



(12)发明专利申请



(10)申请公布号 CN 110944637 A

(43)申请公布日 2020.03.31

(21)申请号 201880046454.9

凯西·C·林奇

(22)申请日 2018.05.10

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

(30)优先权数据

62/504,442 2017.05.10 US

62/504,480 2017.05.10 US

代理人 王达佐 安佳宁

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.01.10

(51)Int.Cl.

A61K 31/44(2006.01)

C07D 213/72(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/032139 2018.05.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/209132 EN 2018.11.15

(71)申请人 库特克希米公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 安德列·康纳迪

小罗伯特·A·加利莫

权利要求书10页 说明书140页

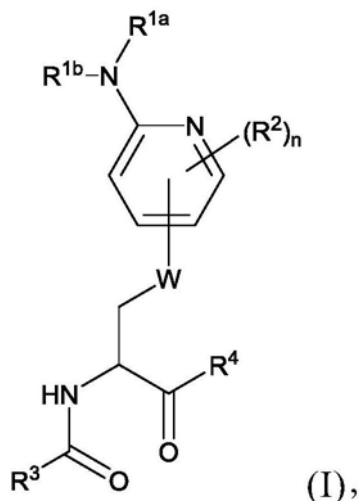
(54)发明名称

氨基吡啶化合物及其制备方法和使用方法

(57)摘要

本发明通常涉及靶向细菌-牙龈卟啉单胞菌(包括其蛋白酶-精氨酸牙龈蛋白酶A/B(Rgp))的疗法,以及其治疗与牙龈卟啉单胞菌感染相关的病症的用途,所述病症包括诸如阿尔茨海默氏病的脑部病症。在某些实施方案中,本发明提供了如本文所述的根据通式I和通式III的化合物及其药学上可接受的盐。

1. 根据通式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

W选自键、CH₂和O;

R^{1a}和R^{1b}独立地选自H和C₁₋₆烷基;

R²选自C₁₋₆烷基和卤素;

下标n为0或1;

R³选自C₃₋₈环烷基、C₃₋₈烷基、C₃₋₁₂杂环基、C₆₋₁₀芳基和C₅₋₁₂杂芳基,其中R³被一个或多个R^{3a}取代基任选取代;

每个R^{3a}独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、-N(R^c)₂、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC-(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^c和-O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b和任选取代的三唑基;

每个R^b独立地选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄氘代烷基;

每个R^c独立地选自氢和C₁₋₈烷基;

每个下标k独立地选自0、1、2、3、4、5和6;

每个下标u独立地选自1、2、3、4、5和6;

R⁴选自-CH₂R^{4a}和C₁₋₆卤代烷基;

R^{4a}选自-O-R⁵、-S-R⁶、-SO-R⁶、-SO₂-R⁶、-N(R⁷)₂和C₅₋₁₂杂芳基;

R⁵选自苯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₅₋₁₂杂芳基,其中苯基被1-5个卤素取代,以及其中C₅₋₁₂杂芳基被卤素或C₁₋₃卤代烷基任选取代;

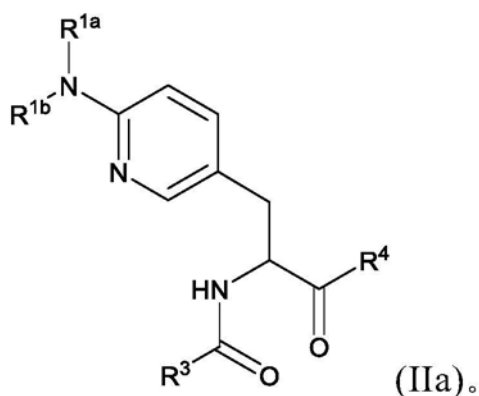
R⁶选自苯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₅₋₁₂杂芳基,其中苯基被1-5个卤素任选取代,以及其中C₅₋₁₂杂芳基被卤素或C₁₋₃卤代烷基任选取代;以及

每个R⁷为独立选择的C₁₋₆烷基。

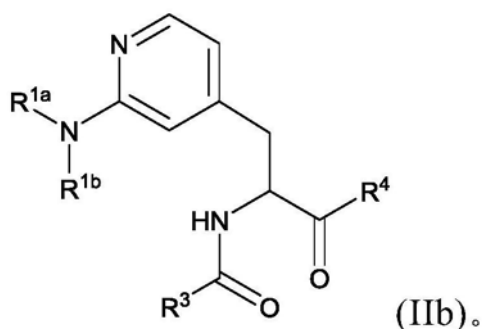
2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是键。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W选自CH₂和O。

4. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据通式IIa的结构:



5. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据通式 IIb的结构:



6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³选自C₃₋₈环烷基和C₃₋₈烷基,其中的每一个基团被一个或多个R^{3a}取代基任选取代。

7. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³选自环戊基和异丙基。

8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³为未取代的环戊基。

9. 如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³为未取代的环戊基。

10. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³为异丙基并且R^{3a}为甲氧基。

11. 如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³为异丙基并且R^{3a}为甲氧基。

12. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为-CH₂-O-R⁵,并且其中R⁵为被1-5个卤素取代的苯基。

13. 如权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵中的每个卤素为F。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为-CH₂-O-R⁵,并且R⁵选自1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基、异噁唑基和苯基,其中苯基被1-5个卤素取代。

15. 如权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1-5个卤素取代的苯基。

16. 如权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵中的每个卤素选自F和Cl。

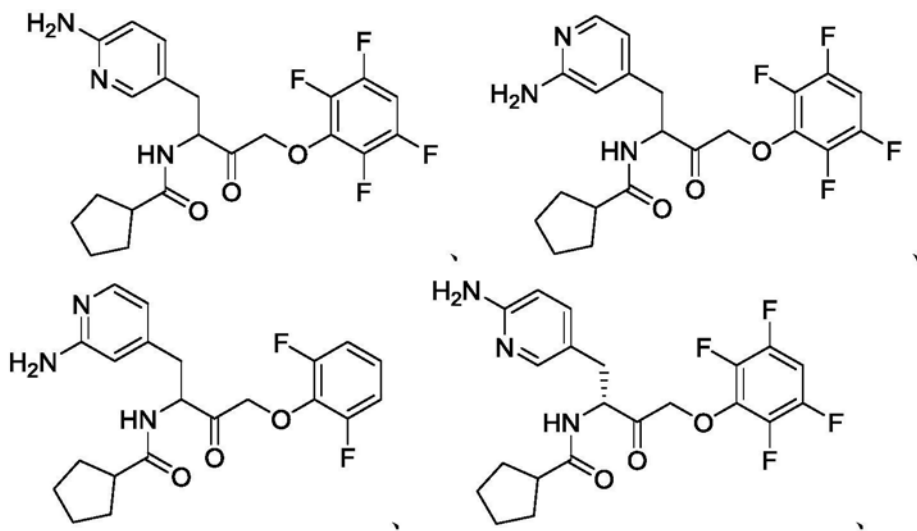
17. 如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵中的每个卤素为F。

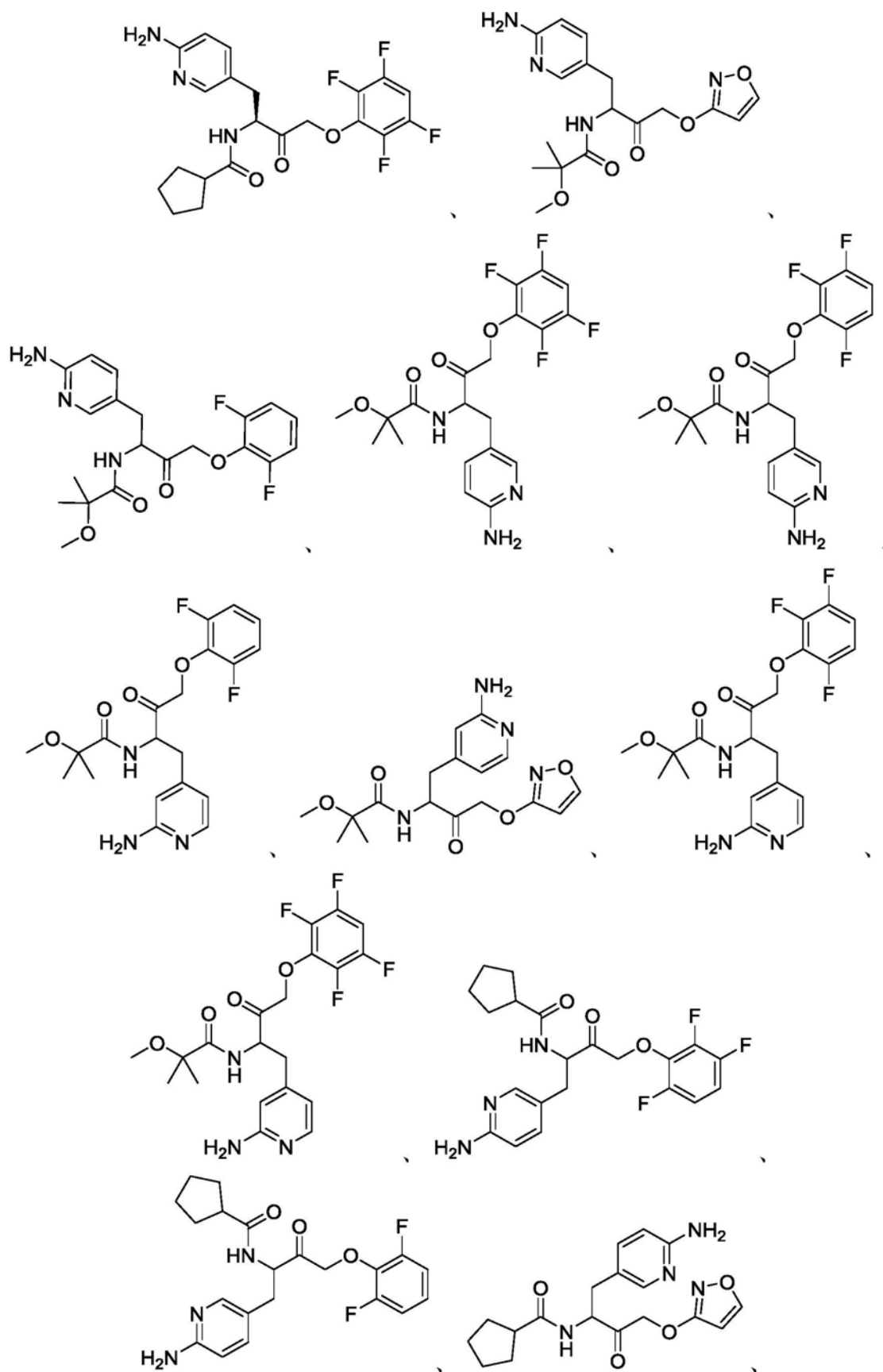
18. 如权利要求14-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵选自2-氟

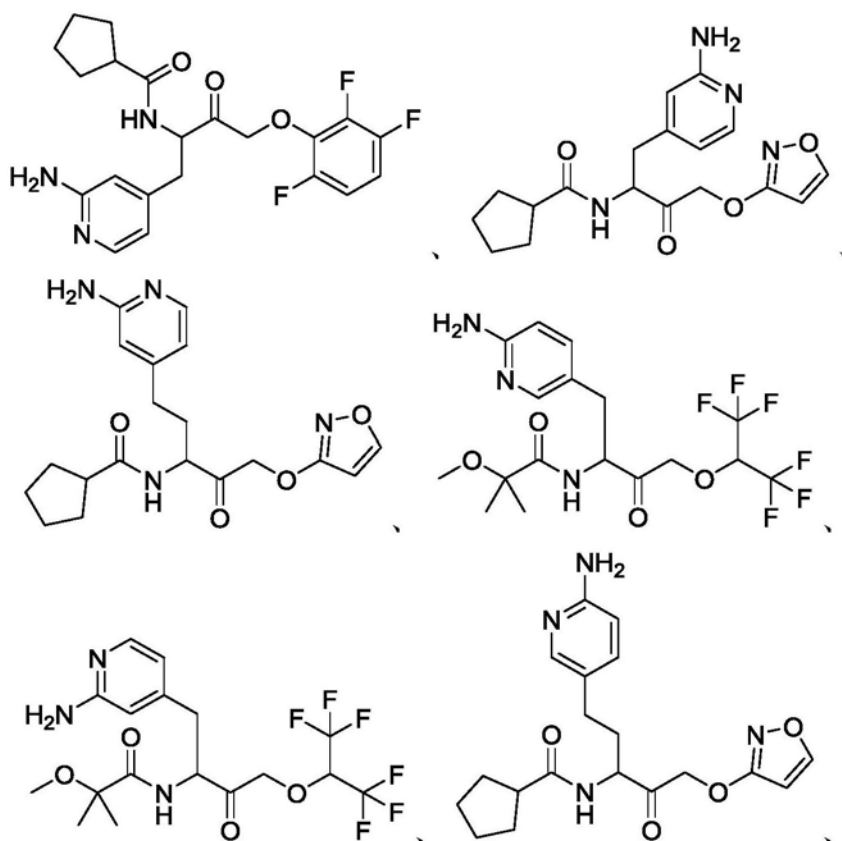
苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;2,3-二氟苯基;2,4-二氟苯基;2,5-二氟苯基;2,6-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3,5-二氟苯基;2,3,4-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;2,3,6-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;和2,3,5,6-四氟苯基。

19. 如权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵选自2,6-二氟苯基;2,3,6-三氟苯基;和2,3,5,6-四氟苯基。

20. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

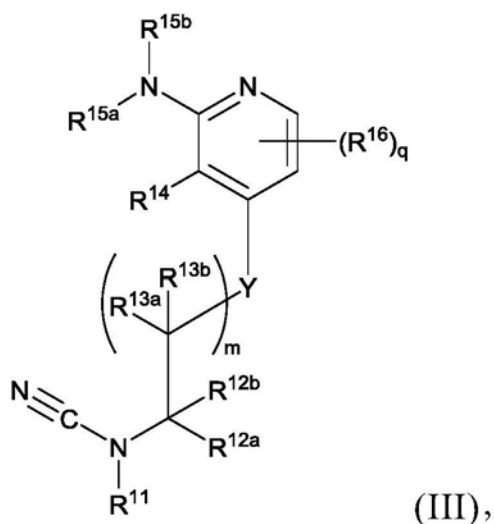






及其药学上可接受的盐。

21. 根据通式III的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基；

R^{12a} 和 R^{12b} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基，或者

R^{12a} 和 R^{12b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基，或者

R^{12a} 和 R^{11} 一起形成4-至10-元杂环基，其被一个或多个 R^{17} 任选取代；

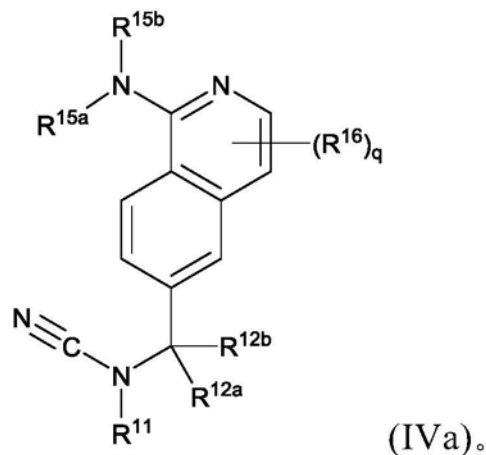
每个 R^{13a} 和每个 R^{13b} 独立地选自H、-OH和 C_{1-6} 烷基，或者

一个 R^{13a} 和 R^{11} 一起形成4-至10-元杂环基，或者

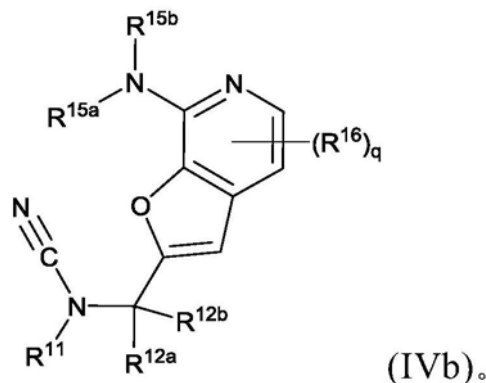
一个 R^{13b} 和 R^{12b} 一起形成5-或6-元环；

- R^{14} 选自H和卤素,或者
 R^{14} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 一起形成6-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者
 R^{14} 和一个 R^{13a} 一起形成5-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者
 R^{14} 与在同一碳原子上的一个 R^{13a} 和一个 R^{13b} 一起形成5-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者
 R^{14} 、 R^{11} 和 R^{12a} 一起形成6-至10-元双环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代;
 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;
 R^{16} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素;
 每个 R^{17} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OH和-N(R^{17a})₂,其中每个 R^{17a} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;
 每个 R^{18} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素;
 Y选自O、S、C(R^{19a})₂和NR^{19b};
 每个 R^{19a} 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者
 相邻原子上的一个 R^{19a} 和一个 R^{13b} 一起形成双键;
 R^{19b} 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者
 R^{19b} 和 R^{11} 一起形成4-至6-元环;
 下标m为0、1、2、或3;以及
 下标q为0或1。

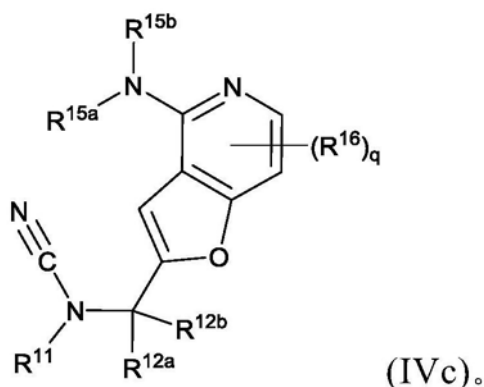
22. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据通式IVa的结构:



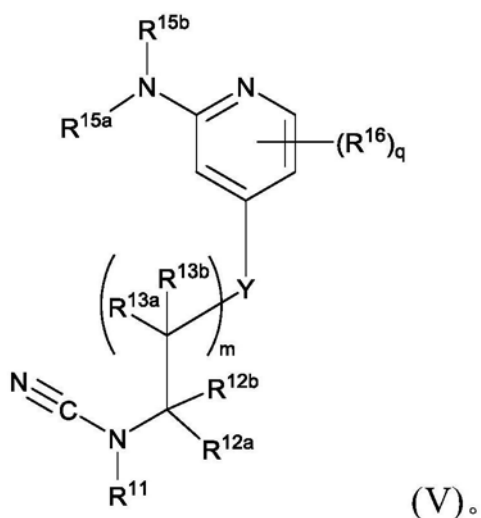
23. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据通式IVb的结构:



24. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据通式IVc的结构:



25. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据通式V的结构:



26. 如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为O或S。

27. 如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为CH₂。

28. 如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为CH(R^{19a}), R^{19a}和R^{13b}一起形成双键,并且下标m为1。

29. 如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为NR^{19b},并且其中R^{19b}和R¹¹一起形成5-或6-元环。

30. 如权利要求21-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R¹¹一起形成4-至10-元杂环基。

31. 如权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R¹¹一起形成氮杂环丁烷-1,2-二基、吡咯烷-1,2-二基、哌啶-1,2-二基、二氢吡啶-1,2-二基或异二氢吡啶-1,2-二基。

