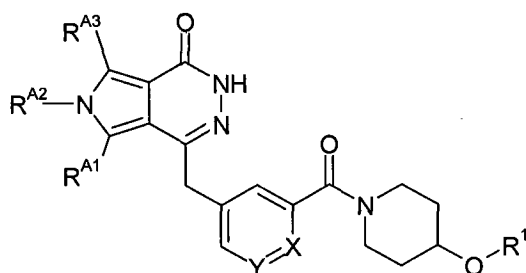
[0142] 在其他实施方案中， Y 为 CF ，并因此 X 为 CH 。

[0143] 在本发明中， $-\text{A}-\text{B}-$ 表示的稠合芳环可以仅由碳环原子组成，因此可以为苯、萘，并

且尤其可以为苯。如上所述,这些环可以是取代的,但是在一些实施方案中是未取代的。

[0144] 在备选的实施方式中,所述 -A-B- 表示的稠合芳环可以含有氮环原子,因此可以是,例如,吡咯。因此本发明的化合物可以具有式:

[0145]



[0146] 其中 R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 可以独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基 (例如甲基)。在一些实施方式中, R^{A1} 和 R^{A3} 中的至少一个为 C_{1-4} 烷基 (例如甲基)。在其他实施方式中:

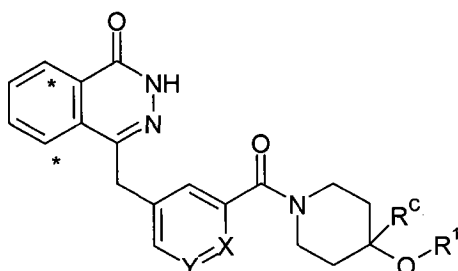
[0147] (a) R^{A1} 和 R^{A3} 为甲基且 R^{A2} 为氢;

[0148] (b) R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 为甲基;

[0149] (c) R^{A1} 为甲基且 R^{A2} 和 R^{A3} 为氢。

[0150] 如果所述 -A-B- 表示的稠合芳环具有一个或多个取代基,则其可以具有 2 个取代基或一个二价取代基。所述取代基可以与本身连接在中心环 α 上的原子相连接—与中心环上的碳原子相连接。因此,如果所述稠合芳环为苯环,则在一些实施方式中取代位置在下式中表示:

[0151]



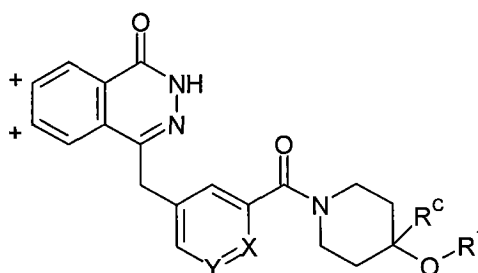
[0152] 这些取代基可以是卤素基团,尤其是 F。在这些实施方式中,X 可以是 CH。所述卤素基团还可以是氯。

[0153] 在其他实施方式中,所述苯环可以是被一个或多个,例如两个, NH_2 基团取代的。这些取代可以发生在上式指出的位置上,并且可以存在一个或两个取代基。在一些实施方式中,所述 NH_2 在离苄基最近的位置上。

[0154] 在其他实施方式中,所述苯环可以是被一个或多个,例如两个, C_{1-4} 烷氧基 (例如甲氧基) 取代的。这些取代可以发生在上式指出的位置上,并且可以存在一个或两个取代基。在一些实施方式中,所述烷氧基在离苄基最近的位置上。

[0155] 在其他实施方式中,所述苯环可以在下式中 $^+$ 表示的位置的一个或两个上发生取代:

[0156]



[0157] 这些取代基可以是卤素基团,尤其是氯基或溴基,或 NH_2 。在一些实施方案中,存在一个取代基。在其他实施方案中,存在两个这些取代基。

[0158] 在一些实施方案中, X 可以是 CH 或 CF。尤其是, X 可以是 CF。

[0159] 在其他实施方式中, X 可以是 N。

[0160] 当 R^1 是 C_{1-7} 烷基时,其可以是饱和的 C_{1-7} 烷基,例如甲基、乙基、异丙基、环丙基甲基。其他实例包括丙基、丁基、环丁基和环戊基。其还可以是不饱和的,例如丙烯基。如果所述 C_{1-7} 烷基是被取代的,则取代基可以选自以上所列的取代基,或者可以更具具体地为: C_{5-7} 芳基(例如呋喃基、苄基、吡啶基)、 C_{3-7} 杂环基(例如四氢呋喃基、吡咯基、吗啉代基、硫代吗啉代基)、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基和 NH_2 。其他取代基包括 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)、羧基和氨酰基(其中氨基取代基可以是甲基,或者氨基取代基与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,例如吗啉代基、3,3-二氟-氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基)。在一些实施方案中,所述取代的 C_{1-7} 烷基是甲基或乙基。

[0161] 当 R^1 是 C_{5-20} 芳基时,其可以是 C_{5-7} 芳基。所述芳基可以是 C_6 芳基基团,例如苯基或吡啶基。其他可能的 C_6 芳基基团包括哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。所述芳基基团可以是未取代的或被取代的。如果所述芳基基团是被取代的,则取代基可以选自以上所列的取代基,或者可以更具具体地为: C_{1-4} 烷基(例如甲基)、 C_{5-7} 芳基(例如呋喃基、苄基、吡啶基)、 C_{3-7} 杂环基(例如四氢呋喃基、吡咯基、吗啉代基、硫代吗啉代基)、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基和 NH_2 。其他可能的取代基包括氰基。所述取代基可以选自卤素(例如 F、Cl)、羟基和 NH_2 ,尤其是卤素(例如 F、Cl)。在其他实施方案中,所述取代基可以选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)、氰基和 C_{1-4} 烷基(例如甲基)。

[0162] 当 R^1 是 C_{3-20} 杂环基时,其可以是 C_{5-7} 杂环基。所述杂环基基团可以是,例如,吡咯基、哌啶基、噁唑基、异噁唑基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。所述杂环基基团可以是未取代的或被取代的。如果所述杂环基是被取代的,则取代基可以选自以上所列的取代基,或者可以更具具体地为: C_{5-7} 芳基(例如呋喃基、苄基、吡啶基)、 C_{3-7} 杂环基(例如四氢呋喃基、吡咯基、吗啉代基、硫代吗啉代基)、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基和 NH_2 。

[0163] 在本发明的一些实施方案中, R^1 可以是甲基或乙基。

[0164] 在本发明的一些实施方案中, R^1 可以是甲基或乙基,且 R^C 是 H。

[0165] 在本发明的一些实施方案中, R^1 可以是甲基或乙基, Y 是 CH, 且 R^C 是 H。

[0166] 本发明的其他方面是以下实施例的化合物。

[0167] 只要适用,以上优选方式可以相互组合应用。

[0168] 包括其它形式

[0169] 上文包括这些取代基的熟知的离子、盐、溶剂化物和被保护形式。例如,在提及羧酸($-\text{COOH}$)时也包括其阴离子(羧酸根)形式($-\text{COO}^-$)、盐或溶剂化物以及常规被保护形式。

类似地,提及氨基也包括氨基的质子化形式 ($-N^+HR^1R^2$)、盐或溶剂化物 (例如盐酸盐) 以及氨基的常规被保护形式。类似地,提及羟基也包括其阴离子形式 ($-O^-$)、盐或溶剂化物以及羟基的常规被保护形式。

[0170] 异构体、盐、溶剂化物、被保护形式和前药

[0171] 某些化合物可以以一种或多种特定的几何异构体、光学异构体、对映异构体、非对映异构体、差向异构体、立体异构体、互变异构体、构象异构体或端基异构体形式存在,包括但不限于顺式 (cis)- 与反式 (trans)- 型; E- 与 Z- 型; c-、t- 与 r- 型; 内- 与外- 型; R-、S- 与内消旋- 型; D- 与 L- 型; d- 与 l- 型; (+) 与 (-) 型; 酮-、烯醇- 与烯醇化物- 型; 顺 (syn)- 与反 (anti)- 型; 顺错 (synclinal)- 与反错 (anticlinal)- 型; α - 与 β - 型; 直立 (axial) 与平伏型; 船式-、椅式-、扭曲式-、信封式- 与半椅式- 型; 及其组合,以下统称为“异构体”(或“异构型”)。

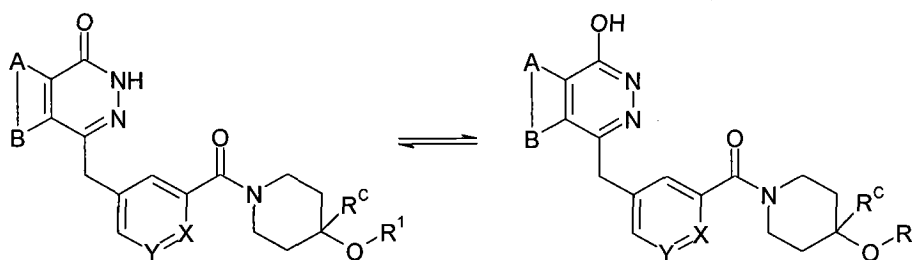
[0172] 如果化合物是结晶形式,则它可以以多种不同的多晶型存在。

[0173] 注意,除了下文讨论的互变异构形式外,特别要从本文所用的术语“异构体”中排除的是结构 (或组成) 异构体 (即,原子之间的连接不同而不仅仅是原子的空间位置不同的异构体)。例如,提及甲氧基 $-OCH_3$ 不能解释为提及其结构异构体羟甲基 $-CH_2OH$ 。类似地,提及邻氯苯基不能解释为提及其结构异构体间氯苯基。但是,提及一类结构则可以包括在该类型范围内的结构异构体形式 (例如, C_{1-7} 烷基包括正丙基和异丙基; 丁基包括正-、异-、仲- 和叔丁基; 甲氧基苯基包括邻-、间- 和对- 甲氧基苯基)。

[0174] 上述的排除不涉及互变异构体形式,例如酮、烯醇和烯醇化物形式,例如以下互变异构体对: 酮/ 烯醇、亚胺/ 烯胺、酰胺/ 亚氨基醇、脘/ 脘、亚硝基/ 肟、硫酮/ 烯硫醇、N- 亚硝基/ 羟基偶氮基和硝基/ 酸式硝基。

[0175] 与本发明特别相关的是以下所示的互变异构体对:

[0176]



[0177] 注意,特别包括在术语“异构体”内的是具有一个或多个同位素取代的化合物。例如, H 可以是任意的同位素形式,包括 1H 、 2H (D) 和 3H (T); C 可以是任意的同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ; O 可以是任意的同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O 等。

[0178] 除非另有说明,提及具体化合物包括所有这样的异构体形式,包括 (全部或部分地) 其外消旋混合物和其他混合物。所述异构体形式的制备 (例如不对称合成) 和分离 (例如分步结晶和层析法) 方法是本领域已知的,或者很容易按照已知方式采用本文所教导的方法或已知方法而获得。

[0179] 除非另有说明,提及具体化合物还包括其离子和盐形式,例如如下所讨论的。

[0180] 除非另有说明,提及具体化合物还包括其溶剂化物形式,例如如下所讨论的。

[0181] 除非另有说明,提及具体化合物还包括其前药,例如如下所讨论的。

[0182] 除非另有说明,提及具体化合物还包括其被保护形式,例如如下所讨论的。

[0183] 除非另有说明,提及具体化合物还包括其不同的多晶型,例如如下所讨论的。

[0184] 制备、纯化和 / 或处理活性化合物的相应盐,例如药学可接受的盐,可能是方便的或者所希望的。药学可接受的盐的实例在“Berge 等,“Pharmaceutically Acceptable Salts”, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) 中进行了讨论。

[0185] 例如,如果化合物是阴离子性的,或者具有可以是阴离子的官能团(例如, $-COOH$ 可以是 $-COO^-$),则可以与适合的阳离子生成盐。适合的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如 Na^+ 和 K^+ ,碱土金属阳离子例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ,和其他阳离子例如 Al^{3+} 。适合的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。某些适合的取代的铵离子的实例是从下列衍生的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,例如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例是 $N(CH_3)_4^+$ 。

[0186] 如果化合物是阳离子性的,或者具有可以是阳离子的官能团(例如 $-NH_2$ 可以是 $-NH_3^+$),则可以与适合的阴离子生成盐。适合的无机阴离子的实例包括但不限于从下列无机酸衍生的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。适合的有机阴离子的实例包括但不限于从下列有机酸衍生的那些:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、棕榈酸、乳酸、苹果酸、扑酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、天冬氨酸、苯甲酸、肉桂酸、丙酮酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、草酸、羧乙磺酸、戊酸和葡萄糖酸。适合的聚合阴离子的实例包括但不限于从下列聚合物酸衍生的那些:羧酸、羧甲基纤维素。

[0187] 制备、纯化和 / 或处理活性化合物的相应溶剂化物可能是方便的或者所希望的。本文中所用的术语“溶剂化物”在常规意义上是指溶质(例如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂化物可以方便地称作水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0188] 制备、纯化和 / 或处理化学保护形式的活性化合物可能是方便的或者所希望的。本文所用的术语“化学保护形式”涉及其中的一个或多个反应性官能团被保护而免于不希望的化学反应的化合物,即化合物为被保护或保护基团(也称作被掩蔽或掩蔽基团或被封闭或封闭基团)的形式。通过保护反应性官能团,可以进行涉及其他未保护的反应性官能团的反应,而不影响被保护的基团;保护基团通常在随后的步骤中除去,而基本不影响分子的剩余部分。参见,例如,“Protective Groups in Organic Synthesis”(T.Green 和 P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)。

[0189] 例如,羟基可以被保护为醚($-OR$)或酯($-OC(=O)R$),例如,叔丁基醚;苄基、二苯甲基(二苯基甲基)或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰基酯($-OC(=O)CH_3$ 、 $-OAc$)。

[0190] 例如,醛或酮基团可以分别作为缩醛或缩酮进行保护,其中羰基($>C=O$)通过与例如伯醇反应转化为二醚($>C(OR)_2$)。在酸的存在下醛基或酮基很容易通过使用大量过量的水水解而再生。

[0191] 例如,胺基团可以作为例如酰胺或尿烷进行保护,例如甲基酰胺($-NHCO-CH_3$);苄氧基酰胺($-NHCO-OCH_2C_6H_5$ 、 $-NH-Cbz$);叔丁氧基酰胺($-NHCO-OC(CH_3)_3$ 、 $-NH-Boc$);2-联

苯-2-丙氧基酰胺 (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc) ;9-芴基甲氧基酰胺 (-NH-Fmoc) ;6-硝基芴基氧基酰胺 (-NH-Nvoc) ;2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺 (-NH-Teoc) ;2,2,2-三氯乙氧基酰胺 (-NH-Troc) ;烯丙氧基酰胺 (-NH-Alloc) ;(2-苯磺酰基)乙氧基酰胺 (-NH-Psec) ;或者在适合的情况下,作为 N-氧化物 (> N⁺O⁻) 进行保护。

[0192] 例如,羧酸基团可以作为酯或酰胺进行保护,所述酯例如:C₁₋₇烷基酯(例如甲基酯、叔丁基酯);C₁₋₇卤代烷基酯(例如C₁₋₇三卤烷基酯);三C₁₋₇烷基甲硅烷基-C₁₋₇烷基酯;C₅₋₂₀芳基-C₁₋₇烷基酯(例如苄基酯、硝基苄基酯);所述酰胺例如甲基酰胺。

[0193] 例如,巯基可以作为硫醚 (-SR) 进行保护,例如:苄基硫醚;乙酰氨基甲基醚 (-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[0194] 制备、纯化和/或处理前药形式的活性化合物可能是方便的或者所希望的。本文所用的术语“前药”是指当进行代谢(例如在体内)时生成所希望的活性化合物的化合物。通常,前药是无活性的,或者其活性低于活性化合物,但可以提供有利的操作、给药或代谢特性。

[0195] 例如,某些前药是活性化合物的酯(例如生理上可接受的代谢不稳定的酯)。在代谢过程中,酯基 (-C(=O)OR) 裂解生成活性药物。所述的酯可以通过例如将母体化合物中的任何一个羧酸基团 (-C(=O)OH) 的酯化而形成,在适当的情况下,可先对母体化合物中存在的任何其他反应性基团进行保护,然后再根据需要脱保护。这种代谢不稳定的酯的实例包括以下这些:其中 R 是 C₁₋₂₀烷基(例如 -Me、-Et);C₁₋₇氨基烷基(例如氨基乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(4-吗啉代)乙基);和酰氧基-C₁₋₇烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基,例如新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基、1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羰基氧基乙基、1-(苯甲酰氧基)乙基、异丙氧基-羰基氧基甲基、1-异丙氧基-羰基氧基乙基、环己基-羰基氧基甲基、1-环己基-羰基氧基乙基、环己基氧基-羰基氧基甲基、1-环己基氧基-羰基氧基乙基、(4-四氢吡喃基氧基)羰基氧基甲基、1-(4-四氢吡喃基氧基)羰基氧基乙基、(4-四氢吡喃基)羰基氧基甲基和 1-(4-四氢吡喃基)羰基氧基乙基)的酯。

[0196] 其他适合的前药形式包括磷酸酯和羟乙酸盐。具体而言,羟基 (-OH) 可以通过与氯代二苄基亚磷酸酯反应,然后氢化形成磷酸酯基团 -O-P(=O)(OH)₂ 而制备成磷酸酯前药。这种基团在代谢过程中可以通过磷酸酯酶清除而生成具有羟基的活性药物。

[0197] 另外,某些前药被酶催化活化生成活性化合物,或是经进一步的化学反应而生成活性化合物的化合物。例如,前药可以是糖衍生物或其他糖苷结合物,或者可以是氨基酸酯衍生物。

[0198] 首字母缩略词

[0199] 为方便起见,许多化学基团用熟知的缩写表示,包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、正丙基 (nPr)、异丙基 (iPr)、正丁基 (nBu)、叔丁基 (tBu)、正己基 (nHex)、环己基 (cHex)、苯基 (Ph)、联苯基 (biPh)、苄基 (Bn)、萘基 (naph)、甲氧基 (MeO)、乙氧基 (EtO)、苯甲酰基 (Bz) 和乙酰基 (Ac)。

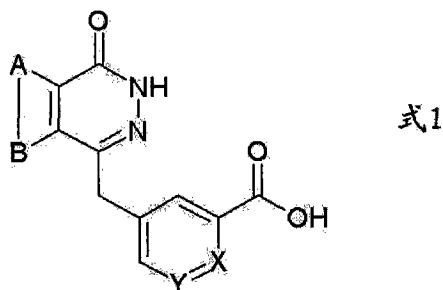
[0200] 为方便起见,许多化合物用熟知的缩写表示,包括但不限于甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、异丙醇 (i-PrOH)、甲乙酮 (MEK)、乙醚或二乙基醚 (Et₂O)、乙酸 (AcOH)、二氯甲烷 (亚甲基氯, DCM)、三氟乙酸 (TFA)、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF) 和二甲基亚砷

(DMSO)。

[0201] 合成

[0202] 本发明的化合物可以通过使式 1 的化合物：

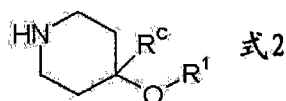
[0203]



[0204] 其中 A、B 和 X 如前文所定义，

[0205] 与式 2 的化合物：

[0206]



[0207] 其中 R1 如前文所定义，

[0208] 在偶联剂体系例如 2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲四氟硼酸盐、2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲六氟磷酸盐或 (二甲氨基丙基) 乙羰亚胺盐酸盐 / 羟基苯并三唑的存在下，在碱例如二异丙基乙胺的存在下，在溶剂例如二甲基乙酰胺或二氯甲烷中在 0℃ 至所用溶剂沸点的温度范围内反应来合成。

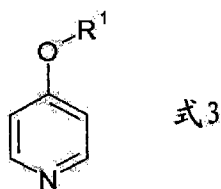
[0209] 作为备选的方案，本发明的化合物可以通过将式 1 的化合物采用熟知的方法转化为活性物质，例如酰氯，或活化的酯，例如 N- 羟基琥珀亚胺酯，并使所述活性物质与式 2 的化合物反应来合成。

[0210] WO 2004/080976 描述了 Y 是 CH 且 X 是 CH 或 CF 的式 1 的化合物的合成，其描述通过引用并入本文中。WO 2006/021801 描述了 Y 是 CH 且 X 是 N 的式 1 的化合物的合成，其描述经引用并入本文中。

[0211] 式 2 的化合物是市售的，或者可以通过化学文献中报道的方法合成。

[0212] R^c 是 H 的式 2 的化合物还可以由式 3 的化合物：

[0213]



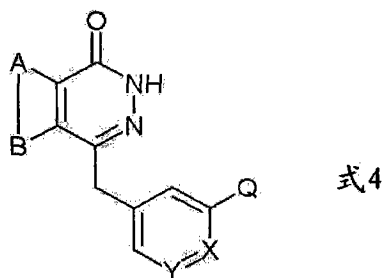
[0214] 其中 R¹ 如前文所定义，

[0215] 在合适的催化剂例如氧化铝载 5% 钨的存在下，于合适的溶剂例如乙醇中通过氢化来合成。

[0216] 式 3 的化合物是市售的，或者可以通过化学文献中报道的方法合成。

[0217] 式 1 的化合物还可以通过使式 4 的化合物：

[0218]

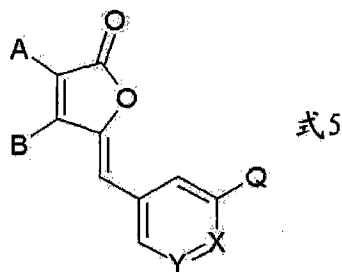


[0219] 其中 A、B 和 X 如前文所定义, 并且 Q 是合适的离去基团, 例如溴,

[0220] 在一氧化碳和合适的催化剂存在下进行反应来合成, 所述催化剂例如反式-二-μ-双[2-(二邻甲苯基膦)苄基]乙酸二铯(II)。

[0221] 式4的化合物可以通过前文在 WO 2004/080976 和 WO 2006/021801 中引用的方法来合成, 或者通过使式5的化合物:

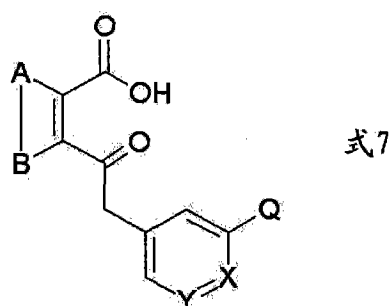
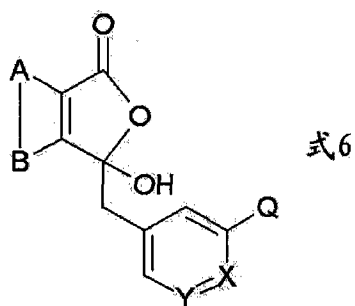
[0222]



[0223] 其中 A、B、X、Y 和 Q 如前文所定义,

[0224] 或者式6的化合物(和/或其相关的开环形式式7):

[0225]

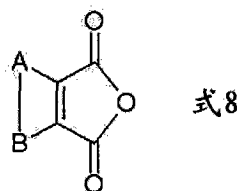


[0226] 其中 A、B、X、Y 和 Q 如前文所定义,

[0227] 或者式5、6和7的化合物的混合物在碱例如三乙胺的存在下, 或者在酸例如乙酸的存在下, 任选地在溶剂例如水、DMF 或 THF 的存在下与胍源例如水合胍或一水合胍反应来合成。

[0228] 式5的化合物可以通过与 WO 2004/080976 和 WO 2006/021801 中所描述的方法相似的方法来合成, 或者通过使式8的化合物:

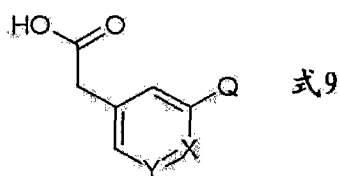
[0229]



[0230] 其中 A 和 B 如前文所定义，

[0231] 与式 9 的化合物：

[0232]



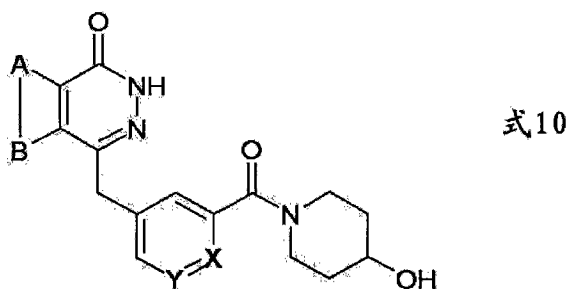
[0233] 其中 X、Y 和 Q 如前文所定义，

[0234] 在碱例如乙酸钠的存在下，在所用的化合物的熔点之上的温度下反应来合成。

[0235] 式 8 的化合物和式 9 的化合物是市售的，或者可以通过化学文献报道的方法来合成。

[0236] 在另一个实施方案中，本发明的化合物可以通过使式 10 的化合物，其本身是本发明的化合物：

[0237]



[0238] 其中 A、B、X 和 Y 如前文所定义，

[0239] 与式 11 的化合物：

[0240] $T-R^1$ 式 11

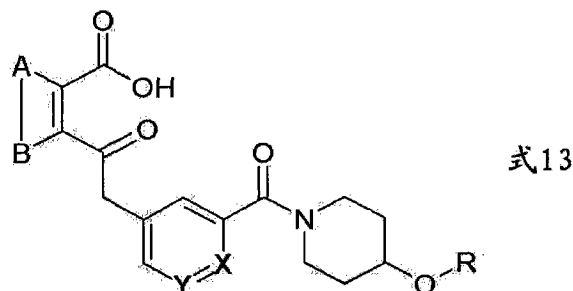
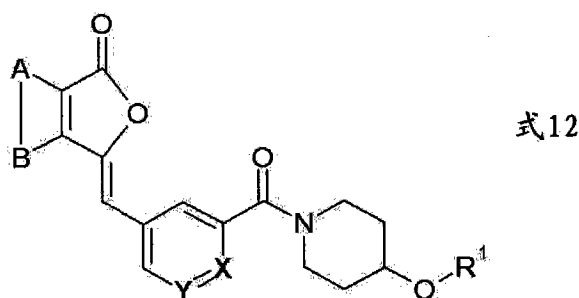
[0241] 其中 R^1 如前文所定义，典型地为任选取代的 C_6 -杂芳基，T 是离去基团，例如氟或氯，

[0242] 在合适的碱例如氢化钠或叔丁醇钠的存在下进行反应来合成。

[0243] 此外，本发明的化合物可以通过芳基化反应使式 10 的化合物，其中 A、B、X 和 Y 如前文所定义，与式 11 的化合物，其中 R^1 如前文所定义，典型地为任选取代的 C_6 -杂芳基，并且 Y 是羟基，进行反应来合成，所述芳基化反应涉及使用三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯。

[0244] 在其他实施方案中，本发明的化合物可以通过使式 12 的化合物或式 13 的化合物：

[0245]

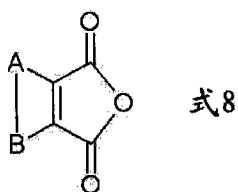


[0246] 其中A、B、X和Y如前文所定义,并且其是本发明的化合物,且羧酸官能团可以任选地被酯化,例如以甲酯的形式,

[0247] 与肼源,例如水合肼或一水合肼,任选地在碱例如三乙胺或酸例如乙酸的存在下,任选地在溶剂例如水、DMF 或 THF 的存在下进行反应来合成。

[0248] 式 12 的化合物可以通过使式 8 的化合物:

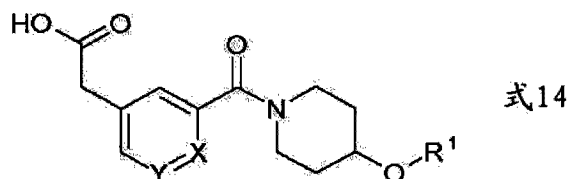
[0249]



[0250] 其中A和B如前文所定义,

[0251] 与式 14 的化合物:

[0252]

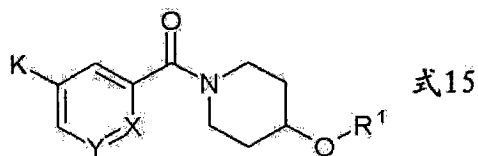


[0253] 其中X、Y和R¹如前文所定义,

[0254] 在碱例如乙酸钠的存在下,在所用化合物的熔点之上的温度下进行反应来合成。

[0255] 式 14 的化合物可以由式 15 的化合物:

[0256]

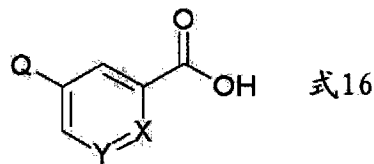


[0257] 其中X、Y和R¹如前文所定义,而K是离去基团,典型地为碘基,

[0258] 通过在合适的催化剂例如碘化亚铜 (I) 和合适的碱例如碳酸铯的存在下,与丙二酸二乙酯反应来合成,然后例如在合适的溶剂如 THF/ 水中使用碱如氢氧化锂进行脱羧和酯水解。

[0259] 式 15 的化合物可以通过使式 16 的化合物:

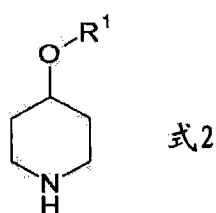
[0260]



[0261] 其中 X、Y 和 Q 如前文所定义,

[0262] 与式 2 的化合物:

[0263]



[0264] 其中 R¹ 如前文所定义,

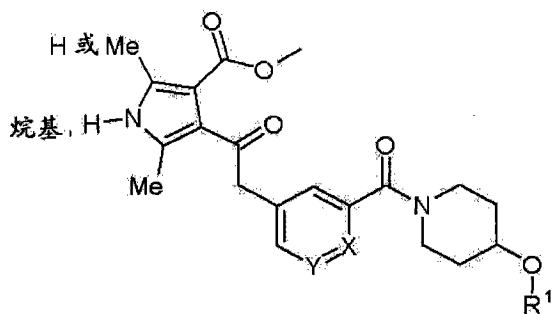
[0265] 在偶联剂体系例如 2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲四氟硼酸盐、2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲六氟磷酸盐或 (二甲氨基丙基) 乙羰亚胺盐酸盐 / 羟基苯并三唑的存在下,在碱例如二异丙基乙胺的存在下,于溶剂例如二甲基乙酰胺或二氯甲烷中在 0°C 至所用溶剂沸点的温度范围内反应来合成。

[0266] 作为备选的方案,本发明的化合物可以通过将式 1 的化合物采用熟知的方法转化为活性物质,例如酰氯,或活化的酯,例如 N- 羟基琥珀亚胺酯,并使所述活性物质与式 2 的化合物反应来合成。

[0267] 式 8 的化合物和式 16 的化合物是市售的,或者可以通过化学文献中报道的方法合成。

[0268] 式 13 的化合物,尤其是 A 和 B 型的:

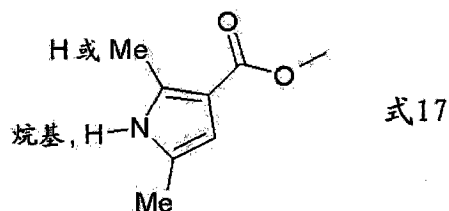
[0269]



[0270] 其中 X、Y 和 R¹ 如前文所定义,

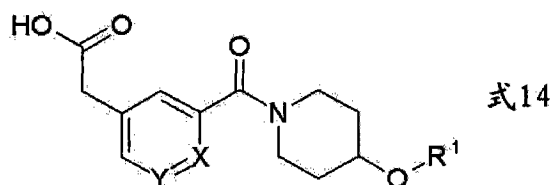
[0271] 可以由式 17 的化合物:

[0272]



[0273] 与式 14 的化合物

[0274]



[0275] 其中 X、Y 和 R¹ 如前文所定义，

[0276] 进行酰化反应来合成，先将式 14 的化合物转化为活性物质，例如酰基氯，然后在路易斯酸例如三氯化铝的存在下进行反应。

[0277] 式 17 的化合物是市售的，或者可以通过化学文献中报道的方法合成。

[0278] 用途

[0279] 本发明提供活性化合物，具体是抑制 PARP 活性的活性化合物。

[0280] 本文使用的术语“活性”涉及能够抑制 PARP 活性的化合物，具体包括具有内在活性的化合物（药物）以及这样的化合物的前药，所述前药本身可以显示很少或不显示内在活性。

[0281] 为了评价具体化合物提供的 PARP 抑制作用，下文实施例描述了一种可以方便使用的测定法。

[0282] 本发明还提供抑制细胞中 PARP 活性的方法，包括使所述细胞与有效量的活性化合物接触，所述活性化合物优选是药学可接受组合物的形式。这种方法可以在体外或体内实施。

[0283] 例如，可以使细胞样品在体外生长并将活性化合物与所述细胞接触，观察化合物对这些细胞的作用。作为“作用”的实例，可以测定某一时间内实现 DNA 修复的量。当发现活性化合物对细胞产生影响时，可将其在治疗携带相同细胞类型的细胞的患者中用作化合物功效的预后标记物或诊断标记物。

[0284] 就治疗病症而言，本文所用的术语“治疗”通常涉及对于人类或动物（例如在兽医应用中）获得某些期望的治疗效果的治疗或疗法，所述期望的治疗效果例如抑制病症进展，包括进展速率的下降、进展速率的停止、病症的改善和病症的治愈。还包括作为预防措施的治疗（即预防）。

[0285] 本文使用的术语“辅助的”是指活性化合物与已知治疗手段联合应用。这些手段包括用于治疗不同癌症类型时的细胞毒性药物疗法和 / 或电离辐射。具体而言，已知活性化合物可以增强多种癌症化疗治疗剂的作用，所述治疗剂包括用于治疗癌症的拓扑异构酶类的毒性药物（例如拓扑替康、依立替康和卢比替康）、大多数已知的烷化剂（例如 DTIC、替莫唑胺）和基于铂的药物（例如卡铂、顺铂）。

[0286] 活性化合物也可以用作细胞培养添加剂以抑制 PARP，例如为了使细胞在体外对已

知的化学治疗剂或电离辐射治疗剂更加敏感。

[0287] 活性化合物也可以用作体外测定法的一部分,例如为了确定候选宿主是否可能从所讨论的化合物治疗中受益。

[0288] 给药

[0289] 活性化合物或包含活性化合物的药物组合物可以通过任何适宜的给药途径施用给受试者,无论全身性/外周性还是在期望的作用部位,包括但不限于:口服(例如通过摄入);局部(包括例如透皮、鼻内、眼内、口腔和舌下);肺(例如,使用例如气雾剂通过例如口或鼻的吸入或吹入疗法);直肠;阴道;胃肠外,例如通过注射,包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入药库,例如皮下或肌内。

[0290] 受试者可以是真核生物、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如家鼠)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、灵长类、类人猿(例如猴或猿)、猴类(例如绒猴、狒狒)、猿类(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人类。

[0291] 制剂

[0292] 尽管可以单独施用活性化合物,但优选其作为含有如上所述的至少一种活性化合物与一种或多种药学可接受的载体、佐剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂或其他本领域技术人员熟知的物质以及任选的其他治疗剂或预防剂的药物组合物(如制剂)。

[0293] 因此,本发明还提供如上所定义的药物组合物和制备药物组合物的方法,所述方法包括将至少一种如上所定义的活性化合物与一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、缓冲剂、佐剂、稳定剂或本文描述的其他物质混合。

[0294] 本文所用的术语“药学可接受的”涉及在合理医学判断的范围内适合用于与受试者(例如人类)组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症的化合物、物质、组合物和/或剂型,其相当于合理的受益/风险比。每种载体、赋形剂等在与制剂的其他成分相容的意义上必须也是“可接受的”。

[0295] 合适的载体、稀释剂、赋形剂等可以在标准药学教科书中找到。参见,例如“Handbook of Pharmaceutical Additives”,第2版(M. Ash 和 I. Ash 编),2001(Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA),“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Lippincott, Williams & Wilkins 出版,2000;和“Handbook of Pharmaceutical Excipients”,第2版,1994。

[0296] 制剂可以方便地采用单元剂型的形式,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。这些方法包括将活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体组合的步骤。一般而言,所述制剂通过将活性化合物与液体载体或细碎的固体载体或与两者一起均匀、充分地混合,然后根据需要使产品成型来制备。

[0297] 制剂可以是液体、溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、糖浆剂、片剂、锭剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂、扁囊剂、丸剂、针剂、栓剂、阴道栓剂、软膏剂、凝胶剂、糊剂、乳膏剂、喷雾剂、气雾剂、泡沫剂、洗剂、油剂、大丸剂、药糖剂或气溶胶。

[0298] 适合于口服给药(例如通过摄入)的制剂可以是离散单元,例如:胶囊剂、扁胶囊

或片剂,每个均含有预定量的活性化合物;散剂或颗粒剂;在水性液体或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂;大丸剂;药糖剂;或糊剂。

[0299] 片剂可以通过常规方法,例如任选地与一种或多种辅助成分一起压片或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的活性化合物,任选与一种或多种粘合剂(如聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄耆胶、羟丙基甲基纤维素)、填充剂或稀释剂(如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙)、润滑剂(如硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅)、崩解剂(如淀粉羟乙酸钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂或湿润剂(如十二烷基硫酸钠)和防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸)混合压制来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地进行包衣或压痕,并且可以通过使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供期望的释放性质来配制片剂,以提供活性化合物的缓释或控释。片剂可以任选具有肠溶包衣以提供在肠道部分而不是在胃部的释放。

[0300] 适合于局部给药的制剂(例如透皮、鼻内、眼内、口腔和舌下)可以制备为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气溶胶或油剂。作为替代方案,制剂可以含有贴片或敷料例如浸有活性化合物和任选一种或多种赋形剂或稀释剂的绷带或粘性硬膏剂。

[0301] 适合于口内局部给药的制剂包括:锭剂,其在调味的基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)中包含活性化合物;软锭剂,其在惰性基质(例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性化合物;和漱口剂,其在适合的液体载体中包含活性化合物。

[0302] 适用于眼部局部给药的制剂还包括滴眼液,其中活性化合物溶于或混悬于合适的载体中,特别是用于活性化合物的水性溶剂中。

[0303] 载体是固体的适用于经鼻给药的制剂包括颗粒尺寸为例如约 20-约 500 微米的粗粉末,其以采用嗅剂的方式给药,即将装有粉末的容器靠近鼻子通过鼻道快速吸入。载体是液体的用于例如鼻腔喷雾、滴鼻剂给药或通过喷雾器以气雾剂给药的合适的制剂包括活性化合物的水性或油性溶液剂。

[0304] 适合于通过吸入给药的制剂包括从加压包装中产生喷雾剂的制剂,使用合适的气雾喷射剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。

[0305] 适合于经皮肤局部给药的制剂包括软膏剂、乳膏剂和乳剂。当配制为软膏剂时,活性化合物任选与石蜡或与水混溶的软膏基质一起使用。作为替代方案,活性化合物可以用水包油型乳膏基质配制成乳膏剂。如果需要的话,乳膏基质的水相可以包含例如至少约 30% w/w 的多元醇,即具有两个或多个羟基的醇如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。局部制剂可以期望地包含增强活性化合物通过皮肤或其他病患区域的吸收或渗透的化合物。这样的皮肤渗透强化剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0306] 当制备为局部乳剂时,油相可以任选仅包含乳化剂(另外称作利泄剂),或者其可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或脂肪和油的混合物。优选地,包含亲水性乳化剂以及用作稳定剂的亲脂性乳化剂。还优选包含油和脂肪。总体而言,含有稳定剂或不含有稳定剂的乳化剂组成所谓的乳化蜡,该蜡与油和/或脂肪一起组成所谓的乳化软膏基质,从而构成乳膏剂的油分散相。

[0307] 合适的利泄剂和乳剂稳定剂包括吐温 (Tween) 60、司盘 (Span) 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。适合于制剂的油或脂肪的选择基于实现所需的美容性质,因为活性化合物在大多数可能用在药物乳剂的油中的溶解度可能非常低。因此乳膏剂应该优选是非油腻、不染色和可以洗掉的产品,其具有适当的粘稠度以避免从管或其他容器中渗漏。可以使用直链或支链一元或二元烷基酯例如二异己二酸酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、椰子脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己基酯或称作 Crodamol CAP 的支链酯的混合物,最后三个是优选的酯。这些可以单独使用或根据所需性质组合使用。或者,可以使用高熔点脂质如白软石蜡和 / 或液体石蜡或其他矿物油。

[0308] 适用于直肠给药的制剂可以是具有合适基质的栓剂的形式,合适的基质含有例如可可脂或水杨酸酯。

[0309] 适用于阴道给药的制剂可以是含有除活性化合物外还含有本领域已知的合适载体的阴道栓剂、棉球、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式。

[0310] 适用于胃肠外给药的制剂 (例如通过注射,包括皮内、皮下、肌内、静脉内和真皮内) 包括:水性和非水性的等渗、无热原的无菌注射溶液剂,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂和使制剂与受试者的血液等渗的溶质;水性和非水性的无菌混悬剂,其可以包括助悬剂和增稠剂,以及脂质体或设计用于使化合物靶向血液组分或一种或多种器官的其他微粒系统。用于这种制剂的合适的等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格溶液、林格乳酸盐注射液。通常,活性化合物在溶液中的浓度为约 1ng/ml- 约 10 μ g/ml,例如约 10ng/ml- 约 1 μ g/ml。制剂可以是单位剂量或多剂量密封容器的形式,例如安瓿瓶和管形瓶,并且可以储存于冷冻干燥 (冻干) 条件下,只需要在使用前即刻加入无菌液体载体例如注射用水即可。可以从无菌粉末、颗粒和片剂制备临时的注射溶液和混悬液。制剂可以是脂质体或设计来使活性化合物靶向于血液组分或一种或多种器官的其他微粒系统的形式。

[0311] 剂量

[0312] 应当理解,活性化合物和含有活性化合物的组合物的合适剂量可以因患者而异。确定最佳剂量通常涉及在治疗利益水平与本发明治疗的任何风险或者有害副作用之间进行权衡。所选的剂量水平将取决于各种因素,包括但不限于具体化合物的活性、给药途径、给药时间、化合物的排泄速率、治疗的持续时间、组合使用的其他药物、化合物和 / 或物质以及患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况和病史。化合物的量和给药途径最终由医生决定,但是通常所述剂量应能获得作用位点处的局部浓度以实现期望的效果,而不引起实质的有害或有毒副作用。

[0313] 体内施用在整个疗程中可以以单剂量、连续或间歇 (例如在适当的间隔以分开的剂量) 进行。确定最有效的给药方式和剂量的方法对于本领域技术人员是熟知的,并且会随着用于治疗制剂、治疗目的、所治疗的靶细胞、所治疗的受试者而变化。可以进行单次或多次给药,剂量水平和模式由治疗医生选择。

[0314] 一般而言,活性化合物的合适剂量为每 kg 受试者体重每日约 100 μ g- 约 250mg。如果活性化合物是盐、酯、前药等,施用的量以母体化合物为基础计算,因此所用的实际重量会成比例地增加。

[0315] 多晶型

[0316] 以下晶型为下文中实施例 47 中制备的。

[0317] 晶型 A(无水)的化合物 2b

[0318] 化合物 2b(无水晶型 A)的特征在于具有至少一个使用 CuK α 射线测得的以下 2θ 值: 19.9° 和 4.9° 。化合物 2b(无水晶型 A)的特征在于具有基本上如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。表 1 中列出了 10 个主峰:

[0319] 表 1

[0320] 晶型 A 的无水化合物 2b 的 10 个 X-射线粉末衍射主峰

[0321]

2- θ 角 (2θ)	强度%	相对强度
4.9	60	vs
9.9	17	s
13.2	13	s
14.9	15	s
15.5	19	s
17.4	40	vs
17.8	13	s
19.9	100	vs
24.4	12	s
24.9	10	s

[0322] vs = 极强

[0323] s = 强

[0324] 因此,根据本发明的另一个方面,提供一种晶型的化合物 2b,无水晶型 A,其 X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 19.9^\circ$ 的特征峰。

[0325] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2b,无水晶型 A,其 X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 4.9^\circ$ 的特征峰。

[0326] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2b,无水晶型 A,其 X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta = 19.9^\circ$ 和 4.9° 的至少两个特征峰。

[0327] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2b,无水晶型 A,其 X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta = 4.9^\circ$ 、 9.9° 、 13.2° 、 14.9° 、 15.5° 、 17.4° 、 17.8° 、 19.9° 、

24.4° 和 24.9° 的特征峰。

[0328] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2b,无水晶型 A,其 X-射线粉末衍射图与图 1 所示的 X-射线粉末衍射图基本相同。

[0329] DSC 分析显示无水晶型 A 的化合物 2b 是高熔点固体,当以 10℃ / 分钟的速度加热时其在 134℃ 开始熔融,且在 143℃ 出现熔融峰(图 2)。

[0330] 当提及本发明的方面涉及化合物 2b 的晶型时,结晶度合适地大于约 60%,更合适地大于约 80%,优选大于约 90%,更优选大于约 95%。最优选结晶度大于约 98%。

[0331] 无水晶型 A 的化合物 2b 具有与图 1 所示的 X-射线粉末衍射图基本相同的 X-射线粉末衍射图,并且基本具有表 1 所示的 10 个主峰(2-θ 角值)。应当理解,对于不同的仪器或不同的样品 X-射线粉末衍射图的 2-θ 角值可以稍有变化,因此前述值不能解释为是绝对的。

[0332] 众所周知,在不同的测量条件下(例如使用的仪器或设备)可以得到具有 1 个或多个测量误差的 X-射线粉末衍射图。具体而言,通常已知,在不同的测量条件下 X-射线粉末衍射图的强度可能发生波动。因此,应当理解,本发明的晶型 A 的 2b 不限于具有与图 1 所示的 X-射线粉末衍射图完全相同的 X-射线粉末衍射图的晶体,而任何具有与图 1 所示的 X-射线粉末衍射图基本相同的 X-射线粉末衍射图的晶体都在本发明的范围内。X-射线粉末衍射领域的技术人员能够判断 X-射线粉末衍射图的基本一致。

[0333] 晶型 B(水合物) 化合物 2b

[0334] 化合物 2b(水合物晶型 B) 的特征在于具有使用 CuK α 射线测得的以下 2 θ 值的至少一个:21.7° 和 16.5°。2b(水合物晶型 B) 的特征在于具有基本上如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图。表 2 中列出了 10 个主峰:

[0335] 表 2

[0336] 水合物晶型 B 的化合物 2b 的 10 个 X-射线粉末衍射主峰

[0337]

2-θ 角 (2 θ)	强度 %	相对强度
9.2	27	vs
11.9	68	vs
16.5	82	vs
18.2	29	vs
19.7	47	vs
21.4	46	vs
21.7	100	vs

22.1	23	s
23.9	42	vs
28.4	25	vs

[0338] vs = 极强

[0339] s = 强

[0340] 因此,根据本发明的另一方面,提供一种化合物 2b 的晶型,水合物晶型 B,其 X-射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 21.7^\circ$ 的至少一个特征峰。

[0341] 根据本发明的另一方面,提供一种化合物 2b 的晶型,水合物晶型 B,其 X-射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 16.5^\circ$ 的至少一个特征峰。

[0342] 根据本发明的另一方面,提供一种化合物 2b 的晶型,水合物晶型 B,其 X-射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 21.7^\circ$ 和 16.5° 的至少两个特征峰。

[0343] 根据本发明的另一方面,提供一种化合物 2b 的晶型,水合物晶型 B,其 X-射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 9.2^\circ$ 、 11.9° 、 16.5° 、 18.2° 、 19.7° 、 21.4° 、 21.7° 、 22.1° 、 23.9° 和 28.4° 的特征峰。

[0344] 根据本发明的另一方面,提供一种化合物 2b 的晶型,水合物晶型 B,其 X-射线粉末衍射图与图 3 所示的 X-射线粉末衍射图基本相同。

[0345] DSC 分析显示,水合物晶型 B 的化合物 2b 是固体,当以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的速度加热时其在 31°C 开始吸热脱水,并在 105°C 开始第二个吸热转变(图 4)。

[0346] 当提及本发明的方面涉及一种晶型的化合物 2b,即水合物晶型 B 时,结晶度合适地大于约 60%,更合适地大于约 80%,优选大于约 90%,更优选大于约 95%。最优选结晶度大于约 98%。

[0347] 水合物晶型 B 的化合物 2b 具有与图 3 所示的 X-射线粉末衍射图基本相同的 X-射线粉末衍射图,并且基本具有表 2 所示的 10 个主峰($2-\theta$ 角值)。应当理解,对于不同的仪器或不同的样品 X-射线粉末衍射图的 $2-\theta$ 角值可以稍有变化,因此前述值不能解释为是绝对的。

[0348] 众所周知,在不同的测量条件下(例如使用的仪器或设备)可以得到具有 1 个或多个测量误差的 X-射线粉末衍射图。具体而言,通常已知,在不同的测量条件下 X-射线粉末衍射图的强度可能发生波动。因此,应当理解,本发明的水合物晶型 B 的化合物 2b 不限于具有与图 3 所示的 X-射线粉末衍射图完全相同的 X-射线粉末衍射图的晶体,而任何具有与图 3 所示的 X-射线粉末衍射图基本相同的 X-射线粉末衍射图的晶体都在本发明的范围内。X-射线粉末衍射领域的技术人员能够判断 X-射线粉末衍射图的基本一致。

[0349] 晶型 A(无水)的化合物 2f

[0350] 化合物 2f(无水晶型 A)的特征在于具有使用 $\text{CuK}\alpha$ 射线测得的以下 2θ 值的至少一个: 19.9° 和 4.9° 。化合物 2f(晶型 A)的特征在于具有基本上如图 5 所示的 X-射线粉末衍射图。表 3 中列出了 10 个主峰:

[0351] 表 3

[0352] 晶型 A 的化合物 2f 的 10 个 X- 射线粉末衍射主峰

[0353]

2- θ 角 (2 θ)	强度%	相对强度
19.9	100.0	vs
4.9	64.5	vs
17.4	41.8	vs
15.5	20.4	s
9.9	17.5	s
14.9	15.3	s
13.2	14.2	s
17.8	13.8	s
24.4	12.7	s
24.9	10.5	s

[0354] vs = 极强

[0355] s = 强

[0356] m = 中

[0357] w = 弱

[0358] 因此,根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2f,晶型 A,其 X- 射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 19.9^\circ$ 的至少一个特征峰。

[0359] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2f,晶型 A,其 X- 射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 4.9^\circ$ 的至少一个特征峰。

[0360] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2f,晶型 A,其 X- 射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 19.9^\circ$ 和 4.9° 的至少两个特征峰。

[0361] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2f,晶型 A,其 X- 射线粉末衍射图具有在约 $2-\theta = 4.9^\circ$ 、 9.9° 、 13.2° 、 14.9° 、 15.5° 、 17.4° 、 17.8° 、 19.9° 、 24.4° 和 24.9° 的特征峰。

[0362] 根据本发明的另一方面,提供一种晶型的化合物 2f,晶型 A,其 X- 射线粉末衍射图与图 5 所示的 X- 射线粉末衍射图基本相同。

[0363] DSC 分析显示晶型 A 的化合物 2f 是高熔点固体,当以 $10^\circ\text{C} / \text{分钟}$ 的速度加热时其在 116°C 开始熔融 (图 6)。

[0364] 当提及本发明的方面涉及化合物 2f 的晶型时, 结晶度合适地大于约 60%, 更合适地大于约 80%, 优选大于约 90%, 更优选大于约 95%。最优选结晶度大于约 98%。

[0365] 晶型 A 的化合物 2f 具有与图 5 所示的 X- 射线粉末衍射图基本相同的 X- 射线粉末衍射图, 并且基本具有表 3 所示的 10 个主峰 ($2-\theta$ 角值)。应当理解, 对于不同的仪器或不同的样品 X- 射线粉末衍射图的 $2-\theta$ 角值可以稍有变化, 因此前述值不能解释为是绝对的。

[0366] 众所周知, 在不同的测量条件下 (例如使用的仪器或设备) 可以得到具有 1 个或多个测量误差的 X- 射线粉末衍射图。具体而言, 通常已知, 在不同的测量条件下 X- 射线粉末衍射图的强度可能发生波动。因此, 应当理解, 本发明的晶型 A 的化合物 2f 不限于具有与图 5 所示的 X- 射线粉末衍射图完全相同的 X- 射线粉末衍射图的晶体, 而任何具有与图 5 所示的 X- 射线粉末衍射图基本相同的 X- 射线粉末衍射图的晶体都在本发明的范围内。X- 射线粉末衍射领域的技术人员能够判断 X- 射线粉末衍射图的基本一致。

[0367] X- 射线粉末衍射领域的技术人员应认识到峰的相对强度可能受到, 例如, 30 微米以上的颗粒及非单一长径比的影响, 这可能影响样品的分析。本领域技术人员还应认识到反射位置可能受到样品在衍射仪中的确切高度和衍射仪零点校正的影响。样品的表面平整性也可能有微小的影响。因此, 所给出的衍射图数据不能作为绝对数值使用。(Jenkins, R 和 Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996 ;Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London ;Klug, H. P. 和 Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures)。

[0368] 通常, X- 射线粉末衍射图中的衍射角的测量误差是 $\pm 0.1^\circ$, 在考虑图 1、3 和 5 中的 X- 射线粉末衍射图, 以及理解表 1、2 和 3 时, 应当考虑这种程度的测量误差。此外, 应当理解强度可能随实验条件和样品制备 (优选的取向) 而发生波动。

[0369] 所用的技术细节

[0370] X- 射线衍射

[0371] 表 4

[0372]

% 相对强度*	定义
25 - 100	vs (极强)
10 - 25	s (强)
3 - 10	M (中)
1 - 3	W (弱)

[0373] * 相对强度得自使用固定狭缝测得的衍射图

[0374] 分析仪器 :PANalytical Cubix PRO

[0375] 通过将晶体盐的样品置于单晶硅晶片支座 (零背景支架) 之上并将样品摊成薄层来测定 X- 射线衍射谱。旋转样品以改善计数统计, 并用 X- 射线照射样品, 所述 X- 射线由长 - 细铜聚焦管在 45kV 和 40mA 的条件下产生, 其具有 **1.5418Å** 的波长。经校正的 X- 射线源经过设置在 V20 的自动可变发散狭缝, 并且反射射线直接穿过 2mm 的抗散射狭缝和 0.2mm 的检测狭缝。在 $\theta - \theta$ 模式下 2° 至 40° 的 $2-\theta$ 范围内使样品每 0.02° 的 $2-\theta$ 增量 (计数扫描模式) 曝光 100 秒。X- 射线粉末衍射领域的技术人员应当认识到峰的相对强度可能

受到,例如,30 微米以上的颗粒及非单一长径比的影响,这可能影响样品的分析。本领域技术人员还应认识到反射位置可能受到样品在衍射仪中的确切高度和衍射仪零点校正的影响。样品的平整性也可能有微小的影响。因此,提出的衍射图数据不能作为绝对数值使用。

[0376] 差示扫描量热

[0377] 分析仪器 :TA Instruments Q1000。

[0378] 典型地,将盛装在具有穿孔盖子的铝坩埚中的低于 5mg 的材料在 25°C -300°C /25°C -180°C 的温度范围内以 10°C / 分钟的恒定加热速率进行加热。使

[0379] 用氮气作为吹扫气 - 流量 50ml/ 分钟。

实施例

[0380] 用于实施例 1-3 的通用实验方法

[0381] 制备型 HPLC

[0382] 仪器 :Waters ZMD LC-MS 系统 NO. LD352 在电喷雾离子化模式下操作。

[0383] 流动相 A :0.1% 甲酸水溶液

[0384] 流动相 B :0.1% 甲酸乙腈溶液

[0385] 柱 :Genesis C18 4 μ m 50 $\times$ 4.6mm

[0386] 梯度 :

[0387]

时间 (分钟)	% B
0	5
7	95
9	95
9.5	5
13	5

[0388] 流量 :1.0ml/ 分钟。

[0389] PDA 扫描范围 :210-400nm。

[0390] 过长方法(Long method)

[0391] 仪器 :Waters ZQ LC-MS 系统 NO. LAA 254 在电喷雾离子化模式下操作。

[0392] 流动相 A :0.1% 甲酸水溶液

[0393] 流动相 B :0.1% 甲酸乙腈溶液

[0394] 柱 :Genesis C18 4 μ m 50 $\times$ 4.6mm

[0395] 梯度 :

[0396]

时间 (分钟)	% B
-----------	-----

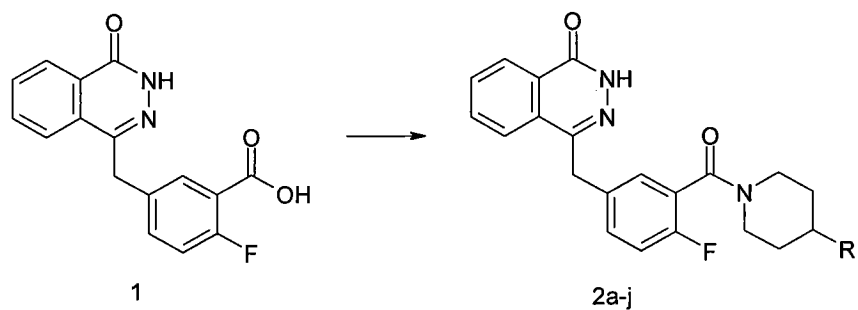
0	5
20	95
23	95
24	5
25	5

[0397] 流量 :2.0ml/ 分钟。

[0398] PDA 扫描范围 :210-400nm。

[0399] 实施例 1

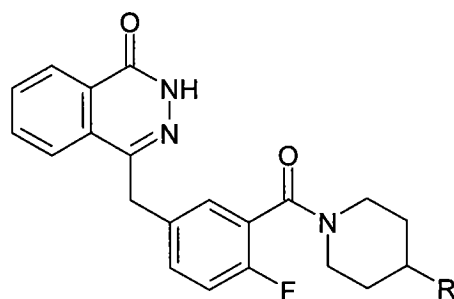
[0400]



[0401] (a) 库合成 (2a-j)

[0402] 向 2-氟-5-(4-氧-3,4-二氢-酞嗪-1-基甲基)-苯甲酸 (1) (29mg, 0.1mmol) 的 DMA (0.5ml) 溶液中加入 DIPEA (0.02 μL, 0.11mmol)、HBTU (42mg, 0.10mmol), 然后加入合适的哌啉衍生物 (0.10mmol)。在室温下搅拌反应 16 小时。然后将粗制样品用制备型 HPLC 纯化。

[0403]



[0404]

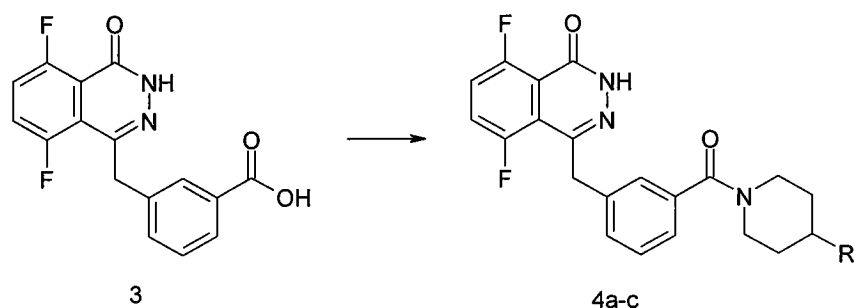
	R	纯度	RT(分钟)	M+H
2a		89%	6.79*	382.3
2b		96%	8.21*	396.3
2c		97%	5.34	476.3
2d		97%	5.34	476.3
2e		99%	5.64	492.3
2f		90%	4.53	410.2
2g		99%	10.21*	436.2
2h		98%	5.37	438.3
2i		100	9.92	459.2
2j		99%	3.58	459.1

[0405]

[0406] * = 过长方法

[0407] 实施例 2

[0408]

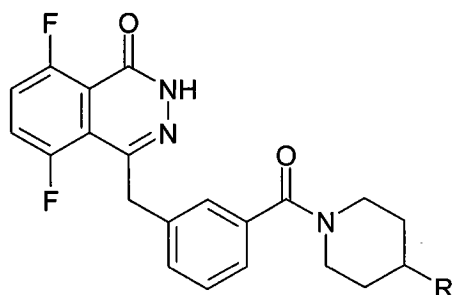


[0409] (a) 库合成 (4a-c)

[0410] 向 3-(5,8-二氟-4-氧-3,4-二氢-酞嗪-1-基甲基)-苯甲酸 (3) (32mg, 0.1mmol) 的 DMA (0.5ml) 溶液中加入 DIPEA (0.02 μL, 0.11mmol)、HBTU (42mg, 0.10mmol), 然后加入合适的哌啉衍生物 (0.10mmol)。在室温下搅拌反应 16 小时。然后将粗制样品用制备型 HPLC

纯化。

[0411]



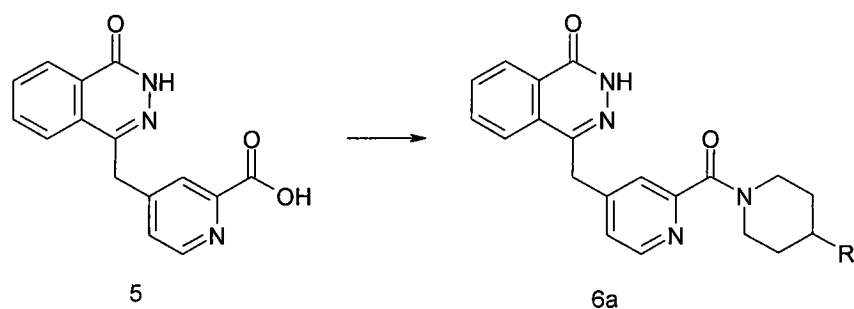
[0412]

	R	纯度	RT (分钟)	M+H
4a		99%	4.88	454.3
4b		100%	4.84	477.2
4c		98%	5.43	456.3

[0413]

[0414] 实施例 3

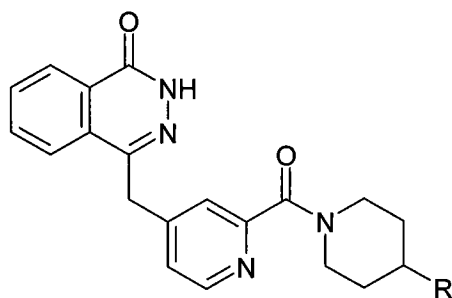
[0415]



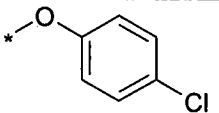
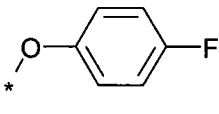
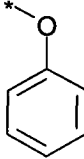
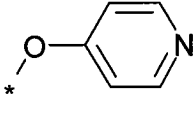
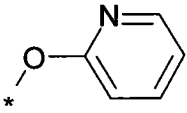
[0416] (a) 库合成 (6a-c)

[0417] 向 4-(4-氧-3,4-二氢-酞嗪-1-基甲基)-吡啶-2-羧酸 (5) (28mg, 0.1mmol) 的 DMA (0.5ml) 溶液中加入 DIPEA (0.02 μL, 0.11mmol)、HBTU (42mg, 0.10mmol), 然后加入合适的哌啶衍生物 (0.10mmol)。在室温下搅拌反应 16 小时。然后将粗制样品用制备型 HPLC 纯化。

[0418]



[0419]

	R	纯度	RT (分钟)	M+H
6a		99%	10.81*	475.2
6b		100%	2.71 ⁺	459.1
6c		100%	1.87 ⁺	379.1
6d		100%	2.67 ⁺	441.1
6e		97%	3.34	442.1
6f		100%	2.42 ⁺	442.1

[0420]

[0421] * 过长方法

[0422] + 下述的分析型 LC-MS 法

[0423] 用于实施例 4-45 的通用实验方法

[0424] 分析型 LC-MS

[0425] LC-MS 数据得自以下系统,所述系统中 HPLC 部分通常包含 Agilent1100, Waters Alliance HT (2790 和 2795) 装置或 HP 1100 泵和带有 CTC 自动进样器的二极管阵列,并且在 Phenomenex Gemini C18 5mm, 50×2mm 柱 (或相似的) 上运行,用酸性洗脱液 (例如,在 4 分钟内使用水 / 乙腈 0-95% 梯度洗脱,所述水 / 乙腈洗脱液含有 5% 的甲酸溶液,所述甲酸溶液为 1% 甲酸在水 : 乙腈 (v/v) 为 50 : 50 的混合物中的溶液 ;或使用等量的用甲醇代替乙腈的溶剂体系),或碱性洗脱液 (例如,在 4 分钟内使用水 / 乙腈 0-95% 梯度洗脱,所述水 / 乙腈洗脱液含有 5% 的 880 氨溶液,所述 880 氨溶液为 0.1% 880 氨在乙腈混合物中的溶液) 洗脱 ;MS 部分通常包含扫描合适质量范围的 Waters ZQ 质谱仪。生成电喷雾 (ESI) 色谱正负基峰强度和 220-300nmUV 全吸收色谱,并给出 m/z 值 ;通常,仅给出表示母核质量的离子,除非另有说明,引用值 (M+H)⁺ 为正离子模式, (M-H)⁻ 为负离子模式。

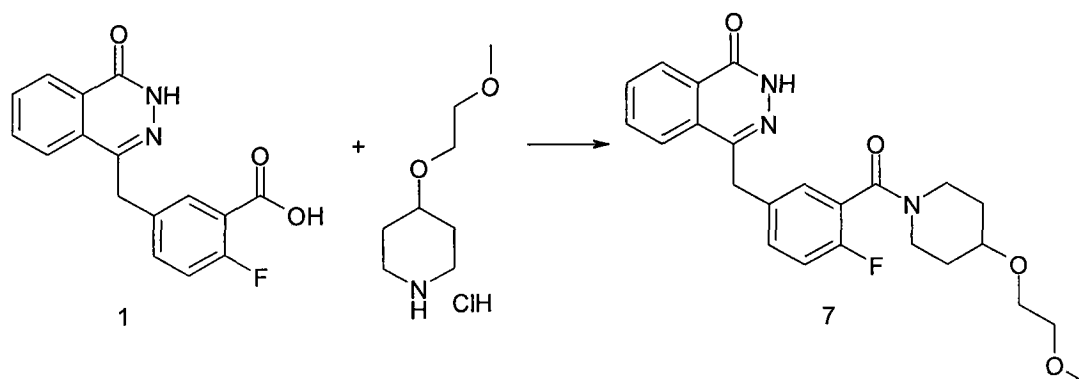
[0426] NMR 谱

[0427] 给出的 NMR 数据是使用,例如,Bruker DPX-400 谱仪在 400MHz 下测定的,并且 NMR 数据为 δ 值形式,对于主要的待测质子,以百万分率 (ppm) 为单位。除非另有说明,所用的

溶剂是 CDCl_3 (用四甲基硅烷 (TMS) 作为内标) 或 $\text{DMSO}-d_6$; 使用以下缩略词: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 宽峰。

[0428] 实施例 4

[0429]

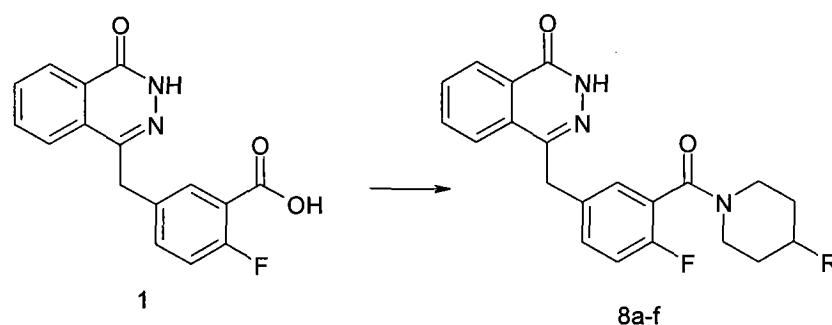


[0430] 4-(4-氟-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (7)

[0431] 用 4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶盐酸盐 (103mg, 0.53mmol) 和三乙胺 (0.210ml, 1.51mmol) 处理 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (150mg, 0.50mmol) 的 N,N -二甲基乙酰胺 (4ml) 溶液。加入 O -苯并三唑-1-基- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐 (253mg, 0.67mmol), 并将得到的溶液在室温下搅拌 4.5 小时。过滤粗制的反应混合物, 然后用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% 的 NH_3) 和 MeCN 混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥并冻干得到胶状物质, 将所述胶状物质置于少量二乙醚和二氯甲烷中并使其蒸发, 然后在 55°C 下真空干燥 2 小时, 得到所需化合物, 为白色固体 (151mg, 产率 68.3%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.28-1.36 (1H, m), 1.40-1.49 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.26-3.32 (2H, m), 3.44 (2H, t), 3.53-3.58 (3H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.81-7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.65$ (M+H 440.6)。

[0432] 实施例 5

[0433]

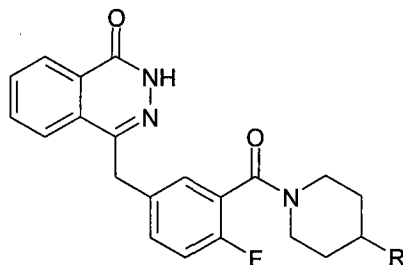


[0434] 多重平行合成 (8a-f)

[0435] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (120mg, 0.40mmol)、三乙胺 (144 μ l, 1.03mmol) 和 O -苯并三唑-1-基- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐 (200mg, 0.53mmol) 的 N,N -二甲基乙酰胺 (3ml) 溶液加入到合适的哌啶 (0.50mmol) 中, 并

将混合物在室温下搅拌过夜。然后用 0.45 μm 的针筒式过滤器过滤反应混合物,并直接用制备型 HPLC (WatersXBridge Prep C18 OBD 柱,5 μ 二氧化硅,直径 19mm,长 100mm) 纯化滤液,用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需产物的级分合并,蒸发至干燥并冻干,得到最终产物,将最终产物溶于几滴二氯甲烷和二乙醚 (1-2ml) 中。将溶剂蒸发,然后在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥残余物 3 小时,得到所需化合物。

[0436]



	R	纯度	RT (分钟)	M+H
8a		99%	2.28	488.6
8b		99%	2.27	488.6
8c		100%	2.09	424.6
8d		100%	2.23	488.6
8e		100%	2.32	472.6
8f		100%	2.17	497.6

[0437]

[0438] 8a : -4-[[4-氟-3-[4-(3-甲氧基苯氧基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.46-1.67 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.33-3.50 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.92-4.01 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.60-4.66 (1H, m), 6.51-6.58 (3H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 12.57 (1H, s)。

[0439] 8b : -4-[[4-氟-3-[4-(4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.44-1.65 (2H, m), 1.76-1.84 (1H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.92-3.99 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.45-4.51 (1H, m), 6.83-6.94 (4H, m), 7.22 (1H, t), 7.35-7.44 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 12.57 (1H, s)。

[0440] 8c : -4-[[4-氟-3-(4-丙氧基哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮;

^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 0.87(3H, t), 1.27-1.36(1H, m), 1.39-1.55(3H, m), 1.66-1.74(1H, m), 1.82-1.89(1H, m), 2.99-3.07(1H, m), 3.24-3.29(2H, m), 3.36(2H, td), 3.48-3.54(1H, m), 3.89-3.98(1H, m), 4.33(2H, s), 7.21(1H, t), 7.33-7.35(1H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.81-7.91(2H, m), 7.97(1H, d), 8.27(1H, dd), 12.56(1H, s)。

[0441] 8d: -4-[[4-氟-3-[4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮; ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.49-1.68(2H, m), 1.76-1.84(1H, m), 1.91-1.99(1H, m), 3.10-3.17(1H, m), 3.35-3.50(2H, m), 3.76(3H, s), 3.93-4.00(1H, m), 4.34(2H, s), 4.47-4.53(1H, m), 6.85-7.05(4H, m), 7.22(1H, t), 7.36-7.43(2H, m), 7.80-7.90(2H, m), 7.98(1H, d), 8.26(1H, dd), 12.57(1H, s)。

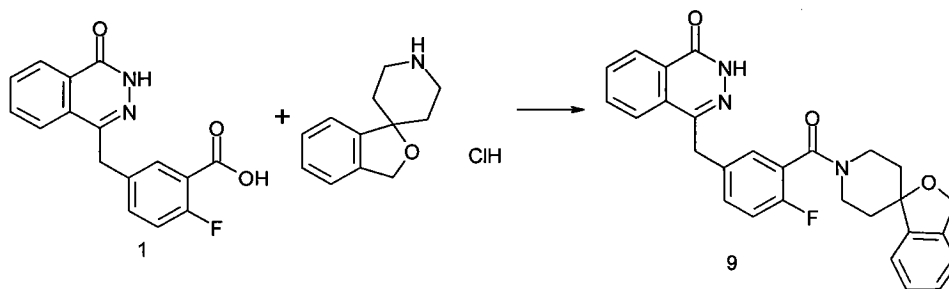
[0442] 8e: -4-[[4-氟-3-(4-苯基甲氧基哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮; ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.37-1.59(2H, m), 1.72-1.79(1H, m), 1.88-1.94(1H, m), 3.01-3.08(1H, m), 3.27-3.38(2H, m), 3.63-3.68(1H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.33(2H, s), 4.52(2H, s), 7.21(1H, t), 7.26-7.31(1H, m), 7.33-7.38(5H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.81-7.91(2H, m), 7.97(1H, d), 8.27(1H, dd), 12.56(1H, s)。