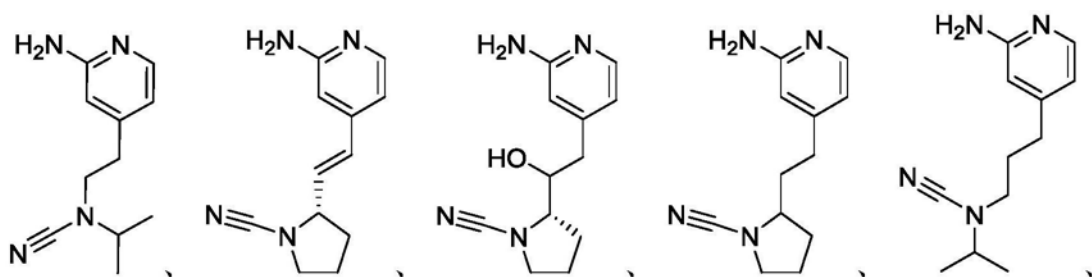
32. 如权利要求21-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{12a}为H且R^{12b}选自H、C₁₋₆烷基和C₆₋₁₀芳基。

33. 如权利要求32所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₁₋₆烷基。

34. 如权利要求21-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{15a}和R^{15b}为H。

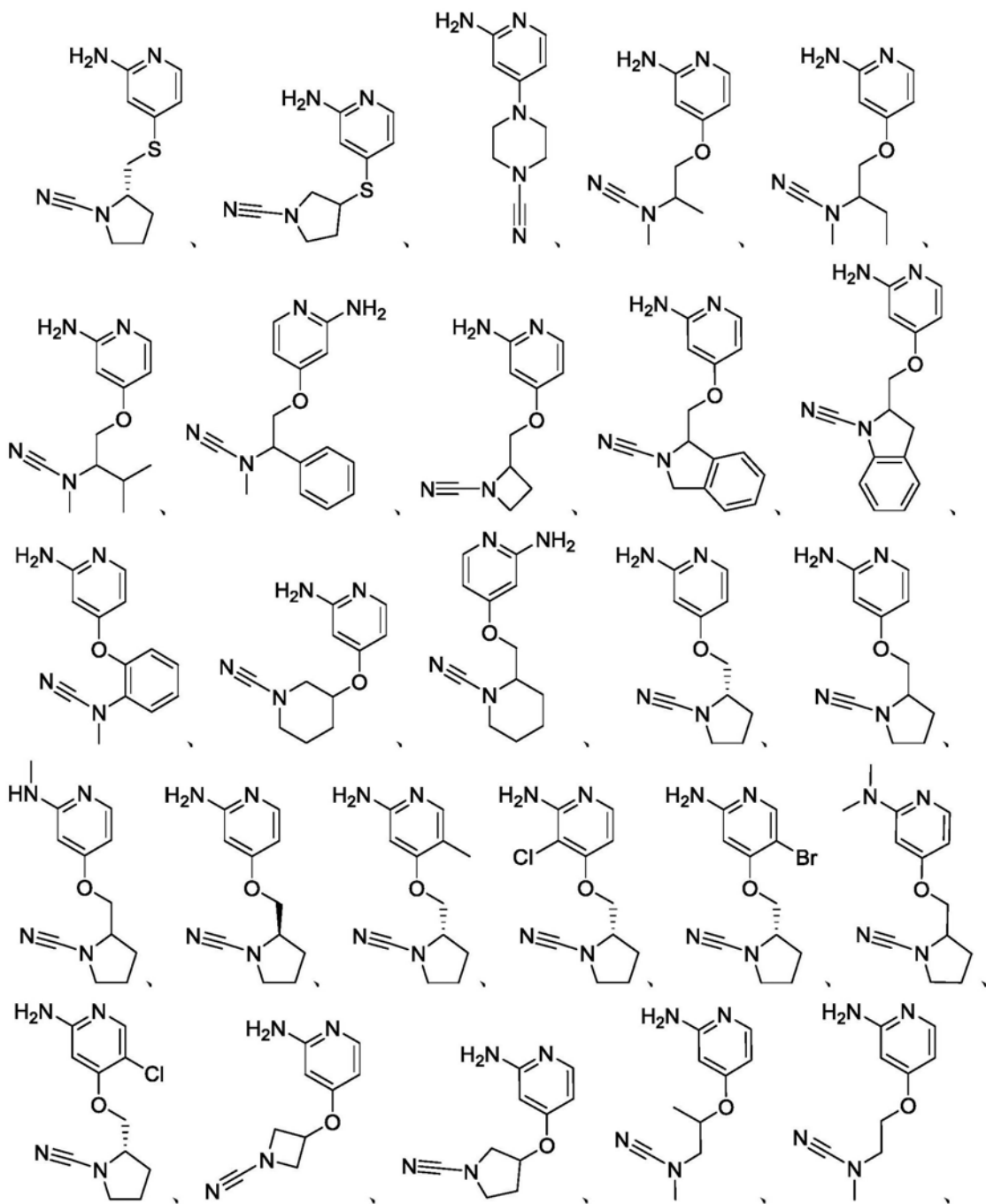
35. 如权利要求21-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中下标q为0。

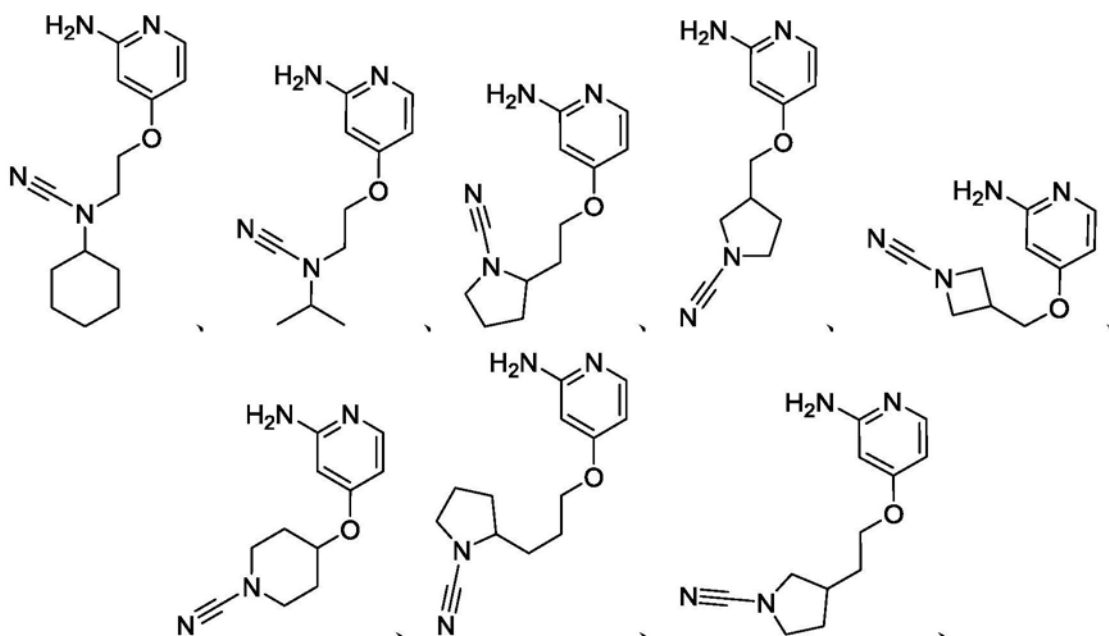
36. 如权利要求21所述的化合物,其选自:



及其药学上可接受的盐。

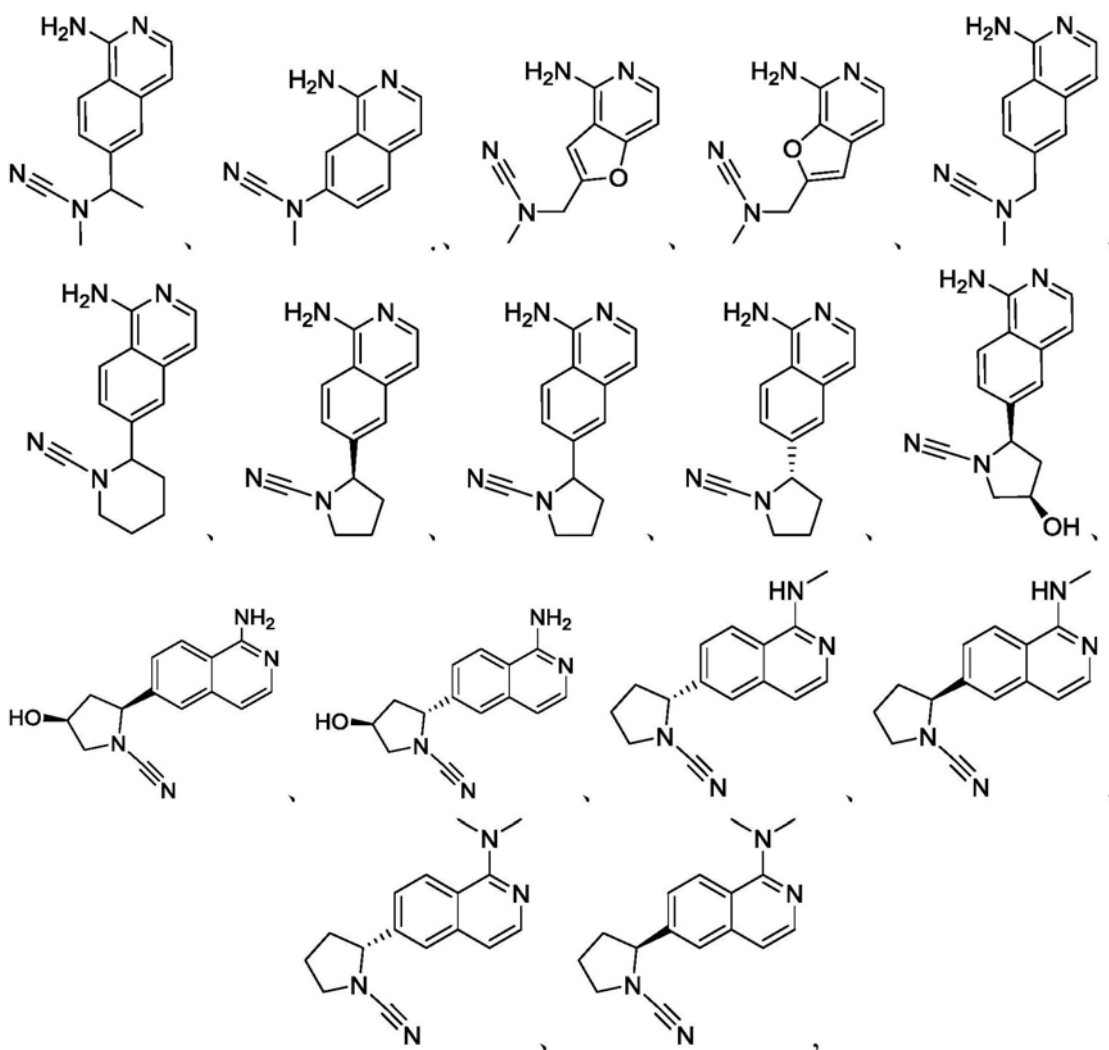
37. 如权利要求21所述的化合物,其选自:





及其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求21所述的化合物,其选自:



及其药学上可接受的盐。

39. 药物组合物,其包含权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

40. 抑制牙龈蛋白酶的方法,所述方法包括使所述牙龈蛋白酶与有效量的权利要求1-38中任一项所述的化合物接触。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述牙龈蛋白酶是精氨酸牙龈蛋白酶。

42. 治疗与牙龈卟啉单胞菌感染有关的疾病或病况的方法,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或有效量的权利要求39所述的组合物。

43. 如权利要求42所述的方法,其中所述疾病或病况选自脑部病症、牙周病、糖尿病、心血管疾病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、银屑病性关节炎、增加的早产风险、肺炎、癌症、肾脏疾病、肝脏疾病、视网膜病症和青光眼。

44. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况是脑部病症。

45. 如权利要求44所述的方法,其中所述脑部病症选自阿尔茨海默氏病、唐氏综合征、癫痫、孤独症、帕金森病、特发性震颤、额颞叶痴呆、进行性核上性麻痹、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、多发性硬化、轻度认知损害、与年龄相关的记忆损害、慢性创伤性脑病、卒中、脑血管疾病、路易体病、多系统萎缩、精神分裂症和抑郁症。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述脑部病症为阿尔茨海默氏病。

47. 如权利要求46所述的方法,其还包括向所述个体施用一种或多种活性剂,所述活性剂选自胆碱酯酶抑制剂、血清素调节剂、NMDA调节剂、AB靶向治疗剂、ApoE靶向治疗剂、小神经胶质靶向治疗剂、血脑屏障靶向治疗剂、tau靶向治疗剂、补体靶向治疗剂和抗炎剂。

48. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为牙周病。

49. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为肝脏疾病。

50. 如权利要求49所述的方法,其中所述肝脏疾病为非酒精性脂肪性肝炎。

51. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为视网膜病症。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述视网膜病症为年龄相关性黄斑变性。

53. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为癌症。

54. 如权利要求53所述的方法,其中所述癌症选自口腔癌、乳腺癌、胰腺癌和多形性胶质母细胞瘤。

55. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为增加的早产风险。

56. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为关节炎。

57. 如权利要求56所述的方法,其中所述关节炎为类风湿性关节炎或骨关节炎。

58. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为心血管疾病。

59. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病况为糖尿病。

60. 如权利要求42-59中任一项所述的方法,其中将所述化合物施用于所述个体至少一个月。

61. 如权利要求60所述的方法,其中将所述化合物施用于所述个体至少一年。

62. 如权利要求60所述的方法,其中将所述化合物施用于所述个体至少10年。

63. 如权利要求60所述的方法,其中将所述化合物施用于所述个体至少60年。

64. 如权利要求42-63中任一项所述的方法,其中所述个体为人、犬科动物或猫科动物。

氨基吡啶化合物及其制备方法和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年05月10日提交的第62/504,442号美国临时专利申请和2017年05月10日提交的第62/504,480号美国临时专利申请的优先权,所述申请通过引用以其整体并入本文。

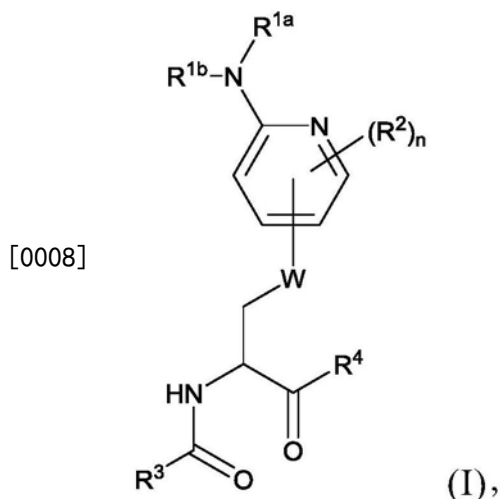
[0003] 发明背景

[0004] 牙龈卟啉单胞菌属(*Porphyromonas gingivalis*)细菌的感染与牙周病、阿尔茨海默氏病和其他脑部病症、心血管疾病、糖尿病、癌症、肝脏疾病、肾脏疾病、早产、关节炎、肺炎和其他病症的发展相关。牙龈卟啉单胞菌是厌氧的不解糖革兰氏阴性杆状菌,已知其感染口腔并且全身性易位进入冠状动脉、主动脉、胎盘组织、脑、肾脏和肝脏。也已经在癌组织中鉴定出了所述细菌,并且已经提出了其中牙龈蛋白酶(gingipain)可以引发无限增殖化和转移的机制。参见:Gandhimadhi等人,Journal of Indian Society of Periodontology,2010;14(2):114-120;Liao等人,Med Hypotheses,2009.72(6):732-5;Byrne等人,Oral Microbiol Immunol,2009.24(6):469-77;Mahendra等人,J Maxillofac Oral Surg,2009.8(2):108-13;Stelzel等人,J Periodontol,2002.73(8):868-70;Katz等人,Journal of Dental Research,2009.88(6):575-578;Poole等人,J Alzheimers Dis,2015,43(1):67-80;Ishikawa等人,Biochim Biophys Acta,2013.1832(12):2035-2043;Inaba等人,Cellular Microbiology,2014.16(1):131-145。

[0005] 牙龈卟啉单胞菌产生被称为牙龈蛋白酶的蛋白酶,其包括精氨酸牙龈蛋白酶A(RgpA)、精氨酸牙龈蛋白酶B(RgpB)和赖氨酸牙龈蛋白酶(Kgp)。牙龈蛋白酶有助于有机体的许多功能,包括其存活和毒力。牙龈蛋白酶可以通过细菌分泌、运输至牙龈卟啉单胞菌的外膜表面或在外膜囊泡中释放。牙龈蛋白酶降解宽范围的可以导致许多类型细胞的细胞骨架坍塌和细胞凋亡的蛋白质(例如,免疫球蛋白、蛋白酶抑制剂、肌动蛋白和胶原蛋白)。近年的研究表明,牙龈蛋白酶的抑制剂可以预防牙龈卟啉单胞菌诱导的细胞死亡。参见:Travis等人,Adv Exp Med Biol,2000.477:455-65;Sheets等人,Infect Immun,2005.73(3):1543-52;Sheets等人,Infect Immun,2006.74(10):5667-78;Stathopoulou等人,BMC Microbiol,2009.9:107。需要抑制牙龈蛋白酶活性和治疗与牙龈蛋白酶活性和牙龈卟啉单胞菌感染相关的疾病的新型化合物。本发明满足了该需求和其他需求。

[0006] 发明的简要概述

[0007] 在一个实施方案中,本发明提供了根据通式I的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中

[0010] W选自键、CH₂和O;

[0011] R^{1a}和R^{1b}独立地选自H和C₁₋₆烷基;

[0012] R²选自C₁₋₆烷基和卤素;

[0013] 下标n为0或1;

[0014] R³选自C₃₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₁₂杂环基、C₆₋₁₀芳基和C₅₋₁₂杂芳基,其中R³被一个或多个R^{3a}取代基任选取代;

[0015] 每个R^{3a}独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、-N(R^c)₂、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^c和-O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b和任选取代的三唑基;

[0016] 每个R^b独立地选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄氘代烷基;

[0017] 每个R^c独立地选自氢和C₁₋₈烷基;

[0018] 每个下标k独立地选自0、1、2、3、4、5和6;

[0019] 每个下标u独立地选自1、2、3、4、5和6;

[0020] R⁴选自-CH₂R^{4a}和C₁₋₆卤代烷基;

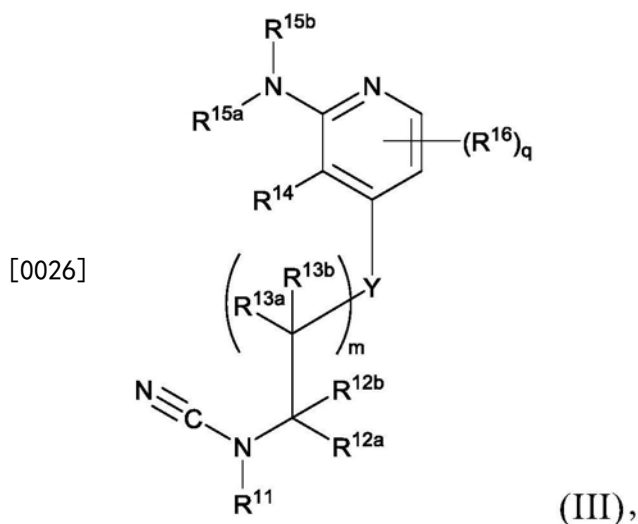
[0021] R^{4a}选自-O-R⁵、-S-R⁶、-SO-R⁶、-SO₂-R⁶、-N(R⁷)₂和C₅₋₁₂杂芳基;

[0022] R⁵选自苯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₅₋₁₂杂芳基,其中苯基被1-5个卤素取代,以及其中C₅₋₁₂杂芳基被卤素或C₁₋₃卤代烷基任选取代;

[0023] R⁶选自苯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₅₋₁₂杂芳基,其中苯基被1-5个卤素任选取代,以及其中C₅₋₁₂杂芳基被卤素或C₁₋₃卤代烷基任选取代;和