[0443] 8f: -2-[4-[1-[2-氟-5-[(4-氧-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]哌啶-4-基]氧基苯基]乙腈; ^1H NMR(399.902MHz, DMSO) δ 1.47-1.68(2H, m), 1.81-1.88(1H, m), 1.96-2.04(1H, m), 3.13-3.21(1H, m), 3.32-3.40(1H, m), 3.43-3.51(1H, m), 3.92-4.03(3H, m), 4.34(2H, s), 4.62-4.68(1H, m), 7.00-7.03(2H, m), 7.21-7.28(3H, m), 7.37-7.44(2H, m), 7.80-7.90(2H, m), 7.98(1H, d), 8.27(1H, dd), 12.58(1H, s)。

[0444] [起始哌啶: -CAS 1000516-48-2]

[0445] 实施例 6

[0446]



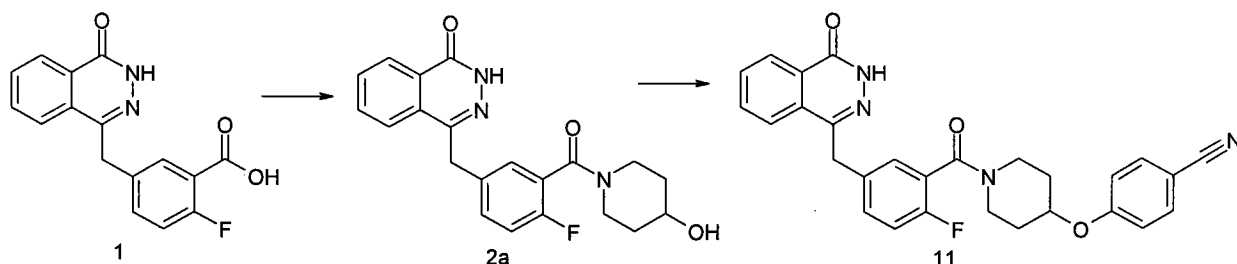
[0447] 4-(4-氟-3-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮(9)

[0448] 用三乙胺(0.168mg, 1.21mmol)和O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(256mg, 0.68mmol)处理2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸(1)(144mg, 0.48mmol)和3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]盐酸盐(109mg, 0.48mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(2ml)溶液。将得到的混合物在室温下搅拌5小时,然后过滤,并用制备型HPLC(Waters XBridge PrepC18 OBD柱, 5 μ 二氧化硅, 直径19mm, 长100mm)纯化,用极性逐渐降低的水(含有0.1% NH_3)和MeCN的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥并冻干得到所需化合物,为白色固体(118mg, 产率52.1%); ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.53-1.62(2H, m), 1.73-1.83(3H, m), 1.91-1.99(1H, m), 3.10-3.18(1H, m), 4.40(2H, s), 4.54-4.60(1H, m), 5.03-5.11(2H, m), 7.26-7.37(5H, m), 7.45-7.50(2H, m),

7.83-7.93(2H, m), 8.02(1H, d), 8.30(1H, d), 12.13-12.59(1H, br s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.14 (M+H 470.9)。

[0449] 实施例 7

[0450]



[0451] (a) 4-(4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (2a)

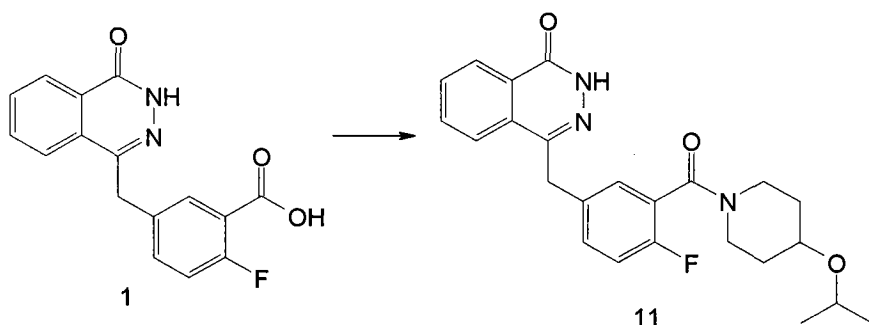
[0452] 用 4-羟基哌啶 (396mg, 3.92mmol) 和三乙胺 (1ml, 7.17mmol) 处理 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (1g, 3.35mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (30ml) 溶液。加入 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.77g, 4.67mmol), 将得到的溶液在室温下搅拌 17 小时。然后将反应混合物倒入水 (300ml) 中并用二氯甲烷 (2×200ml) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水清洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发得到粗制产物, 用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 洗脱梯度为 0-20% MeOH 的二氯甲烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为浅黄色胶状物质 (1.24g, 产率 97%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.42-1.54(1H, m), 1.55-1.67(2H, m), 1.76-1.84(1H, m), 1.92-2.01(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.38-3.55(2H, m), 3.94-3.99(1H, m), 4.14-4.22(1H, m), 4.27(2H, s), 7.02(1H, t), 7.26-7.32(2H, m), 7.70-7.79(3H, m), 8.44-8.48(1H, m), 10.07(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.44 (M+H 382.1)。

[0453] (b) 4-[1-[2-氟-5-[(4-氧-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]哌啶-4-基]氧基苯基腈 (10)

[0454] 用聚合物负载型三苯基膦 (ex-Biotage, 742mg, 1.37mmol) 和偶氮二羧酸二叔丁酯 (300mg, 1.30mmol) 处理 4-羟基苯基腈 (48mg, 0.40mmol) 和 4-(4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (2a) (150mg, 0.39mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液。将反应混合物在室温下震荡 4-5 小时。然后将混合物过滤除去树脂, 并用甲醇冲洗滤饼。将滤液蒸发, 得到蜡状黄色固体, 用重复的制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 先用极性逐渐降低的水 (含有 0.1% TFA) 和 MeCN 作为洗脱液, 然后用极性逐渐降低的水 (含有 1% 氨) 和 MeCN 作为洗脱液 (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm)。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥并冻干, 得到所需产物 (17mg, 产率 8%); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.49-1.69(2H, m), 1.83-1.91(1H, m), 1.99-2.06(1H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.32-3.51(2H, m), 3.94-4.04(1H, m), 4.33(2H, s), 4.78-4.84(1H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.23(1H, t), 7.36-7.44(2H, m), 7.75-7.78(2H, m), 7.80-7.90(2H, m), 7.97(1H, d), 8.26(1H, d), 12.56(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.20 (M+H 483.6)。

[0455] 实施例 8

[0456]

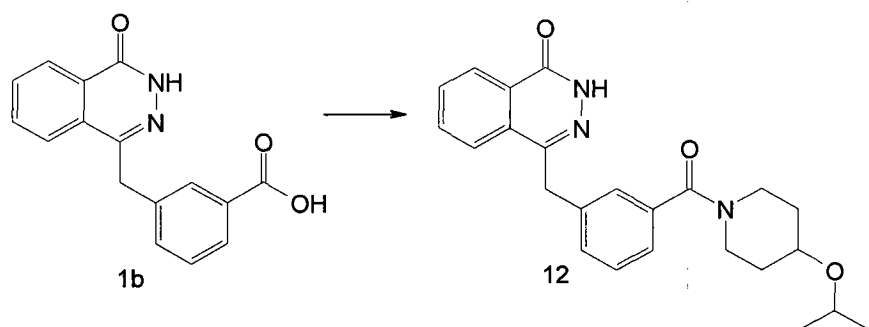


[0457] 4-((4-氟-3-((4-异丙氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮(11)

[0458] 在 25℃ 下, 将 4-异丙氧基哌啶盐酸盐 (120mg, 0.67mmol) 和三乙胺 (0.206ml, 1.48mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液一次性加入到搅拌着的 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (200mg, 0.67mmol)、三乙胺 (0.206ml, 1.48mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (381mg, 1.01mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 4 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 30mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (172mg, 产率 60.6%) ; ^1H NMR (399.902MHz, DMSO) δ 1.06-1.11 (6H, m), 1.21-1.46 (2H, m), 1.61-1.87 (2H, m), 3.04 (1H, t), 3.62 (2H, td), 3.70 (1H, quintet), 3.92-4.01 (1H, m), 4.07 (1H, q), 4.33 (2H, s), 7.19-7.25 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.81-7.92 (2H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.26-8.29 (1H, m), 12.58 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.98 (M+H 424.6)。

[0459] 实施例 9

[0460]

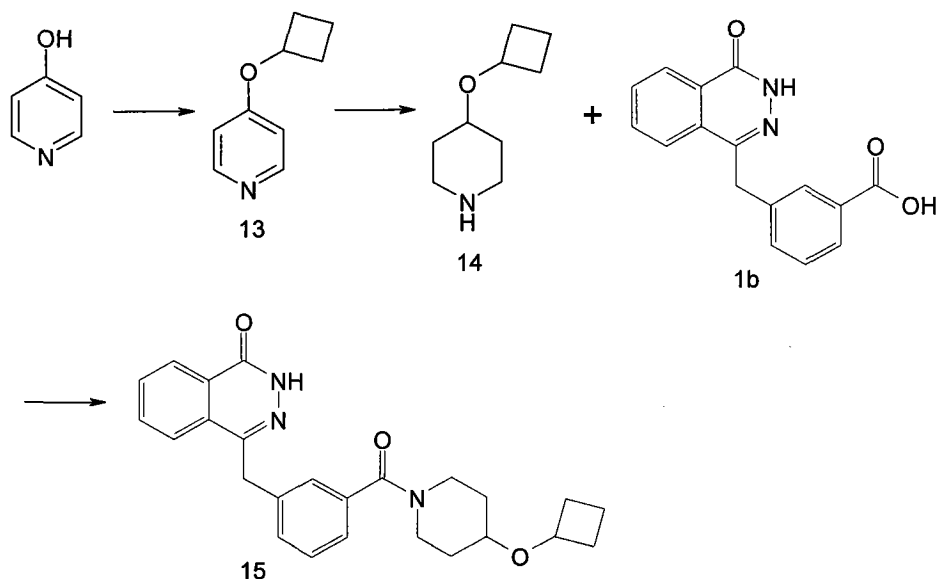


[0461] 在 25℃ 下, 将 4-异丙氧基哌啶盐酸盐 (128mg, 0.71mmol) 和三乙胺 (0.219ml, 1.57mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液一次性加入到搅拌着的 3-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1b) (200mg, 0.71mmol)、三乙胺 (0.219ml, 1.57mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (406mg, 1.07mmol) 的 DMF (2ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 4 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 30mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (172mg, 产率 59.4%) ; ^1H NMR (399.902MHz, DMSO) δ 1.06-1.10 (6H, m), 1.21-1.46 (2H, m), 1.57-1.90 (2H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.55-3.64 (2H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.88-4.02 (1H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 7.21 (1H, dt), 7.31-7.42 (3H, m), 7.85 (2H, m), 7.96 (1H, m), 8.27 (1H,

m), 12.59 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.89 (M+H 406.6)。

[0462] 实施例 10

[0463]



[0464] (a) 4-环丁氧基吡啶 (13)

[0465] 将吡啶-4-醇 (6.0g, 63.09mmol)、环丁醇 (5.00g, 69.40mmol) 和三苯基膦 (18.20g, 69.40mmol) 加入到 THF (250ml) 中, 并搅拌 10 分钟。向该溶液中缓慢加入偶氮二羧酸二异丙酯 (13.49ml, 69.40mmol)。在加入完毕时立即将反应在 50℃ 下搅拌 1 小时。将溶剂蒸发并将粗制的残余物溶于二乙醚。向该溶液中加入少量三苯基膦氧化物, 并将反应搅拌 30 分钟, 得到固体, 将该固体过滤掉。将溶剂蒸发, 并用 2.0M HCl 酸化浅黄色的胶状物质, 用二乙醚 (1×75ml) 萃取, 然后用固体氢氧化钾碱化水溶液。然后用二乙醚 (3×75ml) 萃取该溶液, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发得到黄色胶状物质。通过在 0.60mBar 下蒸馏将其纯化, 收集在 80℃ 蒸馏的馏分, 得到所需化合物, 为无色的油状物 (4.70g, 产率 49.9); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.78–1.66 (1H, m), 1.95–1.86 (1H, m), 2.24–2.14 (2H, m), 2.51–2.43 (2H, m), 4.69 (1H, quintet), 6.70 (2H, d), 8.40 (2H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.76 (M+H 150)。

[0466] (b) 4-环丁氧基哌啶 (14)

[0467] 在 5bar 的氢气氛围中、25℃ 下将 4-环丁氧基吡啶 (13) (3.8g, 25.47mmol) 和 5% 铈氧化铝 (0.38g, 0.05mmol) 的 EtOH (50ml) 溶液搅拌 16 小时。GCMS 分析显示未发生反应, 因此将混合物加热至 60℃, 5 小时, 但是分析仍然仅显示微量产物形成。加入氧化铂 (0.2g) 催化剂, 并在 60℃、5bar 下搅拌过夜, 但是仍然没有更多的产物形成。将反应混合物移至高压反应釜中, 并在 80℃、50bar 下加热过夜, 未观察到更多的产物形成, 因此将温度升高至 100℃, 压力升高至 80bar, 放置过夜, 分析仍然显示没有更多的产物形成。因此加入 5% 铈碳 (0.2g) 并在 120℃、100bar 下加热过夜。分析显示没有残留的原料。将反应冷却并过滤, 将溶剂蒸发, 得到黄色油状物。通过在 0.55mBar 下蒸馏来纯化粗制产物, 收集在 55℃ 蒸馏的馏分, 得到产物为无色油状物, 该产物用于下一步骤, 而无需进一步纯化。

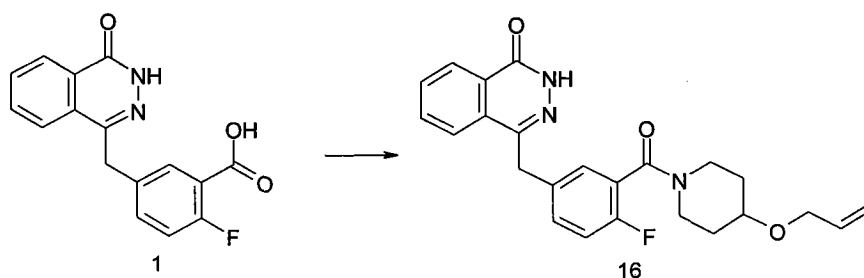
[0468] (c) 4-(3-(4-环丁氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基) 酞嗪-1(2H)-酮 (15)

[0469] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1b) (0.20g, 0.67mmol)

和 O- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基脲六氟磷酸盐 (0.381g, 1.01mmol) 加入到 N, N- 二甲基甲酰胺 (30ml) 中, 并向该溶液中加入 N- 乙基 -N- 异丙基丙 -2- 胺 (0.179ml, 1.01mmol), 然后加入 4- 环丁氧基哌啶 (14) (0.104g, 0.67mmol)。将反应搅拌 2 小时, 然后用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 21mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为白色固体 (0.017g, 5.82%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.56-1.44 (2H, m), 1.72-1.64 (2H, m), 2.00-1.84 (4H, m), 2.23-2.14 (2H, m), 3.14-3.04 (1H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 4.00 (1H, 五重峰), 4.10-4.03 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.31-7.24 (2H, m), 7.77-7.70 (3H, m), 8.47-8.44 (1H, m), 9.90 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.15 (M+H 436)。

[0470] 实施例 11

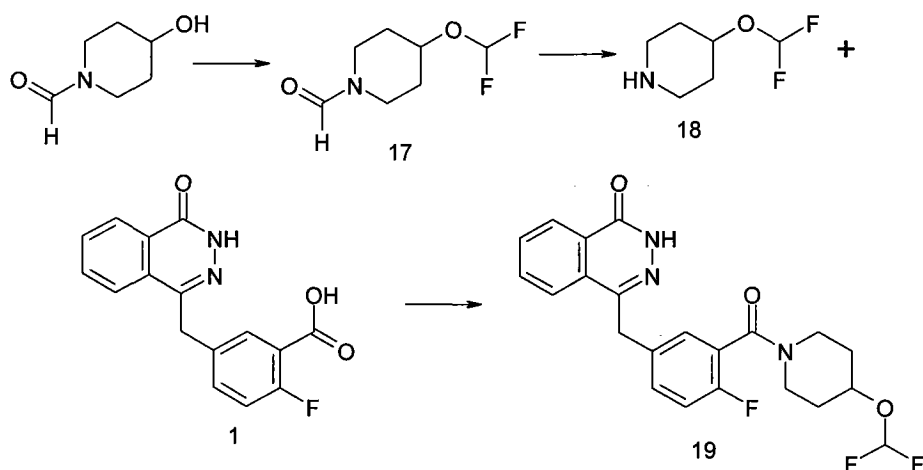
[0471]



[0472] 将 2- 氟 -5-((4- 氧 -3,4- 二氢 - 酞 嗪 -1- 基) 甲 基)- 苯 甲 酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、4-(烯 丙 氧 基) 哌 啶 (0.095g, 0.67mmol) 和 O- 苯 并 三 唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四 甲 基 脲 六 氟 磷 酸 盐 (0.381g, 1.01mmol) 加 入 到 N, N- 二 甲 基 甲 酰 胺 (30ml) 中。向该溶液中加入 N- 乙基 -N- 异丙基丙 -2- 胺 (0.179ml, 1.01mmol), 并将反应搅拌 2 小时, 然后用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 21mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (0.225g, 80%) ; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.37-1.31 (1H, m), 1.51-1.42 (1H, m), 1.74-1.70 (1H, m), 1.90-1.86 (1H, m), 3.07-3.00 (1H, m), 3.35-3.26 (2H, m), 3.60-3.54 (1H, m), 3.94-3.90 (1H, m), 3.98 (2H, d), 4.33 (2H, s), 5.13 (1H, dq), 5.26 (1H, dq), 5.94-5.85 (1H, m), 7.21 (1H, t), 7.35-7.33 (1H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.83 (1H, t), 7.89 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, d), 12.58 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.93 (M+H 422)。

[0473] 实施例 12

[0474]



[0475] (a) 4-(二氟甲氧基)哌啶-1-甲醛 (17)

[0476] 将 4-羟基哌啶-1-甲醛 (10.8g, 83.62mmol) 溶于四氢呋喃 (150ml)。向该溶液中加入氢化钠 (5.22g, 108.70mmol), 并将反应搅拌 30 分钟。加入 15-冠-5 (9.21g, 41.81mmol) 并将反应进一步搅拌 30 分钟, 然后缓慢加入氯二氟甲烷 (8.68g, 100.34mmol), 加入后将反应搅拌 30 分钟。结束反应混合物用饱和盐水 (75ml) 结束反应, 用二乙醚 (3×100ml) 萃取, 用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到黄色液体。通过在 0.8mBar 下蒸馏来纯化粗制产物, 收集在 80℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色液体 (2.70g, 18.02%); ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.93-1.70 (4H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.74-3.67 (1H, m), 4.50 (1H, septet), 6.28 (1H, t), 8.03 (1H, s)。

[0477] (b) 4-(二氟甲氧基)哌啶 (18)

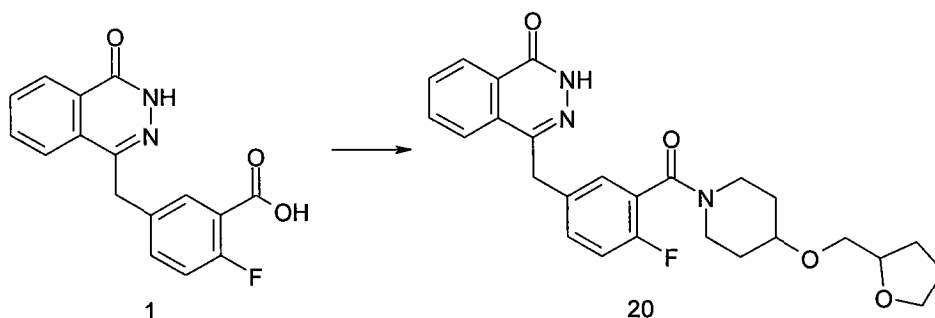
[0478] 将 4-(二氟甲氧基)哌啶-1-甲醛 (17) (2.7g, 15.07mmol) 和氢氧化钾 (2.96g, 52.74mmol) 溶于水 (40ml), 并剧烈搅拌 3 小时。用二甲醚 (3×75ml) 萃取, 用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到橙色液体。通过在 0.70mBar 下蒸馏来纯化粗制产物, 收集在 25℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色油状物 (1.100g, 48.3%); ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.50 (1H, s), 1.66-1.57 (2H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 3.09 (2H, dt), 4.25-4.19 (1H, m), 6.24 (1H, t)。

[0479] (c) 4-(3-(4-(二氟甲氧基)哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (19)

[0480] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、4-(二氟甲氧基)哌啶 (18) (0.101g, 0.67mmol) 和 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (0.381g, 1.01mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中。向该溶液加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.179ml, 1.01mmol), 并将反应搅拌 2 小时, 然后用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 21mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为白色固体 (0.266g, 92%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.53-1.45 (1H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.83-1.74 (1H, m), 1.98-1.92 (1H, m), 3.15-3.09 (1H, m), 3.40-3.26 (2H, m), 4.01-3.91 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.41-4.35 (1H, m), 6.75 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.38-7.36 (1H, m), 7.44-7.40 (1H, m), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, d), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.98 (M+H 432)。

[0481] 实施例 13

[0482]

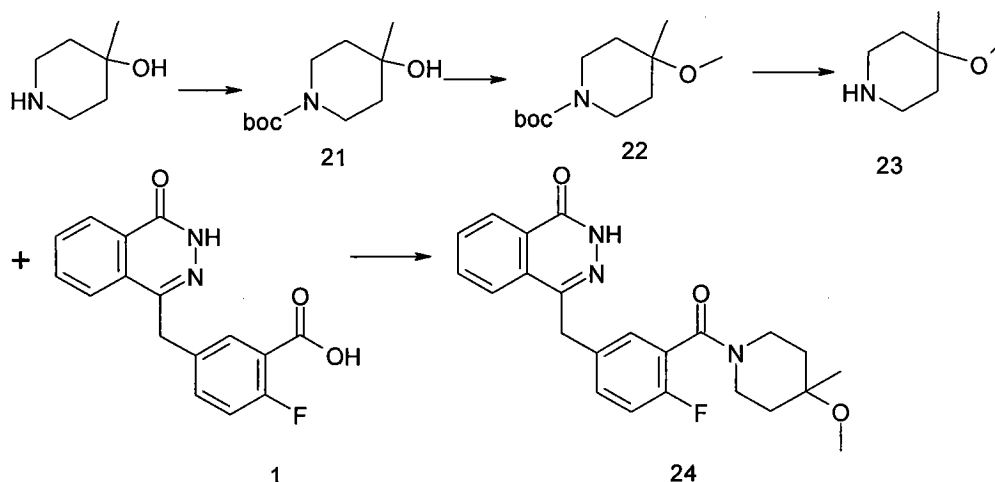


[0483] 4-[[4-氟-3-[4-(四氢呋喃-2-基甲氧基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 (20)

[0484] 在 25℃、空气气氛下,将 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (509mg, 1.34mmol) 一次性加入到 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (200mg, 0.67mmol) 和三乙胺 (0.206ml, 1.48mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2.5ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 10 分钟。然后逐滴加入 4-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)哌啶盐酸盐 (164mg, 0.74mmol) 和三乙胺 (0.206ml, 1.48mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 溶液,将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 10 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 30mm, 长 100mm) 纯化粗制混合物,用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥,得到所需化合物,为固体 (238mg, 76%) ; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.01 (2H, dt), 1.31-1.37 (1H, m), 1.43-1.50 (1H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.74-1.93 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.17-3.18 (1H, m), 3.39 (2H, d), 3.53-3.59 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.90 (2H, ddd), 4.33 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.83 (1H, td), 7.89 (1H, td), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s) m/z (LC-MS, ESI+), $\text{RT} = 1.71$ (M+H466.5)。

[0485] 实施例 14

[0486]



[0487] (a) 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (21)

[0488] 在 25℃、空气气氛下,将氢化钠 (在矿物油中的 60% 分散体) (158mg, 3.96mmol) 在 1 分钟的时间里分批加入到 4-甲基哌啶-4-醇盐酸盐 (500mg, 3.30mmol) 和三乙胺 (0.506ml, 3.63mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (8ml) 溶液中。将得到的悬浮液在 25℃ 搅拌 20

分钟。然后一次性加入二碳酸二叔丁酯 (1.668ml, 7.25mmol) 的 DMF (2ml) 溶液, 并将得到的悬浮液在 25℃ 搅拌 18 小时。用水 (125ml) 和饱和盐水 (25ml) 稀释反应混合物, 然后依次用二氯甲烷 (3×50ml) 清洗。通过 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到粗制所需产物, 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 1.51–1.56 (7H, m), 3.21–3.28 (2H, m), 3.65–3.73 (2H, m)

[0489] (b) 4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (22)

[0490] 在室温、空气气氛下, 将氢化钠 (在矿物油中的 60% 分散体) (198mg, 4.95mmol) 在 30 秒的时间里分批加入到 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (21) (710mg, 3.30mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (12ml) 溶液中。将得到的悬浮液在 25℃ 搅拌 20 分钟。然后加入碘甲烷 (0.411ml, 6.60mmol), 并将得到的悬浮液在 25℃ 搅拌 18 小时。用水 (150ml) 和饱和盐水 (25ml) 稀释反应混合物, 然后依次用二氯甲烷 (3×100ml) 清洗。有机层通过 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制所需产物, 其直接在下一步骤中使用。

[0491] (c) 4-甲氧基-4-甲基哌啶 (23)

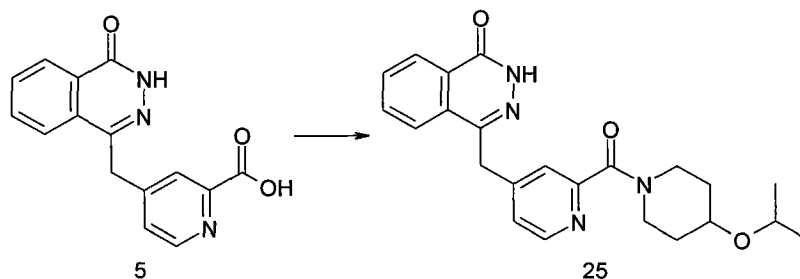
[0492] 在 25℃、空气气氛下, 将三氟乙酸 (2.54ml, 32.97mmol) 逐滴加入到 4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (22) (756mg, 3.30mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 15 小时。粗产物用离子交换色谱纯化, 使用 SCX 柱。使用 7M NH_3/MeOH 从柱中洗脱所需产物, 并将纯级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为油状物 (235mg, 55.2%); ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.15 (3H, s), 1.41–1.49 (2H, m), 1.68–1.74 (2H, m), 2.76 (2H, dt), 2.93 (2H, dt), 3.19 (3H, s), 3.49 (1H, s)。

[0493] (d) 4-[[4-氟-3-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 (24)

[0494] 在室温、空气气氛下, 将 0-(1H-苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (0.597g, 1.57mmol) 一次性加入到 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (0.188g, 0.63mmol) 和三乙胺 (0.193ml, 1.39mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 15 分钟。逐滴加入 4-甲氧基-4-甲基哌啶 (23) (89.5mg, 0.69mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (1ml) 溶液, 然后将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 4 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 21mm, 长 100mm) 纯化粗制混合物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为固体 (0.110g, 42.7%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.11 (3H, s), 1.25–1.34 (1H, m), 1.42 (1H, td), 1.56 (1H, d), 1.75 (1H, dd), 3.10–3.18 (4H, m), 4.09 (3H, q), 4.32 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 7.39–7.43 (1H, m), 7.83 (1H, td), 7.88 (1H, td), 7.96 (1H, dd), 8.27 (1H, dd), 12.57 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.79 (M+H409)。

[0495] 实施例 15

[0496]

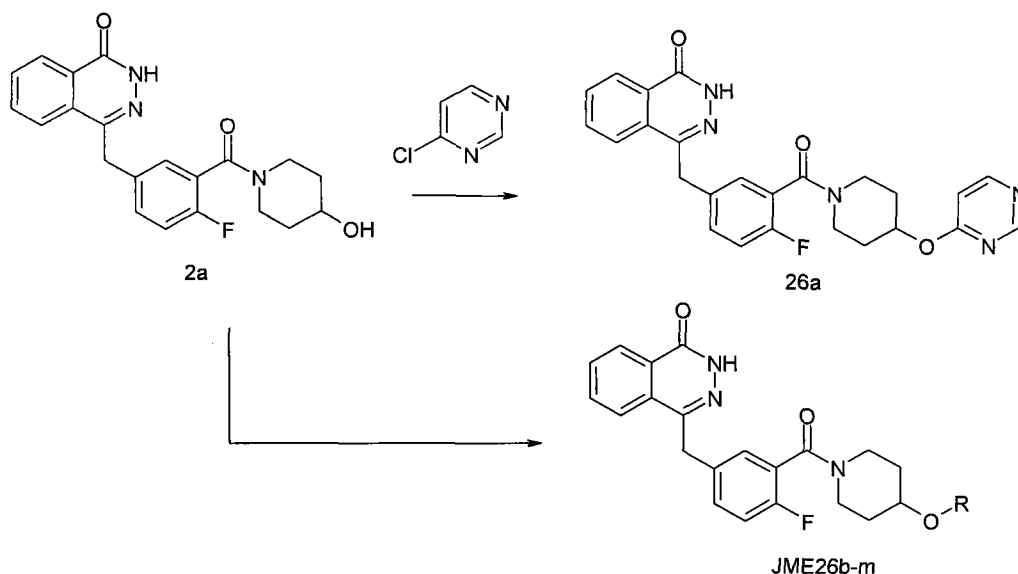


[0497] 4-[[2-(4-丙-2-基氧基哌啶-1-羰基)吡啶-4-基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 (25)

[0498] 在 25℃ 下, 将 4-异丙氧基哌啶盐酸盐 (192mg, 1.07mmol) 和三乙胺 (0.327ml, 2.35mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液一次性加入到搅拌着的 4-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-吡啶甲酸 (5) (300mg, 1.07mmol)、三乙胺 (0.327ml, 2.35mmol) 和 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (607mg, 1.60mmol) 的 DMF (3ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 4 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 30mm, 长 100mm) 纯化粗制混合物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥并冻干, 得到所需化合物, 为固体 (257mg, 59.3%) ; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.08 (6H, dd), 1.28-1.46 (2H, m), 1.65-1.74 (1H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 3.12 (1H, ddd), 3.23-3.31 (1H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.69 (1H, 五重峰), 3.91-4.00 (1H, m), 4.40 (2H, s), 7.39 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.83-7.97 (3H, m), 8.28 (1H, dd), 8.46-8.49 (1H, m), 12.60 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.54 (M+H 407)。

[0499] 实施例 16

[0500]



[0501] (a) 4-(4-氟-3-(4-(嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (26a)

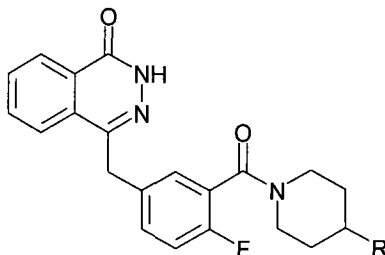
[0502] 在 20℃, 将叔丁醇钠 (125mg, 1.30mmol) 一次性加入到 4-(4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (2a) (150mg, 0.39mmol) 的四氢呋喃 (2ml) 溶液中。将得到的悬浮液在 20℃ 下搅拌 10 分钟。一次性加入 4-氯嘧啶盐酸盐 (49.5mg, 0.43mmol),

并将混合物在 50℃下搅拌 2 小时。一次性加入叔丁醇钠 (41mg, 0.43mmol), 然后加入 4-氯嘧啶盐酸盐 (65mg, 0.43mmol), 将混合物在 50℃下加热 2 小时, 然后在室温下搅拌过夜。粗制产物用离子交换色谱纯化, 使用 SCX 柱。使用 2M NH_3/MeOH 从柱中洗脱所需产物, 并将纯级分蒸发至干燥, 得到粗制产物。用制备型 HPLC (Sunfire 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 0.1% TFA) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为固体 (91mg, 50.4%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.53-1.61 (1H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.32-3.48 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.33-5.39 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.21-7.25 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.79 (1H, s), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.69 (M+H 460.6)。

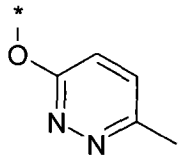
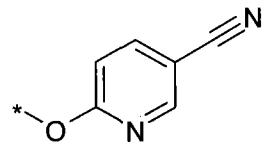
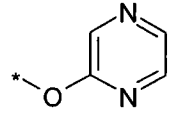
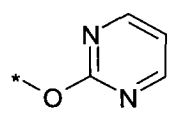
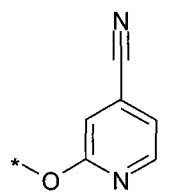
[0503] (b) 多重平行合成 (26b-m)

[0504] 根据上述步骤, 使 4-(4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (2a) (150mg, 0.39mmol) 与合适的氯杂环化合物反应, 得到所需化合物

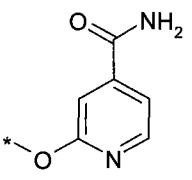
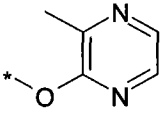
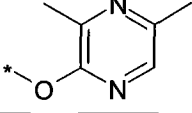
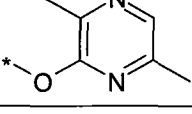
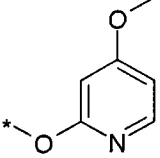
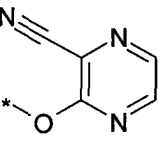
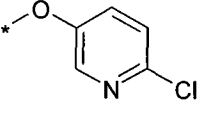
[0505]



[0506]

	R	纯度	RT (分钟)	M+H
26b		96.9%	1.76	474.5
26c		97.5%	2.10	484.5
26d		90.8%	1.82	460.6
26e		97.3%	1.71	460.6
26f		100%	2.16	484.0

[0507]

26g		97.2%	1.65	501.9
26h		100%	1.92	474.0
26i		100%	2.02	488.0
26j		100%	2.10	488.0
26k		100%	2.11	489.0
26l		100%	2.01	485.6
26m		100%	2.09	493.2

[0508] 26b : ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.55-1.64 (1H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.18-3.26 (1H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.36-5.42 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.80-7.83 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 7.98 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.56 (1H, s)

[0509] 26c : ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.51-1.62 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.31-5.37 (1H, m), 7.00 (1H, d), 7.20-7.25 (1H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.69 (1H, s), 12.56 (1H, s)

[0510] 26d : ^1H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.79-2.16 (4H, m), 3.29-3.37 (1H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.74-3.87 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.32-5.39 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.79-7.87 (3H, m), 8.14 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.48 (1H, d), 11.30 (1H, s)

[0511] 26e : ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.55-1.74 (2H, m), 1.89-1.94 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s),

5.19-5.25(1H, m), 7.12-7.15(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.39-7.43(2H, m), 7.80-7.83(1H, m), 7.86-7.90(1H, m), 7.98(1H, d), 8.26(1H, d), 8.61(2H, d), 12.57(1H, s)

[0512] 26f : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.51-1.59(1H, m), 1.64-1.73(1H, m), 1.86-1.93(1H, m), 2.02-2.08(1H, m), 3.17-3.22(1H, m), 3.34-3.47(2H, m), 3.98-4.07(1H, m), 4.34(2H, s), 5.26-5.32(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.36-7.44(4H, m), 7.80-7.84(1H, m), 7.86-7.90(1H, m), 7.97(1H, d), 8.25(1H, d), 8.40(1H, d), 12.57(1H, s)

[0513] 26g : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.51-1.60(1H, m), 1.64-1.72(1H, m), 1.87-1.93(1H, m), 2.02-2.09(1H, m), 3.19-3.24(1H, m), 3.34-3.49(2H, m), 3.99-4.07(1H, m), 4.34(2H, s), 5.26-5.31(1H, m), 7.19(1H, s), 7.21-7.25(1H, m), 7.34-7.44(3H, m), 7.64(1H, s), 7.80-7.83(1H, m), 7.87-7.90(1H, m), 7.98(1H, d), 8.13(1H, s), 8.25-8.27(2H, m), 12.56(1H, s)

[0514] 26h : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.57-1.63(1H, m), 1.71-1.77(1H, m), 1.83-1.90(1H, m), 2.00-2.06(1H, m), 2.40(3H, s), 3.23-3.28(1H, m), 3.34-3.41(1H, m), 3.59-3.64(1H, m), 3.85-3.91(1H, m), 4.34(2H, s), 5.27-5.31(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.36-7.38(1H, m), 7.41-7.44(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.86-7.90(1H, m), 7.96-8.01(2H, m), 8.05(1H, d), 8.25(1H, d), 12.56(1H, s)

[0515] 26i : ^1H NMR(400.132MHz, CDCl₃) δ 1.61-1.67(1H, m), 1.72-1.80(1H, m), 1.88-1.95(1H, m), 2.03-2.10(1H, m), 2.42(3H, s), 2.44(3H, s), 3.25-3.32(1H, m), 3.47-3.55(1H, m), 3.76-3.99(2H, m), 4.29(2H, s), 5.26-5.31(1H, m), 7.01-7.05(1H, m), 7.27-7.31(1H, m), 7.33-7.35(1H, m), 7.71-7.79(4H, m), 8.46(1H, d), 10.45(1H, s)

[0516] 26j : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.55-1.63(1H, m), 1.69-1.77(1H, m), 1.81-1.89(1H, m), 1.97-2.05(1H, m), 2.35(6H, s), 3.20-3.25(1H, m), 3.34-3.39(1H, m), 3.60-3.69(1H, m), 3.80-3.88(1H, m), 4.34(2H, s), 5.27-5.32(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.37(1H, d), 7.41-7.45(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.87-7.90(1H, m), 7.92(1H, s), 7.97(1H, d), 8.25(1H, d), 12.56(1H, s)

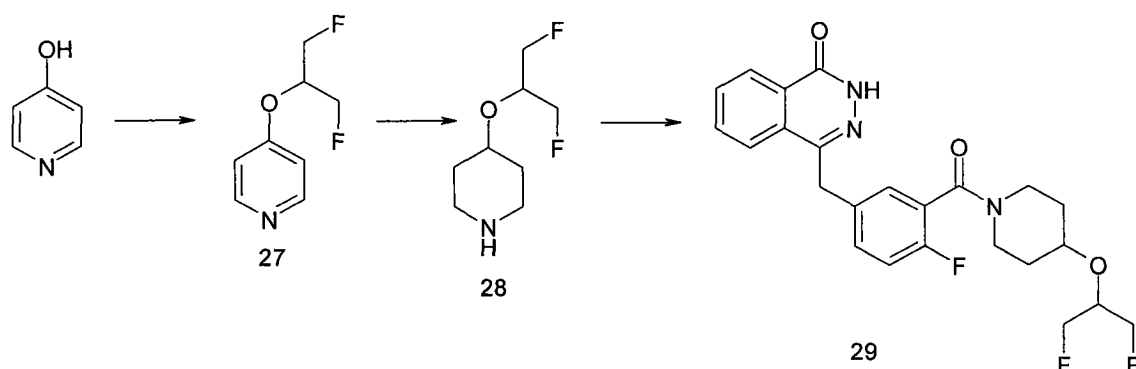
[0517] 26k : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.46-1.56(1H, m), 1.60-1.68(1H, m), 1.82-1.91(1H, m), 1.98-2.06(1H, m), 3.13-3.22(1H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.80(3H, s), 3.99-4.07(1H, m), 4.34(2H, s), 5.22-5.26(1H, m), 6.33(1H, s), 6.57-6.59(1H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.36-7.44(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 7.86-7.91(1H, m), 7.94-7.99(2H, m), 8.26(1H, d), 12.56(1H, s)

[0518] 26l : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.66-1.72(1H, m), 1.77-1.83(1H, m), 1.89-1.96(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 3.21-3.42(2H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.88-3.97(1H, m), 4.34(2H, s), 5.40-5.44(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.40-7.43(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 7.87-7.91(1H, m), 7.99(1H, d), 8.26(1H, d), 8.44(1H, d), 8.58(1H, d), 12.56(1H, s)

[0519] 26m : ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.48-1.55(1H, m), 1.60-1.66(1H, m), 1.81-1.88(1H, m), 1.98-2.03(1H, m), 3.11-3.20(1H, m), 3.33-3.48(2H, m), 3.93-4.02(1H, m), 4.33(2H, s), 4.70-4.76(1H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.36-7.45(3H, m), 7.54-7.57(1H, m), 7.80-7.84(1H, m), 7.87-7.90(1H, m), 7.97(1H, d), 8.16(1H, s), 8.26(1H, d), 12.57(1H, s)

[0520] 实施例 17

[0521]



[0522] (a) 4-(1,3-二氟丙-2-基氧基)吡啶 (27)

[0523] 在 20℃、空气氛下,将偶氮二羧酸二叔丁酯 (719mg, 3.12mmol) 一次性加入到吡啶-4-醇 (YY) (297mg, 3.12mmol)、1,3-二氟丙-2-醇 (100mg, 1.04mmol) 和聚合物负载型三苯基膦 (1.89mmol/g; 1016mg, 3.12mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中。将得到的悬浮液在 20℃ 下搅拌 4 小时。将混合物过滤,并将溶剂蒸发,得到黄色油状物。用二氯甲烷 (25ml) 稀释反应混合物,并依次用 2M NaOH (2×10ml) 和饱和盐水 (10ml) 清洗。有机层通过 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发,得到粗制产物。将粗制产物重新溶于二氯甲烷 (25ml),并用 2M HCl (10ml) 清洗。用 2M NaOH 碱化水层,并用二氯甲烷 (×3) 萃取。合并的有机层通过 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发,得到所需化合物,为粘性油 (90mg, 50%) ; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 4.60–4.67 (2H, m), 4.71–4.76 (2H, m), 4.78–4.90 (1H, m), 6.92 (2H, d), 8.48 (2H, d) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.53 (M+H 174)。

[0524] (b) 4-(1,3-二氟丙-2-基氧基)哌啶 (28)

[0525] 在 25℃、5bar 的氢气氛下,将 4-(1,3-二氟丙-2-基氧基)吡啶 (27) (0.098mg, 0.57 μmol) 和 5% 铑氧化铝 (0.02g, 2.56 μmol) 的 MeOH (50ml) 溶液搅拌 16 小时。将催化剂过滤并用 MeOH 清洗,将溶剂蒸发,得到所需化合物,为胶状物质 (0.082g, 81%) ; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.43–1.48 (1H, m), 1.60–1.71 (1H, m), 1.82–2.15 (3H, m), 2.42 (1H, s), 2.84–2.92 (1H, m), 3.09–3.14 (1H, m), 3.25–3.30 (1H, m), 3.82–3.95 (1H, m), 4.35–4.44 (2H, m), 4.47–4.56 (2H, m)。

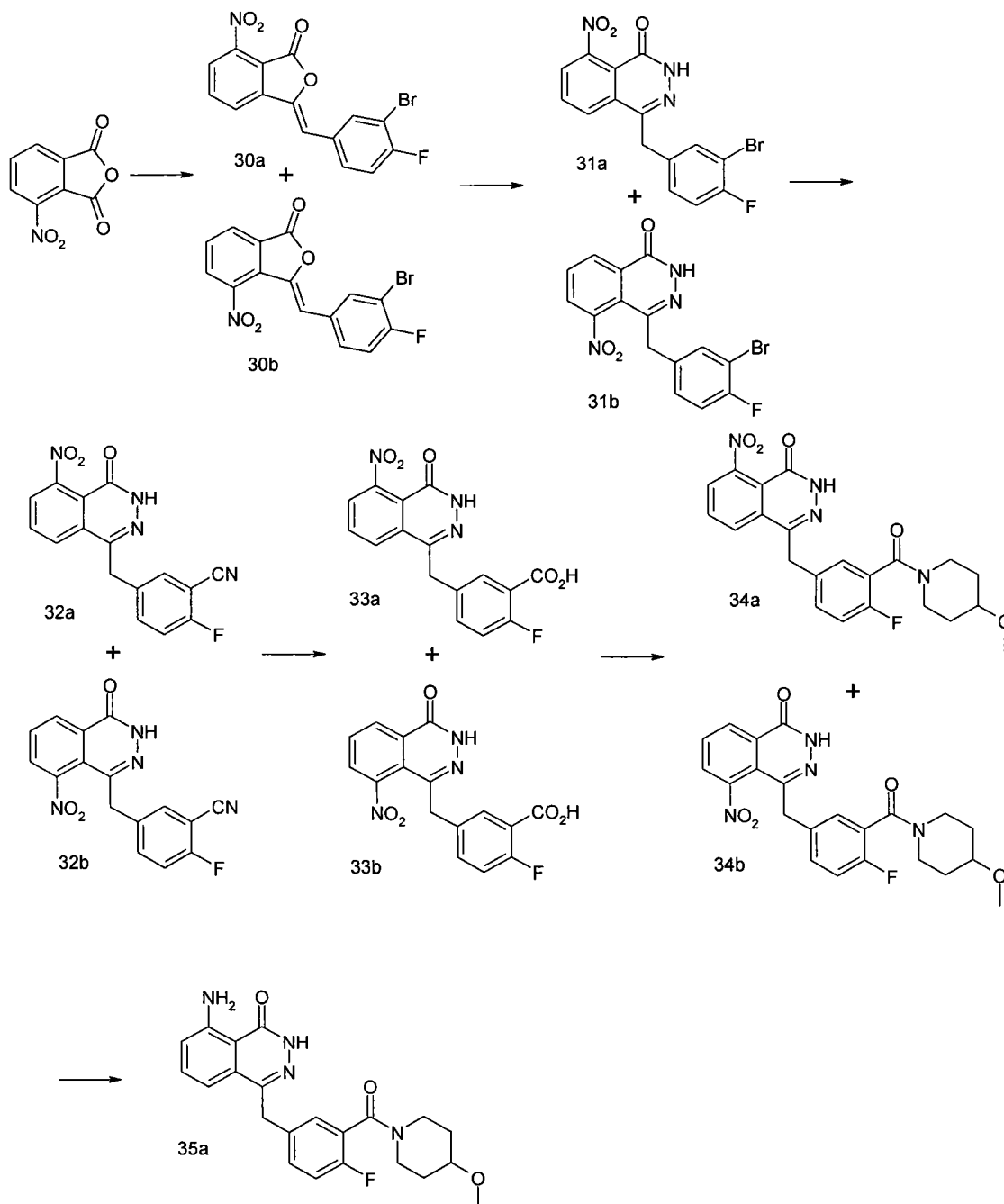
[0526] (c) 4-(3-(4-(1,3-二氟丙-2-基氧基)哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (29)

[0527] 在 20℃、空气氛下,将 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (0.227g, 0.60mmol) 一次性加入到 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢-酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (0.137g, 0.46mmol)、4-(1,3-二氟丙-2-基氧基)哌啶 (28) (0.082g, 0.46mmol) 和三乙胺 (0.194ml, 1.38mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中。将得到的溶液在 20℃ 下搅拌 24 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制混合物,用极性逐渐降低的水 (含有 0.1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥,得到所需化合物,为无色胶状物 (34mg, 15.90%) ; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.10–1.19 (1H, m), 1.21–1.30 (1H, m), 1.46–1.55 (2H, m), 1.62–1.70 (2H, m), 2.78–2.86 (1H, m), 3.54–3.60 (1H, m), 3.69–3.79 (2H,

m), 4.11 (2H, s), 4.15-4.20 (1H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 7.76 (1H, d), 8.05 (1H, d), 12.34 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.99 (M+H 460)。

[0528] 实施例 18

[0529]



[0530] (a) (Z)-3-(3-溴-4-氟苯亚甲基)-7-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (30a) 和 (Z)-3-(3-溴-4-氟苯亚甲基)-4-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (30b)

[0531] 在空气氛下,将乙酸钠 (0.018g, 0.21mmol) 加入到 4-硝基异苯并呋喃-1,3-二酮 (1.409g, 7.30mmol) 和 2-(3-溴-4-氟苯基)乙酸 (1g, 4.29mmol) 中。将得到的混合物在 240℃ 搅拌 30 分钟。将冷却的混合物用乙醇粉碎,过滤并干燥,得到所需化合物的混合物,为黄色固体 (0.111g, 3.55%); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.92 (78.7%) 和 3.02 (21.3%)。

其在下一阶段使用时无需进一步纯化。

[0532] 将由过滤得到的乙醇溶液蒸发,得到深棕色的残余胶状物,用二氧化硅色谱纯化,使用 0-100% EtOAc/ 异己烷洗脱,得到 (Z)-3-(3-溴-4-氟苄基)-4-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (JME3a') (45mg, 2.9%); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 7.16 (1H, s), 7.51-7.56 (1H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 8.10-8.14 (2H, m), 8.21 (1H, d), 8.40 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.97 (未发现 M+H); 和 (Z)-3-(3-溴-4-氟苄基)-7-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (JME3a) (4mg, 0.3%); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 7.12 (1H, s), 7.50-7.54 (1H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.21-8.23 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.53 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 3.07 (未发现 M+H)。

[0533] (b) 4-(3-溴-4-氟苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮化合物 (31b) 和 4-(3-溴-4-氟苄基)-8-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (31a)

[0534] 在 20℃、空气氛下,将水合肼 (0.215ml, 4.43mmol) 加入到 (Z)-3-(3-溴-4-氟苄基)-4-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (30b) 与 (Z)-3-(3-溴-4-氟苄基)-7-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (30a) (4 : 1) 的混合物 (403mg, 0.55mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.214ml, 2.77mmol) 的水 (10ml) 溶液中。将得到的混合物在 100℃ 下搅拌 18 小时。将溶剂蒸发,并将残余物溶于二氯甲烷/MeOH。减小溶剂体积,得到 4-(3-溴-4-氟苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮与 4-(3-溴-4-氟苄基)-8-硝基酞嗪-1(2H)-酮的混合物,为深棕色固体 (429mg, 103%), 将其取出而无需进一步纯化; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.37 & 4.05 (2H, 2 x s), 7.20-7.39 (2H, m), 7.53-7.72 (1H, m), 7.92-8.40 (3H, m), 9.04 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.38 (M+H 380)。

[0535] (c) 2-氟-5-((5-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲腈 (32b) 和 2-氟-5-((8-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲腈 (32a)

[0536] 在 20℃、空气氛下,将氰化亚铜 (I) (71.7mg, 0.80mmol) 加入到 4-(3-溴-4-氟苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (31b) 与 4-(3-溴-4-氟苄基)-8-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (31a) 混合物 (429mg, 0.57mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4ml) 溶液中。将得到的棕色溶液在 160℃ 下搅拌 17 小时。加入氰化亚铜 (I) (11mg, 0.12mmol) 并继续反应 5 小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯 (50ml) 稀释,并用饱和盐水 (2×25ml) 清洗。通过 MgSO₄ 干燥有机溶液,过滤并蒸发,得到棕色胶状物 (150mg, 产率 40.8%), 其在使用时无需进一步纯化; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.05 (M-H 323)。

[0537] (d) 2-氟-5-((5-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (33b) 和 2-氟-5-((8-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (33a)

[0538] 在 20℃、空气氛下,将氢氧化钾 (14mg, 0.25mmol) 的水 (1ml) 溶液加入到 2-氟-5-((5-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲腈 (32a) 与 2-氟-5-((8-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲腈 (32b) 混合物 (162mg, 0.25mmol) 的乙醇 (4ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 小时,并在 50℃ 下搅拌 2 小时。然后再加入氢氧化钾 (93mg, 1.66mmol, 7eq) 并在 90℃ 下加热 16 小时。将反应混合物冷却,并用水 (10ml) 稀释,用二乙醚 (2×10ml) 萃取。用 1M 柠檬酸酸化水溶液,将固体产物过滤,在 60℃ 下真空干燥,得到所需混合物 (26mg, 产率 15%)。用 EtOAc 萃取剩余水溶液,将合并的萃取液通过硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到更多的所需混合物,为胶状物 (27mg, 产率 15%); m/z

z (LC-MS, ESI+), RT = 0.84 (M+H 344)。将两批产物合并,并且在使用时无需进一步纯化。

[0539] (e) 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (34b) 和 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-8-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (34a)

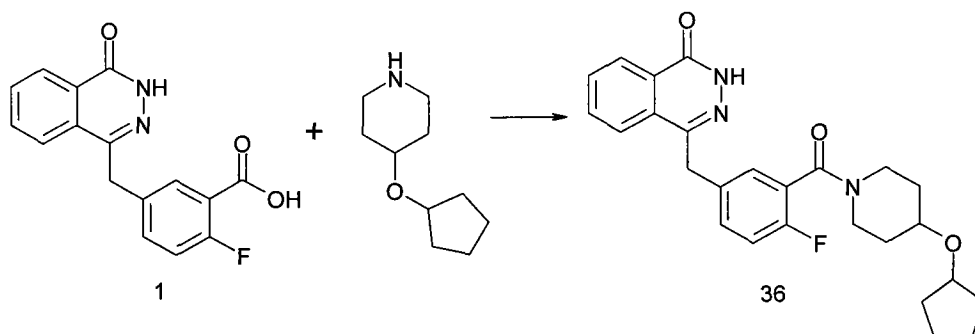
[0540] 在 20℃、空气氛下,将 0-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (38.1mg, 0.10mmol) 一次性加入到 2-氟-5-((5-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (33b) 和 2-氟-5-((8-硝基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (33a) 的混合物 (53mg, 0.08mmol)、4-甲氧基哌啶 (17.8mg, 0.15mmol) 和三乙胺 (0.033ml, 0.24mmol) 的 DMF (2ml) 溶液中。将得到的溶液在 20℃ 下搅拌 24 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用水 (×2) 清洗。通过 MgSO₄ 干燥有机层,过滤并蒸发,得到所需混合物,为胶状物 (8.5mg, 产率 12.50%), 其在使用时无需进一步纯化; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.76 (M+H 441.3)。

[0541] (f) 8-氨基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (35a)

[0542] 在 20℃ 下,将 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (34b) 和 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-8-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (34a) 混合物 (6mg, 6.81 μmol) 的乙醇 (2ml) 溶液加入到 5% 钨碳催化剂 (2mg, 0.94 μmol) 的乙醇 (5ml) 溶液中,并将得到的混合物在 20℃、氢气氛下搅拌 5 小时。将催化剂过滤并用乙醇清洗。蒸发溶剂得到泡沫。再加入乙醇和 5% 钨碳 (10mg), 并将混合物在氢气氛下再搅拌 5 小时。将催化剂过滤,并用乙醇清洗。蒸发得到胶状物,用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C180BD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化该胶状物,用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥,得到所需化合物,为无色胶状物 (1.700mg, 60.8%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.31 (1H, m), 1.51-1.82 (2H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.46-3.51 (2H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.16 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.00-7.04 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 9.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.71 (M+H 411.5)。

[0543] 实施例 19

[0544]



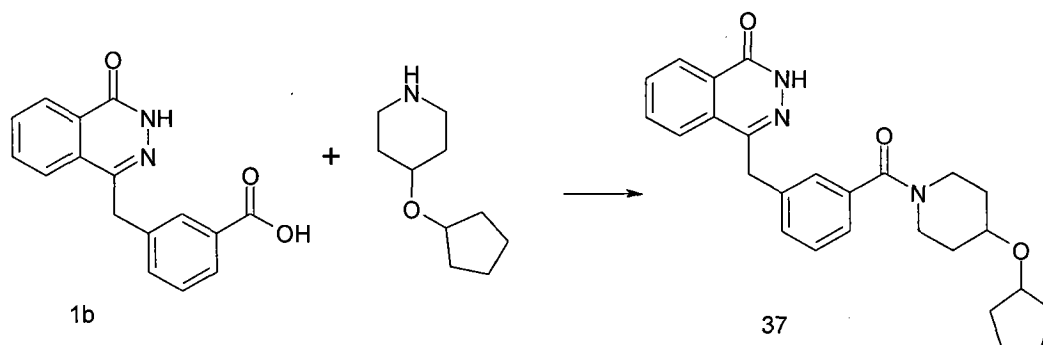
[0545] 4-(3-(4-(环戊基氧基)哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (36)

[0546] 在 20℃、空气氛下,将三乙胺 (0.280ml, 2.01mmol) 一次性加入到 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (200mg, 0.67mmol)、4-(环戊基氧基)哌啶盐酸盐 (113mg, 0.67mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (331mg, 0.87mmol) 的 DMA (2ml) 溶液中。将得到的混合物在 20℃ 下搅拌 3

天。用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (112mg, 产率 37.2%); ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.23-1.72(11H, m), 1.81-1.87(1H, m), 3.00-3.06(1H, m), 3.22-3.27(2H, m), 3.52-3.59(1H, m), 3.96-4.04(2H, m), 4.33(2H, s), 7.18-7.23(1H, m), 7.34(1H, d), 7.38-7.42(1H, m), 7.81-7.91(2H, m), 7.97(1H, d), 8.26(1H, d), 12.56(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.30$ (M+H 450.1)。

[0547] 实施例 20

[0548]

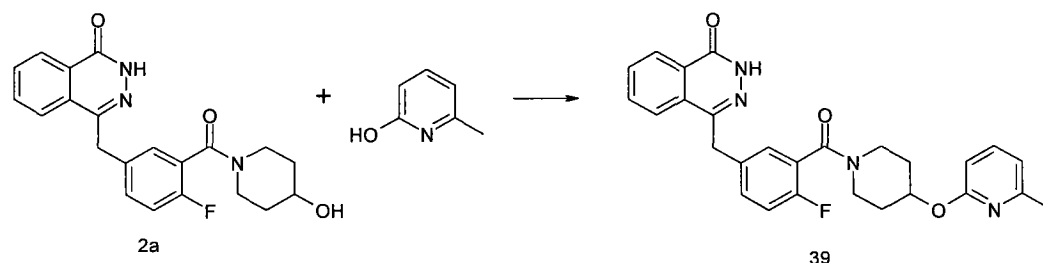


[0549] 4-(3-(4-(环戊基氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (37)

[0550] 在 20°C 、空气氛下, 将三乙胺 (0.298ml, 2.14mmol) 一次性加入到 3-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1b) (200mg, 0.71mmol)、4-(环戊基氧基)哌啶盐酸盐 (121mg, 0.71mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (352mg, 0.93mmol) 的 DMA(2ml) 溶液中。将得到的混合物在 20°C 下搅拌 3 天。用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (120mg, 产率 39%); ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.22-1.86(11H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.25-3.43(2H, m), 3.52-3.56(1H, m), 3.91-4.05(2H, m), 4.35(2H, s), 7.20(1H, d), 7.31(1H, s), 7.34-7.40(2H, m), 7.80-7.89(2H, m), 7.96(1H, d), 8.26(1H, d), 12.57(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.18$ (M+H 432.1)

[0551] 实施例 21

[0552]



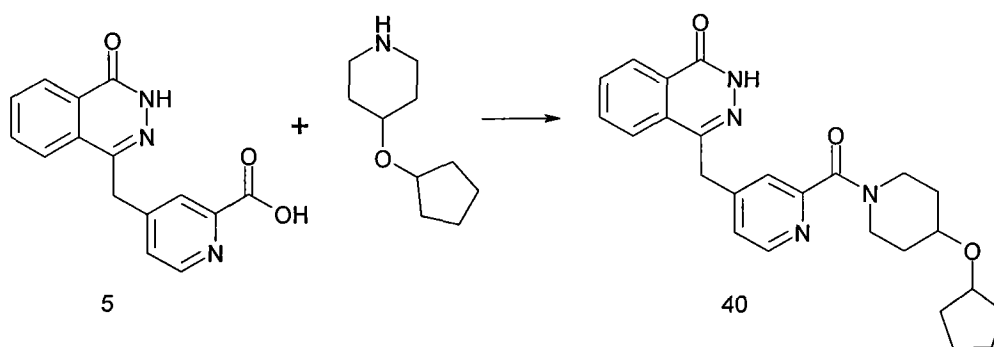
[0553] 4-(4-氟-3-(4-(6-甲基吡啶-2-基氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (39)

[0554] 将 6-甲基吡啶-2-醇 (95mg, 0.87mmol) 一次性加入到聚合物负载型三苯基膦

(1.89mmol/g; 460mg, 0.87mmol) 的 DCM(5ml) 溶液中。加入偶氮二羧酸二叔丁酯 (201mg, 0.87mmol) 和 4-(4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (2a) (111mg, 0.29mmol) 的 DCM(1ml) 溶液, 并将得到的混合物在 20℃ 下搅拌 4 小时。用 DCM 稀释反应混合物, 并用水 (×2) 清洗。通过 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到粗制产物。用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% 甲酸) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (10mg, 产率 7.3%); ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.80(1H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.02-2.08(1H, m), 2.41(3H, s), 3.22-3.28(1H, m), 3.51-3.57(1H, m), 3.74-3.83(1H, m), 3.95-4.03(1H, m), 4.28(2H, s), 5.32-5.35(1H, m), 6.50(1H, d), 6.69(1H, d), 7.02(1H, t), 7.26-7.29(1H, m), 7.33-7.35(1H, m), 7.44(1H, t), 7.71-7.79(3H, m), 8.45-8.48(1H, m), 10.33(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.26$ (M+H 473.6)。

[0555] 实施例 22

[0556]

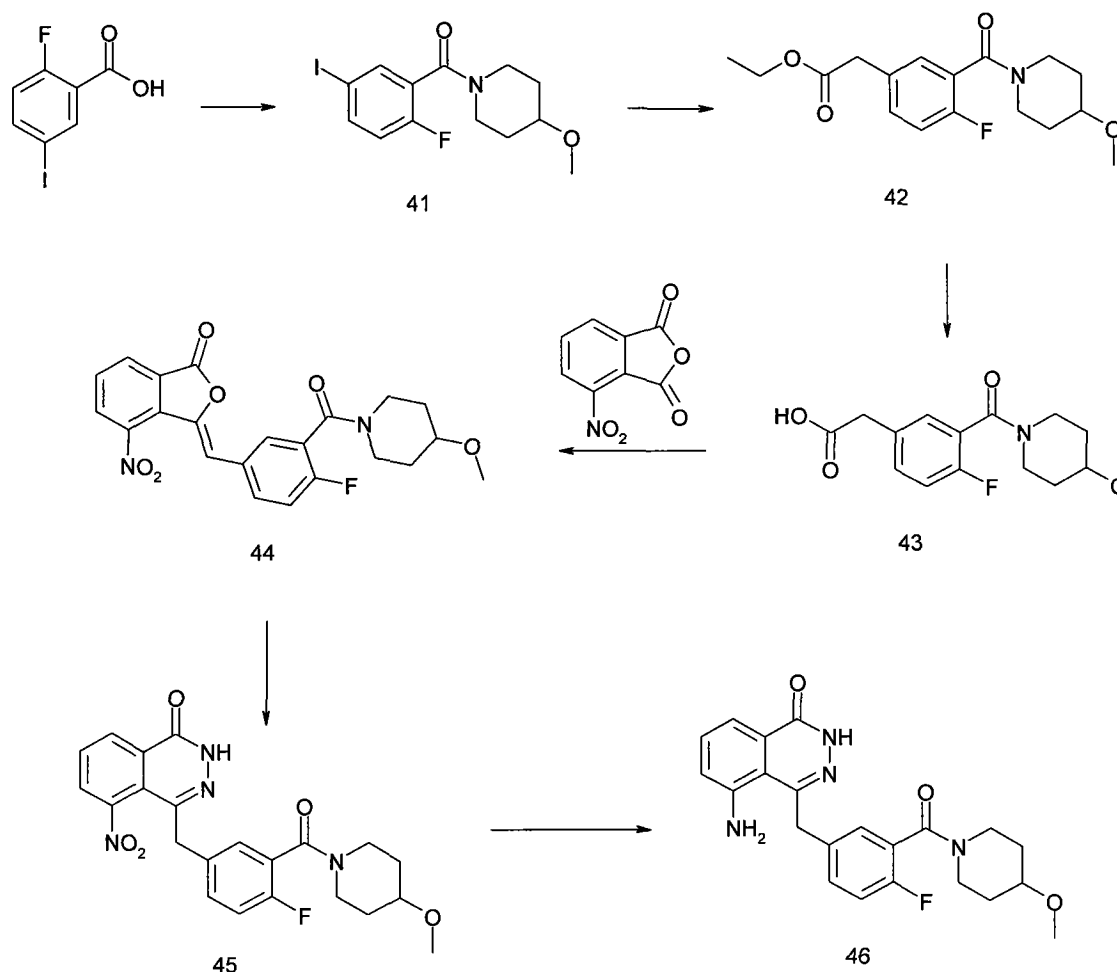


[0557] 4-((2-(4-(环戊基氧基)哌啶-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮 (40)

[0558] 在 20℃、空气氛下, 将三乙胺 (0.452ml, 3.24mmol) 一次性加入到 4-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)吡啶甲酸 (5) (304mg, 1.08mmol)、4-(环戊基氧基)哌啶盐酸盐 (183mg, 1.08mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (533mg, 1.41mmol) 的 DMA(3ml) 溶液中。将得到的混合物在 20℃ 下搅拌 3 天。用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (39mg, 产率 8.3%); ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.28-1.74(11H, m), 1.82-1.88(1H, m), 3.08-3.14(1H, m), 3.20-3.27(1H, m), 3.44-3.49(1H, m), 3.53-3.59(1H, m), 3.96-4.05(2H, m), 4.40(2H, s), 7.39(1H, d), 7.49(1H, s), 7.83-7.96(3H, m), 8.28(1H, d), 8.47(1H, d), 12.60(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.88$ (M+H 433.1)。

[0559] 实施例 23

[0560]



[0561] (a) (2-氟-5-碘苯基)(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮(41)

[0562] 将2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)(5.99g, 15.79mmol)分批加入到2-氟-5-碘苯甲酸(3.000g, 11.28mmol)、4-甲氧基哌啶(1.364g, 11.84mmol)和三乙胺(3.93ml, 28.19mmol)的DMF(40ml)溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌7小时。将反应混合物倒入水(350ml)中,用Et₂O(2×200ml)萃取,将合并的有机层用饱和盐水(100ml)清洗,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到深橙色胶状物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物,洗脱梯度为0-50% EtOAc的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥,得到所需物质,为无色胶状物(0.348g, 产率67%) ;¹H NMR(400.132MHz, CDCl₃) δ 1.57-1.99(4H, m), 3.18(1H, m), 3.39(3H, s), 3.50(2H, m), 3.63(1H, m), 3.98(1H, m), 6.89(1H, t), 7.69(2H, m) ;m/z(LC-MS, ESI+), RT = 2.05(M+H364.0)。

[0563] (b) 2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酸乙酯(42)

[0564] 在25℃、氮气氛下,将碳酸铯(2.308g, 7.08mmol)一次性加入到(2-氟-5-碘苯基)(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮(41)(1.06g, 2.92mmol)、丙二酸二乙酯(1.329ml, 8.76mmol)、2-苯基苯酚(0.099g, 0.58mmol)和碘化亚铜(I)(0.056g, 0.29mmol)的THF(10ml)溶液中。将得到的混合物在160℃下于微波反应器中搅拌90分钟。将反应混合物蒸发至干燥,并重新溶于Et₂O(200ml),依次用水(100ml)和饱和盐水(50ml)清洗。通过MgSO₄干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗制产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物,洗脱梯度为0-50%乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥,得到所需物质,为无色胶状物质(2.03g, 产率72%) ;¹H NMR(400.132MHz, CDCl₃) δ 1.25(3H, t), 1.53-1.61(1H,

m), 1.67-1.74 (1H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.44-3.62 (3H, m), 3.59 (2H, s), 3.96-4.05 (1H, m), 4.15 (2H, q), 7.02-7.06 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.08 (M+H 324.3)。

[0565] (c) 2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)乙酸 (43)

[0566] 在 25 °C、空气氛下, 将氢氧化锂 (0.752g, 31.39mmol) 一次性加入到 2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)乙酸乙酯 (42) (2.03g, 6.28mmol) 的 THF (20ml) 和水 (20ml) 溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。将 THF 蒸发, 并用水 (30ml) 稀释混合物。用 2N HCl 酸化水溶液, 并用 EtOAc (3×30ml) 萃取产物。干燥 (MgSO₄) 合并的萃取物, 过滤并蒸发, 得到所需物质, 为白色固体 (1.580g, 产率 85%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.84 (3H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.45-3.53 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.60-3.66 (1H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 7.01-7.06 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 0.78 (M+H 296.3)。

[0567] (d) (Z)-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄亚甲基)-4-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (44)

[0568] 在空气氛下, 将乙酸钠 (6.97mg, 0.08mmol) 加入到 4-硝基异苯并呋喃-1,3-二酮 (558mg, 2.89mmol) 和 2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)乙酸 (43) (502mg, 1.70mmol) 中。将得到的混合物在 240 °C 下搅拌 30 分钟。用快速二氧化硅色谱纯化冷却的混合物, 洗脱梯度为 0-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为黄色胶状物质 (50mg, 产率 6.90%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.59-2.00 (4H, m), 3.10-3.26 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.43-3.57 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.70-7.76 (1H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.27 (1H, d), 8.39 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.29 (M+H 427.3)。

[0569] (e) 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (45)

[0570] 在 25 °C、空气氛下, 将水合肼 (0.046ml, 0.94mmol) 一次性加入到 (Z)-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄亚甲基)-4-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (44) (50mg, 0.12mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.045ml, 0.59mmol) 的水 (2ml) 溶液中。将得到的混合物在 100 °C 下搅拌 18 小时。将混合物冷却至室温, 并将溶剂蒸发, 得到粗制所需产物, 为浅棕色固体 (40.0mg, 产率 77%) ; ¹H NMR : (400.132MHz, DMSO) δ 1.23-1.33 (1H, m), 1.36-1.50 (1H, m), 1.65-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 3.25-3.27 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.82-3.97 (1H, m), 4.10 (2H, s), 7.10-7.21 (3H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.27 (1H, d), 8.59 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.85 (M+H 441.3)。

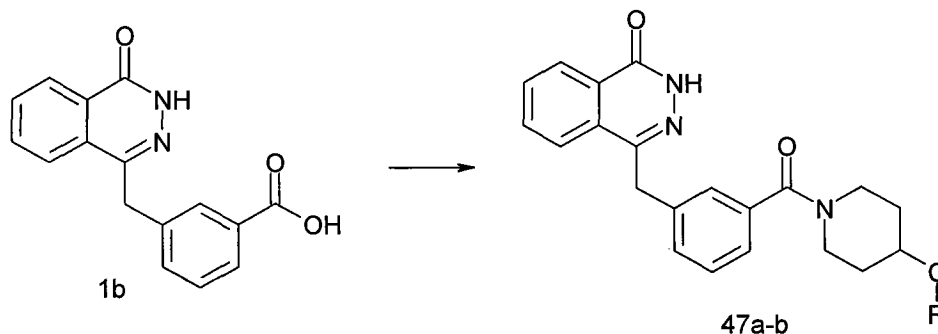
[0571] (f) 5-氨基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1-(2H)-酮 (46)

[0572] 在 25 °C、空气氛下, 将 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-5-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (45) (40mg, 0.09mmol) 加入到 5% 钨碳 (4mg, 0.04mmol) 的乙醇 (7ml) 溶液中。将得到的混合物在 25 °C 下氢化 22 小时。将催化剂过滤并用乙醇清洗, 将溶剂蒸发, 得到浅棕色胶状物。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为浅褐色固体 (11mg, 产率 29.5%) ; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.66-1.81 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 3.10-3.19 (1H, m),

3.36 (3H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.08 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.05-7.10 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.94 (1H, d), 9.95 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.50$ (M+H 411.3)。

[0573] 实施例 24

[0574]



[0575]

	R
47a	
47b	

[0576] (a) 4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (47a)

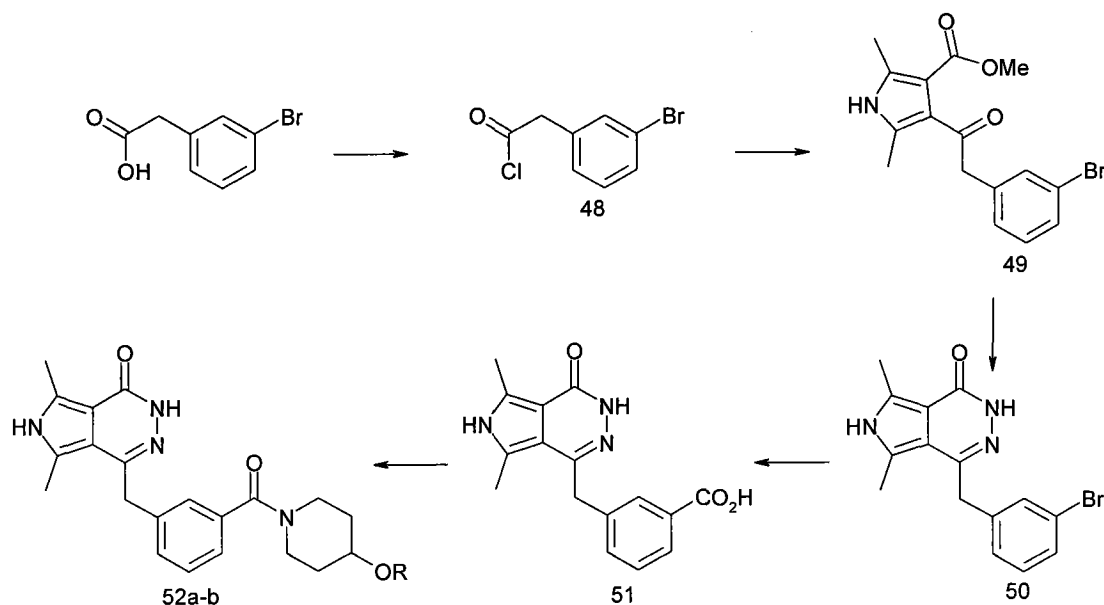
[0577] 将 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐 (V) (0.379g, 1.00mmol) 加入到 3-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1b) (0.200g, 0.71mmol)、4-乙氧基哌啶 (0.101g, 0.78mmol) 和三乙胺 (0.249ml, 1.78mmol) 的 DMF (3ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 3 天。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (0.175g, 产率 62.6%); 1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.11 (3H, t), 1.20-1.93 (4H, m), 2.98-3.27 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 3.42-3.54 (3H, m), 3.93 (1H, s), 4.35 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.33-7.42 (2H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, m), 8.26 (1H, m), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.81$ 分钟 (M+H = 392.13)。