[0024] 每个R⁷为独立选择的C₁₋₆烷基。

[0025] 在一个实施方案中,本发明提供了根据通式III的化合物:



[0027] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0028] R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基;

[0029] R^{12a} 和 R^{12b} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基,或者

[0030] R^{12a} 和 R^{12b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基,或者

[0031] R^{12a} 和 R^{11} 一起形成4-至10-元杂环基,其被一个或多个 R^{17} 任选取代;

[0032] 每个 R^{13a} 和每个 R^{13b} 独立地选自H、-OH和 C_{1-6} 烷基,或者

[0033] 一个 R^{13a} 和 R^{11} 一起形成4-至10-元杂环基,或者

[0034] 一个 R^{13b} 和 R^{12b} 一起形成5-或6-元环;

[0035] R^{14} 选自H和卤素,或者

[0036] R^{14} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 一起形成6-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者

[0037] R^{14} 和一个 R^{13a} 一起形成5-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者

[0038] R^{14} 与在同一碳原子上的一个 R^{13a} 和一个 R^{13b} 一起形成5-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者

[0039] R^{14} 、 R^{11} 和 R^{12a} 一起形成6-至10-元双环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代;

[0040] R^{15a} 和 R^{15b} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

[0041] R^{16} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素;

[0042] 每个 R^{17} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OH和-N(R^{17a})₂,其中每个 R^{17a} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

[0043] 每个 R^{18} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素;

[0044] Y选自O、S、C(R^{19a})₂和NR^{19b};

[0045] 每个 R^{19a} 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0046] 相邻原子上的一个 R^{19a} 和一个 R^{13b} 一起形成双键;

[0047] R^{19b} 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0048] R^{19b} 和 R^{11} 一起形成4-至6-元环;

[0049] 下标m为0、1、2或3;以及

[0050] 下标q为0或1。

[0051] 在相关的实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明提供了抑制牙龈蛋白酶的方法。该方法包括使牙龈蛋白酶与有效量的本文所述的化合物接触。

[0053] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗与牙龈卟啉单胞菌感染有关的疾病或病况的方法。该方法包括向有此需要的个体施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0054] 发明详述

[0055] I. 概述

[0056] 对牙龈蛋白酶的抑制已经显示出保护细胞、预防细菌生长、增强牙龈卟啉单胞菌的免疫系统监视和免受细菌再感染。本发明提供有效的非肽化合物用于抑制精氨酸牙龈蛋白酶。可以将所述化合物用于预防细胞死亡、炎症和各种与牙龈卟啉单胞菌感染相关的疾病中的其他病理,包括衰老相关的病况,例如阿尔茨海默氏病。

[0057] II. 定义

[0058] 如本文所用,术语“烷基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指具有所示碳原子数的直链或支链的饱和脂肪族基团。烷基可以包括任意数目的碳,例如C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅、C₁₋₆、C₁₋₇、C₁₋₈、C₁₋₉、C₁₋₁₀、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄₋₅、C₄₋₆和C₅₋₆。例如,C₁₋₆烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。烷基还可以是指具有多至20个碳原子的烷基,例如,但不限于庚基、辛基、壬基、癸基等。烷基可以是取代的或未取代的。例如,“取代的烷基”基团可以被选自卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和烷氧基的一个或多个基团取代。

[0059] 如本文所用,术语“烷氧基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指具有式-OR的基团,其中R为烷基。

[0060] 如本文所用,术语“环烷基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指含有3个至12个环原子或所示原子数的饱和或部分不饱和的单环、稠合双环或桥接多环组合。环烷基可以包括任意数目的碳,例如C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁和C₃₋₁₂。饱和的单环环烷基环包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和的双环和多环环烷基环包括例如降冰片烷、[2.2.2]双环辛烷、十氢化萘和金刚烷。环烷基还可以是部分不饱和的,其在环中具有一个或多个双键或三键。代表性的部分不饱和的环烷基包括但不限于环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-异构体和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-异构体、1,4-异构体和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烷基为饱和的单环C₃₋₈环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烷基为饱和的单环C₃₋₆环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可以是取代的或未取代的。例如,“取代的环烷基”基团可以被选自卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和烷氧基的一个或多个基团取代。

[0061] 如本文所用,术语“亚烷基”是指连接至少两个其他基团的如以上所定义的烷基(即,二价烷基)。连接至亚烷基的两个部分可以与亚烷基的同一碳原子或不同碳原子连接。

[0062] 如本文所用,术语“烷硫基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指具有式-SR的基团,其中R为烷基。

[0063] 如本文所用,术语“杂烷基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指任何适合长度并具有1个至3个杂原子(例如N、O和S)的烷基。例如,杂烷基可以包括醚、硫醚和烷基胺。

其他杂原子也可以是可用的,其包括但不限于B、Al、Si和P。可以将杂原子进行氧化以形成例如但不限于-S(0)-和-S(0)₂-的部分。杂烷基的杂原子部分可以替代烷基的氢以形成羟基、硫代或氨基。或者,杂原子部分可以是连接原子或插入两个碳原子之间。

[0064] 如本文所用,术语“卤代”和“卤素”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。

[0065] 如本文所用,术语“卤代烷基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指其中一些或全部氢原子被卤素原子替代的烷基。关于烷基,卤代烷基可以具有任意适合数目的碳原子,例如C₁₋₆。例如,卤代烷基包括三氟甲基、氟甲基等。在一些情况下,术语“全氟”可以用于限定其中全部氢被氟替代的化合物或基团。例如,全氟甲基是指1,1,1-三氟甲基。

[0066] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指其中一些或全部氢原子被卤素原子替代的烷氧基。

[0067] 如本文所用,术语“卤代环烷基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指其中一些或全部氢原子被卤素原子替代的环烷基。

[0068] 如本文所用,术语“氘代烷基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指其中一些或全部氢原子被氘原子代替的烷基。对于烷基,氘代烷基可以具有任何适合数目的碳原子,例如C₁₋₆。在一些情况下,术语“全氘代”可以用于定义其中所有的氢都被氘代替的化合物或基团。

[0069] 如本文所用,术语“芳基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指具有任意适合数目的碳环原子和任意适合数目的环的芳香族环系统。芳基可以包括任意适合数目的碳环原子,例如C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅或C₁₆,以及C₆₋₁₀、C₆₋₁₂或C₆₋₁₄。芳基可以是单环基团的、稠合形成双环基团(例如,苯并环己基)或三环基团,或者通过键连接以形成联芳基。代表性芳基包括苯基、萘基和联苯基。其他芳基包括具有亚甲基连接基团的苄基。一些芳基具有6个至12个环成员,例如苯基、萘基或联苯基。其他芳基具有6个至10个环成员,例如苯基或萘基。一些其他芳基具有6个环成员,例如苯基。芳基可以是取代的或未取代的。例如,“取代的芳基”可以被选自卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和烷氧基中的一个或多个基团取代。

[0070] 如本文所用,术语“杂芳基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指含有5个至16个环原子的单环或稠合双环或三环的芳香族环集合,其中所述环原子中的1个至5个是诸如N、O或S的杂原子。其他杂原子也可以是可用的,其包括但不限于B、Al、Si和P。可以将杂原子进行氧化以形成例如但不限于-S(0)-和-S(0)₂-的部分。杂芳基可以包括任意数目的环原子,例如C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁或C₃₋₁₂,其中至少一个碳原子被杂原子代替。任意适合数目的杂原子可以包括在杂芳基中,例如1个、2个、3个、4个;或5个,或者1个至2个、1个至3个、1个至4个、1个至5个、2个至3个、2个至4个、2个至5个、3个至4个或3个至5个。例如,杂芳基可以是C₅₋₈杂芳基,其中1-4个碳环原子被杂原子代替;或C₅₋₈杂芳基,其中1-3个碳环原子被杂原子代替;或C₅₋₆杂芳基,其中1至4个碳环原子被杂原子代替;或C₅₋₆杂芳基,其中1-3个碳环原子被杂原子代替。杂芳基可以包括以下基团:例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。杂芳基还可以与芳香族环系统(例如苯环)稠合,以形成以下成员:包括但不限于苯并吡咯(例如吲哚和异吲哚)、苯并吡啶(例如喹啉和异喹

啉)、苯并吡嗪(喹啉啉)、苯并嘧啶(喹啉啉)、苯并哒嗪(例如酞嗪和噌啉)、苯并噻吩和苯并呋喃。其他杂芳基包括通过键连接的杂芳基环,例如联吡啶。杂芳基可以是取代的或未取代的。例如,“取代的杂芳基”可以被选自卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和烷氧基中的一个或多个基团取代。

[0071] 杂芳基可以经由环上的任意位置进行连接。例如,吡咯包括1-吡咯、2-吡咯和3-吡咯,吡啶包括2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶,咪唑包括1-咪唑、2-咪唑、4-咪唑和5-咪唑,吡唑包括1-吡唑、3-吡唑、4-吡唑和5-吡唑,三唑包括1-三唑、4-三唑和5-三唑,四唑包括1-四唑和5-四唑,嘧啶包括2-嘧啶、4-嘧啶、5-嘧啶和6-嘧啶,哒嗪包括3-哒嗪和4-哒嗪,1,2,3-三嗪包括4-三嗪和5-三嗪,1,2,4-三嗪包括3-三嗪、5-三嗪和6-三嗪,1,3,5-三嗪包括2-三嗪,噻吩包括2-噻吩和3-噻吩,呋喃包括2-呋喃和3-呋喃,噻唑包括2-噻唑、4-噻唑和5-噻唑,异噻唑包括3-异噻唑、4-异噻唑和5-异噻唑,噁唑包括2-噁唑、4-噁唑和5-噁唑,异噁唑包括3-异噁唑、4-异噁唑和5-异噁唑,吡啶包括1-吡啶、2-吡啶和3-吡啶,异吡啶包括1-异吡啶和2-异吡啶,喹啉包括2-喹啉、3-喹啉和4-喹啉,异喹啉包括1-异喹啉、3-异喹啉和4-异喹啉,喹啉啉包括2-喹啉啉和4-喹啉啉,噌啉包括3-噌啉和4-噌啉,苯并噻吩包括2-苯并噻吩和3-苯并噻吩,并且苯并呋喃包括2-苯并呋喃和3-苯并呋喃。

[0072] 一些杂芳基包括具有5个至10个环成员和1个至3个包括N、O或S的环原子的那些杂芳基,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉啉、喹啉啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩和苯并呋喃。其他杂芳基包括具有5个至8个环成员和1个至3个杂原子的那些杂芳基,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。一些其他杂芳基包括具有9个至12个环成员和1个至3个杂原子的那些杂芳基,例如吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉啉、喹啉啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、苯并呋喃和联吡啶。其他杂芳基包括具有5个至6个环成员和1个至2个包括N、O或S的环原子的那些杂芳基,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。

[0073] 一些杂芳基包括5个至10个环成员和仅有的氮杂原子,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉啉、喹啉啉、酞嗪和噌啉。其他杂芳基包括5个至10个环成员和仅有的氧杂原子,例如呋喃和苯并呋喃。一些其他杂芳基包括5个至10个环成员和仅有的硫杂原子,例如噻吩和苯并噻吩。其他杂芳基包括5个至10个环成员和至少两个杂原子,例如咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、喹啉啉、喹啉啉、酞嗪和噌啉。

[0074] 如本文所用,术语“杂环基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指具有3个至12个环成员和N、O和S中的1个至4个杂原子的饱和环系统。其他杂原子也可以是可用的,其包括但不限于B、Al、Si和P。可以将杂原子进行氧化以形成例如但不限于-S(O)-和-S(O)₂-的部分。杂环基可以包括任意数目的环原子,例如C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁或C₃₋₁₂,其中至少一个碳原子被杂原子代替。在杂环基中任何合适数目的碳环原子可以被杂原子代替,例如1个、2个、3个或4个,或者1个至2个、1个至3个、1个至4个、2个至3个、2个至4个或3个至4个。杂环基可以包括以下基团:例如氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯

烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、奎宁环、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪(1,2-异构体、1,3-异构体和1,4-异构体)、环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、氧杂环己烷(四氢吡喃)、氧杂环庚烷、硫杂环丙烷、硫杂环丁烷、硫杂环戊烷(四氢噻吩)、硫杂环己烷(四氢噻喃)、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧戊环、二硫戊环、吗啉、硫代吗啉、二噁烷或二噻烷。杂环基还可以与芳香族环系统或非芳香族环系统稠合以形成包括但不限于二氢吡啶的成员。杂环基可以是未取代的或取代的。例如,“取代的杂环基”可以被选自卤素、羟基、氨基、氧代、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和烷氧基的一个或多个基团取代。

[0075] 杂环基可以经由环上的任意位置进行连接。例如,氮杂环丙烷可以为1-氮杂环丙烷或2-氮杂环丙烷,氮杂环丁烷可以为1-氮杂环丁烷或2-氮杂环丁烷,吡咯烷可以为1-吡咯烷、2-吡咯烷或3-吡咯烷,哌啶可以为1-哌啶、2-哌啶、3-哌啶或4-哌啶,吡唑烷可以为1-吡唑烷、2-吡唑烷、3-吡唑烷或4-吡唑烷,咪唑烷可以为1-咪唑烷、2-咪唑烷、3-咪唑烷或4-咪唑烷,哌嗪可以为1-哌嗪、2-哌嗪、3-哌嗪或4-哌嗪,四氢呋喃可以为1-四氢呋喃或2-四氢呋喃,噁唑烷可以为2-噁唑烷、3-噁唑烷、4-噁唑烷或5-噁唑烷,异噁唑烷可以为2-异噁唑烷、3-异噁唑烷、4-异噁唑烷或5-异噁唑烷,噻唑烷可以为2-噻唑烷、3-噻唑烷、4-噻唑烷或5-噻唑烷,异噻唑烷可以为2-异噻唑烷、3-异噻唑烷、4-异噻唑烷或5-异噻唑烷,并且吗啉可以为2-吗啉、3-吗啉或4-吗啉。

[0076] 当杂环基包括3个至8个环成员和1个至3个杂原子时,代表性成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、氧杂环己烷、四氢噻吩、硫杂环己烷、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、吗啉、硫代吗啉、二噁烷和二噻烷。杂环基还可以形成具有5个至6个环成员和1个至2个杂原子的环,代表性成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷和吗啉。

[0077] 如本文所用,术语“保护基团”是指使官能团(例如,氨基)变为非反应性的但是还可去除以便恢复氨基的化学部分。保护基团的实例包括但不限于苄氧基羰基(Z或Cbz)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(Boc)、烯丙氧基羰基(Alloc);对甲苯磺酰基(Tos);2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰基(Pmc);2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf);莱基(mesityl)-2-磺酰基(Mts);4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基磺酰基(Mtr);乙酰氨基;苯二酰亚氨基等。其他保护基团对于本领域技术人员是已知的,其包括例如由Green和Wuts(Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,2007,Wiley-Interscience,NewYork)所述的那些保护基团。

[0078] 如本文所用,术语“羰基”,其本身或作为另一取代基的一部分,是指-C(O)-,即与氧双键键合并且与具有羰基的部分中的两个其他基团键合的碳原子。

[0079] 如本文所用,术语“氨基”是指-NR₂部分,其中每个R基团为H或烷基。氨基部分可以被离子化以形成相应的铵阳离子。“二烷基氨基”是指其中每个R基团是烷基的氨基部分。

[0080] 如本文所用,术语“磺酰基”是指-SO₂R部分,其中R基团是烷基、卤代烷基或芳基。氨基部分可以被离子化以形成相应的铵阳离子。“烷基磺酰基”是指其中R基团是烷基的磺酰基部分。

[0081] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH部分。

[0082] 如本文所用,术语“氰基”是指与氮原子叁键键合的碳原子(即,-C≡N部分)。

[0083] 如本文所用,术语“羧基”是指-C(O)OH部分。羧基部分可以被离子化以形成相应的

羧酸根阴离子。

[0084] 如本文所用,术语“酰氨基”是指-NRC(O)R或-C(O)NR₂部分,其中每个R基团为H或烷基。

[0085] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO₂部分。

[0086] 如本文所用,术语“氧代”是指与化合物双键键合的氧原子(即, O=)。

[0087] 一般而言,术语“取代的”,无论在前面是否存在术语“任选地”,都意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基代替。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可在该基团的每个可取代位置上具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的多于一个的位置可以被选自指定基团中的多于一个的取代基取代时,该取代基在每个位置都可以相同或不同。取代基的组合通常是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。如本文所用,术语“稳定的”是指当化合物经受允许其生产、检测以及在某些实施方案中允许其回收、纯化以及用于本文公开的一种或多种目的的条件时,该化合物基本上不改变。通常,本文所用的“取代的”不包括关键官能团的代替和/或改变,通过该关键官能团识别分子,例如使得“取代的”官能团通过取代而变为不同的官能团。例如,“取代的苯基”基团必须还包含苯基部分,并且不能通过取代而被修改(在此定义中)为例如环己基。

[0088] 在“任选取代的”基团的可取代的碳原子上的合适的单价取代基的实例独立地为卤素;- (CH₂)₀₋₄R^a; - (CH₂)₀₋₄OR^a; -O (CH₂)₀₋₄R^a; -O- (CH₂)₀₋₄C (O) OR^a; - (CH₂)₀₋₄CH (OR^a)₂; - (CH₂)₀₋₄SR^a; - (CH₂)₀₋₄Ph, 其中Ph是可被R^a取代的苯基; - (CH₂)₀₋₄O (CH₂)₀₋₁苯基, 其中苯基可被R^a取代; -CH=CHPh, 其中Ph是可被R^a取代的苯基; - (CH₂)₀₋₄O (CH₂)₀₋₁-Py, 其中Py是可被R^a取代的吡啶基; -NO₂; -CN; -N₃; - (CH₂)₀₋₄N (R^a)₂; - (CH₂)₀₋₄N (R^a) C (O) R^a; -N (R^a) C (S) R^a; - (CH₂)₀₋₄N (R^a) C (O) NR^a₂; -N (R^a) C (S) NR^a₂; - (CH₂)₀₋₄N (R^a) C (O) OR^a; -N (R^a) N (R^a) C (O) R^a; -N (R^a) N (R^a) C (O) NR^a₂; -N (R^a) N (R^a) C (O) OR^a; - (CH₂)₀₋₄C (O) R^a; -C (S) R^a; - (CH₂)₀₋₄C (O) OR^a; - (CH₂)₀₋₄C (O) SR^a; - (CH₂)₀₋₄C (O) OSiR^a₃; - (CH₂)₀₋₄OC (O) R^a; -OC (O) (CH₂)₀₋₄SR-SC (S) SR^a; - (CH₂)₀₋₄SC (O) R^a; - (CH₂)₀₋₄C (O) NR^a₂; -C (S) NR^a₂; -C (S) SR^a; -SC (S) SR^a; - (CH₂)₀₋₄OC (O) NR^a₂; -C (O) N (OR^a) R^a; -C (O) C (O) R^a; -C (O) CH₂C (O) R^a; -C (NOR^a) R^a; - (CH₂)₀₋₄SSR^a; - (CH₂)₀₋₄S (O) ₂R^a; - (CH₂)₀₋₄S (O) ₂OR^a; - (CH₂)₀₋₄OS (O) ₂R^a; -S (O) ₂NR^a₂; - (CH₂)₀₋₄S (O) R^a; -N (R^a) S (O) ₂NR^a₂; -N (R^a) S (O) ₂R^a; -N (OR^a) R^a; -C (NH) NR^a₂; -P (O) ₂R^a; -P (O) R^a₂; -OP (O) R^a₂; -OP (O) (OR^a)₂; SiR^a₃; - (C₁₋₄直链或支链的) 亚烷基)-O-N (R^a)₂; 或- (C₁₋₄直链或支链的) 亚烷基) C (O) O-N (R^a)₂。每个R^a独立地为氢; C₁₋₆烷基; -CH₂Ph; -O (CH₂)₀₋₁Ph; -CH₂- (5-至6-元杂芳基); C₃₋₈环烷基; C₆₋₁₀芳基; 4-至10-元杂环基; 或6-至10-元杂芳基; 并且每个R^a可以如下所述进一步被取代。