[0578] (b) 4-(3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (47b)

[0579] 将 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐 (V) (0.379g, 1.00mmol) 加入到 3-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1b) (0.200g, 0.71mmol)、4-甲氧基哌啶 (0.090g, 0.78mmol) 和三乙胺 (0.249ml, 1.78mmol) 的 DMF (3ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 16 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (0.211g, 产率 78%); 1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.24-1.49 (2H, m), 1.63-1.93 (2H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.34-3.44 (2H, m), 3.88 (1H, s), 4.35 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.30-7.43 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, m), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.57$ 分钟 (M+H = 378.20)。

[0580] 实施例 25

[0581]



[0582]

	R
52a	
52b	

[0583] (a) 2-(3-溴苯基)乙酰氯 (48)

[0584] 将亚硫酸氯 (2.035ml, 27.90mmol) 加入到 2-(3-溴苯基)乙酸 (1.500g, 6.98mmol) 的 DCM (30ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 18 小时。将得到的混合物蒸发至干燥, 并将残余物与甲苯共沸, 得到粗制产物 (1.570g, 产率 96%), 其在使用时无需进一步纯化。

[0585] (b) 4-(2-(3-溴苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (49)

[0586] 在 0℃、氮气氛围下, 将 2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (0.295g, 1.93mmol) 的无水 DCM (5ml) 溶液逐滴加入到搅拌着的三氯化铝 (0.714g, 5.35mmol) 的无水 DCM (10ml) 悬浮液中。将得到的悬浮液在 0℃ 下搅拌 10 分钟。在 0℃ 下, 向所述搅拌着的悬浮液中逐滴加入 2-(3-溴苯基)乙酰氯 (48) (0.500g, 2.14mmol) 的无水 DCM (5ml) 溶液。将得到的悬浮液升温至室温, 并在室温下进一步搅拌 18 小时。将反应混合物倒入冰 (50ml) 和浓 HCl (2ml) 中。分离各层, 并用 DCM (2×50ml) 萃取水层。依次用 2M HCl (2×75ml)、水 (50ml) 和饱和 NaHCO₃ (50ml) 清洗合并的有机物。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制产物, 其直接在下一阶段中使用; m/z (LC-MS, ESI-), RT = 2.46 分钟 (M-H = 350.00)。

[0587] (c) 4-(3-溴苄基)-5,7-二甲基-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-1-酮 (50)

[0588] 将水合肼 (0.110ml, 1.48mmol) 加入到 4-(2-(3-溴苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (49) (0.470g, 1.34mmol) 的乙酸 (20ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将反应混合物蒸发至干燥并重新溶于 EtOAc (200ml) 中, 依次用 2M NaOH (100ml) 和饱和盐水 (50ml) 清洗。将有机层通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发,

得到粗制产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物,洗脱梯度为 0-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥,得到所需物质,为浅褐色固体 (0.253g, 产率 56.7%) ; ^1H NMR (400.132MHz, MeOD) δ 2.18 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.04-7.11 (2H, m), 7.25 (2H, m) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.84 分钟 (M+H = 333.97)。

[0589] (d) 3-((5,7-二甲基-1-氧-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-4-基) 甲基) 苯甲酸 (51)

[0590] 将 4-(3-溴苄基)-5,7-二甲基-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-1-酮 (50) (0.188g, 0.57mmol)、六羰基钼 (0.224g, 0.85mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.138g, 1.13mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.197ml, 1.13mmol) 和乙酰氧基 (2-(二邻甲基磷) 苄基) 钯 (0.027g, 0.03mmol) 悬浮于二噁烷 (2.0ml) 和水 (2.0ml) 的混合物中, 并密封于微波管中。在微波反应器中将反应在 150℃ 加热 30 分钟, 并冷却至室温。用水 (50ml) 和 EtOAc (50ml) 稀释反应混合物。通过硅藻土过滤反应混合物。分离各层, 并用 2M HCl 将水溶液调节至 pH2。通过过滤收集得到的沉淀, 用水 (50ml)、Et₂O (50ml) 清洗, 并在真空下干燥, 得到所需物质, 为棕色固体 (0.200g, 产率 > 100%), 其使用时无需进一步纯化。 ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 2.26 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.39-7.48 (2H, m), 7.78 (2H, m), 11.08 (1H, s), 11.93 (1H, s), 12.86 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.41 分钟 (M+H = 298.08)。

[0591] (e) 4-(3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基) 苄基)-5,7-二甲基-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-1-酮 (52a)

[0592] 将 2-(1H-苯并 [d] [1,2,3] 三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐 (V) (0.179g, 0.47mmol) 加入到 3-((5,7-二甲基-1-氧-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-4-基) 甲基) 苯甲酸 (51) (0.100g, 0.34mmol)、4-甲氧基哌啶 (0.043g, 0.37mmol) 和三乙胺 (0.117ml, 0.84mmol) 的 DMF (2ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 5 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (0.054g, 产率 40.9%)。 ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.18-1.93 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.02-3.19 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.76-3.97 (1H, m), 4.09 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.36 (1H, t), 11.08 (1H, s), 11.92 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.38 分钟 (M+H = 395.09)。

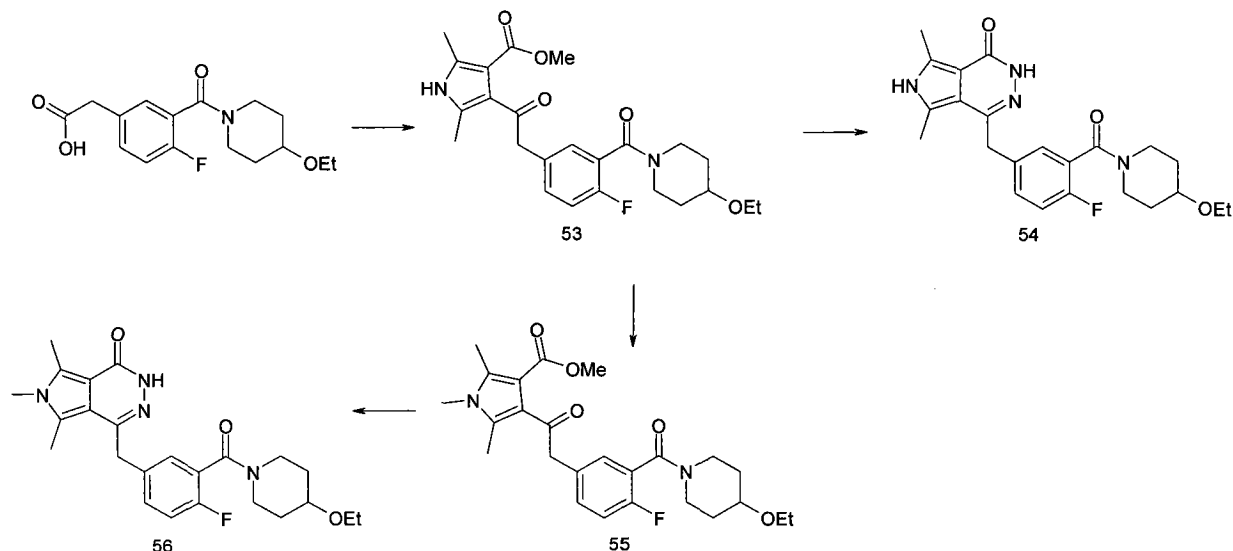
[0593] (f) 4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基) 苄基)-5,7-二甲基-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-1-酮 (52b)

[0594] 将 2-(1H-苯并 [d] [1,2,3] 三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐 (V) (0.163g, 0.43mmol) 加入到 3-((5,7-二甲基-1-氧-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-4-基) 甲基) 苯甲酸 (51) (0.091g, 0.31mmol)、4-乙氧基哌啶 (0.044g, 0.34mmol) 和三乙胺 (0.107ml, 0.77mmol) 的 DMF (2ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 16 小时。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质 (0.028g, 产率 22.5%)。 ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.11 (3H, t), 1.16-1.95 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.99-3.26 (2H, m),

3.33-3.54 (4H, m), 3.85-4.01 (1H, m), 4.09 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (1H, t), 11.08 (1H, s), 11.92 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.53 分钟 (M+H = 409.13)。

[0595] 实施例 26

[0596]



[0597] (a) 4-(2-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (53)

[0598] 在 0℃、氮气氛围下,将 2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (0.545g, 3.56mmol) 的无水 DCM (10ml) 溶液逐滴加入到搅拌着的三氯化铝 (1.078g, 8.08mmol) 的无水 DCM (20ml) 悬浮液中。将得到的悬浮液在 0℃ 下搅拌 10 分钟。在 0℃ 下向所述搅拌着的悬浮液中逐滴加入必需的酰基氯溶液 [之前制备的; 在 0℃ 下通过搅拌将 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.428ml, 3.23mmol) 加入到 2-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苯基)乙酸 (1.000g, 3.23mmol) 的无水 DCM (10ml) 溶液中, 并搅拌 2 小时]。将得到的悬浮液升温至室温并在室温下进一步搅拌 18 小时。未反应完全, 再加入三氯化铝 (1.078g, 8.08mmol) 并将溶液在室温下进一步搅拌 1 小时。将反应混合物倒入冰 (100ml) 和浓 HCl (5ml) 中。分离各层, 并用 DCM (2×100ml) 萃取水层。分别用 2M HCl (2×150ml)、水 (100ml) 和饱和 NaHCO₃ (100ml) 清洗合并的有机物。将有机层通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制的产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 洗脱梯度为 0-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为浅褐色固体 (1.241g, 产率 86%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.14 (3H, t), 1.42-1.66 (2H, m), 1.71 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.06 (1H, m), 3.39-3.52 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.93-4.02 (3H, m), 6.92 (1H, t), 7.07 (1H, m), 7.17 (1H, m), 8.43 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.02 分钟 (M+H = 445.24)。

[0599] (b) 4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)-5,7-二甲基-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-1-酮 (54)

[0600] 将水合肼 (0.037ml, 0.49mmol) 加入到 4-(2-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (53) (0.200g, 0.45mmol) 的乙酸 (8ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将得到的混合物蒸发至干燥, 并将残余物与甲

苯共沸,得到粗制的胶状物,将所述胶状物用 NMP、DMSO 和水的混合物粉碎,得到固体,通过过滤收集所述固体,用醚清洗并在真空下干燥,得到所需化合物,为白色固体 (0.112g,产率 58.4%);¹H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.11(3H, t), 1.29(1H, m), 1.42(1H, m), 1.71(1H, m), 1.86(1H, m), 2.27(3H, s), 2.51(3H, s), 3.04(1H, m), 3.24-3.39(2H, m), 3.46(2H, m), 3.52(1H, m), 3.97(1H, s), 4.07(2H, s), 7.13-7.30(3H, m), 11.07(1H, s), 11.94(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.62 分钟 (M+H = 427.12)。

[0601] (c) 4-(2-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)乙酰基)-1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (55)

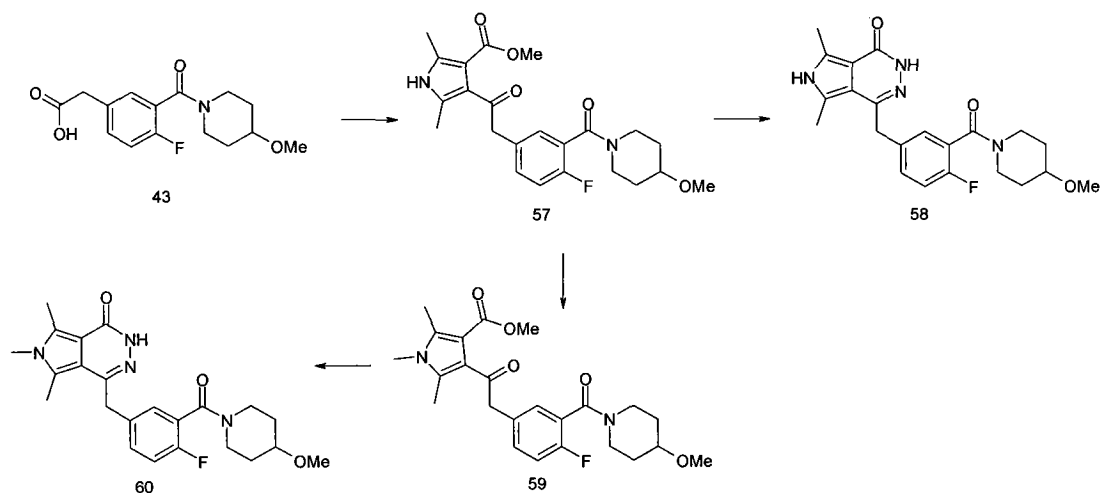
[0602] 将碘甲烷 (0.056ml, 0.90mmol) 加入到 4-(2-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (53) (0.200g, 0.45mmol) 和碳酸钾 (0.249g, 1.80mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中。将得到的悬浮液在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水 (75ml) 中并用 EtOAc (3 $\times$ 50ml) 萃取。用水 (50ml) 和饱和盐水 (50ml) 清洗合并的有机层。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制的产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 洗脱梯度为 0-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为黄色胶状物 (0.158g, 产率 77%);¹H NMR(400.132MHz, CDCl₃) δ 1.14(3H, t), 1.43-1.65(2H, m), 1.72(1H, m), 1.85(1H, m), 2.05(3H, s), 2.38(3H, s), 3.06(1H, m), 3.32(3H, s), 3.45(5H, m), 3.74(3H, s), 3.91(2H, s), 3.99(1H, m), 6.93(1H, t), 7.08(1H, m), 7.17(1H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.15 分钟 (M+H = 459.36)。

[0603] (d) 4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)-5,6,7-三甲基-2,6-二氢-1H-吡咯[3,4-d]哒嗪-1-酮 (56)

[0604] 将水合肼 (0.028ml, 0.38mmol) 加入到 4-(2-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)乙酰基)-1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (55) (0.158g, 0.34mmol) 的乙酸 (4ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将得到的混合物蒸发至干燥, 并将残余物与甲苯共沸, 得到粗制产物, 用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (0.049g, 产率 32.3%);¹H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.11(3H, t), 1.29(1H, m), 1.41(1H, m), 1.72(1H, m), 1.86(1H, m), 2.29(3H, s), 2.60(3H, s), 3.05(1H, m), 3.28(3H, s), 3.46(2H, m), 3.53(3H, s), 3.96(1H, m), 4.12(2H, s), 7.16-7.28(3H, m), 11.17(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.78 分钟 (M+H = 441.11)。

[0605] 实施例 27

[0606]



[0607] (a) 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (57)

[0608] 在 0℃、氮气氛下,将 2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (0.114g,0.74mmol) 的无水 DCM(5ml) 溶液逐滴加入到搅拌着的三氯化铝 (0.226g,1.69mmol) 的无水 DCM(10ml) 悬浮液中。将得到的悬浮液在 0℃下搅拌 10 分钟。在 0℃下向所述搅拌着的悬浮液中逐滴加入必需的酰基氯溶液 [之前制备的;在 0℃下将 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.090ml,0.68mmol) 加入到 2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酸 (43) (0.200g,0.68mmol) 的无水 DCM(5ml) 溶液中,并搅拌 2 小时]。将得到的悬浮液升温至室温,然后在室温下进一步搅拌 18 小时。未反应完全,再加入三氯化铝 (0.226g,1.69mmol) 并将溶液在室温下进一步搅拌 1 小时。将反应混合物倒入冰 (50ml) 和浓 HCl(2ml) 中。分离各层,并用 DCM(2×50ml) 萃取水层。依次用 2M HCl(2×75ml)、水 (50ml) 和饱和 NaHCO₃(50ml) 清洗合并的有机物。将有机层通过 Na₂SO₄ 干燥,过滤并蒸发,得到粗制的产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物,洗脱梯度为 0-100% EtOAc 的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥,得到 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (0.223g,产率 76%),为乳白色固体。¹H NMR(400.132MHz,CDCl₃) δ 1.57-1.90(4H, m),1.98(3H, s),2.31(3H, s),3.07(1H, m),3.29(3H, s),3.36-3.55(3H, m),3.75(3H, s),3.92(1H, m),3.97(2H, s),6.93(1H, t),7.07(1H, m),7.17(1H, m),8.50(1H, s);m/z(LC-MS,ESI+),RT = 1.89 分钟 (M+H = 431.19)。

[0609] (b) 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)-5,7-二甲基-2,6-二氢-1H-吡咯[3,4-d]哒嗪-1-酮 (58)

[0610] 将水合肼 (0.021ml,0.28mmol) 加入到 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (57) (0.108g,0.25mmol) 的乙酸 (4ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将得到的混合物蒸发至干燥,并将残余物与甲苯共沸,得到粗制产物,用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱,5μ 二氧化硅,直径 19mm,长 100mm) 纯化粗制产物,用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥,得到所需物质 (0.033g,产率 31.9%)。¹H NMR(399.902MHz,DMSO) δ 1.30(1H, m),1.44(1H, m),1.72(1H, m),1.87(1H, m),2.27(3H, s),2.51(3H, s),3.05(1H, m),3.26(3H, s),3.32(2H, m),3.42(1H, m),3.92(1H, m),4.08(2H, s),7.14-7.30(3H, m),11.08(1H, s),11.94(1H, s);m/z(LC-MS,ESI+),RT = 1.44 分钟 (M+H

= 413.36)。

[0611] (c) 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (59)

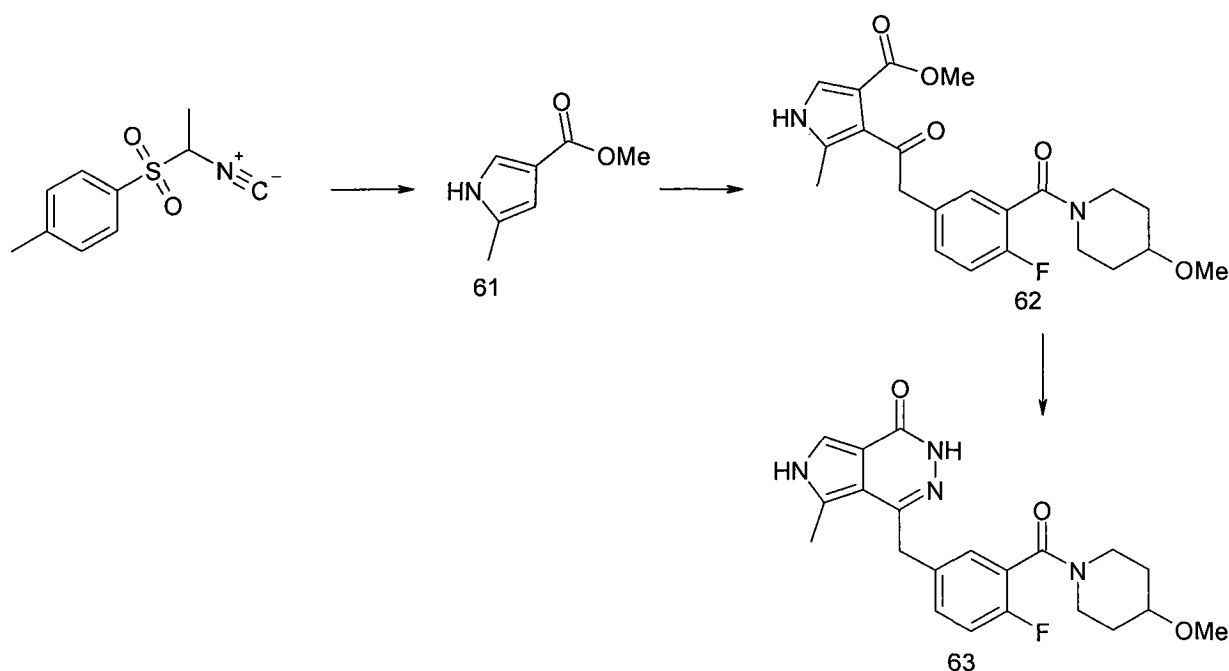
[0612] 将碘甲烷 (0.029ml, 0.46mmol) 加入到 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (57) (0.100g, 0.23mmol) 和碳酸钾 (0.048g, 0.35mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中。将得到的悬浮液在室温下搅拌 16 小时。未反应完全, 再加入碘甲烷 (0.029ml, 0.46mmol) 并将悬浮液在室温下进一步搅拌 4 小时。未反应完全, 因此将温度升高至 50℃, 并将反应混合物进一步搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水 (75ml) 中, 用 EtOAc (3×50ml) 萃取, 用水 (50ml) 和饱和盐水 (50ml) 清洗合并的有机层。用将有机层通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 洗脱梯度为 0-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为无色胶状物 (0.082g, 产率 79%) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.06 分钟 (M+H = 445.30)。

[0613] (d) 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-5,6,7-三甲基-2,6-二氢-1H-吡咯 [3,4-d] 哒嗪-1-酮 (60)

[0614] 将水合肼 (0.014ml, 0.19mmol) 加入到 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (59) (0.076g, 0.17mmol) 的乙酸 (4ml) 溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将得到的混合物蒸发至干燥, 并将残余物与甲苯共沸, 得到粗制产物, 用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物 (4.00mg, 产率 5.49%) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.60 分钟 (M+H = 427.11)。

[0615] 实施例 28

[0616]



[0617] (a) 5-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (61)

[0618] 在氮气氛围下,将丙烯酸甲酯 (0.523ml,5.81mmol) 和 1-(1-异氰基乙基磺酰基)-4-甲基苯 (1.215g,5.81mmol) 的二乙醚 (16.5ml) 和 DMSO (8.5ml) 溶液逐滴加入到搅拌着的氢化钠 (60%分散体) (0.372g,9.29mmol) 的二乙醚 (25ml) 悬浮液中。将得到的悬浮液在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入 2%氯化钠溶液 (200ml) 中,分离各层,并用 Et₂O (4×50ml) 萃取水溶液,将有机层合并,用水 (50ml) 清洗,通过 Na₂SO₄ 干燥,过滤并蒸发,得到浅褐色固体。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物,洗脱梯度为 0-40% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥,得到所需化合物,为白色固体 (0.527g,产率 65.2%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 2.19 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.23 (1H, m), 7.21 (1H, m), 8.09 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.30 分钟 (未检测到大量离子)。

[0619] (b) 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (62)

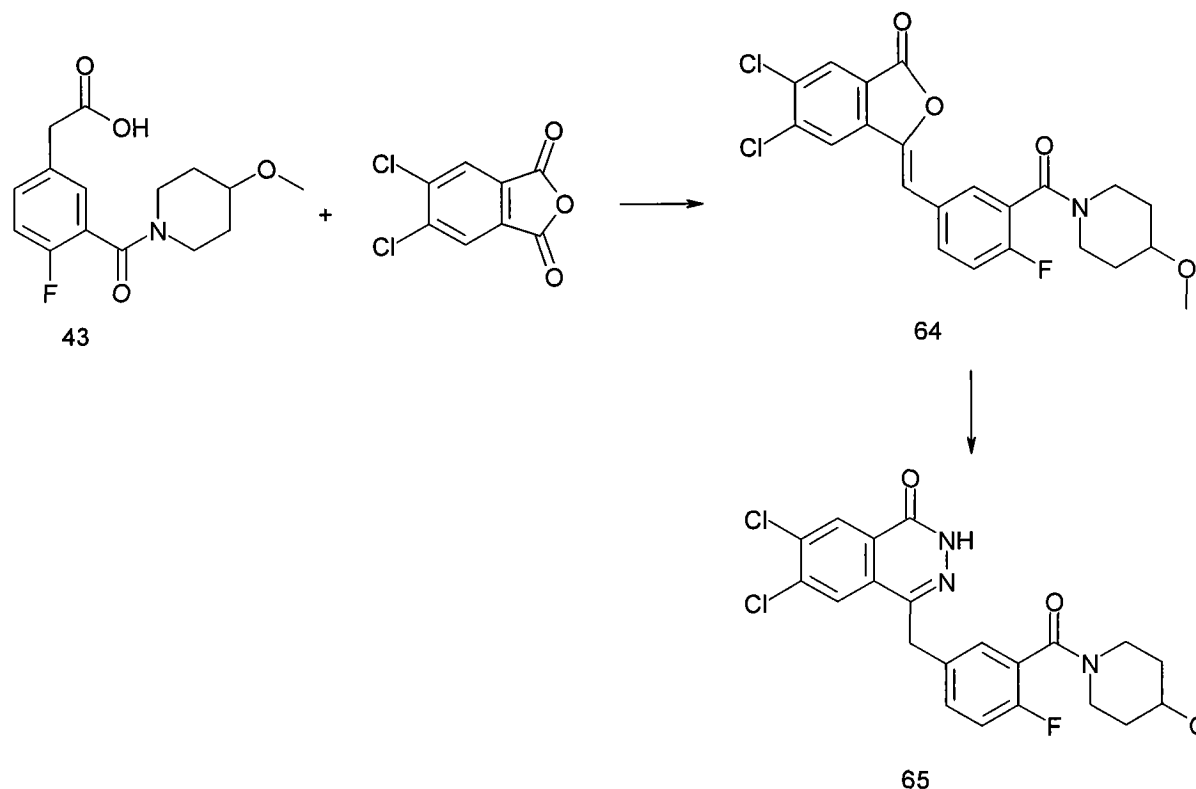
[0620] 在 0℃、氮气氛围下,将 5-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (61) (0.104g,0.74mmol) 的无水 DCM (5ml) 溶液逐滴加入到搅拌着的三氯化铝 (0.226g,1.69mmol) 的无水 DCM (10ml) 悬浮液中。将得到的悬浮液在 0℃下搅拌 10 分钟。在 0℃下向所述搅拌着的悬浮液中逐滴加入必需的酰基氯溶液 [之前制备的;在 0℃下将 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.090ml,0.68mmol) 加入到 2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酸 (43) (0.200g,0.68mmol) 的无水 DCM (5ml) 溶液中,并搅拌 2 小时]。将得到的悬浮液升温至室温,并在室温下进一步搅拌 18 小时。反应未完全,再加入三氯化铝 (0.226g,1.69mmol),并将溶液在室温下进一步搅拌 1 小时。将反应混合物倒入冰 (50ml) 和浓 HCl (2ml) 中。分离各层,并用 DCM (2×50ml) 萃取水层。依次用 2M HCl (2×75ml)、水 (50ml) 和饱和 NaHCO₃ (50ml) 清洗合并的有机物。将有机层通过 Na₂SO₄ 干燥,过滤并蒸发,得到粗制的产物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物,洗脱梯度为 0-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥,得到所需物质,为无色胶状物 (0.117g,产率 41.5%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.44-1.77 (3H, m), 1.85 (1H, m), 2.10 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.36-3.55 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.16 (2H, m), 6.93 (1H, t), 7.07-7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 8.82 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.72 分钟 (M+H = 417.20)。

[0621] (c) 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)-5-甲基-2,6-二氢-1H-吡咯[3,4-d] 哒嗪-1-酮 (63)

[0622] 将水合肼 (0.023ml,0.31mmol) 加入到 4-(2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (62) (0.117g,0.28mmol) 的乙酸 (4ml) 中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将得到的混合物蒸发至干燥,并将残余物与甲苯共沸,得到粗制产物,用制备型 HPLC (Waters XBridgePrep C18 OBD 柱,5μ 二氧化硅,直径 19mm,长 100mm) 纯化粗制产物,用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥,得到所需化合物 (0.022g,产率 19.65%); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.21 (1H, m), 1.34 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.96 (1H, m), 3.15-3.36 (6H, m), 3.82 (1H, s), 4.05 (2H, s), 7.07-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.33 (1H, s), 11.22 (1H, s), 12.15 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.39 分钟 (M+H = 399.15)。

[0623] 实施例 29

[0624]



[0625] (a) (Z)-5,6-二氯-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (64)

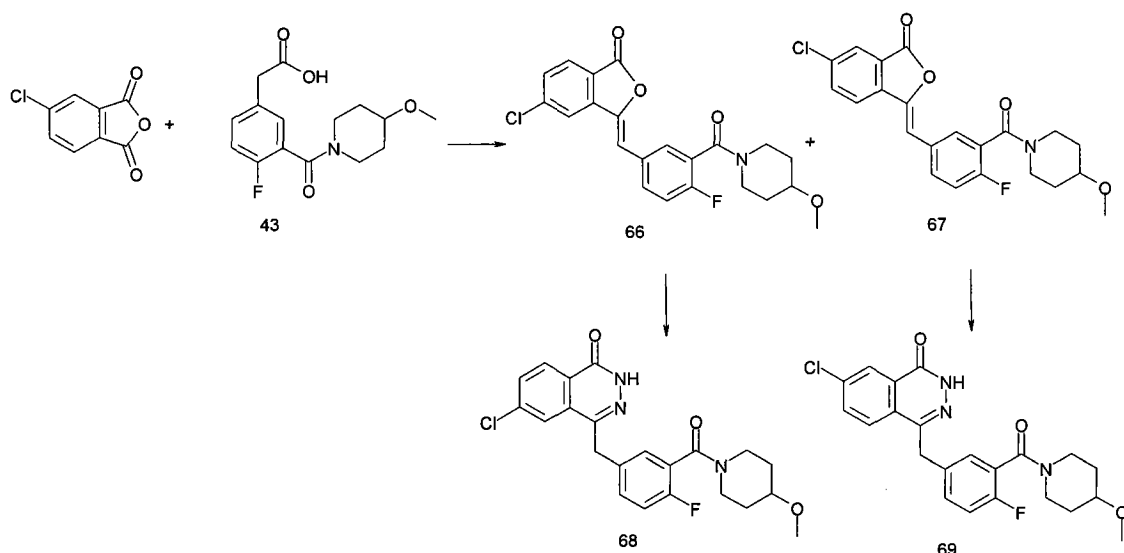
[0626] 将装有 5,6-二氯异苯并呋喃-1,3-二酮 (370mg, 1.71mmol)、2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)乙酸 (496mg, 1.68mmol) 和乙酸钠 (34mg, 0.41mmol) 的烧瓶放入在 210℃ 预先加热的铝块中。将得到的混合物进一步在 240℃ 下加热并搅拌 1 小时, 然后冷却。将残余物在乙醇 (∼ 25ml) 中用超声粉碎, 并通过抽滤收集固体, 得到粗制产物 (128mg, 16.92%), 其直接使用无需进一步纯化; m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.79$ (M+H 450.1 & 452.0)。

[0627] (b) 6,7-二氯-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (65)

[0628] 将 (Z)-5,6-二氯-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (64) (127mg, 0.28mmol) 放入水 (2ml) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.500ml) 中。用水合肼 (0.080ml, 1.65mmol) 处理得到的混合物, 并将反应加热至 105℃ 搅拌 90 分钟。将反应混合物冷却, 用水 (∼ 10ml) 稀释并通过抽滤收集固体, 得到粗制产物, 用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 用纯乙酸乙酯洗脱。将纯级分蒸发至干燥, 并将残余物在二乙醚中粉碎, 在真空下干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (46.0mg, 产率 35%); 1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.30–1.40 (1H, m), 1.44–1.53 (1H, m), 1.72–1.79 (1H, m), 1.87–1.94 (1H, m), 3.04–3.11 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.30–3.40 (2H, m), 3.44–3.49 (1H, m), 3.92–4.00 (1H, m), 4.37 (2H, s), 7.26 (1H, t), 7.38–7.45 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.40 (1H, s), 12.83 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.13$ (M+H 464 & 465.9)。

[0629] 实施例 30

[0630]



[0631] (a) (Z)-6-氯-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (67) 和 (Z)-5-氯-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (66)

[0632] 将装有 5-氯异苯并呋喃-1,3-二酮 (313mg, 1.71mmol)、2-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)乙酸 (43) (496mg, 1.68mmol) 和乙酸钠 (37mg, 0.45mmol) 的烧瓶放入在 210℃ 预先加热的铝块中。将得到的混合物进一步在 240℃ 下加热并搅拌 45 分钟, 然后冷却。将残余物放入乙醇 (~10ml) 中并加入二乙醚 (~40ml)。通过抽滤收集所得的固体。将滤液蒸发, 并用快速二氧化硅色谱纯化残余物, 洗脱梯度为 50-100% EtOAc 的异己烷溶液。将所需化合物级分蒸发至干燥, 得到 2 种区域异构体 67, 为浅褐色固体 (27.0mg, 3.87%); $^1\text{H NMR}$ (400.132MHz, DMSO) δ 1.38-1.55 (2H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.36-3.43 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.80 (1H, dd), 7.88-7.92 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.12 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.65$ (M+H 416.1 & 417.9); 和 66 为浅褐色固体 (55.0mg, 7.87%); $^1\text{H NMR}$ (400.132MHz, DMSO) δ 1.38-1.54 (2H, m), 1.79-1.85 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.35-3.43 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.73 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.85-7.89 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.28 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 2.63$ (M+H 416.1 & 417.9) 其在下一阶段直接使用。

[0633] (b) 6-氯-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (68)

[0634] 将 (Z)-5-氯-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (66) (53mg, 0.13mmol) 悬浮于水 (1.5ml) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5ml) 中, 并用一水合肼 (35 μ l, 0.72mmol) 处理。将得到的混合物在 105℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却并用水 (~5ml) 稀释, 用 DCM (2 $\times$ 5ml) 萃取混合物。将合并的有机物蒸发至干燥, 得到粗制产物, 用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和乙腈的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (13mg, 产率 24%); $^1\text{H NMR}$ (400.132MHz, DMSO) δ 1.28-1.38 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.49-1.76 (1H,

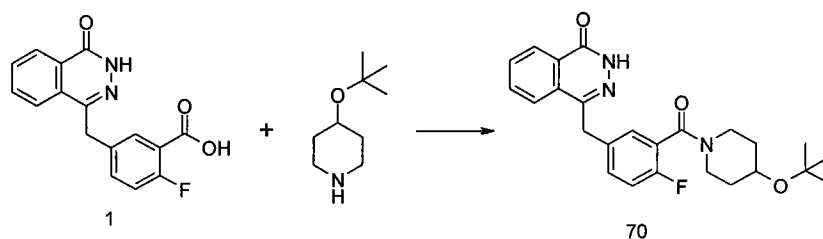
m), 1.83-1.91 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.26-3.37 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.34 (2H, s), 7.22 (1H, t), 7.35-7.42 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.68 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.24 (M+H 430.6)。

[0635] (c) 7-氯-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (69)

[0636] 将 (Z)-6-氯-3-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (67) (25mg, 0.06mmol) 置于水 (1ml) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5ml) 中, 并用一水合肼 (20 μ l, 0.41mmol) 处理。将得到的混合物在 105℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却, 并用水 (~5ml) 稀释, 用 DCM (2 $\times$ 5ml) 萃取混合物。将合并的有机物蒸发至干燥, 得到粗制产物, 用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和乙腈的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色泡沫 (10mg, 产率 39%); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.26-1.35 (1H, m), 1.40-1.49 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.26-3.36 (2H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.22 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 7.38-7.42 (1H, m), 7.94 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, d), 12.72 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.23 (M+H 430.7)。

[0637] 实施例 31

[0638]

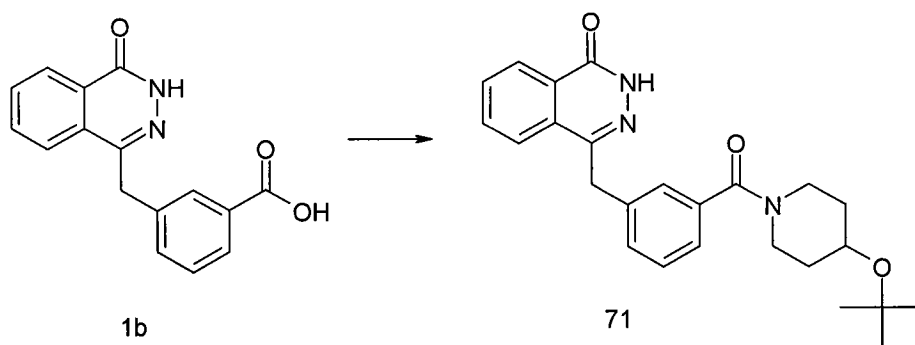


[0639] (a) 4-(3-(4-叔丁氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (70)

[0640] 用三乙胺 (0.750ml, 5.38mmol) 和 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.15g, 3.03mmol) 处理 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (650mg, 2.18mmol) 和 4-叔丁氧基哌啶 (350mg, 2.23mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (11ml) 溶液。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (~200ml) 中, 通过抽滤收集所得的固体, 并干燥, 得到粗制产物, 用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 洗脱梯度为 2-10% 甲醇的二氯甲烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 并在真空下干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (460mg, 产率 48.2%); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.14 (9H, s), 1.19-1.38 (2H, m), 1.53-1.60 (1H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.20 (1H, t), 7.31-7.35 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.81-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.13 (M+H 438.2)。

[0641] 实施例 32

[0642]

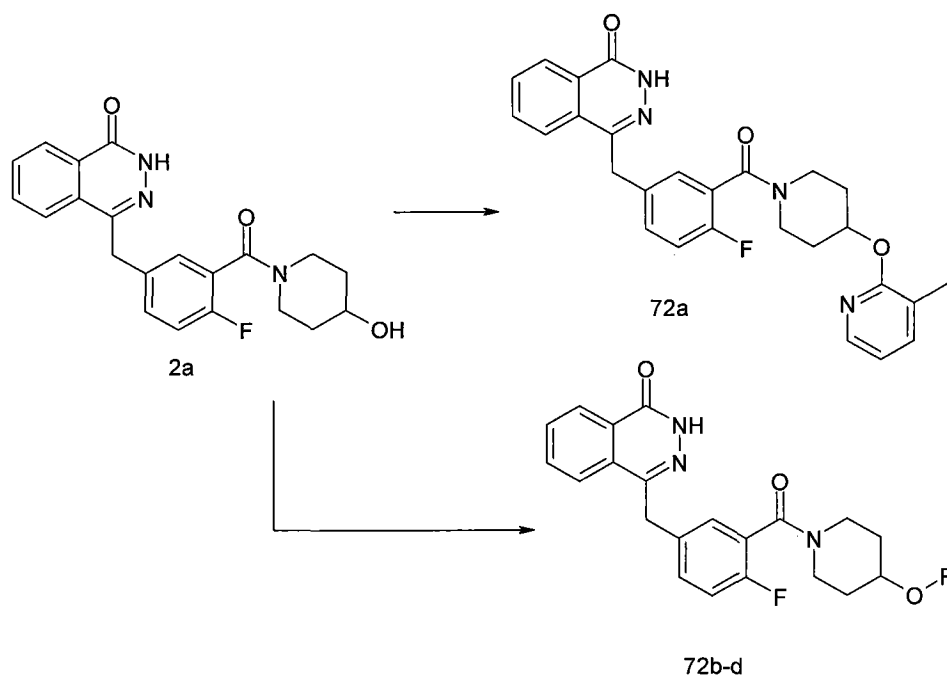


[0643] (a) 4-[[3-[[4-(2-甲基丙-2-基)氧基]哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 (71)

[0644] 向 20ml 小瓶中加入 3-[(4-氧-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 (1b) (50mg, 0.178mmol)。向该小瓶中加入 N,N-二甲基乙酰胺 (2ml) 和三乙胺 (70 μ l, 0.445mmol)。将该混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐, 将该溶液进一步搅拌 5 分钟。然后加入 4-[(2-甲基丙-2-基)氧基]哌啶盐酸盐 (35mg, 0.178mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (1ml) 溶液和三乙胺 (25 μ l, 0.179mmol), 将反应在室温下搅拌 2 小时, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到所需化合物; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.74 (M+H 420.4)。

[0645] 实施例 33

[0646]



[0647] (a) 4-[[4-氟-3-[[4-(3-甲基吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 (72a)

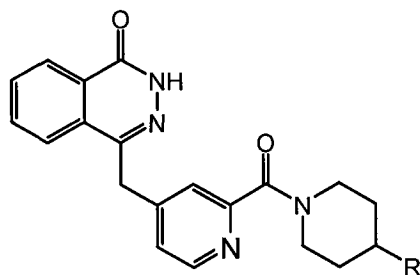
[0648] 用氢化钠 (60% 的矿物油分散物; 3.8mg, 0.157mmol) 处理粗制 4-[[4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 (2a) (50mg, 0.131mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (1ml) 溶液, 并将反应在室温下搅拌, 直到泡腾停止。然后加入 2-氟-3-甲基吡啶 (16mg, 0.144mmol), 并将反应混合物密封于微波管中, 加热至 170°C, 在

该温度下保持 250 秒,然后冷却至室温。然后用制备型 HPLC 纯化该混合物,得到所需物质;
m/z (LC-MS, ESI+), RT = 4.22 (M+H 473.2)

[0649] (b) 相似实施例

[0650] 使用与 72a 描述的方法相似的方法,使 4-[[4-氟-3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮与合适的氟吡啶在 170°C 反应 10 分钟,用制备型 HPLC 纯化,得到所需化合物。

[0651]

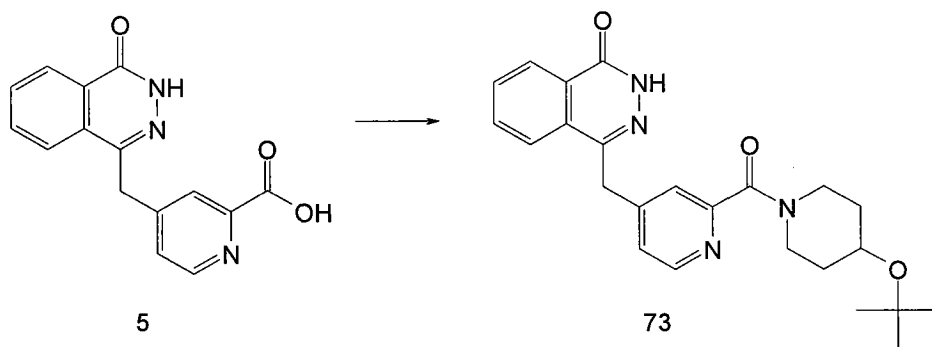


[0652]

	R	纯度	RT (分钟)	M+H
72b		98	1.49	477.3
72c		98	1.44	473.3
72d		96	1.43	473.3

[0653] 实施例 34

[0654]

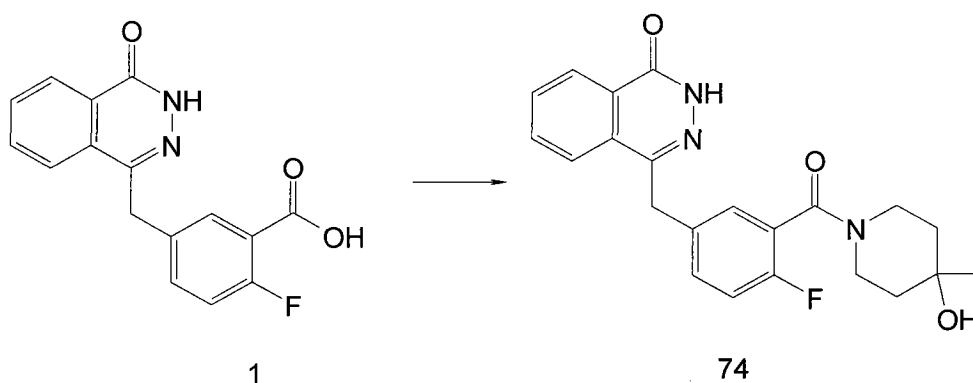


[0655] (a) 4-((2-(4-叔丁氧基哌啶-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮 (73)

[0656] 在 25℃ 下, 将 4-叔丁氧基哌啶盐酸盐 (227mg, 1.17mmol) 和三乙胺 (0.327ml, 2.35mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液一次性加入到搅拌着的 4-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)吡啶甲酸 (5) (300mg, 1.07mmol)、三乙胺 (0.327ml, 2.35mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (607mg, 1.60mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 下搅拌 4 小时, 然后用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 30mm, 长 100mm) 纯化粗制混合物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥并冻干, 得到所需化合物, 为固体 (250mg, 产率, 55.7%) ; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.15 (9H, s), 1.25-1.40 (2H, m), 1.56-1.63 (1H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.40 (2H, s), 7.39 (1H, dd), 7.48-7.49 (1H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 7.90 (1H, td), 7.94-7.97 (1H, m), 8.28 (1H, dd), 8.46-8.48 (1H, m), 12.60 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.67 (M+H 421.5)。

[0657] 实施例 35

[0658]

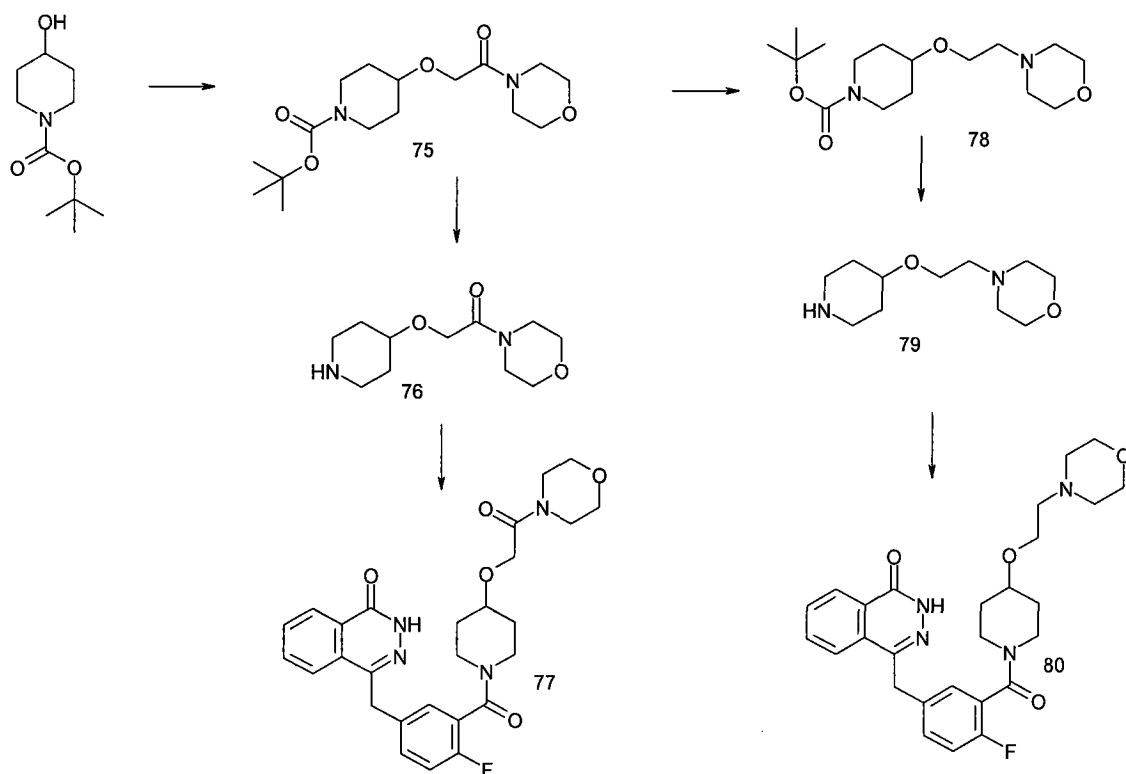


[0659] (a) 4-(4-氟-3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (74)

[0660] 在 25℃、空气氛下, 将 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (572mg, 1.51mmol) 一次性加入到 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (300mg, 1.01mmol) 和三乙胺 (0.308ml, 2.21mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中。将得到的溶液在 25℃ 搅拌 10 分钟。逐滴加入 4-甲基哌啶-4-醇盐酸盐 (154mg, 1.02mmol) 和三乙胺 (0.308ml, 2.21mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 溶液, 并将得到的溶液在 25℃ 搅拌 2 小时。用 DCM (100ml) 稀释反应混合物, 并依次用水 (3×50ml) 和饱和盐水 (20ml) 清洗。通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到粗制产物, 用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为胶状物 (94mg, 产率 23.63%) ; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.13 (3H, s), 1.29-1.47 (4H, m), 3.20-3.28 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.41 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.38-7.42 (1H, m), 7.83 (1H, td), 7.88 (1H, td), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.45 (M+H 396.4)。

[0661] 实施例 36

[0662]



[0663] (a) 4-(2-吗啉代-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (75)

[0664] 在甲苯 (75ml) 中加入 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (10g, 49.69mmol), 四丁基硫酸氢铵 (0.844g, 2.48mmol) 和 2-氯-1-吗啉代乙酮 (8.13g, 49.69mmol), 向其中加入 NaOH (40g, 400.03mmol) 的水 (45ml) 溶液, 将反应在 25℃ 下搅拌过夜。反应混合物用水 (100ml) 结束反应, 用 Et₂O (3×75ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到白色固体。将该白色固体重新溶于 DCM 并仔细地蒸发, 得到黄色胶状物, 加入二乙醚, 然后加入异己烷, 直到观察到浑浊的溶液。将体系进行搅拌, 得到固体, 通过过滤收集该固体, 并在真空下干燥, 得到所需化合物, 为白色固体 (15.30g, 产率 94%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.58-1.49 (0H, m), 1.72-1.61 (2H, m), 1.89-1.82 (2H, m), 3.12-3.06 (2H, m), 3.61-3.54 (6H, m), 3.68-3.67 (4H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 4.18 (2H, s)。

[0665] (b) 1-吗啉代-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮 (76)

[0666] 将 4-(2-吗啉代-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (75) (5g, 15.23mmol) 加入到 6.0HCl 的丙-2-醇 (30ml, 180.00mmol) 溶液中, 将反应在 25℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物蒸发至干燥, 用离子交换色谱纯化粗制物质, 使用 SCX 柱。使用 7M NH₃/MeOH 将所需产物从柱中洗脱, 将级分蒸发至干燥, 得到黄色胶状物。通过在 0.72mBar 下蒸馏纯化粗制产物, 收集在 155℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色胶状物 (1.950g, 产率 56.1%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.41 (2H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 2.64-2.58 (2H, m), 3.10-3.04 (2H, m), 3.50-3.43 (1H, m), 3.63-3.56 (4H, m), 3.70-3.67 (4H, m), 4.17 (2H, s) ; NH 质子消失。

[0667] (c) 4-(4-氟-3-(4-(2-吗啉代-2-氧乙氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (77)

[0668] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、1-吗啉代-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮 (76) (0.153g, 0.67mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,

3] 三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.215g, 0.67mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.117ml, 0.67mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml)。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色泡沫 (0.214g, 62.8 %); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.53 (1H, m), 1.75-1.67 (2H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 3.57-3.39 (3H, m), 3.64-3.58 (2H, m), 3.72-3.66 (5H, m), 4.11-3.99 (1H, m), 4.19 (2H, q), 4.27 (2H, s), 7.02 (1H, t), 7.32-7.26 (2H, m), 7.77-7.69 (3H, m), 8.49-8.44 (1H, m), 10.51 (1H, s); 由于存在旋转异构体, 因此存在很宽的峰; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.48 (M+H 509)。

[0669] (d) 4-(2-吗啉代乙氧基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (78)

[0670] 将 4-(2-吗啉代-2-氧乙氧基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (75) (8.84g, 26.92mmol) 溶于干燥的 THF (50ml), 向该溶液中加入硼烷-甲基硫醚络合物 (20.19ml, 40.38mmol), 将反应在 40℃ 下搅拌 3 小时然后在室温下过夜。将胶状混合物蒸发, 并用 2.0N 碳酸钠 (50ml) 结束反应, 用 EtOAc (3 $\times$ 75ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到所需物质, 为无色液体 (6.50g, 产率 77%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.54-1.45 (2H, m), 1.84-1.79 (2H, m), 2.90-2.84 (2H, m), 3.16-3.03 (6H, m), 3.79-3.67 (5H, m), 3.97 (2H, t), 4.15-4.10 (2H, m)。

[0671] (e) 4-(2-(哌啶-4-基氧基) 乙基) 吗啉 (79)

[0672] 将 4-(2-吗啉代乙氧基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (78) (7.0g, 22.26mmol) 加入到 6.0M HCl 的丙-2-醇 (30ml, 180.00mmol) 溶液中, 将反应在 25℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物蒸发至干燥, 并重新溶于甲醇 (75ml) 和水 (7ml), 通过搅拌将该溶液用固体氢氧化钠碱化 1 小时。将反应过滤并蒸发, 得到胶状固体。将该固体在乙酸乙酯 (75ml) 中搅拌 20 分钟, 过滤并蒸发, 得到清澈的液体。通过在 1.2mBar 下蒸馏纯化粗制产物, 收集在 120℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色的油状物 (3.10g, 65.0%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.47-1.38 (2H, m), 1.93-1.89 (2H, m), 2.53-2.51 (4H, m), 2.63-2.56 (4H, m), 3.08 (2H, dt), 3.38-3.31 (1H, m), 3.61 (2H, t), 3.71 (4H, dd)。

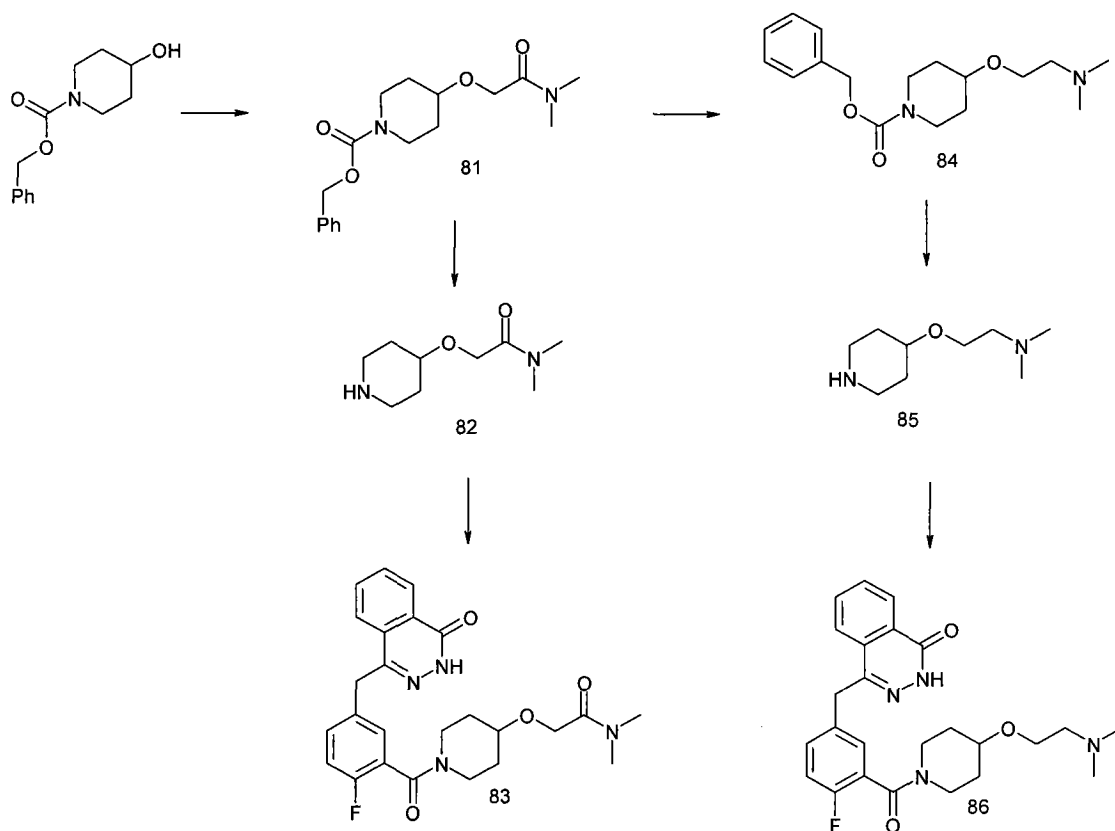
[0673] (f) 4-(4-氟-3-(4-(2-吗啉代乙氧基) 哌啶-1-羰基) 苄基) 酞嗪-1(2H)-酮 (80)

[0674] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基) 甲基) 苯甲酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、4-(2-(哌啶-4-基氧基) 乙基) 吗啉 (79) (0.144g, 0.67mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.215g, 0.67mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.117ml, 0.67mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml)。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色泡沫 (0.055g, 产率 16.6%); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.48 (1H, m), 1.83-1.64 (2H, m), 1.94-1.88 (1H, m), 2.59-2.57 (4H, m), 2.64 (2H, t), 3.14-3.05 (1H, m), 3.49-3.37 (1H, m), 3.58-3.51 (1H, m), 3.66-3.60 (3H, m), 3.74-3.72 (4H, m), 4.06-3.94 (1H, m), 4.28 (2H,

s), 7.01 (1H, t), 7.32-7.26 (2H, m), 7.77-7.70 (3H, m), 8.48-8.44 (1H, m), 10.77 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.57 (M+H 495)。

[0675] 实施例 37

[0676]



[0677] (a) 4-(2-(二甲基氨基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (81)

[0678] 向甲苯 (50ml) 中加入 4-羟基哌啶-1-羧酸苯甲酯 (5g, 21.25mmol)、四丁基硫酸氢铵 (0.361g, 1.06mmol) 和 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (4.13g, 27.63mmol), 并向该溶液中加入氢氧化钠 (21g, 21.02mmol) 的水 (30ml) 溶液, 将反应在 25℃ 下搅拌过夜。用水 (100ml) 将反应混合物结束反应, 用 Et₂O (3×75ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到所需化合物, 为橙色液体 (6.00g, 产率 88%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.55 (2H, m), 1.93-1.86 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.25-3.18 (2H, m), 3.63-3.57 (1H, m), 3.85-3.79 (2H, m), 4.17 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.38-7.30 (5H, m)。

[0679] (b) N,N-二甲基-2-(哌啶-4-基氧基)乙酰胺 (82)

[0680] 向乙醇 (40ml) 中加入 4-(2-(二甲基氨基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (81) (3.0g, 9.36mmol) 和钯碳催化剂 (0.100g, 0.94mmol)。将其在氢气氛下搅拌 3 小时。将反应过滤, 并将溶剂蒸发, 得到粘性澄清的油状物。通过在 0.5mBar 下蒸馏纯化粗制产物, 收集在 90℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色油状物 (1.000g, 产率 57.3%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.51-1.42 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 2.63-2.57 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.05 (5H, m), 3.51-3.44 (1H, m), 4.17 (2H, s) NH 质子消失。

[0681] (c) 2-(1-(2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基氧基)-N,N-二甲基乙酰胺 (83)

[0682] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、

N,N-二甲基-2-(哌啶-4-基氧基)乙酰胺 (82) (0.125g, 0.67mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.215g, 0.67mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.117ml, 0.67mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml)。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为乳白色固体 (0.191g, 产率 61.1%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.98-1.55 (4H, m), 2.96 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.17-3.06 (1H, m), 3.60-3.43 (2H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 4.08-3.99 (1H, m), 4.19 (2H, q), 4.28 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.32-7.26 (2H, m), 7.78-7.70 (3H, m), 8.48-8.46 (1H, m), 10.89 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.55 (M+H 467)。

[0683] (d) 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (84)

[0684] 将 4-(2-(二甲基氨基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (81) (4.5g, 14.50mmol) 溶于干燥的 THF (50ml), 向该溶液中加入硼烷-甲基硫醚络合物 (10.53ml, 21.07mmol), 将反应在 40℃ 下搅拌 3 小时然后在室温下过夜。将胶状混合物蒸发, 并用 2.0N Na₂CO₃ (50ml) 结束反应, 用 EtOAc (3 $\times$ 75ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到所需物质, 为无色液体 (4.00g, 产率 93%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.51 (2H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 2.65 (6H, s), 2.97 (2H, t), 3.29-3.22 (2H, m), 3.54-3.48 (1H, m), 3.79-3.73 (2H, m), 3.85 (2H, t), 5.12 (2H, s), 7.36-7.28 (5H, m)。

[0685] (e) N,N-二甲基-2-(哌啶-4-基氧基)乙胺 (85)

[0686] 在 50℃、5bar 的氢气氛下, 将 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (84) (4.5g, 14.69mmol) 和 5% 钨碳催化剂 (JM 87L 型; 0.9g, 0.21mmol) 的 EtOH (50ml) 溶液搅拌 3 小时。将反应过滤并将溶剂蒸发, 得到黄色胶状物。将该胶状物溶于二乙醚 (50ml) 并过滤。除去溶剂, 得到橙色油状物, 通过在 1.0mBar 下蒸馏纯化该油状物, 收集在 70℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色液体 (1.100g, 55.9%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.47-1.38 (2H, m), 1.61 (1H, s), 1.93-1.89 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.50 (2H, t), 2.63-2.56 (2H, m), 3.11-3.05 (2H, m), 3.38-3.31 (1H, m), 3.56 (2H, t)。

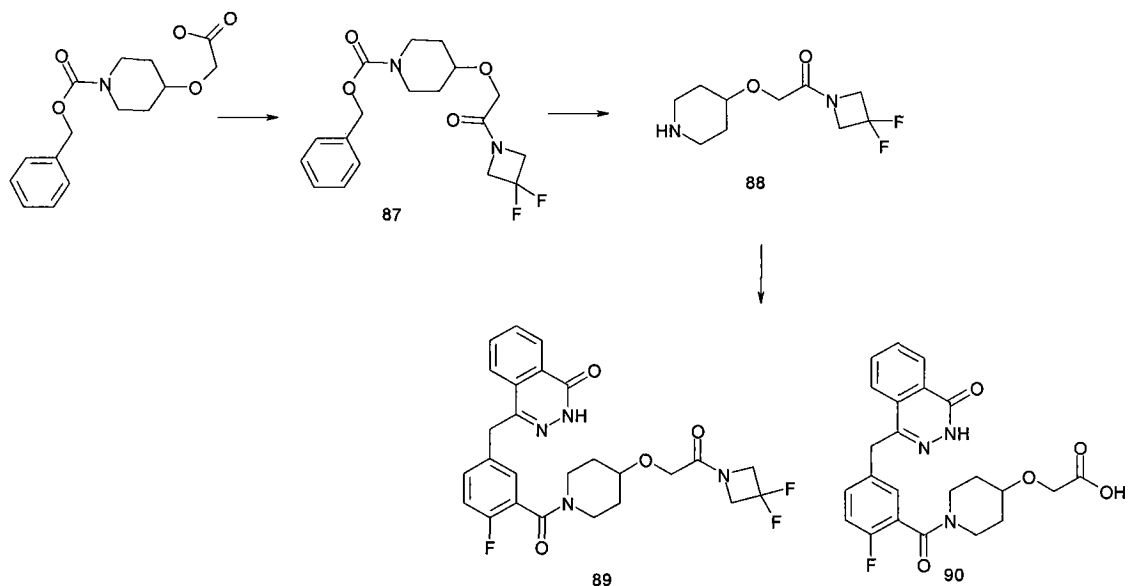
[0687] (f) 4-(3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (86)

[0688] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、N,N-二甲基-2-(哌啶-4-基氧基)乙胺 (85) (0.116g, 0.67mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.215g, 0.67mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.117ml, 0.67mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml)。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (0.087g, 产率 28.7%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.51 (1H, m), 1.84-1.66 (3H, m), 1.95-1.89 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.52 (2H, t), 3.15-3.01 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 3.62-3.51 (3H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.32-7.25 (2H, m), 7.77-7.70 (3H, m), 8.47-8.45 (1H, m), 10.62 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.67 (M+H

452)。

[0689] 实施例 38

[0690]



[0691] (a) 4-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (87)

[0692] 将 2-(1-(苄基氧基羰基)哌啶-4-基氧基)乙酸 (4.12g, 14.05mmol)、3,3-二氟吡丁啉盐酸盐 (1.4g, 10.81mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (3.47g, 10.81mmol) 溶于 DMF (50ml), 向该溶液中加入 DIPEA (4.91ml, 28.10mmol), 并将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发, 并用 2M NaOH (50ml) 使反应混合物结束反应, 用 Et₂O (3×50ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到所需物质, 为黄色胶状物 (2.59g, 产率 65.1%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.49 (2H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 3.26-3.19 (2H, m), 3.58-3.51 (1H, m), 3.84-3.78 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.60 (2H, t), 5.12 (2H, s), 7.40-7.29 (5H, m)。

[0693] (b) 1-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮 (88)

[0694] 向乙醇 (40ml) 中加入 4-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (87) (2.59g, 7.03mmol) 和钯碳催化剂 (0.075g, 0.70mmol)。将该溶液在 H₂ (1.417g, 703.09mmol) 气氛下搅拌 3 小时。将反应过滤并蒸发溶剂, 得到粘性澄清油状物。通过在 0.5mBar 下蒸馏纯化粗制产物, 收集在 90℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色油状物 (0.540g, 产率 32.8%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.40 (2H, m), 1.94-1.89 (2H, m), 2.65-2.59 (2H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.64 (2H, t) ; NH 消失

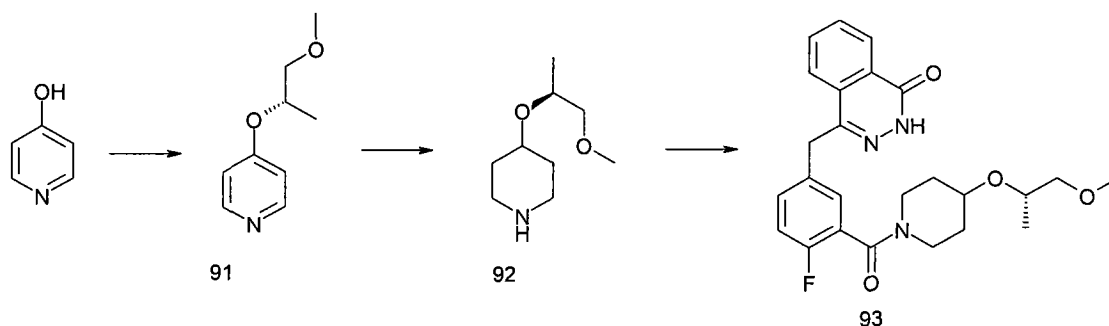
[0695] (c) 4-(3-(4-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (89) 和 2-(1-(2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基氧基)乙酸 (90)

[0696] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸 (1) (0.2g, 0.67mmol)、1-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮 (88) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.215g, 0.67mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.117ml, 0.67mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥,

将胶状物溶于乙腈 (4ml)。用制备型 HPLC(WatersXBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到 4-(3-(4-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)-2-氧乙氧基)哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (89), 为白色固体 (0.061g, 产率 17.7%) ; ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.48(2H, m), 1.86-1.75(1H, m), 2.01-1.89(1H, m), 3.19-3.06(1H, m), 3.56-3.39(2H, m), 3.66-3.57(1H, m), 4.17-3.95(3H, m), 4.28(2H, s), 4.39-4.33(2H, m), 4.62-4.57(2H, m), 7.02(1H, t), 7.31-7.26(2H, m), 7.79-7.70(3H, m), 8.48-8.46(1H, m), 10.53(1H, s) m/z (LC-MS, ESI+), $\text{RT} = 1.83$ (M+H 515)。和 2-(1-(2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基氧基)乙酸 (90), 为白色固体 (0.016g, 5.50%) ; ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.68-1.60(1H, m), 1.84-1.71(2H, m), 2.05-1.96(1H, m), 3.16-3.04(1H, m), 3.53-3.45(2H, m), 3.78-3.68(1H, m), 4.23-4.04(3H, m), 4.32-4.28(2H, m), 7.07-7.02(1H, m), 7.30-7.24(2H, m), 7.86-7.74(3H, m), 8.47-8.42(1H, m), 11.12(1H, s) COOH 消失; m/z (LC-MS, ESI+), $\text{RT} = 0.91$ (M+H 440)。

[0697] 实施例 39

[0698]



[0699] (a) (S)-4-(1-甲氧基丙-2-基氧基)吡啶 (91)

[0700] 向 THF(250ml) 中加入吡啶-4-醇 (10g, 105.15mmol)、(R)-1-甲氧基丙-2-醇 (9.48g, 105.15mmol) 和三苯基膦 (30.3g, 115.67mmol), 并搅拌 10 分钟。向该溶液中缓慢加入 DIAD(22.49ml, 115.67mmol), 并将反应在 25℃ 下搅拌 1 小时。蒸发溶剂并加入二乙醚 (100ml)。向该溶液中加入少量三苯基膦氧化物, 并将反应搅拌 20 分钟, 得到固体, 将固体丢弃。蒸发溶剂, 并将浅黄色胶状物用 2.0M HCl 酸化, 用 Et_2O (1×75ml) 萃取, 然后用固体 KOH 将水溶液碱化。然后用 Et_2O (3×75ml) 萃取该水溶液, 通过 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到黄色胶状物。通过在 0.43mBar 下蒸馏将其纯化, 收集在 80℃ 蒸馏的馏分, 得到所需物质, 为无色油状物 (15.30g, 产率 87%) ; ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.34(3H, d), 3.40(3H, s), 3.50(1H, dd), 3.58(1H, dd), 4.68-4.60(1H, m), 6.82(2H, d), 8.40(2H, d) ; m/z (LC-MS, ESI+), $\text{RT} = 1.28$ (M+H 168)。

[0701] (b) (S)-4-(1-甲氧基丙-2-基氧基)哌啶 (92)

[0702] 将 (S)-4-(1-甲氧基丙-2-基氧基)吡啶 (91) (15g, 89.71mmol) 和氧化铂 (IV) 的 MeOH(50ml) 溶液在 80℃、50bar 的氢气氛下搅拌 16 小时。分析表明未发生反应, 因此加入 20ml 乙酸, 并将温度升至 100℃、压力升至 80bar, 再搅拌 18 小时, 仍然仅观察到很少量的反应。加入等分的 5% 铈氧化铝, 并将混合物在 100℃、80bar 下加热过夜。GCMS-2

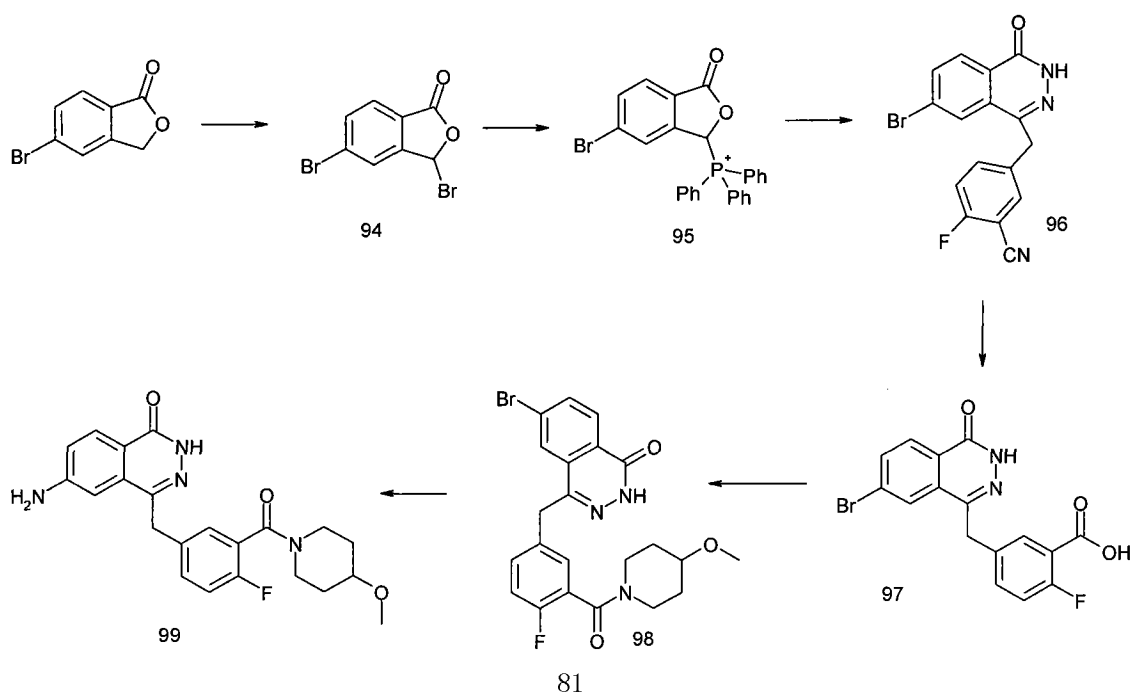
表明更多的产物形成,因此将反应放回原处,在 100℃下继续进行,同时杂质峰似乎不再增加。GCMS-3 表明更多的产物形成,因此将反应放回原处,在 100℃下继续进行 48 小时,同时杂质峰似乎不再增加。GCMS-4 表明更多的产物形成,因此将反应放回原处,在 100℃下继续进行 48 小时,同时杂质峰似乎不再增加。GCMS-5 显示仅有微量的 SM,主峰为产物,杂质稍有增加。将反应过滤,并蒸发溶剂,用 2M NaOH(75ml) 使反应结束,用 EtOAc(3×75ml) 萃取,通过 MgSO₄ 干燥有机层,过滤并蒸发,得到黄色液体。通过在 0.89mBar 下蒸馏纯化粗制产物,收集在 70℃蒸馏的馏分,得到所需化合物,为无色液体(2.500g,产率 16.08%);¹H NMR(400.132MHz,CDCl₃) δ 1.14(3H,d),1.47-1.37(2H,m),1.94-1.83(2H,m),2.62-2.56(2H,m),3.10-3.06(2H,m),3.30-3.26(1H,m),3.40-3.36(4H,m),3.50-3.44(1H,m),3.75-3.66(1H,m);NH 消失。