[0089] R^a上的合适单价取代基的实例独立地为卤素、- (CH₂)₀₋₂R^b; - (CH₂)₀₋₂OH; - (CH₂)₀₋₂OR^b; - (CH₂)₀₋₂CH (OR^b)₂; -CN; -N₃; - (CH₂)₀₋₂C (O) R^b; - (CH₂)₀₋₂C (O) OH; - (CH₂)₀₋₂C (O) OR^b; - (CH₂)₀₋₂SR^b; - (CH₂)₀₋₂SH; - (CH₂)₀₋₂NH₂; - (CH₂)₀₋₂NHR^b; - (CH₂)₀₋₂NR^b₂; -NO₂; SiR^b₃; -OSiR^b₃; -C (O) SR^b; - (C₁₋₄直链或支链的亚烷基) C (O) OR^b; 或-SSR^b; 其中每个R^b独立地选自C₁₋₄烷基; -CH₂Ph; -O (CH₂)₀₋₁Ph; C₃₋₈环烷基; C₆₋₁₀芳基; 4-至10-元杂环基; 或6-至10-元杂芳基。R^a的饱和碳原子上的合适二价取代基包括=O和=S。

[0090] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基的实例包括如下: =O; =S; =NNR^y₂; =NNHC (O) R^y; =NNHC (O) OR^y; =NNHS (O) ₂R^y; =NR^y; =NOR^y; -O (C (R^y)₂)₂₋₃O-; 或-S (C (R^y)₂)₂₋₃S-; 其中每个独立出现的R^y选自氢; C₁₋₆烷基, 其可以如下定义被取代; C₃₋₈

环烷基;C₆₋₁₀芳基;4-至10-元杂环基;或6-至10-元杂芳基。键合到“任选取代的”基团的邻位可取代碳上的合适二价取代基包括:-O(CR^B)₂₋₃O-;其中每个独立出现的R^B选自氢;可以如下定义的被取代的C₁₋₆烷基;C₃₋₈环烷基;C₆₋₁₀芳基;4-至10-元杂环基;或6-至10-元杂芳基。

[0091] R^Y的烷基上的合适取代基的实例包括卤素;-R^δ;-OH;-OR^δ;-CN;-C(O)OH;-C(O)OR^δ;-NH₂;-NHR^δ;-NR^δ₂;或-NO₂;其中每个R^δ独立地为C₁₋₄烷基;-CH₂Ph;-O(CH₂)₀₋₁Ph;4-至10-元杂环基;或6-至10-元杂芳基。

[0092] 在“任选取代的”基团的可取代氮上的合适取代基的实例包括-R^ε;-NR^ε₂;-C(O)R^ε;-C(O)OR^ε;-C(O)C(O)R^ε;-C(O)CH₂C(O)R^ε;-S(O)₂R^ε;-S(O)₂NR^ε₂;-C(S)NR^ε₂;-C(NH)NR^ε₂;或-N(R^ε)S(O)₂R^ε;其中每个R^ε独立地为氢;可以如下定义的被取代的C₁₋₆烷基;C₃₋₈环烷基;C₆₋₁₀芳基;4-至10-元杂环基;或6-至10-元杂芳基。

[0093] R^ε的烷基上的合适取代基的实例独立地为卤素;-R^δ;-OH;-OR^δ;-CN;-C(O)OH;-C(O)OR^δ;-NH₂;-NHR^δ;-NR^δ₂;或-NO₂;其中每个R^δ独立地为C₁₋₄烷基;-CH₂Ph;-O(CH₂)₀₋₁Ph;C₆₋₁₀芳基;4-至10-元杂环基;或6-至10-元杂芳基。

[0094] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指协助将活性剂施用于个体的物质。关于“药学上可接受的”,其意指赋形剂与制剂中的其他成分是相容的并且对于其接受者是无害的。适用于本发明的药物赋形剂包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、涂料、甜味剂、调味剂和着色剂。

[0095] 如本文所用,术语“盐”是指本发明的化合物的酸式盐或碱式盐。药学上可接受的盐的示例性实例为矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐和季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。应理解,药学上可接受的盐是无毒的。

[0096] 本发明的酸性化合物的药学上可接受的盐为用碱形成的盐,即诸如碱金属盐和碱土金属盐的阳离子盐(例如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐和镁盐);以及铵盐(例如铵盐、三甲基铵盐、二乙基铵盐和三-(羟甲基)-甲基-铵盐)。

[0097] 类似地,酸加成盐也可能提供碱性基团(例如吡啶基)构成结构的一部分,所述酸加成盐例如矿物酸、有机羧酸和有机磺酸的加成盐,所述酸例如盐酸、甲磺酸、马来酸。

[0098] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触以及以常规方式分离母体化合物进行再生。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解度,但是对于本发明的目的,所述盐等同于化合物的母体形式。

[0099] 除了盐形式之外,本发明提供为前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下容易进行化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。此外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本发明的化合物。例如,当将前药放入具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂储库中时,可以将前药缓慢转化成本发明的化合物。。

[0100] 如本文所用,术语“牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*/*P.gingivalis*)”是指革兰氏阴性不解糖细菌,其被认为是牙周炎和相关病况的发病机理中的关键病因微生物。“牙龈卟啉单胞菌感染”是指牙龈卟啉单胞菌在身体组织(例如牙龈或脑)中的侵袭和定植。牙龈卟啉单胞菌感染的特征经常在于随后的组织损伤和疾病。

[0101] 如本文所用,术语“牙龈蛋白酶”是指由具有胰蛋白酶样特异性(即,Lys-Xaa和Arg-Xaa)的牙龈卟啉单胞菌表达的半胱氨酸蛋白酶。牙龈蛋白酶被认为是牙龈卟啉单胞菌

的主要毒力因子并且有助于细菌附着和定植、营养获取、宿主防御的逃避以及组织侵袭。术语“精氨酸牙龈蛋白酶”和“Rgp”是可互换使用的,是指根据EC编号EC3.4.22.37分类的牙龈卟啉单胞菌精氨酸特异性牙龈蛋白酶RgpA和RgpB。rgpA和rgpB基因翻译产物,即RgpA和RgpB,共享半胱天冬酶(caspase)样蛋白酶结构域(对Arg-Xaa肽键有特异性)和免疫球蛋白样结构域。在RgpA中,蛋白酶和免疫球蛋白样结构域之后是含有血凝素-粘附素结构域的大C-末端延伸。

[0102] 如本文所用,术语“抑制”是指降低例如牙龈蛋白酶的酶的活性水平(例如蛋白水解活性),其可以例如使用体外测定法或其他合适的测定法来评估。由特定物质(例如,本文所述的牙龈蛋白酶抑制剂)引起的酶活性的抑制可以表示为在相似条件下不存在该物质的情况下测量的酶活性的百分比。特定物质抑制酶的能力可以表示为IC₅₀值,即,将酶的活性降低至其最大活性的50%时所需的化合物浓度。

[0103] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”是指治疗或改善损伤、病理、病况或症状(例如,认知损害)时成功的任何标志,其包括任何客观参数或主观参数,例如症状的减轻;缓解;减弱或使症状、损伤、病理或病况对于患者而言是更加可容忍的;降低症状进展的速率;减少症状或病况的频率或持续时间;或者,在一些情况中,预防症状发作。症状的治疗或改善可以基于任何客观参数或主观参数;包括例如身体检查的结果。

[0104] 如本文所用,术语“有效量”和“治疗有效量”是指施用化合物如Rgp抑制剂抑制牙龈蛋白酶的活性和/或产生治疗效果的剂量。精确剂量将取决于治疗目的,并且将是本领域技术人员使用已知技术可确定的(参见,例如,Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,第11版,2006,Brunton,编辑,McGraw-Hill;以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005,Hendrickson,编辑,Lippincott,Williams和Wilkins)。

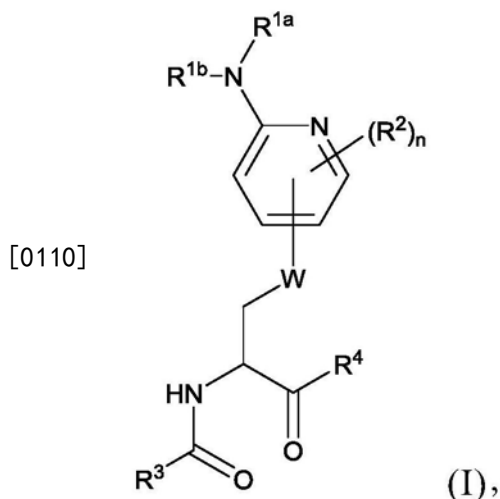
[0105] 如本文所用,术语“阿尔茨海默氏病”是指人和其他哺乳动物的中枢神经系统的进行性疾病。其表现为痴呆(尤其是在老年人中);定向障碍;记忆丧失;语言、计算或视觉空间能力的困难;以及精神病表现。阿尔茨海默氏病与进行性神经变性和特征病理学(即β淀粉样蛋白斑块和tau缠结)相关。

[0106] 如本文所用,术语“骨关节炎”是指由关节软骨、滑膜组织和下面的骨头分解引起的慢性退行性关节病。

[0107] 如本文所用,术语“个体”是指动物(例如哺乳动物),其包括但不限于灵长类(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。

[0108] 牙龈蛋白酶抑制剂

[0109] 在一个实施方案中,本发明提供了根据通式I的化合物:



[0111] 或其药学上可接受的盐,其中

[0112] W选自键、CH₂和O;

[0113] R^{1a}和R^{1b}独立地选自H和C₁₋₆烷基;

[0114] R²选自C₁₋₆烷基和卤素;

[0115] 下标n为0或1;

[0116] R³选自C₃₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₁₂杂环基、C₆₋₁₀芳基和C₅₋₁₂杂芳基,其中R³被一个或多个R^{3a}取代基任选取代;

[0117] 每个R^{3a}独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、-N(R^c)₂、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^c和-O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b和任选取代的三唑基;

[0118] 每个R^b独立地选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄氘代烷基;

[0119] 每个R^c独立地选自氢和C₁₋₈烷基;

[0120] 每个下标k独立地选自0、1、2、3、4、5和6;

[0121] 每个下标u独立地选自1、2、3、4、5和6;

[0122] R⁴选自-CH₂R^{4a}和C₁₋₆卤代烷基;

[0123] R^{4a}选自-O-R⁵、-S-R⁶、-SO-R⁶、-SO₂-R⁶、-N(R⁷)₂和C₅₋₁₂杂芳基;

[0124] R⁵选自苯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₅₋₁₂杂芳基、

[0125] 其中苯基被1-5个卤素取代,以及

[0126] 其中C₅₋₁₂杂芳基被卤素或C₁₋₃卤代烷基任选取代;

[0127] R⁶选自苯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₅₋₁₂杂芳基、

[0128] 其中苯基被1-5个卤素任选取代,以及

[0129] 其中C₅₋₁₂杂芳基被卤素或C₁₋₃卤代烷基任选取代;以及

[0130] 每个R⁷为独立选择的C₁₋₆烷基。

[0131] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中,每个R^{1a}为H,并且R^{1b}选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中,R^{1b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、

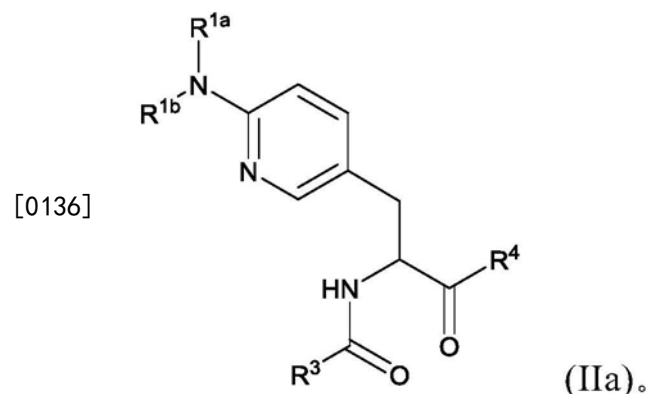
异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基,并且 R^{1a} 为H。在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 为H。

[0132] 本发明的化合物可以以被保护的形式制备(例如,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个是胺保护基的被保护的化合物)。可以使用许多合适的保护基团,例如Green和Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. 2007, Wiley-Interscience, New York) 所述的保护基团。在一些实施方案中, R^{1a} 为H且 R^{1b} 选自苄氧羰基; 9-苄基甲基-氧基羰基; 叔丁氧基羰基; 和烯丙氧基羰基。在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 选自苄氧羰基; 9-苄基甲基-氧基羰基; 叔丁氧基羰基; 和烯丙氧基羰基。在一些实施方案中, R^{1a} 为H且 R^{1b} 为叔丁氧基羰基。化合物也可以以烷基化形式制备(即,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个是烷基的化合物)。 R^{1a} 和 R^{1b} 之一或两者可以是例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。

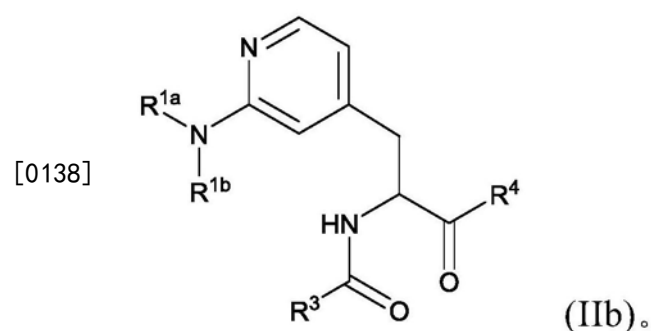
[0133] 在一些实施方案中,下标n为0。在一些实施方案中,下标p为1。在一些实施方案中,下标n为1,并且 R^2 选自氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中,下标n为1,并且 R^2 选自氟、氯和甲基。在一些实施方案中,下标n为2或3。

[0134] 在一些实施方案中,W为键。在一些实施方案中,W选自 CH_2 和O。

[0135] 在一些实施方案中,所述化合物具有根据通式IIa的结构:



[0137] 在一些实施方案中,所述化合物具有根据通式IIb的结构:

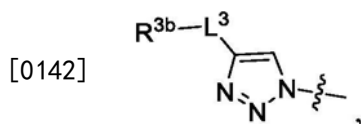


[0139] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基和 C_{3-12} 杂环基,其中的每一个基团被一个或多个 R^{3a} 取代基任选取代。例如, R^3 可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。在一些实施方案中, R^3 选自环丁基、环戊基和环己基。在一些实施方案中, R^3 选自苯基和萘基。在一些实施方案中, R^3 选自吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基和喹啉基。在一些这样的实施方案中, R^3 选自环戊基和苯基,

其中的每一个基团被一个或多个 R^{3a} 取代基任选地取代。在一些这样的实施方案中,每个 R^{3a} 独立地选自卤素、 $-N_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基和 $-NR^cC(O)R^b$ 。在一些实施方案中, R^3 为环戊基。

[0140] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基和 C_{3-12} 杂环基,其中的每一个基团被一个或多个 R^{3a} 取代基任选地取代。在一些这样的实施方案中, R^3 选自环戊基和苯基,其中的每一个基团被一个或多个 R^{3a} 取代基任选地取代。在一些这样的实施方案中,每个 R^{3a} 独立地选自卤素、 $-N_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基和 $-NR^cC(O)R^b$ 。在一些实施方案中, R^3 为环戊基。

[0141] 本领域技术人员将理解,含有叠氮基的化合物(例如,其中 R^{3a} 为 $-N_3$ 的化合物)可通过与互补的反应伙伴(如含炔烃化合物或含膦化合物)的反应而被其他官能团修饰。经由[3+2]环加成反应的叠氮化物和炔烃的反应通常被称为“点击化学”,可用于在本发明的化合物中安装各种取代的三唑基团。因此,本发明的一些实施方案提供了化合物,其中 R^{3a} 是根据下式的任选取代的三唑基部分:



[0143] 其中 R^{3b} 是功能基部分并且 L^3 是连接部分。

[0144] 在一些实施方案中,连接部分 L^3 具有结构 $-L^{3a}-L^{3b}-$,其中 L^{3a} 和 L^{3b} 独立地选自键、二价聚合物部分以及直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-30} 烃基;其中:

[0145] C_{1-30} 烃基中的一个或多个碳原子任选地且独立地被O、S、 NR^a 代替;

[0146] C_{1-30} 烃基中的相邻碳原子的两个或更多个基团任选地并且独立地被 $-NR^a(CO)-$ 或 $(CO)NR^a-$ 代替;以及

[0147] C_{1-30} 烃基中的相邻碳原子的两个或更多个基团任选地并且独立地被4-至8-元二价碳环或具有1个至4个选自O、S和N的杂原子的4-至8-元二价杂环代替;以及

[0148] 每个 R^a 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0149] 在一些实施方案中,官能团 R^{3b} 选自生色团、荧光团和结合部分(例如,生物素、谷胱甘肽等)。

[0150] 在一些实施方案中, R^3 选自 C_{3-8} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中的每一个基团被一个或多个 R^{3a} 取代基任选地取代。在一些实施方案中, R^3 选自环戊基和异丙基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的环戊基。在一些实施方案中, R^3 为异丙基,并且 R^{3a} 为甲氧基。

[0151] 在某些实施方案中, R^3 和与其键合的羰基形成除天然存在的氨基酸残基(L氨基酸残基)或天然存在的氨基酸残基的异构体(D氨基酸残基)以外的部分。在一些实施方案中, R^3 和与其键合的羰基形成除如下基团以外的部分:天冬酰胺基、取代的天冬酰胺基、谷氨酰胺基(即谷氨酰胺残基)、取代的谷氨酰胺基(即取代的谷氨酰胺残基)、谷氨酸基(即谷氨酸残基)、取代的谷氨酸基(即取代的谷氨酸残基)、异亮氨酸基、取代的异亮氨酸基、亮氨酸基、取代的亮氨酸基、赖氨酸基、取代的赖氨酸基、蛋氨酸基、取代的蛋氨酸基、脯氨酸基、取代的脯氨酸基、苏氨酸基、取代的苏氨酸基、缬氨酸基或取代的缬氨酸基。取代的氨基酸残基可以存在于具有两个或更多个经由胺键连接的氨基酸残基的较大的肽基团中。

[0152] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自-S- R^6 、-SO- R^6 、-SO₂- R^6 、C₅₋₁₂杂芳基和-N- R^7 。在一些实施方案中, R^{4a} 选自-O- R^5 、C₅₋₁₂杂芳基和-N-(R^7)₂。在一些实施方案中, R^{4a} 选自-O- R^5 、-S- R^6 、-SO- R^6 、-SO₂- R^6 和-N-(R^7)₂。在一些实施方案中, R^{4a} 选自-O- R^5 、-S- R^6 、-SO- R^6 、-SO₂- R^6 和C₅₋₁₂杂芳基。

[0153] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代;-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0154] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代;-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0155] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代,和-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0156] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代;-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0157] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代,和-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0158] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₅₋₁₂杂芳基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代,和-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0159] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代,和-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

[0160] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基和-S-苯基,其中苯基被1-5个卤素任选取代。

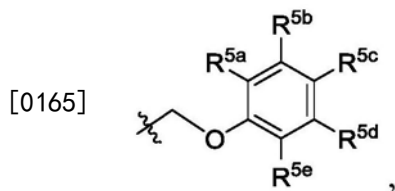
[0161] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆二烷基)氨基、C₅₋₁₂杂芳基和-O-苯基,其中苯基被1-5个卤素取代。