[0703] (S)-4-(4-(4-氟-3-(4-(1-甲氧基丙-2-基氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮(93)

[0704] 将 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸(1)(0.2g,0.67mmol)、(S)-4-(1-甲氧基丙-2-基氧基)哌啶(92)(0.151g,0.87mmol)和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐(0.280g,0.87mmol)溶于 DMF(10ml)中,向该溶液中加入 DIPEA(0.152ml,0.87mmol),并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥,将胶状物溶于乙腈(4ml),并用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱,5μ 二氧化硅,直径 19mm,长 100mm)纯化,用极性逐渐降低的水(含有 1% NH₃)和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥,得到所需化合物,为白色泡沫;(0.215g,产率 70.7%)¹H NMR(400.132MHz,CDCl₃) δ 1.13(3H,t),1.61-1.49(1H,m),1.78-1.65(2H,m),1.91-1.87(1H,m),3.17-3.01(1H,m),3.31-3.27(1H,m),3.39-3.35(4H,m),3.57-3.45(2H,m),3.72-3.67(2H,m),4.06-3.97(1H,m),4.27(2H,s),7.01(1H,t),7.31-7.26(2H,m),7.79-7.70(3H,m),8.49-8.45(1H,m),10.50(1H,s);m/z(LC-MS,ESI+),RT = 1.81(M+H 454)。

[0705] 实施例 40

[0706]



[0707] (a) 3,5-二溴异苯并呋喃-1(3H)-酮 (94)

[0708] 将 5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮 (E)-2,2'-(二氮烯-1,2-二基)双(2-甲基丙腈) (0.540g, 3.29mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (5.85g, 32.86mmol) 溶于 CCl_4 , 并加热回流 2 小时。将反应冷却并过滤, 蒸发滤液, 得到所需物质, 为黄色固体 (6.05g, 产率 63.1%), 其在下一阶段直接使用。

[0709] (b) (6-溴-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)三苯基溴化磷 (95)

[0710] 将 3,5-二溴异苯并呋喃-1(3H)-酮 (94) (6.2g, 21.24mmol) 和三苯基磷 (5.57g, 21.24mmol) 在四氢呋喃 (100ml) 中加热回流过夜。将反应冷却并过滤, 得到所需物质, 为白色固体 (7.20g, 产率 71.5%); ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 7.23 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.72-7.67 (7H, m), 7.92-7.84 (9H, m), 10.20 (1H, s);

[0711] (c) 5-((7-溴-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苄腈 (96)

[0712] 将 (6-溴-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)三苯基溴化磷 (95) (9.0g, 16.24mmol) 和 2-氟-5-甲酰基苄腈 (2.91g, 19.49mmol) 溶于 DCM (60ml), 向该溶液中加入三乙胺 (2.94ml, 21.11mmol) 并将反应搅拌过夜。反应混合物用水 (50ml) 结束反应, 用 DCM (2 $\times$ 75ml) 萃取, 通过 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到橙色胶状物。使其通过二氧化硅塞, 用乙酸乙酯洗脱, 得到黄色胶状物。向其中加入水 (40ml)、EtOH (40ml) 和 DMF (4ml)。加入水合肼 (8.13g, 162.39mmol) 并将反应加热回流过夜。将反应冷却, 通过过滤收集沉淀, 用 EtOH (25ml) 清洗, 并空气干燥, 得到所需化合物, 为白色固体 (2.410g, 产率 41.4%), 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.38 (2H, s), 7.48 (1H, t), 7.75-7.71 (1H, m), 7.89 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, s), 12.64 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI-), $RT = 2.18$ (M-H 358)。

[0713] (d) 5-((7-溴-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸 (97)

[0714] 向乙醇 (20ml) 和水 (80ml) 中加入 5-((7-溴-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苄腈 (96) (2.4g, 6.70mmol) 和氢氧化钾 (3.76g, 67.01mmol), 并在 100 $^\circ\text{C}$ 下加热 5 小时。蒸发掉乙醇, 并用乙酸乙酯 (1 $\times$ 75ml) 萃取水溶液。然后用浓 HCl 将水溶液酸化至 pH1, 得到固体, 将固体过滤, 用水清洗并干燥, 得到所需物质, 为浅褐色固体 (2.000g, 产率 79%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.37 (2H, s), 7.26 (1H, t), 7.61-7.57 (1H, m), 7.83-7.82 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, s), 12.67 (1H, s), 13.19 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 0.88$ (M+H 376)。

[0715] (e) 6-溴-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (98)

[0716] 将 5-((7-溴-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸 (97) (1.0g, 2.65mmol)、4-甲氧基哌啶 (0.336g, 2.92mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.936g, 2.92mmol) 溶于 DMF (40ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.509ml, 2.92mmol), 并将反应搅拌 1 小时。蒸发 DMF, 并且粗制胶状物用 2M NaOH (75ml) 结束反应, 用 EtOAc (3 $\times$ 75ml) 萃取, 有机层通过 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到棕色胶状物。使该胶状物通过二氧化硅塞, 用乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体, 这些白色固体的大部分在使用时无需进一步纯化。将一个样品 (100mg) 用制备型 HPLC (Waters XBridgePrep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干

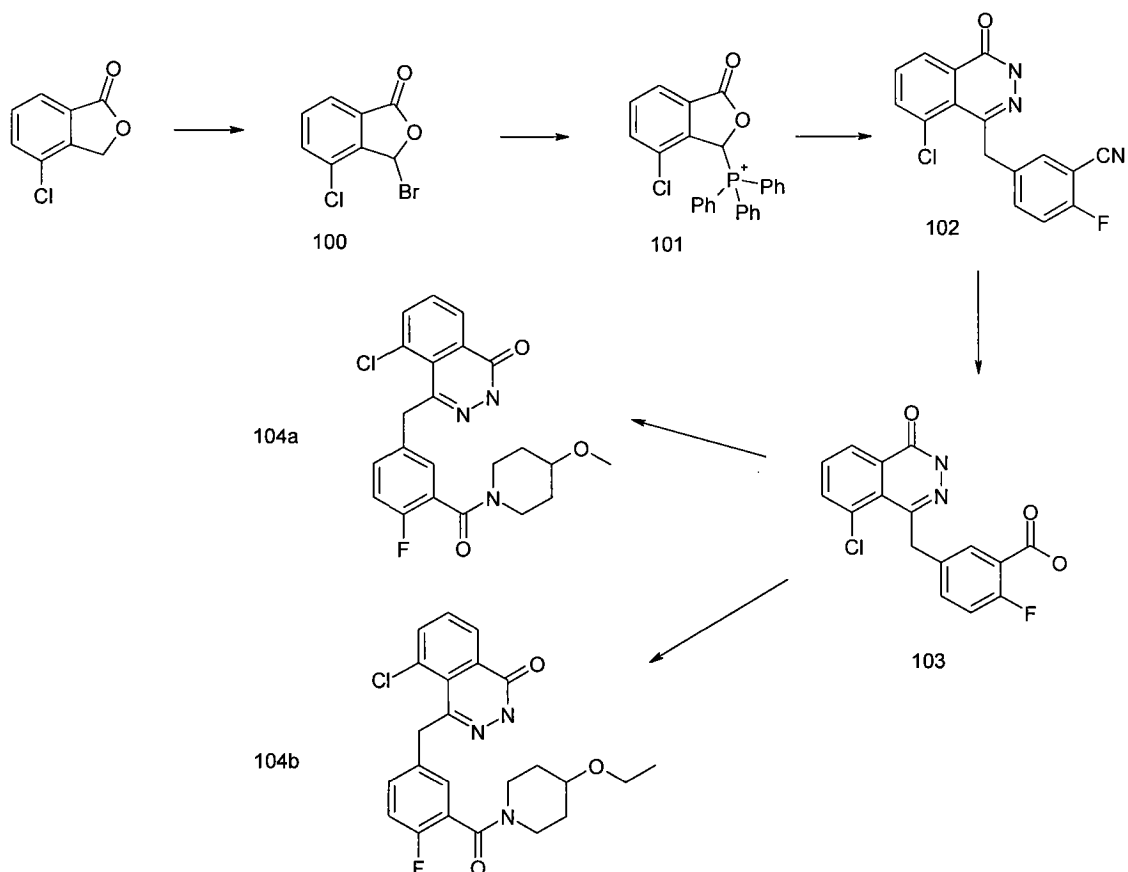
干燥,得到所需物质,为白色固体 (66mg);¹H NMR(400.132MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.48(1H, m), 1.85-1.68(2H, m), 1.94-1.89(1H, m), 3.18-3.07(1H, m), 3.35(3H, s), 3.47-3.40(2H, m), 3.67-3.53(1H, m), 4.06-3.89(1H, m), 4.23(2H, s), 7.04(1H, t), 7.31-7.26(2H, m), 7.86-7.84(2H, m), 8.33-8.31(1H, m), 10.55(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.94(M+H 476)。

[0717] (f) 6-氨基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (99)

[0718] 向二噁烷 (15ml) 中加入 6-溴-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (98) (0.2g, 0.42mmol)、二苯基甲酮亚胺 (0.076g, 0.42mmol) 和碳酸铯 (0.275g, 0.84mmol), 并用氮气使该体系脱气。向该体系中加入二乙酸钡 (0.019g, 0.08mmol) 和 (9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦) (0.073g, 0.13mmol), 将反应在 95℃ 下加热 2 小时。反应混合物用水 (50ml) 结束反应, 用 EtOAc (3×50ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到棕色胶状物。将其在 2.0N HCl (5ml) 中搅拌 1 小时, 反应混合物用 2M NaOH (10ml) 结束反应, 用 EtOAc (3×15ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到棕色胶状物。用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化粗制产物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (0.024g, 13.87%);¹H NMR(500.133MHz, DMSO) δ 1.47-1.38(2H, m), 1.82-1.73(2H, m), 2.89(3H, s), 3.23-3.16(2H, m), 3.27(2H, s), 3.46-3.41(1H, m), 4.13(2H, s), 5.78(2H, s), 6.87(1H, d), 7.00(1H, dd), 7.14(1H, t), 7.22(1H, dd), 7.38-7.34(1H, m), 7.93(1H, d), 11.60(1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.56(M+H 411)。

[0719] 实施例 41

[0720]



[0721] (a) 3-溴-4-氯异苯并呋喃-1(3H)-酮 (100)

[0722] 将 4-氯异苯并呋喃-1(3H)-酮 (10g, 59.32mmol)、(E)-2,2'-(二氮烯-1,2-二基)双(2-甲基丙腈) (0.974g, 5.93mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (11.61g, 65.25mmol) 溶于 CCl_4 (100ml), 并加热回流 2 小时。将反应冷却并过滤, 将滤液蒸发, 得到所需化合物, 为黄色胶状物 (14.20g, 产率 97%) ; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 7.32 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.73 (1H, d), 7.88 (1H, d) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.28 (未检测到 M+H)。

[0723] (b) (7-氯-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)三苯基溴化磷 (101)

[0724] 将 3-溴-4-氯异苯并呋喃-1(3H)-酮 (100) (14g, 56.57mmol) 和三苯基磷 (14.84g, 56.57mmol) 溶于 THF (200ml), 并加热回流 2 小时。将反应冷却并过滤, 蒸发滤液, 得到所需化合物, 为黄色胶状物 (22.5g, 产率 78%) ; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (2H, m), 7.65-7.59 (7H, m), 7.79-7.74 (3H, m), 8.07-8.02 (6H, m), 10.41 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.09 (未检测到 M+H)。

[0725] (c) 5-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苄腈 (102)

[0726] 将 (7-氯-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)三苯基溴化磷 (101) (9.3g, 21.64mmol) 和 2-氟-5-甲酰基苄腈 (3.55g, 23.80mmol) 溶于 DCM (60ml), 向该溶液中加入三乙胺 (3.92ml, 28.13mmol), 并将反应搅拌过夜。蒸发反应混合物, 得到棕色固体。向该固体中加入水 (40ml)、EtOH (40ml) 和 DMF (4ml)。加入水合肼 (10.83g, 216.35mmol), 并将反应加热回流过夜。将反应冷却并过滤收集沉淀物, 用 EtOH (25ml) 清洗, 并空气干燥, 得到所需化合物, 为黄色固体 (6.10g, 90%), 其在使用时无需进一步纯化 ; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.64 (2H, s), 7.44 (1H, t), 7.63-7.59 (1H, m), 7.78 (1H, dd), 7.81 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 8.33 (1H, dd) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.17 (M-H 312)。

[0727] (d) 5-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸 (103)

[0728] 向乙醇 (30ml) 和水 (70ml) 中加入 5-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苄腈 (102) (6.1g, 19.44mmol) 和氢氧化钾 (10.91g, 194.44mmol), 并在 100 °C 下加热 5 小时。蒸发掉乙醇, 用乙酸乙酯 (1×75ml) 萃取水溶液。然后用浓 HCl 将水溶液酸化至 pH1, 得到固体, 将固体过滤, 用水清洗并干燥, 得到所需化合物, 为浅褐色固体 (5.73g, 89 %); ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.63 (2H, s), 7.21 (1H, dd), 7.44-7.40 (1H, m), 7.64 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 8.34 (1H, dd), 12.87 (1H, s), 13.12 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT = 0.87 (M+H 333)。

[0729] (e) 5-氯-4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (104a)

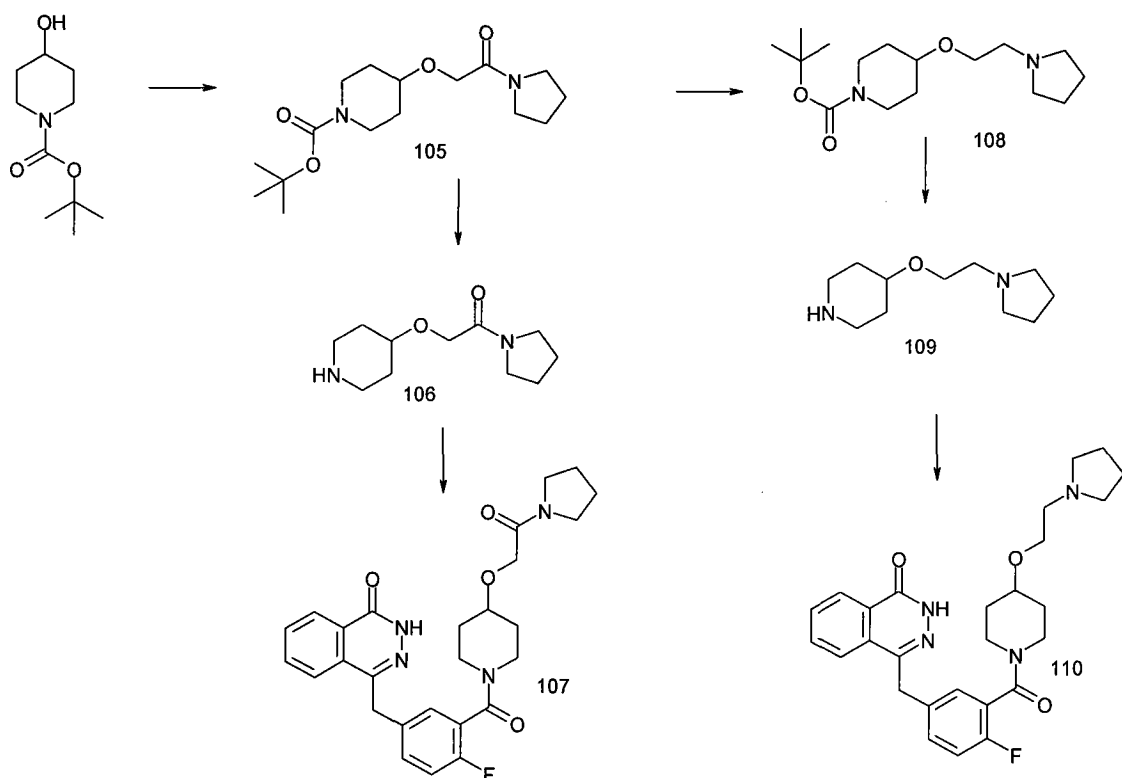
[0730] 将 5-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸 (103) (0.2g, 0.60mmol), 4-甲氧基哌啶 (0.069g, 0.60mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.251g, 0.78mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.136ml, 0.78mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml), 并用制备型 HPLC (Waters XBridge PrepC18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色泡沫 (0.100g, 38.7 %); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.49 (1H, m), 1.83-1.64 (2H, m), 1.94-1.89 (1H, m), 3.17-3.05 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.48-3.44 (2H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 4.03-3.93 (1H, m), 4.65 (2H, s), 7.00 (1H, t), 7.17-7.14 (2H, m), 7.66 (1H, t), 7.80 (1H, dd), 8.49 (1H, dd) NH 消失; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.89 (M+H 430)。

[0731] (f) 5-氯-4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (104b)

[0732] 将 5-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸 (103) (0.2g, 0.60mmol), 4-乙氧基哌啶 (0.078g, 0.60mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (0.251g, 0.78mmol) 溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA (0.136ml, 0.78mmol), 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml), 并用制备型 HPLC (Waters XBridge PrepC18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色泡沫 (0.052g, 19.49 %); ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, t), 1.59-1.48 (1H, m), 1.81-1.63 (2H, m), 1.94-1.89 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 3.57-3.45 (4H, m), 4.09-4.00 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.99 (1H, t), 7.17-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.66 (1H, t), 7.80 (1H, dd), 8.49 (1H, dd); NH 消失; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 2.08 (M+H 444)。

[0733] 实施例 42

[0734]



[0735] (a) 4-(2-氧-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (105)

[0736] 向甲苯 (50ml) 中加入 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4g, 19.87mmol), 四丁基硫酸氢铵 (0.337g, 0.99mmol) 和 2-氯-1-吡咯烷-1-基-乙酮 (3.87g, 25.84mmol), 向该溶液中加入 NaOH (19.87g, 198.75mmol) 的水 (20ml) 溶液, 并将反应在 25℃ 下搅拌过夜。反应混合物用水 (100ml) 结束反应, 用 Et₂O (3×75ml) 萃取, 有机层通过 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到所需物质, 为橙色液体 (7.20g, 产率 > 100%) ; ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (9H, s), 1.86 (8H, m), 3.02 (4H, s), 3.38 (2H, t), 3.54 (1H, m), 3.60 (2H, m), 4.07 (2H, s)。

[0737] (b) 2-(哌啶-4-基氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙酮 (106)

[0738] 将 4N HCl 的二噁烷 (3ml, 12mmol) 溶液加入到 4-(2-氧-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (105) (3.5g, 11.20mmol) 的甲醇 (3ml) 溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。除去溶剂, 得到所需物质, 为其盐酸盐形式。将该盐溶于甲醇 (50ml) 并加入 MP-碳酸盐 (14.88g, 33.61mmol)。将得到的混合物过滤并除去溶剂, 得到所需物质 (1.700g, 产率 71.5%) ; ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (2H, m), 1.73 (2H, q), 1.86 (4H, q), 2.43 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.39 (4H, t), 4.04 (2H, s)。

[0739] (c) 4-(4-氟-3-(4-(2-氧-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (107)

[0740] 向 DMA (4ml) 中加入 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸 (1) (0.20g, 0.67mmol) 和 HBTU (0.381g, 1.01mmol), 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.179ml, 1.01mmol), 然后加入 2-(哌啶-4-基氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙酮 (106) (0.142g, 0.67mmol)。将反应搅拌 2 小时, 然后蒸发至干燥, 并用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 21mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₄⁺) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为白色固体 (0.168g, 50.9%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.90-1.56 (m,

6H), 2.01-1.93(m, 2H), 3.16-3.07(m, 1H), 3.57-3.42(m, 6H), 3.72(七重峰, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 4.12(q, $J = 11.9\text{Hz}$, 2H), 4.26(s, 2H), 7.02(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.79-7.70(m, 3H), 8.47-8.44(m, 1H), 10.01-9.97(m, 1H); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.66$ (M+H493)。

[0741] (d) 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (108)

[0742] 将 4-(2-氧-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (105) (3.5g, 11.20mmol) 溶于干燥的 THF (50ml), 向该溶液中加入硼烷-甲基硫醚络合物 (8.40ml, 16.81mmol), 将反应在 40℃ 下搅拌 3 小时然后在室温下过夜。将胶状混合物蒸发, 并用 2.0N 碳酸钠 (50ml) 结束反应, 用 EtOAc (3×75ml) 萃取, 有机层通过 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到所需物质, 为无色液体, 其在下一阶段直接使用; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.58(m, 9H), 1.73-1.86(m, 4H), 1.86-1.97(m, 2H), 2.09-2.21(m, 2H), 2.79-2.91(m, 2H), 2.96(t, 2H), 3.06-3.17(m, 2H), 3.18-3.27(m, 2H), 3.49(septet, 2H), 3.65-3.76(m, 2H), 3.92(t, 1H)。

[0743] (e) 1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶 (109)

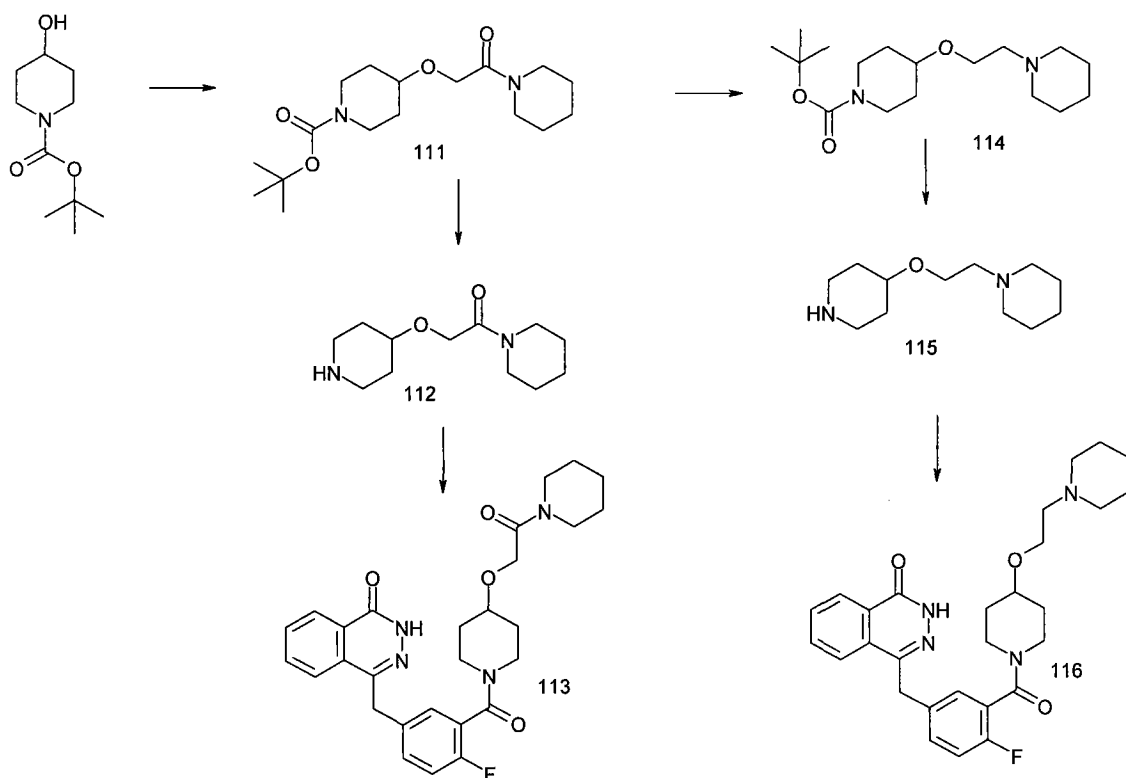
[0744] 将 4N HCl 的二噁烷 (6ml) 溶液加入到 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (108) (6.5g, 20.80mmol) 的 MeOH (16ml) 溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。除去溶剂, 得到所需化合物, 为其盐酸盐形式。将该盐溶于甲醇 (50ml) 并加入 MP-碳酸盐 (14.88g, 33.61mmol)。将得到的混合物过滤并除去溶剂, 得到所需物质, 为澄清的液体, 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.47(2H, m), 1.50-1.71(3H, m), 1.86-1.96(4H, m), 2.50-2.67(6H, m), 3.00-3.14(4H, m), 3.34(1H, 七重峰), 3.55(2H, t), 3.60(2H, t)。

[0745] (f) 4-(4-氟-3-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪 1(2H)-酮 (110)

[0746] 向 DMF (4ml) 中加入 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸 (1) (0.20g, 0.67mmol) 和 HBTU (0.381g, 1.01mmol), 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.179ml, 1.01mmol), 然后加入 4-(2-(吡咯烷-1-基氧基)乙基)哌啶 (109) (0.133g, 0.67mmol)。将反应搅拌 2 小时, 然后蒸发至干燥, 并用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH_3) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为白色固体 (0.287g, 产率 89%); ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.81(6H, m), 1.87-1.96(3H, m), 2.53-2.61(3H, m), 2.65-2.72(2H, m), 3.04-3.14(1H, m), 3.38-3.57(3H, m), 3.61(2H, t), 3.97-4.06(1H, m), 4.28(2H, s), 7.01(1H, t), 7.21-7.33(2H, m), 7.68-7.80(3H, m), 8.43-8.48(1H, m), 9.85-9.95(1H, m); m/z (LC-MS, ESI+), $RT = 1.88$ (M+H 479.5)。

[0747] 实施例 43

[0748]



[0749] (a) 4-(2-氧-2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (111)

[0750] 向甲苯 (75ml) 中加入 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (10g, 49.69mmol)、四丁基硫酸氢铵 (0.844g, 2.48mmol) 和 2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮 (8.08g, 49.69mmol), 向该溶液中加入氢氧化钠 (49.7g, 496.86mmol) 的水 (20ml) 溶液, 并将反应在 25℃ 下搅拌过夜。反应混合物用水 (100ml) 结束反应, 用 Et₂O (3×75ml) 萃取, 通过 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到粗制产物, 为橙色液体 (15.60g, 产率 96%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.51-1.60 (2H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 1.81-1.90 (3H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 3.50-3.62 (4H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 4.13-4.19 (2H, m)。

[0751] (b) 1-(哌啶-1-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮 (112)

[0752] 将 4N HCl 的二噁烷 (6ml) 溶液加入到 4-(2-氧-2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (111) (7.5g, 22.98mmol) 的 MeOH (20ml) 溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。除去溶剂, 得到 1-(哌啶-1-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮的盐酸盐 (2.300g, 44.2%)。然后将该盐溶于甲醇 (50ml) 并加入 MP-碳酸盐 (14.88g, 33.61mmol)。将得到的混合物过滤并除去溶剂, 得到所需化合物 (2.300g, 44.2%), 其在使用时无需进一步纯化。

[0753] (c) 4-(4-氟-3-(4-(2-氧-2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (113)

[0754] 向 DMA (4ml) 中加入 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸 (1) (0.20g, 0.67mmol) 和 HBTU (0.381g, 1.01mmol), 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.179ml, 1.01mmol), 然后加入 1-(哌啶-1-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙酮 (112) (0.152g, 0.67mmol)。将反应搅拌 2 小时, 然后蒸发至干燥, 并用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低

的水（含有 1% NH_3 ）和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥，得到所需物质（0.303g，产率 89%）； ^1H NMR(400.132MHz, DMSO) δ 1.07–1.39(8H, m), 1.46–1.56(1H, m), 1.61–1.71(1H, m), 2.76–2.85(1H, m), 3.02–3.09(2H, m), 3.10–3.20(4H, m), 3.34–3.41(1H, m), 3.66–3.75(1H, m), 3.90–3.93(2H, m), 4.08–4.12(2H, m), 6.99(1H, t), 7.09–7.21(2H, m), 7.57–7.69(1H, m), 7.72–7.76(1H, m), 8.02–8.06(2H, m), 12.34(1H, s) ;m/z(LC-MS, ESI+), RT = 1.76(M+H 507.5)。

[0755] (d) 4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (114)

[0756] 将 4-(2-氧-2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (111) (7.5g, 22.98mmol) 溶于干燥的 THF(100ml)，向该溶液中加入硼烷-甲基硫醚络合物 (17.23ml, 34.46mmol)，将反应在 40℃ 下搅拌 3 小时然后在室温下过夜。将胶状混合物蒸发，并用 2.0N 碳酸钠 (50ml) 结束反应，用 EtOAc (3×75ml) 萃取，有机层通过 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发，得到 4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7.3g，产率 95%)，为无色液体，其在使用时无需进一步纯化。

[0757] (e) 1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶 (115)

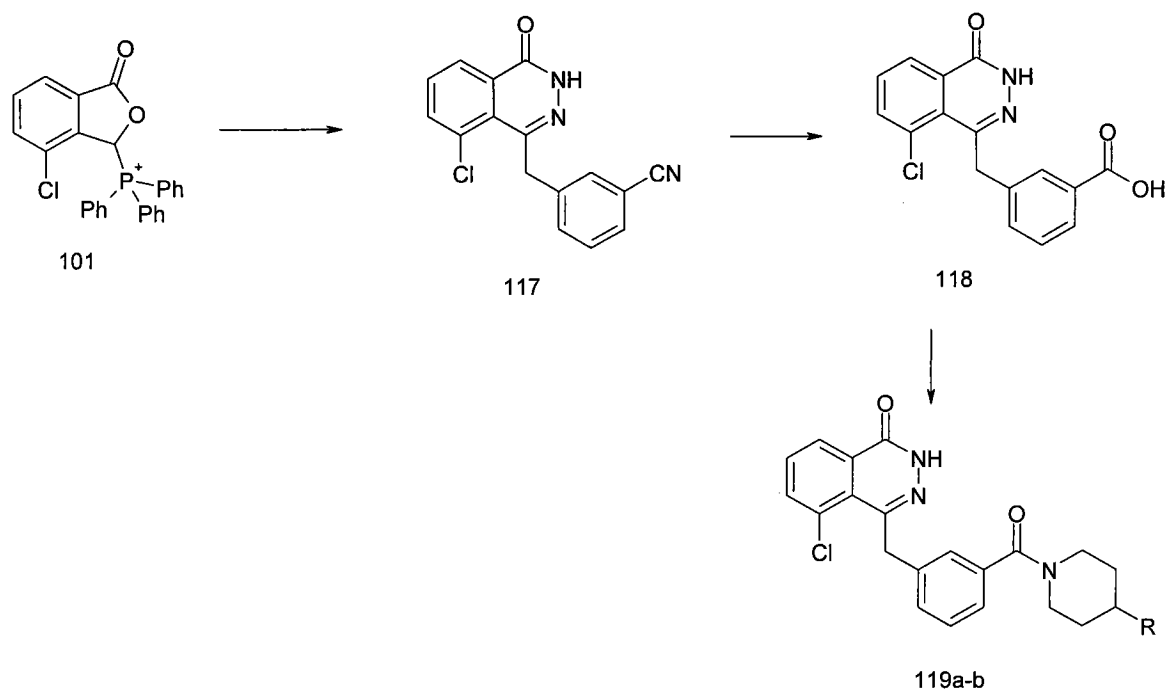
[0758] 将 4N HCl 的二噁烷 (6ml) 溶液加入到 4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (114) (6.5g, 20.80mmol) 的 MeOH(16ml) 溶液中，将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。除去溶剂，得到 1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶的盐酸盐 (0.540g, 12.22%)。然后将该盐溶于甲醇 (50ml) 并加入 MP-碳酸盐 (14.88g, 33.61mmol)。将得到的混合物过滤并除去溶剂，得到所需物质，为无色液体，其在使用时无需进一步纯化； ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.33–1.47(2H, m), 1.50–1.71(3H, m), 1.86–1.96(4H, m), 2.50–2.67(6H, m), 3.00–3.14(4H, m), 3.34(1H, 七重峰), 3.55(2H, t), 3.60(2H, t)。

[0759] (f) 4-(4-氟-3-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (116)

[0760] 向 DMA(4ml) 中加入 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸 (1) (0.20g, 0.67mmol) 和 HBTU(0.381g, 1.01mmol)，向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.179ml, 1.01mmol)，然后加入 1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶 (115) (0.214g, 1.01mmol)。将反应搅拌 2 小时，然后蒸发至干燥，并用制备型 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化，用极性逐渐降低的水（含有 1% NH_3 ）和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥，得到所需化合物 (0.069g，产率 20.74%)； ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.36–1.45(2H, m), 1.64–1.94(8H, m), 2.37–2.50(4H, m), 2.55(2H, t), 3.03–3.15(1H, m), 3.37–3.49(1H, m), 3.50–3.65(4H, m), 3.92–4.04(1H, m), 4.30(2H, s), 7.00(1H, t), 7.21–7.32(2H, m), 7.68–7.79(3H, m), 8.43–8.49(1H, m), 10.49(1H, s) ;m/z(LC-MS, ESI+), RT = 2.01(M+H 493.5)。

[0761] 实施例 44

[0762]



[0763]

	R
119a	
119b	

[0764] (a) 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄腈 (117)

[0765] 将 (7-氯-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)三苯基溴化膦 (101) (10g, 23.26mmol) 和 3-甲酰基苄腈 (3.20g, 24.43mmol) 溶于 DCM (60ml), 向该溶液中加入三乙胺 (4.22ml, 30.24mmol) 并将反应搅拌过夜。将反应混合物过滤, 得到白色固体。向该固体中加入水 (40ml)、EtOH (40ml) 和 DMF (4ml)。加入水合肼 (11.65g, 232.64mmol) 并将反应加热回流过夜。将反应冷却, 通过过滤收集沉淀物, 用 EtOH (25ml) 清洗, 并空气干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (3.75g, 产率 54.5%), 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.66 (2H, s), 7.53-7.47 (2H, m), 7.68-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.33 (1H, d), 12.55 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI $^-$), $RT = 2.04$ (M-H 294)。

[0766] (b) 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (118)

[0767] 向乙醇 (30ml) 和水 (70ml) 中加入 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄腈 (117) (3.75g, 12.68mmol) 和氢氧化钾 (7.11g, 126.81mmol), 并在 100 $^\circ\text{C}$ 下加热 5 小时。蒸发掉乙醇, 用乙酸乙酯 (1 $\times$ 75ml) 萃取水溶液。然后用浓 HCl 将水溶液酸化至 pH1, 得到固体, 将固体过滤, 用水清洗并干燥, 得到所需物质, 为浅褐色固体 (3.81g, 产率 95%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.67 (2H, s), 7.42-7.41 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.79-7.76 (1H, m), 7.81 (1H, t), 7.97 (1H, dd), 8.34 (1H, dd), 12.88 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI $^+$), $RT = 0.92$ (M+H 315)。

[0768] (c) 5-氯-4-(3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (119a)

[0769] 向 DMF (5ml) 中加入 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (118)

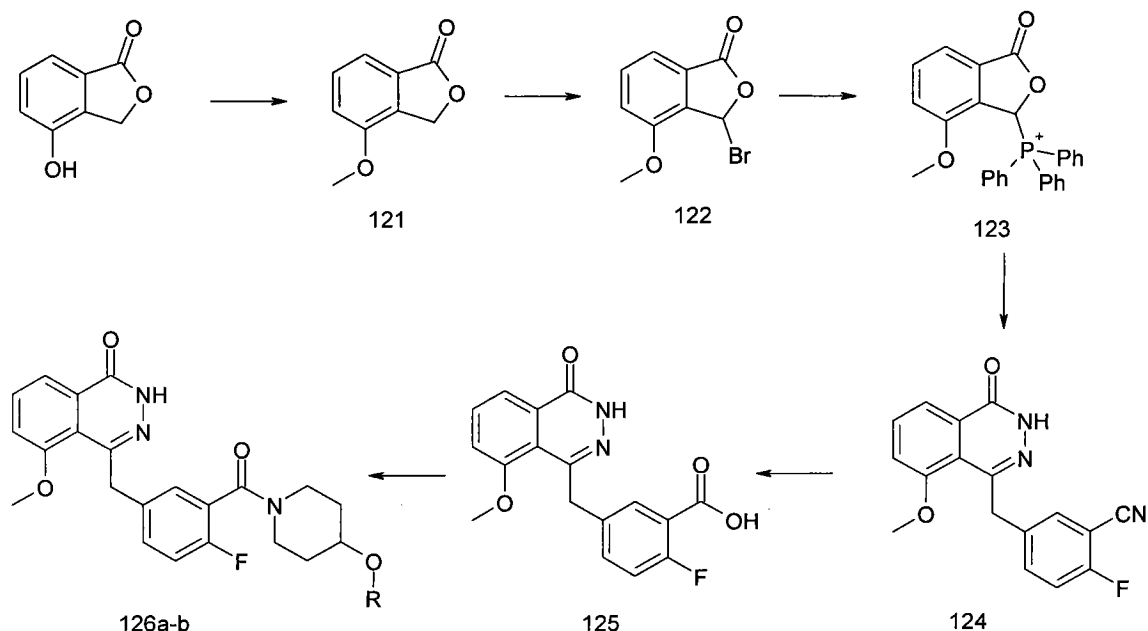
(200mg, 0.64mmol) 和 4-甲氧基哌啶 (73.2mg, 0.64mmol), 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.170ml, 0.95mmol), 然后加入 HBTU (362mg, 0.95mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 4 小时。用制备型 LCMS (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 30mm, 长 100mm) 纯化粗制混合物, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色结晶固体 (62.2mg, 产率 23.76%) ; ¹H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.62-2.00 (3H, m), 3.02-3.29 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.37-3.65 (3H, m), 3.87-4.08 (1H, m), 4.69 (2H, s), 7.15-7.24 (3H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, t), 7.77-7.81 (1H, m), 8.48 (1H, m), 9.85-10.01 (1H, m) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.80 (M+H 412.1)。

[0770] (d) 5-氯-4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (119bd)

[0771] 向 DMF (5ml) 中加入 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (118) (200mg, 0.64mmol) 和 4-乙氧基哌啶, 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.170ml, 0.95mmol), 然后加入 HBTU (362mg, 0.95mmol)。除去溶剂, 并将粗制产物溶于乙腈, 并用制备型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (111mg, 产率 41.0%) ; ¹H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 1.11 (3H, t), 1.17-1.46 (2H, m), 1.58-1.92 (2H, m), 2.97-3.42 (4H, m), 3.42-3.55 (3H, m), 4.68 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.21 (2H, t), 7.35 (1H, t), 7.81 (1H, t), 7.94-7.99 (1H, m), 8.32-8.36 (1H, m), 12.91 (1H, s) ; m/z (LC-MS, ESI+), RT = 1.96 (M+H 426.7)

[0772] 实施例 45

[0773]



[0774] (a) 4-甲氧基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (121)

[0775] 在 21℃、空气氛下, 将碘甲烷 (1.313ml, 20.78mmol) 加入到 4-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (3.12g, 20.78mmol) 和碳酸钾 (5.74g, 41.56mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中。将得到的溶液搅拌过夜。除去溶剂, 得到黄色固体, 然后将其用碳酸钾 (70ml) 结束反应。用乙酸

乙酯 (3×75ml) 萃取混合物。蒸发合并的萃取液, 得到所需物质, 为黄色固体 (3.18g, 产率 93%), 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 3.30 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.31–7.42 (2H, m), 7.51–7.61 (1H, m)。

[0776] (b) 3-溴-4-甲氧基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (122)

[0777] 将 4-甲氧基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (121) (3.18g, 19.37mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (3.62g, 20.34mmol) 溶于四氯化碳 (40ml), 并加热回流。加入 (E)-2,2'-(二氮烯-1,2-二基) 双(2-甲基丙腈) (0.318g, 1.94mmol), 并将反应在 80℃ 下搅拌过夜。将反应冷却并过滤。除去溶剂, 得到所需物质, 为橙色固体 (3.15g, 66.9%), 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.35–7.40 (2H, m), 7.57–7.65 (1H, m)。

[0778] (c) (7-甲氧基-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 三苯基溴化膦 (123)

[0779] 将 3-溴-4-甲氧基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (122) (3.15g, 12.96mmol) 和三苯基膦 (3.4g, 12.96mmol) 溶于 THF (50ml), 并加热回流整个周末。将反应冷却并过滤, 得到所需物质, 为白色固体 (3.50g, 53.4%); ^1H NMR (400.132MHz, CDCl_3) δ 3.42 (3H, s), 7.10 (1H, d), 7.22–7.28 (1H, m), 7.47–7.53 (1H, m), 7.59–7.65 (6H, m), 7.74–7.80 (3H, m), 7.91–8.00 (6H, m), 9.80 (1H, s)。

[0780] (d) 2-氟-5-((8-甲氧基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基) 甲基) 苄腈 (124)

[0781] 将 (7-甲氧基-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 三苯基溴化膦 (123) (3.5g, 6.93mmol) 和 2-氟-5-甲酰基苄腈 (1.033g, 6.93mmol) 溶于 DCM (30ml), 向该溶液中加入三乙胺 (1.255ml, 9.00mmol), 并将反应搅拌过夜。除去溶剂, 得到白色固体。向该固体中加入水 (20ml)、EtOH (20ml) 和 DMF (2ml)。加入水合肼 (3.36ml, 69.26mmol), 并将反应加热回流过夜。将反应冷却并通过过滤收集沉淀物, 用 EtOH (25ml) 清洗, 并空气干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (2.70g, > 100%), 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 3.79 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.31–7.39 (1H, m), 7.47–7.59 (2H, m), 7.66–7.73 (2H, m), 7.78–7.82 (1H, m), 12.40–12.62 (1H, m)。

[0782] (e) 2-氟-5-((8-甲氧基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基) 甲基) 苯甲酸 (125)

[0783] 向乙醇 (20ml) 和水 (50ml) 中加入 2-氟-5-((8-甲氧基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基) 甲基) 苄腈 (124) (2.7g, 8.73mmol) 和氢氧化钾 (4.90g, 87.30mmol), 并在 100℃ 加热 5 小时。蒸发掉乙醇, 并用乙酸乙酯 (1×75ml) 萃取水溶液。然后用浓 HCl 将水溶液酸化至 pH1, 得到固体, 将其过滤, 用水清洗并干燥, 得到所需物质, 为白色固体 (2.370g, 83%); ^1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.16–7.23 (1H, m), 7.40–7.46 (2H, m), 7.64–7.68 (1H, m), 7.76 (1H, t), 7.84–7.88 (1H, m), 12.96–13.28 (1H, m), 12.59–12.63 (1H, m)。

[0784] (f) 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基) 苄基)-5-甲氧基酞嗪-1(2H)-酮 (126a)

[0785] 向 DMF (5ml) 中加入 2-氟-5-((8-甲氧基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基) 甲基) 苯甲酸 (125) 和 4-甲氧基哌啶, 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.163ml, 0.91mmol), 然后加入 HBTU (347mg, 0.91mmol)。除去溶剂, 将残余物溶于乙腈。沉淀出白色固体, 将其过滤并干燥, 得到所需物质, 为白色结晶固体 (140mg, 产率 54.0%);

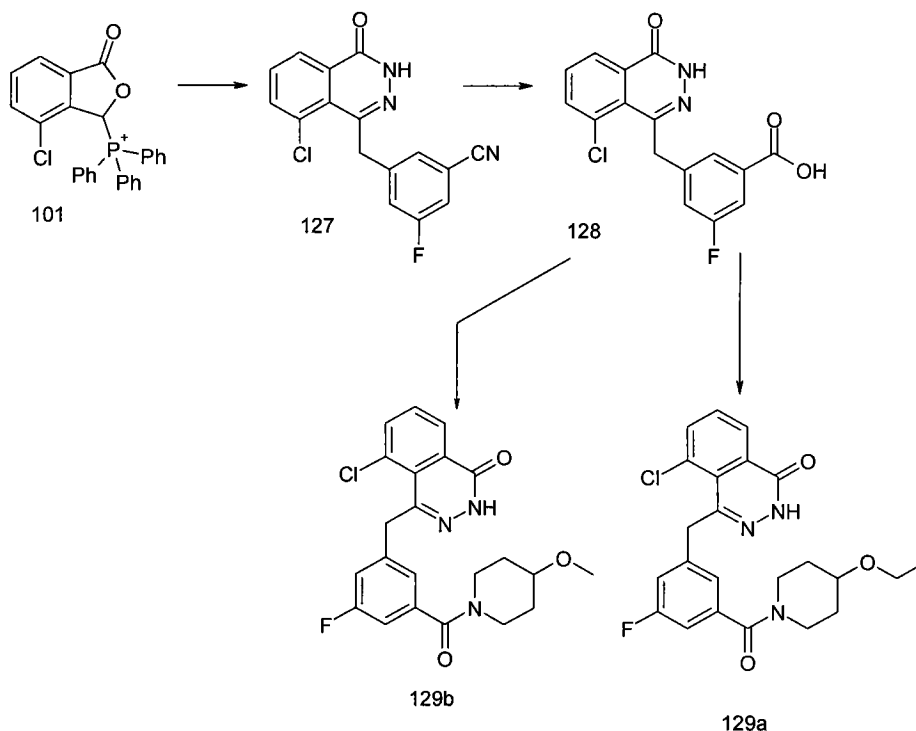
^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.60(1H, m), 1.62-1.83(2H, m), 1.86-1.96(1H, m), 3.07-3.19(1H, m), 3.32-3.36(3H, m), 3.41-3.62(3H, m), 3.78-3.82(3H, m), 3.94-4.04(1H, m), 4.36-4.46(2H, m), 6.93-7.00(1H, m), 7.10-7.30(3H, m), 7.64-7.72(1H, m), 8.00-8.12(1H, m), 9.98-10.07(1H, m); m/z (ES+) (M+H) $^+$ = 426.4; HPLC RT = 1.71 分钟。

[0786] (g) 4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)-5-甲氧基酞嗪-1(2H)-酮 (126b)

[0787] 向 DMF(5ml) 中加入 2-氟-5-((8-甲氧基-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (125) (200mg, 0.61mmol) 和 4-乙氧基哌啶 (79mg, 0.61mmol), 向该溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.163ml, 0.91mmol), 然后加入 HBTU (347mg, 0.91mmol)。然后除去溶剂, 得到棕色固体, 将其溶于乙腈, 沉淀出白色固体, 将其过滤并干燥, 得到所需物质, 为白色结晶固体 (200mg, 产率 74.7%); ^1H NMR(400.132MHz, CDCl_3) δ 1.20(3H, t), 1.46-1.62(1H, m), 1.63-1.82(2H, m), 1.87-1.96(1H, m), 3.07-3.18(1H, m), 3.43-3.59(5H, m), 3.77-3.82(3H, m), 3.99-4.11(1H, m), 4.45(2H, s), 6.91-7.02(1H, m), 7.11-7.28(3H, m), 7.62-7.71(1H, m), 8.03-8.08(1H, m), 10.29(1H, s); m/z (ES+) (M+H) $^+$ = 440.41; HPLC RT = 1.87 分钟。

[0788] 实施例 46

[0789]



[0790] (a) 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-5-氟苄腈 (127)

[0791] 将 (7-氯-3-氧-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 三苯基溴化膦 (101) (2.88g, 6.71mmol) 和 3-氟-5-甲酰基苄腈 (1.0g, 6.71mmol) 溶于 DCM(60ml), 向该溶液中加入三乙胺 (1.215ml, 8.72mmol), 并将反应搅拌过夜。蒸发反应混合物, 得到棕色固体。向该固体中加入水 (40ml)、EtOH(40ml) 和 DMF(4ml)。加入水合肼 (3.36g, 67.06mmol), 并将反应加热回流过夜。将反应冷却并过滤收集沉淀物, 用 EtOH(25ml) 清洗, 并空气干燥, 得到所需化合物, 为黄色固体 (1.260g, 59.9%), 其在使用时无需进一步纯化; ^1H NMR(400.132MHz, DMSO)

δ 4.68 (2H, s), 7.49 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.99 (1H, dd), 8.34 (1H, dd), 12.82 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI⁻), $RT = 2.21$ (M-H 312)。

[0792] (b) 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-5-氟苯甲酸 (128)

[0793] 向乙醇 (30ml) 和水 (70ml) 中加入 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-5-氟苄腈 (127) (1.26g, 4.02mmol) 和氢氧化钾 (2.253g, 40.16mmol), 并在 100℃ 下加热 5 小时。蒸发掉乙醇, 并用乙酸乙酯 (1×75ml) 萃取水溶液。然后用浓 HCl 将水溶液酸化至 pH1, 得到固体, 将固体过滤, 用水清洗并干燥, 得到所需化合物, 为浅褐色固体 (1.280g, 产率 96%) ; 1H NMR (400.132MHz, DMSO) δ 4.69 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.82 (1H, t), 7.99 (1H, d), 8.34 (1H, d), 12.87 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI⁺), $RT = 0.99$ (M+H 333)。

[0794] (c) 5-氯-4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-5-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (129a)

[0795] 将 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-5-氟苯甲酸 (128)、4-乙氧基哌啶和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA, 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml), 并用制备型 HPLC (Waters XBridge PrepC180BD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为白色泡沫 (130mg); 1H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, t), 2.00-1.38 (4H, m), 3.29-3.05 (1H, m), 3.57-3.34 (5H, m), 4.08-3.91 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, d), 6.97-6.94 (2H, m), 7.67 (1H, t), 7.80 (1H, d), 8.50 (1H, dd); NH 消失; m/z (LC-MS, ESI⁺), $RT = 2.06$ (M+H 444)。

[0796] (d) 5-氯-4-(3-氟-5-(4-甲基哌啶-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (129b)

[0797] 将 3-((8-氯-4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-5-氟苯甲酸 (128)、4-甲氧基哌啶和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐溶于 DMF (10ml), 向该溶液中加入 DIPEA, 并将反应搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干燥, 将胶状物溶于乙腈 (4ml), 并用制备型 HPLC (Waters XBridge PrepC180BD 柱, 5 μ 二氧化硅, 直径 19mm, 长 100mm) 纯化, 用极性逐渐降低的水 (含有 1% NH₃) 和 MeCN 的混合物作为洗脱液。将含有所需化合物的级分蒸发至干燥, 得到所需化合物, 为白色泡沫 (67.0mg); 1H NMR (400.132MHz, CDCl₃) δ 1.89-1.40 (4H, m), 3.17-3.06 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.58-3.42 (3H, m), 4.00-3.84 (1H, m), 4.67 (2H, s), 6.97-6.89 (3H, m), 7.67 (1H, t), 7.81 (1H, d), 8.49 (1H, d), 10.29 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI⁺), $RT = 1.93$ (M+H 430)。

[0798] 实施例 47

[0799] a) 2b 的再合成

[0800] 在 20℃、氮气氛围下, 将 0-苯并三唑-1-基-四甲基脲六氟磷酸盐 (45.5g, 119.86mmol) 分批加入到 2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (1) (27.5g, 92.20mmol)、4-甲氧基哌啶 (11.68g, 101.42mmol) 和三乙胺 (30.8ml, 221.28mmol) 的 DMA (450ml) 溶液中。将得到的溶液在 20℃ 下搅拌 21 小时。将溶液倒入水 (2.5 升) 中, 并用 EtOAc (×3) 萃取, 用盐水 (×3) 清洗合并的萃取物, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到胶状物。用快速二氧化硅色谱纯化粗制产物, 洗脱梯度为 0-100% EtOAc 的异己烷溶液。将纯级分蒸发至干燥, 并用 EtOAc 浆化, 经过滤和真空干燥后得到 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌

啉-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮(2b)(22.45g,61.6%),为白色固体。

[0801] b) 浆化 2b 以制备水合物

[0802] 以~25mg/ml的浓度在水中制备步骤a)中制备的2b的悬浮液,并在20至50℃之间的恒定温度下搅拌48小时。然后通过过滤从水中分离出所需的水合物。

[0803] c) 2f 的再合成

[0804] 用三乙胺(31.6ml,226.89mmol)处理2-氟-5-((4-氧-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)-苯甲酸(1)(27.07g,90.76mmol)和4-乙氧基哌啶(12.11g,93.73mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(422ml)溶液,并搅拌5分钟,然后在10分钟的时间里分批加入0-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(48.6g,128.15mmol)。将得到的溶液在室温、氮气氛围下搅拌过夜,然后将其倒入水(2.5L)中。将混合物分为两批,每批用乙酸乙酯(2×~750ml)萃取。用盐水(~500ml/批)清洗合并的萃取物,并通过硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到琥珀色的胶状物(54g),将其用快速二氧化硅色谱纯化,用纯EtOAc等度洗脱。将纯级分蒸发至干燥,得到粘性泡沫,通过在少量EtOAc(~50ml)中温和加热,使其溶解。然后通过旋蒸略微浓缩该溶液,并静置。将所得的固体在乙酸乙酯中浆化~7小时,然后静置过夜。然后抽滤收集固体并在55℃下真空干燥数小时,得到产物,为白色固体(20.1g)。该物质需要进一步纯化,因此将该物质置于二乙醚(~75-100ml)中,并搅拌2小时。然后再次抽滤收集固体并干燥,然后与单独放置的物质合并,并在乙酸乙酯(~60ml)中浆化数小时。将混合物静置一个周末,然后抽滤收集固体,用多一点乙酸乙酯清洗,并在55℃真空干燥至重量恒定,得到4-(3-(4-乙氧基哌啶-1-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮(2f)(21.70g,58.4%),为白色固体。

[0805] 实施例 48

[0806] 抑制作用

[0807] 为了评价化合物的抑制作用,使用以下测定法确定IC₅₀值。

[0808] 将从HeLa细胞核提取物中分离的哺乳动物PARP用Z缓冲液(25mMHepes(Sigma);12.5mM MgCl₂(Sigma);50mM KCl(Sigma);1mM DTT(Sigma);10%甘油(Sigma)0.001% NP-40(Sigma);pH7.4)在96孔FlashPlates(商标)(NEN,UK)中培养,并加入不同浓度的所述抑制剂。将所有化合物在DMSO中稀释,使最终分析浓度在10至0.01μM之间,DMSO的最终浓度为每孔1%。每个孔的总测定体积为40μl。

[0809] 在30℃下培养10分钟后,加入10μl含有NAD(5μM)、³H-NAD和30mer双链DNA-低聚体的反应混合物引发反应。指定的阳性和阴性反应孔与化合物孔(未知)组合进行处理以计算酶活性%。然后将板振摇2分钟,在30℃下培养45分钟。

[0810] 培养后,向每个孔中加入50μl 30%的乙酸终止反应。然后将板在室温下振摇1小时。

[0811] 将板转移至TopCount NXT(商标)(Packard,UK)上进行闪烁计数。记录值为对每个孔计数30秒后的每分钟的计数(cpm)。

[0812] 然后使用下式计算每种化合物的酶活性%:

[0813]

$$\%抑制 = 100 - \left(100 \times \frac{(\text{未知物的cpm} - \text{平均阴性cpm})}{(\text{平均阳性cpm} - \text{平均阴性cpm})} \right)$$

[0814] 计算 IC_{50} 值（抑制 50% 酶活性时的浓度），其是在不同浓度范围内测定的，通常从 $10 \mu M$ 降低至 $0.001 \mu M$ 。将这种 IC_{50} 值作为比较值以鉴别增加的化合物功效。

[0815]

	IC_{50} (nM)
2a	7
2b	5
2c	4
2d	4
2e	4
2f	3
2g	4
2h	4
2i	4
2j	5
4a	13
4b	5
4c	16
6a	4
6b	7
6c	16
6d	7
6e	10

6f	8
7	8
8a	3
8b	2
8c	5
8d	4
8e	5
8f	2
9	7
10	3
11	4
12	7
15	10
16	6
19	5
20	5
24	6
25	7
26a	4
26b	10
26c	3

26d	6
26e	6
26f	5
26g	7
26h	3
26i	2
26j	5
26k	1
26l	5
26m	7
29	3
35a	479
36	4
37	5
39	5
40	6
46	11
47a	10
47b	30
52a	152
52b	55

54	18
56	14
58	19
60	26
63	69
65	40
68	24
69	8
70	6
71	9
72a	664
72b	677
72c	1739
72d	1028
73	5
74	8
77	8
80	11
83	14
86	18
89	7

90	9
93	8
98	135
99	11
104a	9
104b	7
107	9
110	22
113	8
116	46
119a	21
119b	13
126a	6
126b	6
129a	4
129b	23

[0816]

[0817]

[0818]

[0819] 增效因子

[0820] 化合物的增效因子 (PF₅₀) 计算为对照细胞生长的 IC₅₀ 除以加入 PARP 抑制剂后细胞生长的 IC₅₀ 的比值。对照组细胞和化合物处理的细胞的生长抑制曲线都是有烷化剂甲磺酸甲酯 (MMS) 存在下的。使用固定浓度为 0.2 微摩尔的受试化合物。MMS 的浓度范围为 0-10 μg/ml。

[0821] 使用磺酰罗丹明 B(SRB) 测定法 (Skehan, P., 等, (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer

Inst. 82,1107-1112.) 评价细胞生长。将 2,000 个 HeLa 细胞以 100 μ l 的体积接种于平底 96 孔微量滴定板的每个孔中,在 37°C 下培养 6 小时。使用单独的培养液或含有最终浓度为 30nM 或 200nM 的 PARP 抑制剂的培养液更换细胞。使细胞再生长 1 小时,然后向未处理的细胞或用 PARP 抑制剂处理过的细胞中加入一系列浓度的 MMS (通常为 0、1、2、3、5、7 和 10 μ g/ml)。单独使用 PARP 抑制剂处理的细胞用于评价 PARP 抑制剂的生长抑制作用。

[0822] 将细胞再放置 16 小时,然后更换培养液,并使细胞在 37°C 再生长 72 小时。然后移走培养液,用 100 μ l 冰冷的 10% (w/v) 三氯乙酸固定细胞。将所述板在 4°C 下培养 20 分钟,然后用水洗涤四次。然后用 100 μ l 0.4% (w/v) SRB 的 1% 乙酸溶液将每个孔中的细胞染色 20 分钟,然后用 1% 乙酸洗涤四次。然后使所述板在室温下干燥 2 小时。向每个孔中加入 100 μ l 的 10mM Tris 碱溶解被染色细胞中的染料。轻轻振摇所述板,在室温下放置 30 分钟,然后在 564nm 下在 Microquant 微量滴定板读数器上测量光密度。

[0823]

专利	PF ₅₀ (30nM)
2b	3.0
2c	1.9
2d	2.1
2e	1.6
2f	14.1
2g	4.3
2h	2.9
2i	16.7
2j	3.0
4a	1.2
4b	2.2
4c	1.2
6a	1.7
6b	1.5
6c	1.2

6d	1.4
6e	1.5
6f	1.8
7	4.0
8a	1.6
8b	23.6
8c	12.2
8d	1.2
8e	1.4
8f	4.1
9	1.3
10	3.1
11	33.6
12	2.1
15	4.4
16	3.4
19	2.5
20	2.0
24	1.5
25	2.1
26a	3.7
26b	1.5
26c	32.4

26d	4.0
26e	2.7
26f	4.4
26g	1.6
26h	12.7
26i	8.0
26j	1.2
26k	26.8
26l	1.2
26m	2.4
29	25.9
36	14.5
37	1.7
39	1.4
40	2.2
46	20.1
47a	1.8
54	1.3
58	1.0
60	1.0
63	1.0
69	1.7
70	32.1

71	4.0
73	6.2
74	1.5
77	3.1
80	1.5
83	1.7
89	1.9
90	1.1
93	2.8
99	1.0
104a	1.3
104b	2.2
107	1.7
113	5.8
119a	1.0
119b	1.2
126a	11.0
126b	7.4
129a	1.0

[0824]

[0825]

[0826]

	PF ₅₀ (200nM)
2a	3

2b	15
2c	7
2d	11
2e	8
2f	25
6a	4.2
6b	3.5
6c	1.5
6d	3.5
6e	1.9
6f	5.0
36	24.3
37	10.6
40	19.8
46	3.24
70	19.5
71	8.9
73	27.8
113	23.1

[0827]

[0828] 实施例 49

[0829] 将源自称作 KBA1 的 HeLa 细胞系的细胞,其表达高 P- 糖蛋白 (ABC1a 和 ABC1b 转运糖蛋白还被称为 MDR1a 和 MDR1b) 和称作 KB31 的匹配的非 -P- 糖蛋白表达细胞系,以每

孔 $80\ \mu\text{l}$ 的 1.00×10^4 个细胞 /ml, 即 800 个细胞 / 孔 [DMEM, 10% FBS, PSG] 接种于 96 孔组织培养板上, 并使其附着 4 小时。在培养期之后向细胞板的不同孔中加入每孔 $10\ \mu\text{l}$ 的 $200\ \mu\text{M}$ 的一种已知的 P-gp 抑制剂维拉帕米 (Verapamil) (使最终浓度为 $20\ \mu\text{M}$) 或载体培养基。将该 96 孔板置于培养器中 1 小时, 然后向含有维拉帕米的孔和培养基对比孔中加入 $10\ \mu\text{l}$ 受试化合物 (或已知的依托泊苷底物作为对比) 或 $10\ \mu\text{l}$ 的 PBS/1% DMSO 载体 (对比孔)。在不同的浓度范围, 通常 $100\ \mu\text{M}$ – $0.3\ \mu\text{M}$, 检测受试化合物。

[0830] 然后使细胞培养板培养 5 天, 之后使用前述的磺酰罗丹明 B (SRB) 测定法测定细胞的生长。使用在存在或不存在 (对比孔) 维拉帕米的条件下受试化合物对 KBA1 细胞的细胞生长活性计算每种化合物的 P-gp 底物活性。由 KBA1 计算剂量修正比 (DMR), 对于每种受试化合物其为未加入维拉帕米的 IC_{50} 除以加入维拉帕米的细胞生长 IC_{50} 的比值。不是 P-gp 底物的化合物具有 < 1.5 的 DMR, 而被 P-gp 积极外排的化合物通常显示 > 1.5 的 DMR, 更典型地大于 2。

[0831] 化合物 2b 具有 1.3 的 DMR, 化合物 2f 具有 1.0 的 DMR。

[0832] 实施例 50

[0833] 通过“Leach, A., 等, J Med Chem (2006), 49 (23), 6672–6682”中描述的方法测定受试化合物的溶解性:

[0834] 通过在 25°C 将化合物在 0.1M 的 pH7.4 的磷酸缓冲液中搅拌 24 小时, 来测定溶解度值。通过两次离心, 将上层溶液与未溶解的物质分离, 然后参照在 DMSO 中的已知浓度的标准用普通型 HPLC-UV 方法结合质谱峰识别进行分析并量化。

[0835] 化合物 2b 具有 $1070\ \mu\text{M}$ 的溶解度, 化合物 2f 具有 $211\ \mu\text{M}$ 的溶解度。

计数/秒

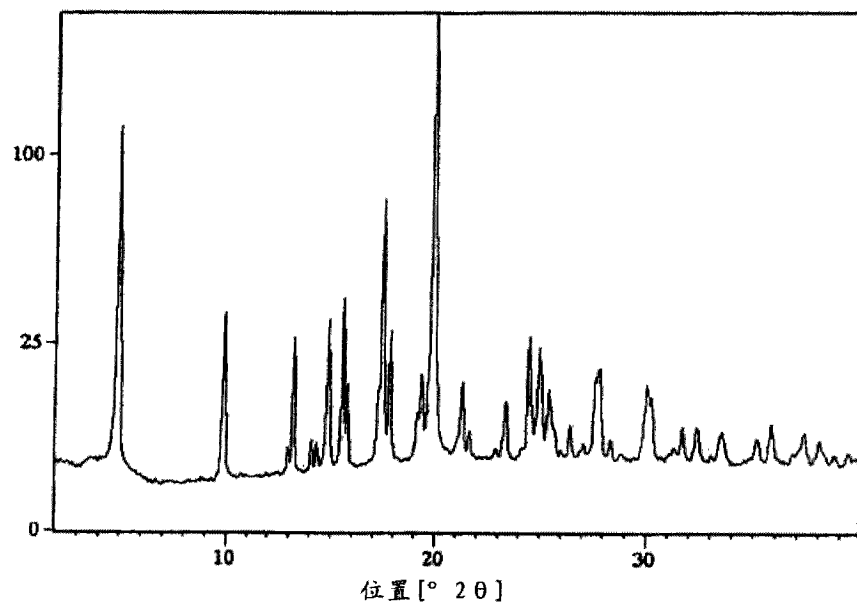


图 1

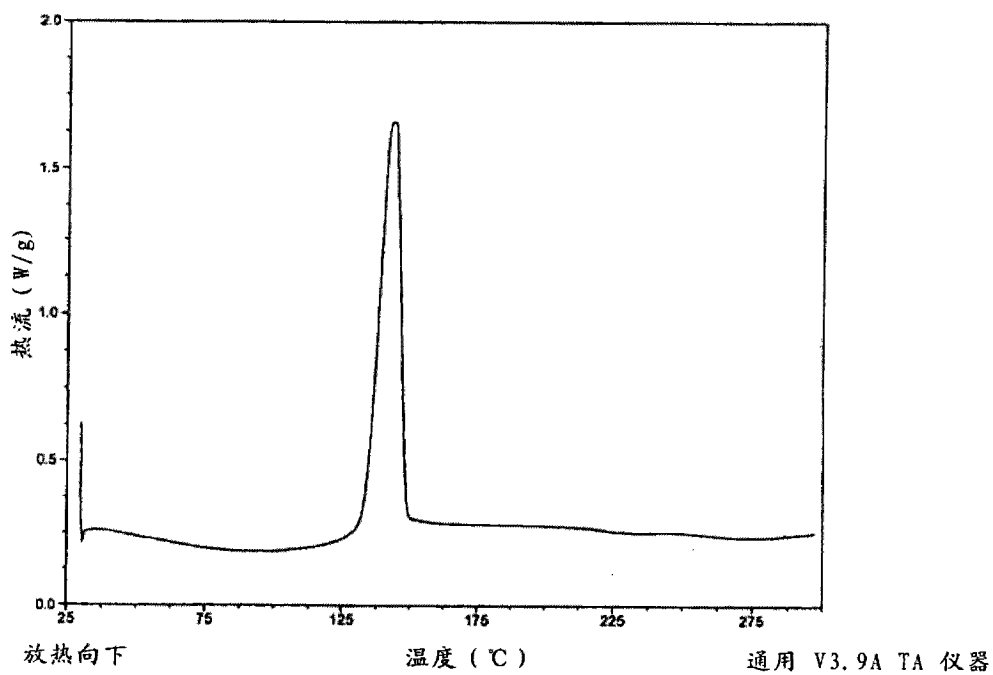


图 2

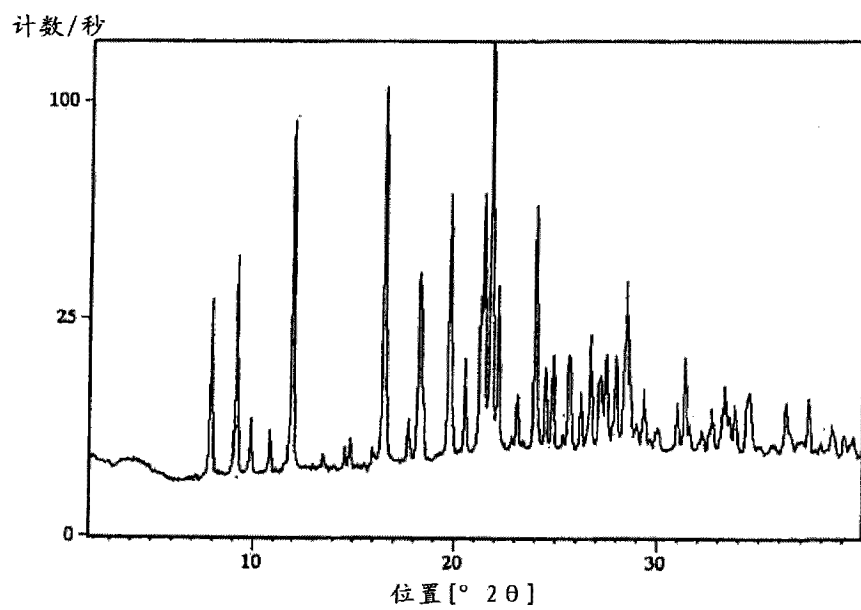


图 3

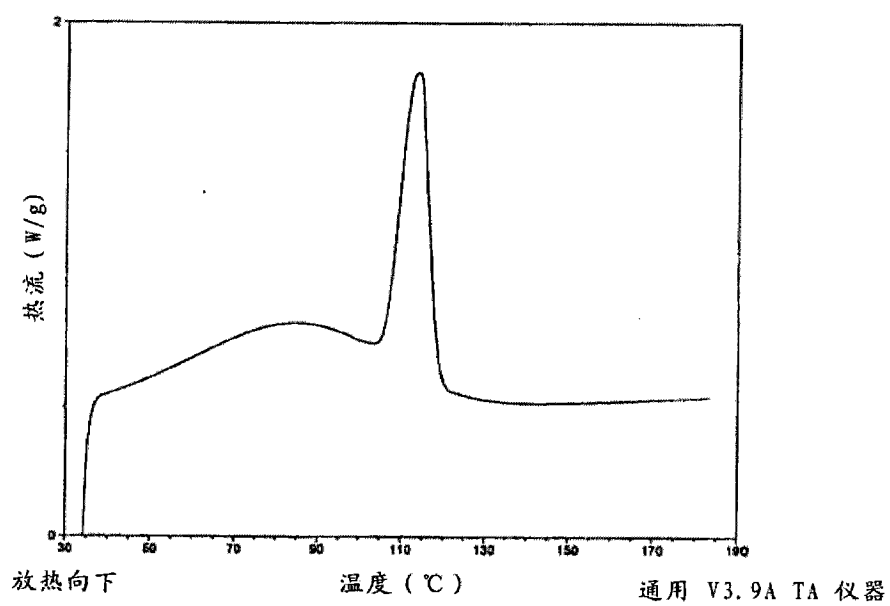


图 4

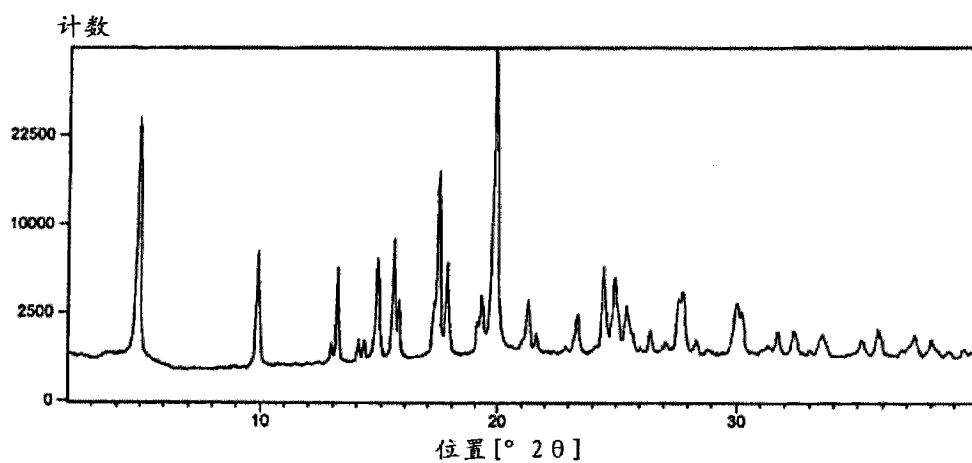


图 5

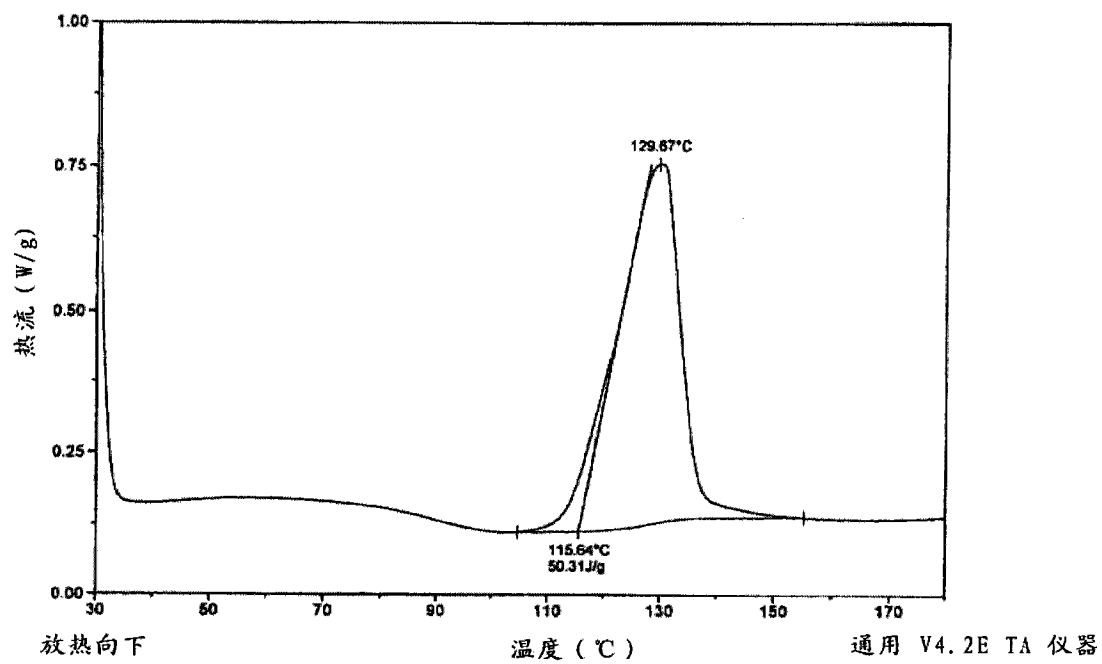


图 6