[0162] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学

上可接受的盐,其中 R^4 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^5$ 并且 R^5 选自1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基、异噁唑基和苯基,其中苯基被1-5个卤素取代。

[0163] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^5 为被1-5个卤素取代的苯基。在一些实施方案中, R^5 中的每个卤素选自F和Cl。在一些实施方案中, R^5 中的每个卤素为F。

[0164] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 为 $-\text{OR}^5$,使得 R^4 为具有以下结构的部分:



[0166] 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^{5e} 独立地选自氢和卤素,并且波浪线代表与化合物的连接点。

[0167] 在一些实施方案中:

[0168] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0169] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0170] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0171] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0172] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0173] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0174] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0175] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0176] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0177] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0178] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0179] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0180] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0181] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0182] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素;或

[0183] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H;或

[0184] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0185] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0186] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0187] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0188] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素;或

[0189] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H;或

[0190] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素;或

[0191] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素;或

[0192] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素;或

- [0193] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素；或
- [0194] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素；或
- [0195] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为卤素；或
- [0196] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为卤素、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为H；或
- [0197] R^{5a} 为卤素、 R^{5b} 为卤素、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为卤素、且 R^{5e} 为卤素。
- [0198] 在一些实施方案中：
- [0199] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0200] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0201] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0202] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0203] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0204] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0205] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0206] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0207] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0208] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0209] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0210] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0211] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0212] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0213] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0214] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0215] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0216] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0217] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0218] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0219] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0220] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为H；或
- [0221] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0222] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0223] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0224] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0225] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0226] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0227] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为F或Cl、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F或Cl；或
- [0228] R^{5a} 为F或Cl、 R^{5b} 为F或Cl、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F或Cl、且 R^{5e} 为F或Cl。
- [0229] 在一些实施方案中：
- [0230] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0231] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或

- [0232] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0233] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0234] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0235] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0236] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0237] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0238] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0239] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0240] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0241] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0242] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0243] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0244] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F；或
- [0245] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为H；或
- [0246] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0247] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0248] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0249] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0250] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F；或
- [0251] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为H；或
- [0252] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0253] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F；或
- [0254] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F；或
- [0255] R^{5a} 为H、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F；或
- [0256] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为H、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F；或
- [0257] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0258] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为F、 R^{5d} 为H、且 R^{5e} 为F；或
- [0259] R^{5a} 为F、 R^{5b} 为F、 R^{5c} 为H、 R^{5d} 为F、且 R^{5e} 为F。

[0260] 在某些实施方案中， R^4 不为2,3,5,6-四氟苯氧基甲基。

[0261] 在一些实施方案中，本发明提供了通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐，其中 R^5 选自2-氟苯基；3-氟苯基；4-氟苯基；2,3-二氟苯基；2,4-二氟苯基；2,5-二氟苯基；2,6-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3,5-二氟苯基；2,3,4-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；2,3,6-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；和2,3,5,6-四氟苯基。

[0262] 在一些实施方案中，本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐，其中 R^5 选自2,6-二氟苯基；2,3,6-三氟苯基；和2,3,5,6-四氟苯基。

[0263] 在一些实施方案中，本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐，其中 R^{4a} 为 C_{5-12} 杂芳基。 R^{4a} 可以为例如吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基或喹啉基。在一些实施方案中， R^{4a} 是异噁唑基。

[0264] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 为 $-O-R^5$,其中 R^5 为 C_{1-6} 卤代烷基。在这样的实施方案中, R^5 可以为例如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、五氯乙基、五氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氯丙基、1,1,1,3,3,3-六氟丙基等。在一些实施方案中, R^5 为1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基。

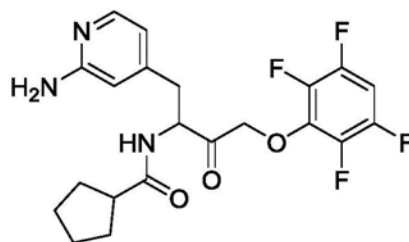
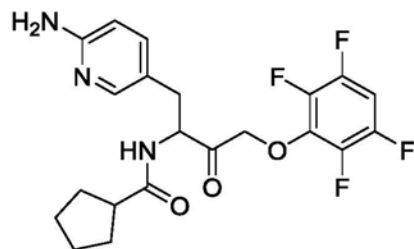
[0265] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 选自 $-S-R^6$ 和 $-SO_2-R^6$,其中 R^6 为 C_{1-6} 烷基。在这样的实施方案中, R^6 可以是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基。

[0266] 在一些实施方案中,本发明提供通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 为 $-N(R^7)_2$,其中每个 R^7 为独立选择的 C_{1-6} 烷基。在这样的实施方案中,每个 R^7 可独立地例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基。

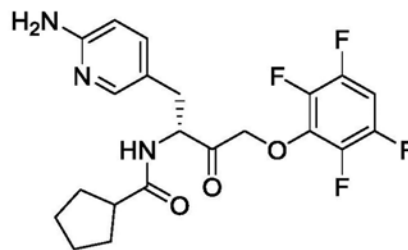
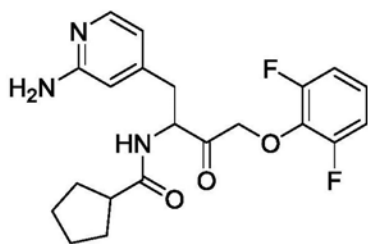
[0267] 在一些实施方案中,本发明提供了通式I、通式IIa和/或通式IIb的化合物及其药学上可接受的盐,其中 R^4 为卤代烷基。例如, R^5 可以是氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氟甲基或三氟甲基。

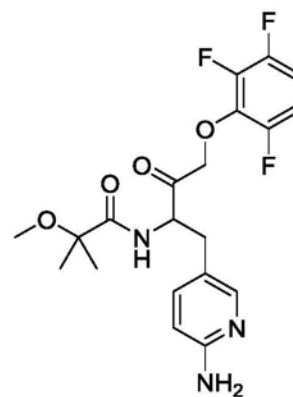
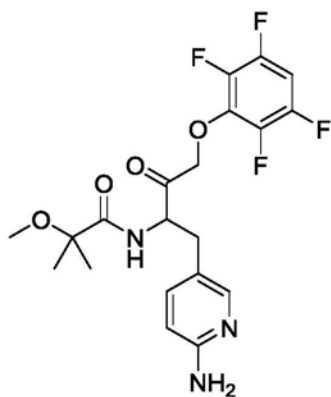
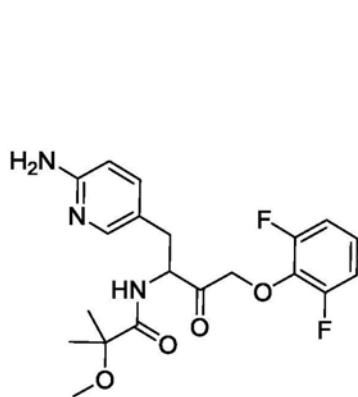
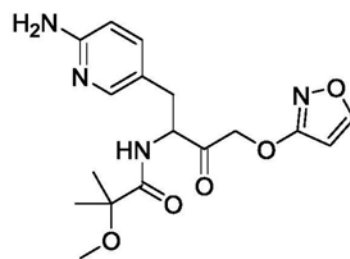
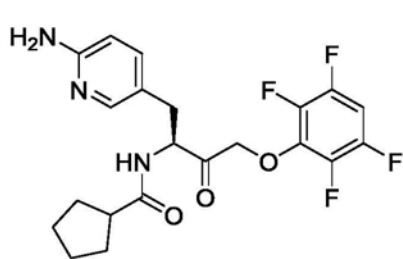
[0268] 本发明的化合物可以被进一步取代;根据通式I的化合物可含有例如任选取代的 R^{1a} 和/或 R^{1b} 基团、一个或多个任选取代的 R^2 基团、任选取代的 R^3 基团和/或任选取代的 R^4 基团(包括任选取代的 R^5 基团、任选取代的 R^6 基团和/或一个或多个任选取代的 R^7 基团)。

[0269] 在一些实施方案中,氨基吡啶基酮化合物选自:

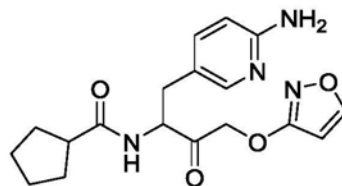
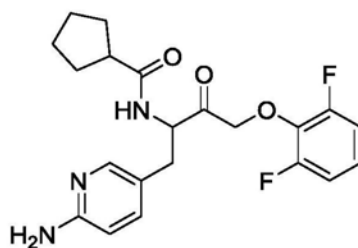
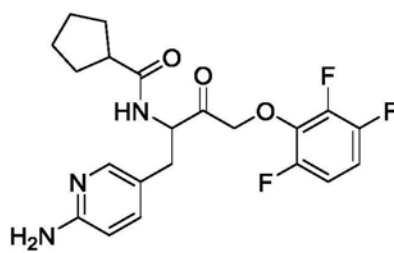
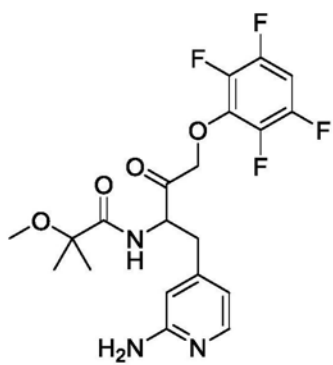
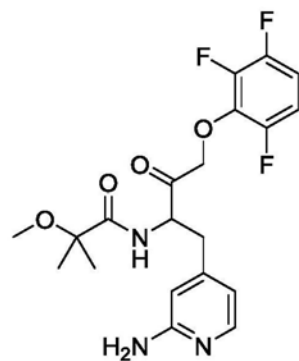
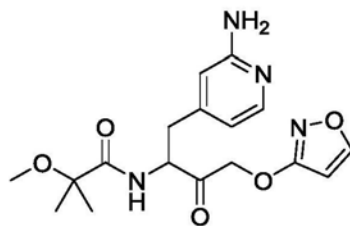
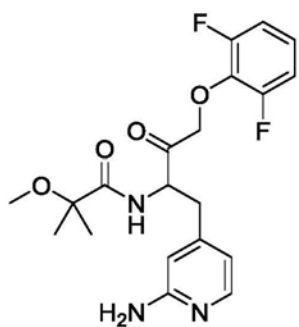


[0270]

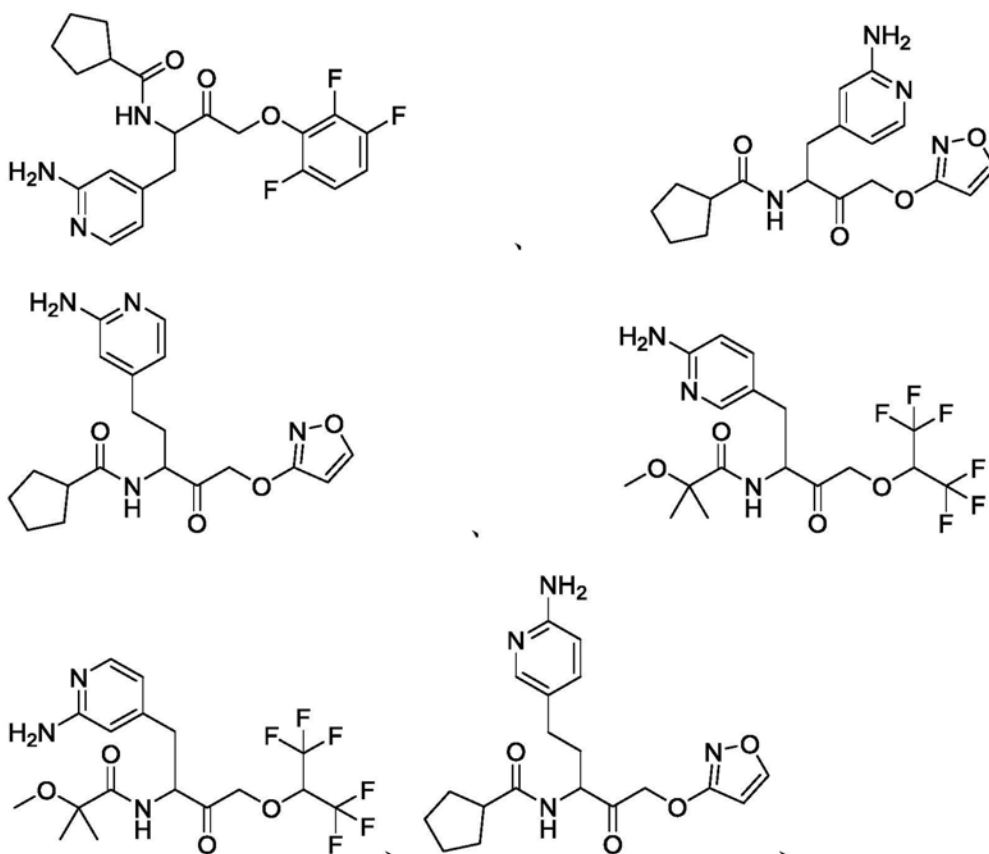




[0271]



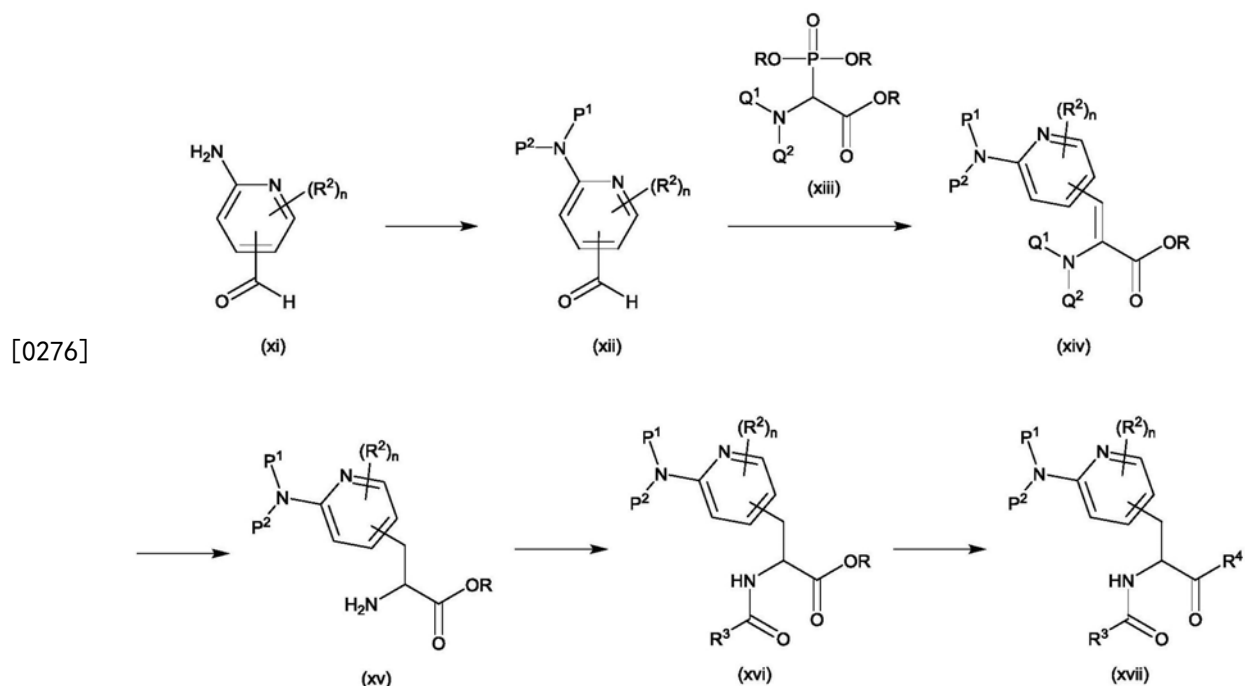
[0272]



[0273] 及其药学上可接受的盐。

[0274] 氨基吡啶基酮可以通过以下方法制备,所述方法总结于方案1中并描述如下。如方案1所示,可使氨基吡啶(例如2-氨基-4-甲酰基吡啶和2-氨基-5-甲酰基吡啶(xi))与合适的保护剂(例如二碳酸二叔丁酯)反应以制备相应的单-和/或双-保护的甲酰基吡啶(xii),其中 P^1 为H或保护基,并且 P^2 为保护基。这些醛(xii)中的任何一个均可与被保护的磷酸酯(xiii)(其中 Q^1 为H或保护基; Q^2 为保护基;并且每个R独立为 C_{1-6} 烷基;例如 $ZHNCH(CO_2Me)PO_3Me_2$)和强碱反应以制备脱氢-氨基吡啶基丙氨酸甲酯(xiv)。

[0275] 方案1



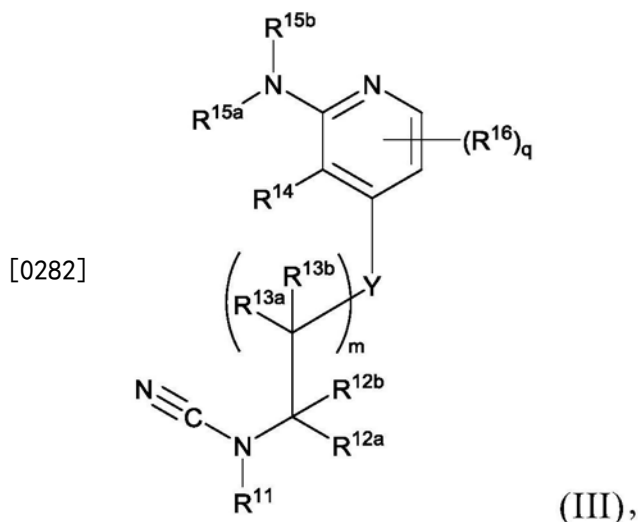
[0277] 当 Q^1 和/或 Q^2 为Z基团(或另一个可通过氢化除去和保护基)时,脱氢-氨基吡啶基丙氨酸(xiv)可在钯/碳的存在下氢化,通过同时使烯烃饱和并使 α -氨基基团脱保护来提供氨基酯(xv)。游离氨基可以与羧酸($R^3C(O)OH$)和脱水剂反应以形成酰胺基酯(xvi)。脱水剂可以为HATU或适用于羧酰胺形成的许多其他试剂中的任何一种。酰胺基酯可以通过各种途径转化为被保护的产物(xvii)。在一个非限制性实例中,使用强碱如NaOH将酰胺基酯水解。然后使所得羧酸与 $ClCO_2Et$ 、叔胺和重氮甲烷反应以生成重氮甲基酮,然后可将其用HBr处理以得到溴甲基酮。在另一工序中,可以在一个步骤中用 $ClCH_2I$ 和 $LiN(iPr)_2$ 处理甲酯,以提供氯甲基酮。可以将溴甲基酮或氯甲基酮与取代的苯酚和KF在DMF中加热,得到芳氧基甲基酮。在另一个非限制性实例中,将溴甲基酮或氯甲基酮在DMF中用异噁唑-5-酮和KF处理,得到异噁唑基氧基甲基酮。最后,可以在合适的条件下(例如,通过用三氟乙酸处理)除去保护基团 P^1 和 P^2 (例如,Boc基团),以提供所需的最终产物。

[0278] 用于制备本发明化合物的起始原料和试剂可以从商业供应商处获得,或者通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献中所述的步骤制备,例如Fieser和Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Vol.1-28 (Wiley, 2016); March's Advanced Organic Chemistry, 7th Ed. (Wiley, 2013); 和 Larock's Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed. (Wiley, 1999)。如果需要,可以使用常规技术分离和纯化反应的起始原料和中间体,所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可以使用常规手段表征此类材料,包括测量物理常数和获得光谱数据。

[0279] 除非有相反的说明,否则本文所述的反应在大气压下在约-78℃至约250℃的温度范围内进行。例如,反应可以在约0℃至约125℃,或在约室内(或环境)温度,例如约20℃下进行。在一些实施方案中,反应在约0℃、20℃、25℃、90℃、100℃、110℃、125℃、150℃、175℃或200℃下进行。在一些实施方案中,反应从第一温度(例如,约-78℃或约0℃)下开始进行,并使其升温至更高的第二温度(例如,约20℃或约25℃)。本领域技术人员将理解,可以对本文所述的步骤进行各种修改。

[0280] 本发明提供了许多有用的具有各种氨基吡啶部分的氨基吡啶氰胺化合物,例如氨基吡啶(例如,2-氨基吡啶)、氨基异喹啉(例如,1-氨基异喹啉和1-氨基-6,7,8,9-四氢苯并[g]异-喹啉)、氨基呋喃并吡啶(例如,7-氨基呋喃并[2,3-c]吡啶和4-氨基呋喃并[3,2-c]吡啶)和氨基萘啶(例如3-氨基-1,7-萘啶和8-氨基-2,7-萘啶)。

[0281] 在一个实施方案中,本发明提供了根据通式III的化合物:



[0283] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0284] R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基;

[0285] R^{12a} 和 R^{12b} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基,或者

[0286] R^{12a} 和 R^{12b} 一起形成 C_{3-6} 环烷基,或者

[0287] R^{12a} 和 R^{11} 一起形成4-至10-元杂环基,其被一个或多个 R^{17} 任选取代;

[0288] 每个 R^{13a} 和每个 R^{13b} 独立地选自H、-OH和 C_{1-6} 烷基,或者

[0289] 一个 R^{13a} 和 R^{11} 一起形成4-至10-元杂环基,或者一个 R^{13b} 和 R^{12b} 一起形成5-或6-元环;

[0290] R^{14} 选自H和卤素,或者

[0291] R^{14} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 一起形成6-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者

[0292] R^{14} 和一个 R^{13a} 一起形成5-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者

[0293] R^{14} 与在相同碳原子上的一个 R^{13a} 和一个 R^{13b} 一起形成5-至8-元环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代,或者

[0294] R^{14} 、 R^{11} 和 R^{12a} 一起形成6-至10-元双环,其被一个或多个 R^{18} 任选取代;

[0295] R^{15a} 和 R^{15b} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

[0296] R^{16} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素;

[0297] 每个 R^{17} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-OH和-N(R^{17a})₂,其中每个 R^{17a} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

[0298] 每个 R^{18} 独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素;

[0299] Y选自O、S、C(R^{19a})₂和NR^{19b};

[0300] 每个 R^{19a} 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0301] 相邻原子上的一个 R^{19a} 和一个 R^{13b} 一起形成双键;

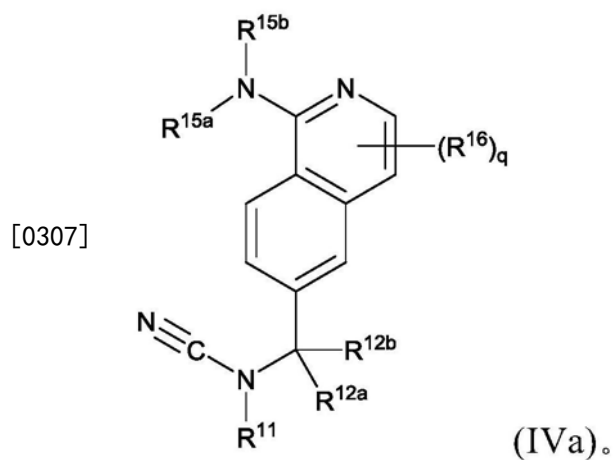
[0302] R^{19b} 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0303] R^{19b} 和 R^{11} 一起形成4-至6-元环；

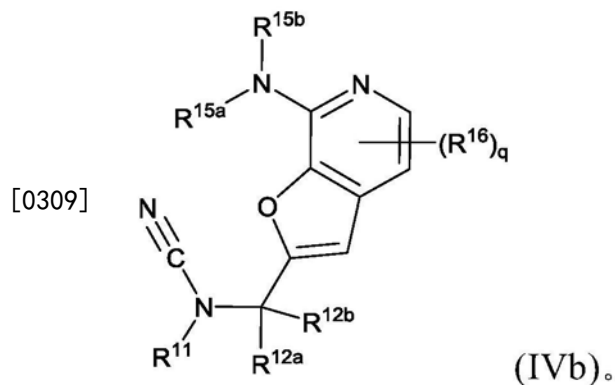
[0304] 下标m为0、1、2、或3；以及

[0305] 下标q为0或1。

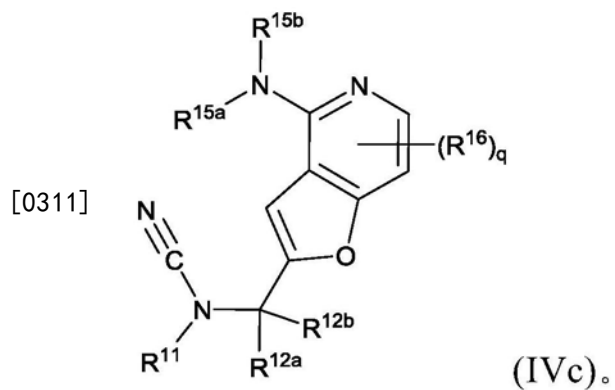
[0306] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式IVa的化合物：



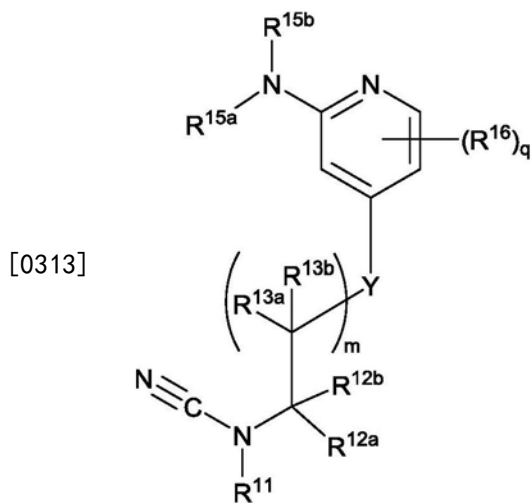
[0308] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式IVb的化合物：



[0310] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式IVc的化合物：



[0312] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式V的化合物：



[0314] 在一些实施方案中,本发明提供了根据通式III或通式V的化合物,其中Y为O或S。在一些实施方案中,本发明提供了根据通式III或通式V的化合物,其中Y为CH₂。在一些实施方案中,W选自O、S和CH₂,且每个R^{13a}和每个R^{13b}选自H和C₁₋₆烷基。

[0315] 在一些实施方案中,Y为O,并且每个R^{13a}和每个R^{13b}独立地选自H、OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中,Y为S,并且每个R^{13a}和每个R^{13b}独立地选自H、OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中,Y为CH₂,并且每个R^{13a}和每个R^{13b}独立地选自H、OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。

[0316] 在一些实施方案中,Y选自O、S和CH₂,且R^{13a}和R^{13b}之一选自H和-OH,其余的R^{13a}和R^{13b}基团选自H和C₁₋₆烷基。

[0317] 在一些实施方案中,Y为CH(R^{19a}),并且R^{19a}和一个R^{13b}一起形成双键。在一些实施方案中,基团-CH(R^{19a})(CR^{13a}R^{13b})_m选自乙烯-二基、丙-1-烯-1,3-二基和丁-1-烯-1,4-二基。

[0318] 在一些实施方案中,Y为CH(R^{19a}),下标m为1,并且R^{19a}和R^{13b}一起形成双键。在一些这样的实施方案中,R^{13a}选自H、OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些这样的实施方案中,R¹³为H。

[0319] 在一些实施方案中,Y为NR^{19b},并且R^{19b}和R¹¹一起形成5-或6-元环。例如,R^{19b}和R¹¹可以形成咪唑烷-二基或哌嗪-二基。在一些实施方案中,R^{19b}和R¹¹一起形成1,4-哌嗪-二基。

[0320] 在一些实施方案中,在根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc或通式V的化合物中,R^{12a}和R¹¹一起形成4-至10-元杂环基。例如,R^{12a}和R¹¹可以一起形成氮杂环丙烷二基、氮杂环丁烷二基、二氮杂环丁烷二基、吡咯烷二基、咪唑烷二基、吡唑烷二基、哌啶二基、哌嗪二基、吗啉二基、氮杂环庚烷二基、二氮杂环庚烷二基、氮杂环辛烷二基或二氢吡啶-二基。在一些实施方案中,R^{12a}和R¹¹一起形成氮杂环丁烷-1,2-二基、吡咯烷-1,2-二基、哌啶-1,2-二基、二氢吡啶-1,2-二基或异二氢吡啶-1,2-二基。

[0321] 在一些实施方案中,所述化合物具有根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc或通式V的结构,并且R^{12a}和R¹¹一起形成吡咯烷-1,2-二基或哌啶-1,2-二基。在一些实施方案中,吡咯烷-1,2-二基或哌啶-1,2-二基被一个或两个R¹⁷取代。在一些实施方案中,吡咯烷-1,2-二基或哌啶-1,2-二基被一个R¹⁷取代。在一些实施方案中,R¹⁷选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代

烷氧基、-OH和-N(R^{17a})₂。在一些实施方案中，R¹⁷选自-OH、NH₂、甲氧基和二甲基氨基。

[0322] 在一些实施方案中，所述化合物具有根据通式V的结构，并且R^{12a}和R¹¹一起形成氮杂环丁烷-1,2-二基、吡咯烷-1,2-二基、哌啶-1,2-二基、二氢吡啶-1,2-二基或异二氢吡啶-1,2-二基。在一些实施方案中，氮杂环丁烷-1,2-二基、吡咯烷-1,2-二基、哌啶-1,2-二基、二氢吡啶-1,2-二基或异二氢吡啶-1,2-二基被一个或两个R⁷取代。在一些实施方案中，氮杂环丁烷-1,2-二基、吡咯烷-1,2-二基、哌啶-1,2-二基、二氢吡啶-1,2-二基或异二氢吡啶-1,2-二基被一个R¹⁷取代。在一些实施方案中，R¹⁷为C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-OH或-N(R^{17a})₂。在一些实施方案中，R¹⁷选自-OH、NH₂、甲氧基和二甲基氨基。

[0323] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc和/或通式V的化合物，其中R^{12a}为H，并且R^{12b}选自H、C₁₋₆烷基和C₆₋₁₀芳基。例如，R^{12b}可以为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基或苯基。

[0324] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc和/或通式V的化合物，其中R¹¹为C₁₋₆烷基。例如，R¹¹可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基或支链己基。在一些实施方案中，R¹¹为C₃₋₈环烷基。在一些实施方案中，R¹¹为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。在一些实施方案中，本发明提供了如上所述的通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc或通式V的化合物，其中R¹¹选自甲基、乙基、异丙基、环戊基和环己基。在一些这样的实施方案中，R¹¹选自甲基、异丙基和环己基。

[0325] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc和/或通式V的化合物，其中R^{15a}和R^{15b}各自独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中，R^{15a}为H且R^{15b}选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中，R^{15b}选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基，并且R^{15a}为H。在一些实施方案中，R^{15a}和R^{15b}为H。

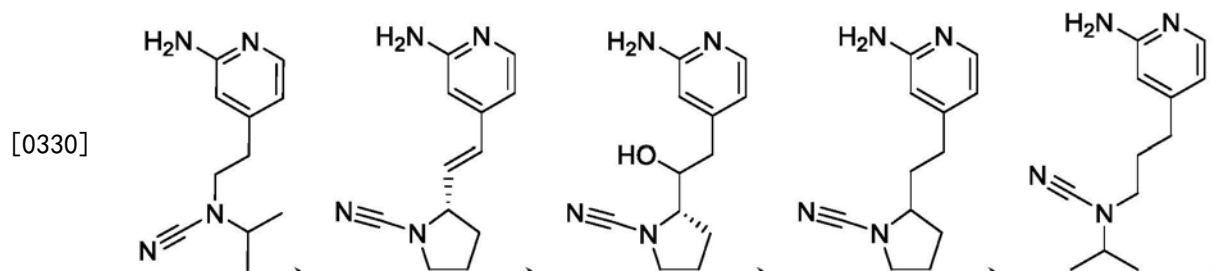
[0326] 本发明的氨基吡啶酰胺化合物可以以被保护的形式制备(例如，其中R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}和R^{19b}中的至少一个是胺保护基的被保护的化合物)。可以使用许多合适的保护基团，例如Green和Wuts(Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. 2007, Wiley-Interscience, New York)所述。在一些实施方案中，R^{15a}为H，且R^{15b}选自苄氧基羰基；9-苄基甲基-氧基羰基；叔丁氧基羰基；和烯丙氧基羰基。在一些实施方案中，R^{15a}和R^{15b}选自苄氧基羰基；9-苄基甲基-氧基羰基；叔丁氧基羰基；和烯丙氧基羰基。在一些实施方案中，R^{15a}为H且R^{15b}为叔丁氧基羰基。化合物也可以以烷基化的形式制备(即，其中R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}和R^{19b}中的至少一个是烷基的化合物)。R^{17a}和R^{19b}之一或二者可以是例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。

[0327] 在一些实施方案中，本发明提供了根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc和/或通式V的化合物，其中下标q为0。在一些实施方案中，本发明提供了根据通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc和/或通式V的化合物，其中下标q为1。在一些此类实施方案中，下标q为1，且R¹⁶选自氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链戊基、正己基和支链己基。在一些实施方案中，下标q为1且R¹⁶选自氟、氯和甲基。在

一些实施例中,下标q为2。

[0328] 本发明的化合物可以被进一步取代;通式III的化合物可包含例如任选取代的 R^{11} 基团,任选取代的 R^{12a} 和/或 R^{12b} 基团,一个或多个任选取代的 R^{13a} 和/或 R^{13b} 基团,任选取代的 R^{14} 基团,任选取代的 R^{15a} 和/或 R^{15b} 基团,一个或多个任选取代的 R^{16} 基团,一个或多个任选取代的 R^{17} 基团,一个或多个任选取代的 R^{18} 基团,一个或多个任选取代的 R^{19a} 基团和/或任选取代的 R^{19b} 基团。

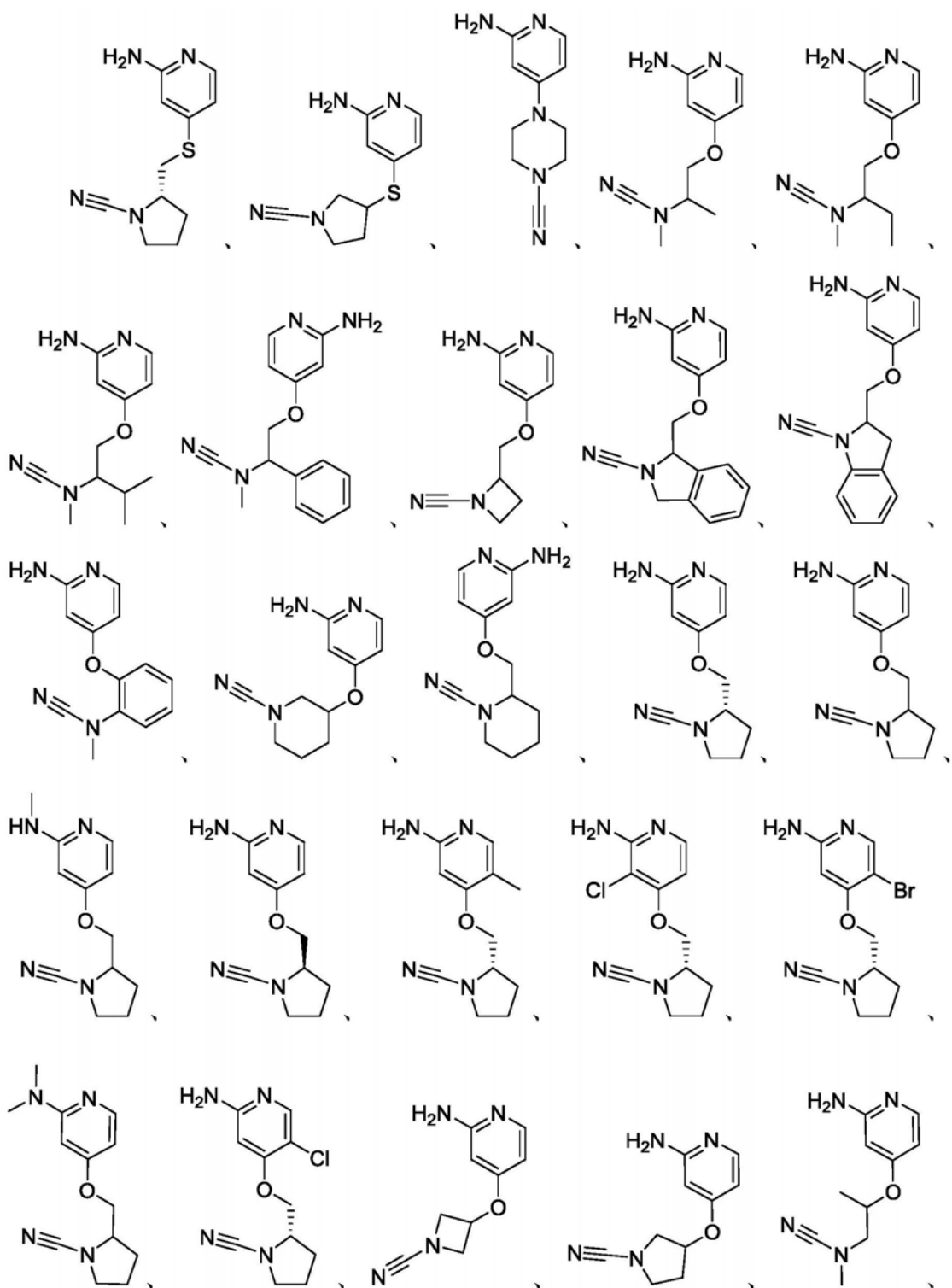
[0329] 在一些实施方案中,氨基吡啶氰胺化合物选自:

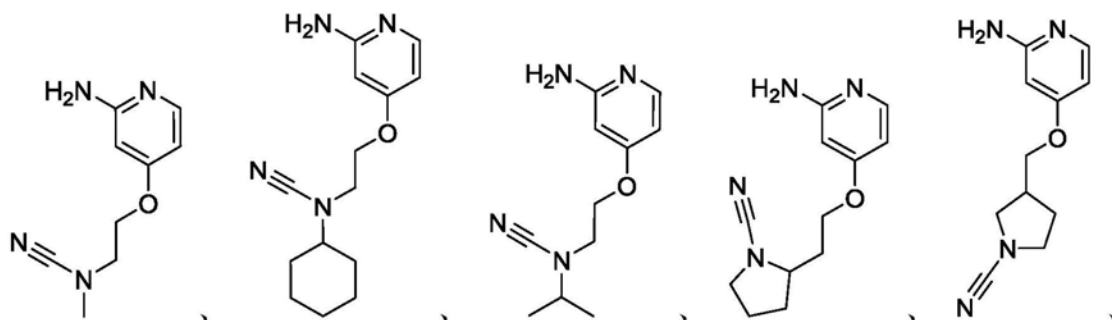


[0331] 及其药学上可接受的盐。

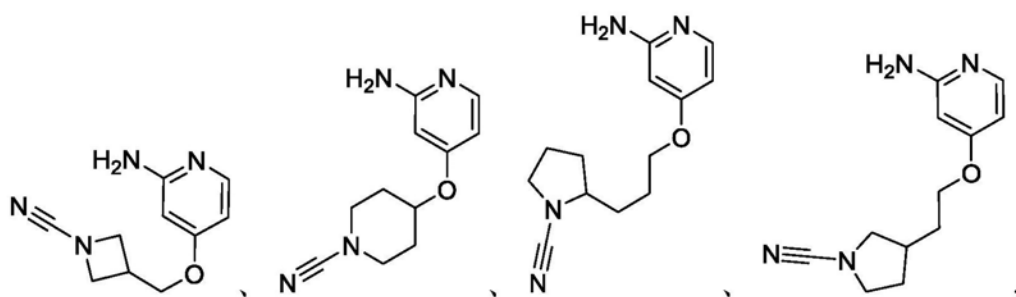
[0332] 在一些实施方案中,氨基吡啶氰胺化合物选自:

[0333]



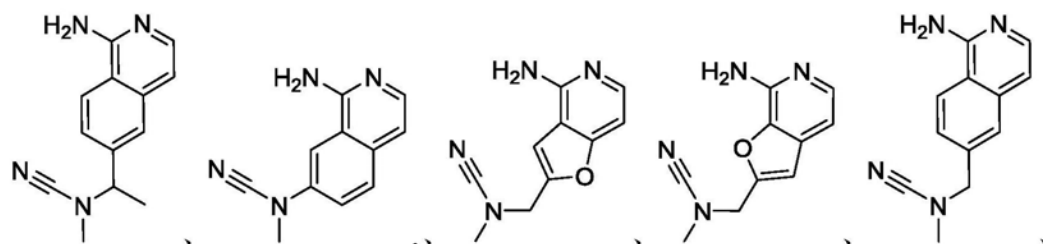


[0334]

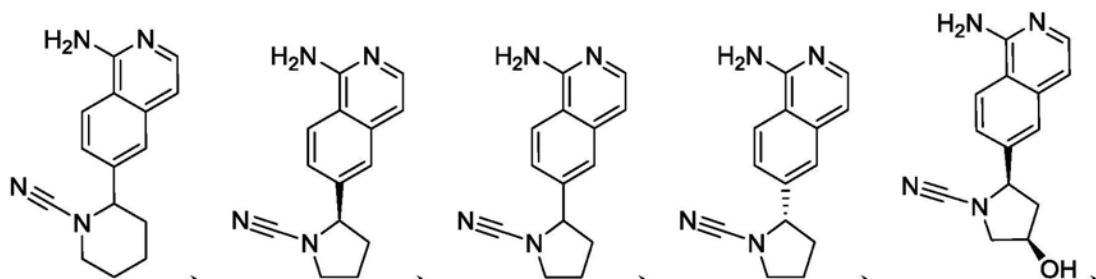


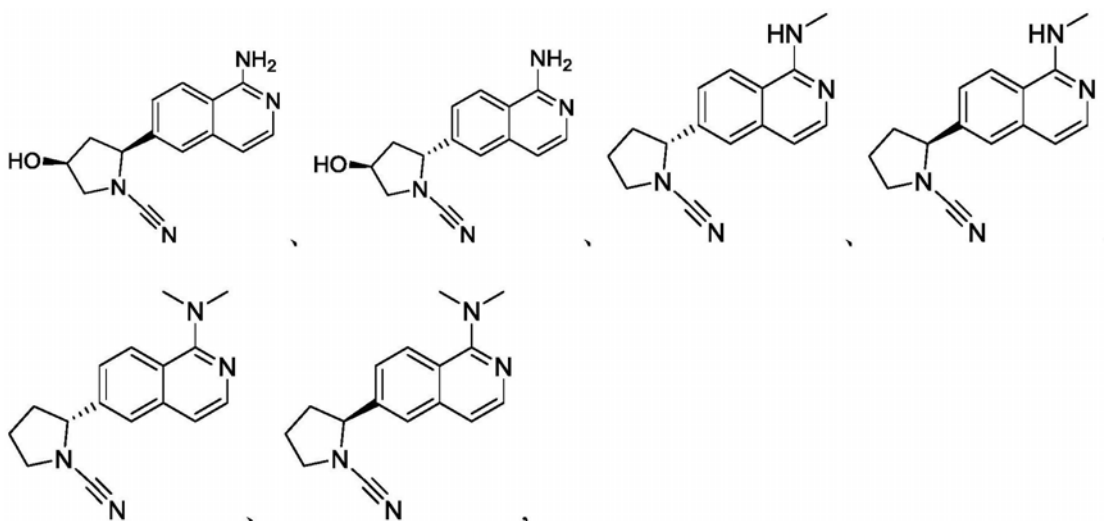
[0335] 及其药学上可接受的盐。

[0336] 在一些实施方案中,氨基吡啶氰胺化合物选自:



[0337]



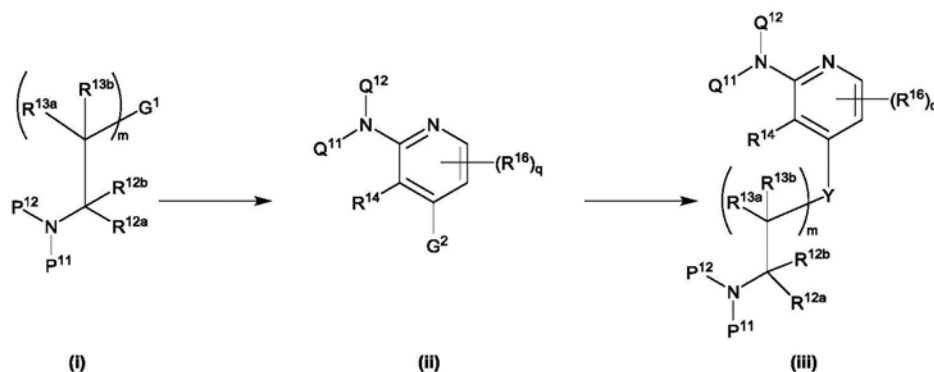


[0338]

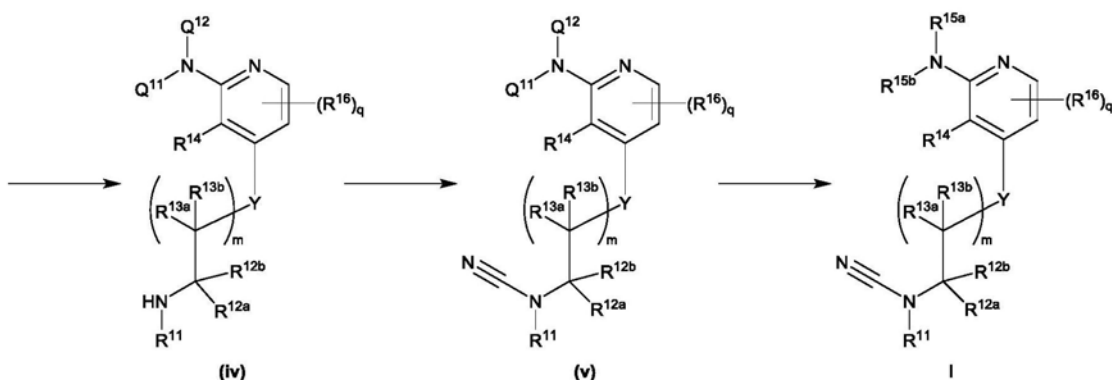
[0339] 及其药学上可接受的盐。

[0340] 本发明的氨基吡啶氰胺化合物可以通过方案2中概述的方法和下面描述的方法制备。如方案2中所示,可以使带有反应性基团 G^1 的胺(i)与带有反应性基团 G^2 的氨基-杂环(ii)反应。该反应涉及反应性基团 G^1 和 G^2 的转化以形成在胺和氨基-杂环结构之间包含连接Y的中间体(iii)。在该反应之前,通常将胺保护,有时将氨基-杂环保护。通常, P^{11} 选自如上所述的 R^{11} 、氢和保护基; P^{12} 选自氢和保护基; Q^{11} 和 Q^{12} 独立地选自氢、如上所述的 R^{15a} 、如上所述的 R^{15b} 和保护基。可以使用任何合适的保护基团(例如叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Z)、三氟乙酰基或另一个易于被除去的基团)来保护胺和氨基-杂环,并且通常选择保护基使得可以除去其中一个而不除去另一个。例如,可以通过用三氟乙酸处理来除去Boc,三氟乙酸不除去Z。同时,可以在钨碳的存在下通过氢解除去Z,氢解不除去Boc。

[0341] 方案2



[0342]



[0343] 各种各样的反应性基团G¹和G²适用于在胺和氨基-杂环结构之间形成连接Y。卤化物G¹基团或磺酸酯G¹基团可与氨基-杂环上的苯酚G²基团或硫代苯酚G²基团进行Williamson反应,以形成连接醚或硫醚。利用膦(例如Ph₃P)和偶氮二羧酸酯(例如DEAD)作为共试剂,醇G¹基团可以与苯酚G²基团或硫代苯酚G²基团进行Mitsunobu反应以形成连接醚或硫醚。未保护的伯胺G¹基团或未保护的仲胺G¹基团可与卤化物G²基团进行Ullmann反应以形成连接仲胺或叔胺。如Buchwald, Hartwig, Fu等人所述, Ullmann反应可以用均相的铜或钯催化剂催化。

[0344] 烯炔G¹基团可以与卤化物G²基团进行Heck反应以形成连接烯炔。炔炔G¹基团可以与卤化物G²基团进行Sonagashira反应以形成连接炔炔。硼酸G¹基团可以与卤化物G²基团或三氟甲磺酸酯G²基团进行Suzuki反应以形成联芳基连接。锡烷G¹基团可以与卤化物G²基团或三氟甲磺酸酯G²基团进行Stille反应以形成联芳基连接。在Heck、Sonagashira、Suzuki或Stille反应之后,某些中间体(iii)(例如,其中P¹¹和R^{12a}一起形成不饱和杂环基的中间体)可以被氢化,以实现部分或完全饱和。

[0345] 胺上的醛G¹基团可以与氨基-杂环上的有机镁或有机锂G²基团进行Grignard或“Grignard-like”反应,以形成带有仲醇的键。胺上的羧酸G¹基团可以与氨基-杂环上的卤化物G²基团进行脱羧基光反应,以在脱羧基的胺和氨基-杂环之间形成碳-碳键。

[0346] 在涉及反应性基团G¹和G²的反应以及在胺和氨基-杂环之间形成连接Y之后,可以除去胺上的保护基以提供胺(iv),并使胺可与溴化氰反应以形成氰胺(v)。在形成氰胺之后,可以除去氨基-杂环上的任何保护基以提供根据通式III的产物。

[0347] 也可以使用其他方法来制备用于相应的氰胺(v)的胺(iv)。在某些情况下,可以通过氨基-杂环上的酮或醛的还原胺化获得胺前体。在某些情况下,可以通过还原氨基-杂环

上的硝基并随后将所得氨基G²基团单烷基化来获得胺前体。在一些情况下,可以通过还原氨基-杂环上的氰基并随后将所得氨基G²基团单烷基化来获得胺前体。在一些情况下,可以通过同时还原氨基-杂环上的硝基和烯烃,并随后将所得氨基G²基团单烷基化来获得胺前体。在一些情况下,可以通过同时还原氨基-杂环上的氰基和烯烃,并随后将所得氨基G²基团单烷基化来获得胺前体。在某些情况下,可通过氨基-杂环上的羧酸的Schmidt反应,并随后将所得氨基G²基团的单烷基化来获得胺前体。

[0348] 本发明的化合物是高活性的Rgp抑制剂,通常表现出在纳摩尔和微摩尔范围内的Rgp IC₅₀值

[0349] 术语“IC₅₀”表示将给定的生物过程(或过程的组分,例如酶、细胞、细胞受体或微生物)抑制一半(50%)需要多少化合物。可以如下测量特定测试化合物的IC₅₀值。将50微升(μL)诸如RgpA或RgpB(1nM在含有1% [vol/vol] Triton X-100和5mM 2-巯基乙醇的50mM bis-Tris丙烷[pH 8.0]中)的酶加入至96孔板的第1列至第11列,并且将100μL加入至第12列。将两微升(μL)测试化合物(100μL在100% DMSO中)加入至第12列,并且通过移液将样品混合三次。然后,通过连续转移至相邻的孔穿过所述板来制备双倍稀释液。将50μL的Z-Arg-7-酰氨基-4-甲基香豆素(“Z-Arg-AMC”; 40μM在缓冲液中)加入至所有孔,并且将内含物进行混合。在25℃下对反应的AMC荧光监测15min,并且将过程曲线通过Fluoroskan Ascent软件自动转化为速率。然后,可以通过构建剂量-反应曲线并检查不同浓度的化合物对逆转酶活性的作用来测定化合物的IC₅₀。从剂量-反应曲线中,可以通过确定抑制酶的最大生物反应的一半所需的浓度来计算给定化合物的IC₅₀值。

[0350] 所述方法还可以用于测定包括Kgp、胰蛋白酶和组织蛋白酶B在内的酶。对于Kgp,底物可以是琥珀酰-Ala-Phe-Lys-AMC。对于胰蛋白酶,缓冲液可以包含10mM Tris和10mM CaCl₂ (pH 8.0),底物可以是Z-Gly-Gly-Arg-AMC。对于组织蛋白酶B,缓冲液可以包含50mM 磷酸钠、1mM EDTA和10mM 2-巯基乙醇(pH 6.25),底物可以是Z-Arg-Arg-AMC。

[0351] 通常,本发明化合物的Rgp IC₅₀值为约0.01nM至约100μM。本发明化合物的Rgp IC₅₀值可以例如为约0.01nM至约0.1nM、或约0.1nM至约1nM、或约1nM至约100nM、或约100nM至约250nM、或约250nM至约500nM、或约500nM至约750nM、或约750nM至约1μM、或约1μM至约10μM、或约10μM至约25μM、或约25μM至约50μM、或约50μM至约75μM、或约75μM至约100μM。本发明化合物的Rgp IC₅₀值可以为约0.01nM至约1nM、或约0.05nM至约0.75nM、或约0.1nM至约0.5nM、约1nM至约100nM、或约20nM至约80nM、或约40nM至约60nM、或约1μM至约100μM、或约20μM至约80μM、或约40μM至约60μM。

[0352] 在一些实施方案中,根据本发明的Rgp抑制剂具有75nM或更小的RgpB IC₅₀。在一些实施方案中,Rgp抑制剂具有50nM或更小的RgpB IC₅₀。在一些实施方案中,Rgp抑制剂具有25nM或更小的RgpB IC₅₀。在一些实施方案中,Rgp抑制剂具有10nM或更小的RgpB IC₅₀。在一些实施方案中,Rgp抑制剂具有1nM或更小的RgpB IC₅₀。

[0353] 在某些实施方案中,本发明的Rgp抑制剂对于Rgp是选择性的。如本文所用,“选择性的”Rgp抑制剂是以有效剂量施用来治疗与牙龈卟啉单胞菌感染相关的疾病或病况时,基本上不影响除了RgpA和RgpB以外的蛋白酶的活性的化合物。通常,基本上不受特定化合物影响的蛋白酶在生理条件下于所述化合物存在下表现出其正常酶活性的至少90%。选择性Rgp抑制剂包括那些以治疗有效剂量施用以治疗以下疾病时,不影响除了Rgp以外的蛋白酶

的活性的化合物,所述疾病为与牙龈卟啉单胞菌感染相关的脑部病症、牙周病、糖尿病、心血管疾病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、银屑病性关节炎、早产、肺炎、癌症、肾脏疾病、肝脏疾病、视网膜病症或青光眼。优选地,选择性Rgp抑制剂在以治疗有效水平进行施用时会不会负面影响凝血级联。。

[0354] 牙龈蛋白酶抑制剂的药物组合物和给药

[0355] 在相关的实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含通式I、通式IIa、通式IIb、通式III、通式IVa、通式IVb、通式IVc或通式V的化合物,以及药学上可接受的赋形剂。所述药物组合物可以通过药学和药物递送领域所熟知的任何方法来制备。通常,制备所述组合物的方法包括使活性成分与含有一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。药物组合物通常通过使活性成分与液体载体或精细粉碎的固体载体或者两者均匀且紧密地结合来制备,然后,若需要,将产物成形为期望的制剂。可以将组合物以单位剂型便利地进行制备和/或包装。

[0356] 可以将含有本发明的化合物的药物组合物配制用于口服用途。适用于口服施用的组合物包括但不限于片剂、锭剂、糖锭、水性悬浮液或油性悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂、酏剂、溶液、口腔贴片、口服凝胶、咀嚼胶、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。可以根据本领域技术人员已知的任何方法配制口服施用的组合物。此类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂中的药剂,以便提供药学上优质和适口的制剂。

[0357] 片剂通常含有与无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分,所述赋形剂包括:惰性稀释剂,例如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;粒化剂和崩解剂,例如玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、纤维素、聚乙二醇(PEG)、淀粉、明胶和阿拉伯树胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。片剂可以是未包衣的或者肠溶性包衣的或通过已知技术以其他方式包衣的,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且由此在较长时间内提供持续作用。例如,可以采用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的时间延迟材料。还可以将片剂根据已知技术用半渗透膜和任选的聚合物渗透剂进行包衣,以形成用于受控释放的渗透泵组合物。

[0358] 可以将口服施用的组合物配制为硬明胶胶囊,其中将活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者配制为软明胶胶囊,其中将活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0359] 还可以将Rgp抑制剂以溶液、软膏剂、乳膏剂、凝胶或悬浮液以及漱口水、滴眼剂等局部施用。此外,可以通过离子电渗贴剂等实现Rgp抑制剂的经皮递送。。

[0360] 含有Rgp抑制剂的药物组合物还可以为无菌可注射的水性或油性的溶液和悬浮液的形式。可以使用无毒的胃肠外可接受的媒介物来配制无菌可注射制剂,所述媒介物包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等渗氯化钠溶液和可接受的溶剂(例如1,3-丁二醇)。此外,可以将无菌不挥发油用作溶剂或悬浮介质。为了该目的,可以采用任何温和的不挥发油,包括合成的单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯。

[0361] 在一些实施方案中,Rgp抑制剂可以与聚合物例如Pluronic F127一起配制并且皮下递送。Pluronic是水凝胶,其在体温下凝固并且可以在持续数天至数周的时间段内提供延长的药物递送。

[0362] 水性悬浮液可以含有一种或多种与赋形剂混合的Rgp抑制剂,所述赋形剂包括但不限于:助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、油性丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯和聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯;以及防腐剂,例如苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯和对羟基苯甲酸酯。可分散的粉末和颗粒(通过加入水适用于制备水性悬浮液)可以含有一种或多种与分散剂、润湿剂、助悬剂或其组合混合的Rgp抑制剂。可以通过使Rgp抑制剂悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制油性悬浮液。油性悬浮液可以含有一种或多种增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。这些组合物可以通过加入诸如抗坏血酸的抗氧化剂来保存。

[0363] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油或矿物油或其混合物,所述植物油例如橄榄油或花生油,所述矿物油例如液体石蜡。适合的乳化剂可以是天然存在的胶,例如阿拉伯树胶或黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;来自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及所述偏酯与亚乙基氧化物的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0364] 杂合分子促进主动运输的用途或纳米颗粒的用途可以用于某些实施方案以增加血脑屏障运输。例如与运输蛋白质穿过血脑屏障的受体结合的脂质体、蛋白质、工程肽化合物或抗体可以用于增加进入脑部的渗透,所述受体包括LPR-1受体、转铁蛋白受体、EGF样生长因子或谷胱甘肽转运体。可以使用物理技术,其包括渗透开口;超声波;激光;蝶腭神经节刺激;经由泵的直接颅内递送、鞘内递送或心室内递送。。

[0365] 本发明的药物组合物还可以包含用于治疗与牙龈卟啉单胞菌感染相关的病况的一种或多种其他活性剂。在某些实施方案中,本发明提供了包含一种或多种本文所述Rgp抑制剂连同一种或多种用于治疗阿尔茨海默氏病的其他活性剂的药物组合物。多种疗法正在研发并且临床上用于治疗阿尔茨海默氏病。治疗策略包括降低 β -淀粉样蛋白和tau的循环水平(如以下更详细地描述)、稳定微管、去除动脉粥样硬化斑块、调节自噬、调节神经递质水平和抑制GABA (A) α 5受体。此类疗法可以维持和/或恢复患有阿尔茨海默氏病的个体的认知功能;减缓认知功能的衰退;以及促进神经可塑性和脑的恢复。

[0366] 可以在药物组合物中与Rgp抑制剂组合的活性剂包括但不限于抗生素(即,杀菌化合物和抑菌化合物)、胆碱酯酶抑制剂、 α -7烟碱受体调节剂、血清素调节剂、NMDA调节剂、A β -靶向治疗剂、ApoE-靶向治疗剂、小神经胶质靶向治疗剂、血/脑屏障靶向治疗剂、tau-靶向治疗剂、补体靶向治疗剂和抗炎剂。。

[0367] 任何适合的抗生素可以在本发明的药物组合物中与一种或多种Rgp抑制剂组合。在某些实施方案中,本发明提供了含有一种或多种Rgp抑制剂和具有小于25 μ g/ml的牙龈卟啉单胞菌MIC₅₀的抗生素的药物组合物。例如,抗生素的牙龈卟啉单胞菌MIC₅₀可以为小于20 μ g/ml、小于15 μ g/ml、小于10 μ g/ml、小于8 μ g/ml、小于6 μ g/ml或小于5 μ g/ml。在一些实施方案中,抗生素的牙龈卟啉单胞菌MIC₅₀小于1 μ g/ml。在一些实施方案中,抗生素的牙龈卟啉单胞菌MIC₅₀小于0.2 μ g/ml。

[0368] 杀菌化合物和抑菌化合物的实例包括但不限于:喹诺酮(例如,莫西沙星、吉米沙星、环丙沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、西他沙星等)、 β -内酰胺(例如,青霉素例如阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、哌拉西林-他唑巴坦、青霉素G等;以及头孢菌素例如头孢曲松等)、大环

内脂(例如,红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等)、碳青霉烯(例如,多利培南、亚胺培南、美罗培南、厄他培南等)、噻唑酰胺(例如,tizoxanidine、硝唑尼特(nitazoxanidine)、RM 4807、RM 4809等)、四环素(例如,四环素、米诺环素、多西环素、eravacycline等)、克林霉素、甲硝唑和沙曲硝唑。杀菌化合物和抑菌化合物还包括抑制或干扰厌氧的革兰氏阴性菌形成生物膜的试剂;此类试剂包括奥克太尔、莫仑太尔、噻苯咪唑等。本发明的组合物可以含有一种或多种Rgp抑制剂与一种或多种(例如,两种、三种、四种、五种、六种或更多种)杀菌化合物/抑菌化合物。含有杀菌化合物/抑菌化合物的组合物还可以含有单独的氯己定(例如二葡萄糖酸氯己定)或氯己定与锌化合物(乙酸锌)的组合,所述组合物还可以与施用的抗生素组合使用。。

[0369] 在一些实施方案中,使用青霉素(例如,阿莫西林)和甲硝唑的组合或青霉素(例如,阿莫西林)、甲硝唑和四环素的组合。在一些实施方案中,抗生素选自米诺环素、多西环素、甲硝唑、阿莫西林、克林霉素、奥格门汀、沙曲硝唑及其组合。

[0370] 适合的胆碱酯酶抑制剂的实例包括但不限于多奈哌齐、多奈哌齐/美金刚胺、加兰他敏、利凡斯的明和他克林及其药学上可接受的盐。适合的血清素调节剂的实例包括但不限于idalopirdine、RVT-101、西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林及其药学上可接受的盐。适合的 α -7烟碱受体调节剂的实例包括但不限于 α -7激动剂,例如encenicline和APN1125。适合的NMDA调节剂包括但不限于NMDA受体拮抗剂,例如美金刚胺及其衍生物。

[0371] 本发明的药物组合物还可以含有针对与神经疾病相关的生物分子靶标的活性剂。此类靶标包括 β 淀粉样蛋白肽(也被称为 β 淀粉样蛋白(amyloid/abeta)或AB)、载脂蛋白E(也被称为ApoE)和微管相关tau(也称为tau蛋白质或简称为tau)。。

[0372] AB靶向治疗剂包括对AB产生的抑制剂(例如 β 分泌酶抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂、 α 分泌酶激活剂)、AB聚集的抑制剂、AB低聚的抑制剂和AB清除的正向调节剂等(参见,例如,Jia等人,BioMed Research International,2014.文献ID 837157,doi:10.1155/2014/837157)。AB靶向治疗剂的实例包括但不限于抗体、吡格列酮、begacestat、阿托伐他汀、辛伐他汀、依他唑酯和高牛磺酸及其药学上可接受的盐。

[0373] ApoE靶向治疗剂的实例包括但不限于视黄酸X受体拮抗剂(参见,Cramer等人,Science 2012.335(6075):1503-1506)和由Liu等人(Nat Rev Neurol.2013.9(2):106-118)所述的其他实例。tau靶向治疗剂包括但不限于亚甲蓝、无色亚甲蓝、抗体和由Lee等人(Cold Sp环Harb Perspect Med 2011;1:a006437)所述的那些实例。

[0374] 本发明的药物组合物也可以含有补体靶向治疗剂。此类治疗剂靶向天然免疫响应涉及的补体系统的组分。补体靶向治疗剂包括但不限于由Ricklin和Lambris(Nat.Biotechnology 2007.25(11):1265-1275)所述的那些实例。。

[0375] 适合的抗炎剂的实例包括但不限于NSAID,例如阿扎丙宗、双氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、酪洛芬、纳布美通、萘普生、吡罗昔康和舒林酸及其药学上可接受的盐。。

[0376] 抑制牙龈蛋白酶的方法和与治疗与牙龈卟啉单胞菌感染有关的病况

[0377] 在另一个实施方案中,本发明提供了抑制牙龈蛋白酶的方法。该方法包括使牙龈蛋白酶与有效量的本文所述的化合物接触。在某些实施方案中,牙龈蛋白酶是精氨酸牙龈蛋白酶(例如,RgpA、RgpB或包含一个或多个氨基酸替换、缺失和/或其他肽序列变异的变

体)。抑制牙龈蛋白酶通常包括使牙龈蛋白酶与一定量的化合物接触,与不存在该化合物时的牙龈蛋白酶活性相比,该化合物的量足以降低牙龈蛋白酶的活性。例如,使牙龈蛋白酶与牙龈蛋白酶抑制剂接触可导致约1%至约99%牙龈蛋白酶抑制(即,被抑制的牙龈蛋白酶的活性是不存在化合物时的牙龈蛋白酶活性的99%至1%)。牙龈蛋白酶抑制水平可以为约1%至约10%、或约10%至约20%、或约20%至约30%、或约30%至约40%、或约40%至约50%、或约50%至约60%、或约60%至约70%、或约70%至约80%、或约80%至约90%、或约90%至大约99%。牙龈蛋白酶抑制水平可以为约5%至约95%、或约10%至约90%、或约20%至约80%、或约30%至约70%、或约40%至大约60%。在一些实施方案中,使牙龈蛋白酶与本文所述的化合物接触将导致完全(即100%)的牙龈蛋白酶抑制。

[0378] 如以上所述,牙龈卟啉单胞菌的感染和牙龈蛋白酶活性与牙周病、阿尔茨海默氏病和其他脑部病症、心血管疾病、糖尿病、癌症、肝脏疾病、肾脏疾病、早产、关节炎、肺炎和其他病症有关。参见:Bostanci等人,FEMS Microbiol Lett,2012.333(1):1-9;Ghizoni等人,J Appl Oral Sci,2012.20(1):104-12;Gatz等人,Alzheimers Dement,2006.2(2):110-7;Stein等人,J Am Dent Assoc,2007.138(10):1314-22;quiz 1381-2;Noble等人,J Neurol Neurosurg Psychiatry,2009.80(11):1206-11;Sparks Stein等人,Alzheimers Dement,2012.8(3):196-203;Velsko等人,PLoS ONE,2014.9(5):e97811;Demmer等人,J Dent Res,2015.94(9S):201-S-11S;Atanasova和Yilmaz.Molecular Oral Microbiology,2014.29(2):55-66;Yoneda等人,BMC Gastroenterol,2012.12:16。

[0379] 由牙龈卟啉单胞菌产生的细胞外蛋白酶,包括精氨酸牙龈蛋白酶A(RgpA)、精氨酸牙龈蛋白酶B(RgpB)和赖氨酸牙龈蛋白酶(Kgp),也可以降低结缔组织和血浆中的多种蛋白质(例如,胶原蛋白、免疫球蛋白和蛋白酶抑制剂等)。牙龈蛋白酶可以进入体循环和/或滑膜细胞和软骨细胞,并且它们还可以引起对激肽释放酶-激肽级联、血液凝固和宿主防御系统的破坏。在关节和循环系统中具有牙龈蛋白酶的患者可能经历牙龈蛋白酶诱发的滑膜细胞和/或软骨细胞的死亡,导致骨关节炎。

[0380] 最近发现RgpB和Kgp可以渗入人和狗的关节,导致骨关节炎的发展。认为牙龈卟啉单胞菌和牙龈蛋白酶可以经由多种途径渗入关节组织中。牙龈蛋白酶可以被分泌、运输至牙龈卟啉单胞菌的外膜表面,或通过细菌释放在外膜囊泡中。先前已在牙周组织、冠状动脉、主动脉中鉴定出牙龈卟啉单胞菌,并且最近,牙龈卟啉单胞菌和/或牙龈蛋白酶从这些生态位(niche)中的任一种中进入体循环的肝脏释放将导致牙龈卟啉单胞菌和/或牙龈蛋白酶易位至关节。参见:Travis等人Adv Exp Med Biol,2000.477:455-65;Byrne等人Oral Microbiol Immunol,2009.24(6):469-77;Mahendra等人J Maxillofac Oral Surg,2009.8(2):108-13;Stelzel.Periodontol,2002.73(8):868-70;Ishikawa等人Biochim Biophys Acta,2013.1832(12):2035-2043。

[0381] 牙龈卟啉单胞菌和/或牙龈蛋白酶还可以通过降解保护血/关节屏障的内皮细胞进入关节,或通过创伤事件(例如半月板损伤)进入关节,这永久或瞬时地降低关节组织的完整性。创伤性关节损伤的这种破坏例如可以导致牙龈卟啉单胞菌和/或牙龈蛋白酶渗入受感染个体中,并且随后发展慢性骨关节炎。处于创伤性关节损伤高风险的人,包括接触运动如足球的运动员,可以用牙龈蛋白酶抑制剂预防性地治疗以降低创伤相关的骨关节炎的风险。。

[0382] 牙龈卟啉单胞菌和牙龈蛋白酶还可以通过其他机制到达关节,所述其他机制包括主动运输、被动运输或巨噬细胞递送。由这些机制中的任一种导致的骨关节炎可以限于单个关节或存在于多个关节中。

[0383] 与人相似,牙龈卟啉单胞菌感染和牙周病是影响成年狗和猫的最常见的感染性疾病之一。在关节和循环系统中具有牙龈卟啉单胞菌感染和牙龈蛋白酶的狗和猫可能经历牙周病和由于牙龈蛋白酶诱发的细胞死亡导致的骨关节炎,这可以根据本发明的方法进行治疗或预防。老年的狗自发地发展出骨关节炎的许多特征,包括与前十字韧带 (ACL) 的退化相关的常见炎性膝关节炎。Muir等人对患有炎性膝关节炎和ACL退化的狗的研究从受影响的狗的37%的膝关节中检测到一系列细菌种类的DNA。Muir等人推测细菌可能是狗的炎性关节炎的发病机理中重要的致病因素。在Muir等人的研究中,在狗关节中未检测到牙龈卟啉单胞菌的DNA。参见,Muir等人, *Microb Pathog*, 2007. 42 (2-3) : 47-55。然而,与人相似,牙龈卟啉单胞菌是常见的影响成年狗的口腔病原体,并且由于菌血症可以潜在地从口腔易位至关节组织。已证明牙龈卟啉单胞菌在体外感染软骨细胞,导致软骨细胞凋亡,这表明是在狗和人的骨关节炎中软骨损失的一种途径。参见:Rohner等人, *Calcif Tissue Int*, 2010. 87 (4) : p. 333-40; Houle等人, *FEMS Microbiol Lett*, 2003. 221 (2) : p. 181-5; Kataoka等人, *FASEB J*, 2014. 28: 3564-3578; Pischon等人, *Ann Rheum Dis*, 2009. 68 (12) : p. 1902-7。

[0384] 因此,Rgp抑制剂可以用于治疗由牙龈卟啉单胞菌引起或以其他方式影响的疾病和病况,例如脑部病症。因此,本发明的另一方面提供了治疗与牙龈卟啉单胞菌感染相关的疾病或病况的方法。所述方法包括向有此需要的个体施用有效量的上述的本发明的化合物或组合物。

[0385] 在某些实施方案中,本发明的化合物抑制哺乳动物脑部的活性Rgp并且是细胞保护的或神经保护的,所述哺乳动物例如人或动物(例如狗)。关于“神经保护的”,其意指化合物预防神经元的异常变化或预防神经元死亡。因此,本发明的化合物适用于例如治疗脑部病症(例如,神经变性疾病(例如,阿尔茨海默氏病、唐氏综合征、癫痫、孤独症、帕金森病、特发性震颤、额颞叶痴呆、进行性核上性麻痹、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、多发性硬化、轻度认知损害、与年龄相关的记忆损害、慢性创伤性脑病、卒中、脑血管疾病、路易体病、多系统萎缩、精神分裂症和抑郁症等)、糖尿病、心血管疾病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、银屑病性关节炎、视网膜病症(例如,年龄相关性黄斑变性)和青光眼。

[0386] 在一些实施方案中,所述疾病或病况选自脑部病症、牙周病、糖尿病、心血管疾病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、早产、肺炎、癌症、肾脏疾病、肝脏疾病、视网膜病症和青光眼。

[0387] 在一些实施方案中,所述疾病或病况为脑部病症。

[0388] 在一些实施方案中,所述脑部病症选自阿尔茨海默氏病、唐氏综合征、癫痫、孤独症、帕金森病、特发性震颤、额颞叶痴呆、进行性核上性麻痹、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、多发性硬化、轻度认知损害、与年龄相关的记忆损害、慢性创伤性脑病、卒中、脑血管疾病、路易体病、多系统萎缩、精神分裂症和抑郁症。

[0389] 在一些实施方案中,所述脑部病症为阿尔茨海默氏病。

[0390] 在一些实施方案中,所述方法还包括向个体施用一种或多种活性剂,所述活性剂选自胆碱酯酶抑制剂、血清素调节剂、NMDA调节剂、AB靶向治疗剂、ApoE靶向治疗剂、小神经

胶质靶向治疗剂、血脑屏障靶向治疗剂、tau靶向治疗剂、补体靶向治疗剂和抗炎剂。

[0391] 在一些实施方案中,所述疾病或病况为牙周病。在一些实施方案中,所述疾病或病况为肝脏疾病。在一些实施方案中,所述肝脏疾病为非酒精性脂肪性肝炎。在一些实施方案中,所述疾病或病况为视网膜病症。在一些实施方案中,所述视网膜病症为年龄相关性黄斑变性。

[0392] 在一些实施方案中,所述疾病或病况为癌症。在一些实施方案中,所述癌症为乳腺癌、口腔癌、胰腺癌或多形性胶质母细胞瘤。

[0393] 在本发明的方法中,本文所述的Rgp抑制剂可以以任何适合的剂量进行施用。通常,将Rgp抑制剂以每千克个体体重约0.1毫克至约1000毫克的剂量(即,约0.1mg/kg-1000mg/kg)进行施用。Rgp抑制剂的剂量可以例如为约0.1mg/kg-1000mg/kg、或约1mg/kg-500mg/kg、或约25mg/kg-250mg/kg、或约50mg/kg-100mg/kg。Rgp抑制剂的剂量可以为约1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、550mg/kg、600mg/kg、650mg/kg、700mg/kg、750mg/kg、800mg/kg、850mg/kg、900mg/kg、950mg/kg或1000mg/kg。所述剂量可以根据患者的需求、被治疗的病症的严重性和施用的具体制剂而变化。施用于患者的剂量应足以在患者中导致有益的治疗反应。剂量的大小还将通过对具体患者的药物施用伴随的任何不利的副作用的存在、性质和程度来确定。确定具体情况下的适当剂量在普通从业者的能力范围内。可以将总剂量分开并且在适合治疗疾病或病况的时间内分批施用。

[0394] Rgp抑制剂可以施用持续一定的时间,所述时间将根据具体病症的性质、其严重性和Rgp抑制剂所施用的个体的总体状况而变化。可以例如每小时、每2小时、每3小时、每4小时、每6小时、每8小时或每天两次(包括每12小时)或任意其中间的间隔进行施用。可以每天一次、或每36小时或48小时一次、或每月一次或每数月一次进行施用。治疗之后,可以监测个体的病况变化和病症症状的减轻。在个体对于特定剂量水平没有显著反应的情况下,可以增加Rgp抑制剂的剂量;或者如果观察到了病症症状的减轻,或者如果病症已经被治疗,或者如果对于特定的剂量观察到了不可接受的副作用,则可以减少剂量。

[0395] 可以在包含给药之间至少1小时、或6小时、或12小时、或24小时、或36小时、或48小时的间隔的治疗方案中,将治疗有效量的Rgp抑制剂施用于个体。可以以至少72小时、96小时、120小时、144小时、168小时、192小时、216小时或240小时(即,3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天)的间隔进行施用。在某些实施方案中,一种或多种Rgp抑制剂的施用以慢性方式经过数月至数年的时间进行。因此,本发明的一些实施方案提供了治疗以上所述的与牙龈卟啉单胞菌感染相关的疾病或病况的方法,其中将化合物施用于个体持续至少一年。在一些实施方案中,将化合物施用于个体持续至少10年。在一些实施方案中,将化合物施用于个体持续至少60年。

[0396] 根据本发明方法的Rgp抑制剂的施用通常导致个体的活性Rgp的循环水平降低和/或脑部的活性Rgp降低。在某些实施方案中,根据本发明方法的Rgp抑制剂的施用导致活性Rgp的循环水平降低至少20%和/或脑部的活性Rgp降低至少20%。例如,与首次施用Rgp抑制剂之前24小时相应的Rgp水平相比,Rgp的循环水平和/或脑部的Rgp水平优选降低约25%

至约95%、或约35%至约95%、或约40%至约85%、或约40%至约80%。

[0397] Rgp抑制剂可以单独施用或者与一种或多种如上所述的其他治疗活性剂组合施用。所述一种或多种其他治疗有效的试剂包括：例如，(i) 药学上可接受的试剂，其抑制哺乳动物中的RgpA、RgpB和/或Kgp产生，RgpA、RgpB和/或Kgp易位进入全身性循环或脑，和/或RgpA、RgpB和/或Kgp的病态（例如，神经毒性作用）；(ii) 抗菌剂，其对于牙龈卟啉单胞菌是抑菌或杀菌的；(iii) 一种或多种与RgpA、RgpB和/或Kgp结合的抗体（例如，18E6，其与RgpB的免疫球蛋白结构域的第一半结合；Kgp特异性单克隆抗体，7B9，其识别Kgp催化结构域内的抗原表位；RgpA抗体61Bg 1.3；任何前述的人源化版本等）；(iv) 与RgpA、RgpB和/或Kgp或者牙龈卟啉单胞菌表达的其他蛋白质结合的抗体的抗原表位；以及(v) 任何前述的组合。

[0398] 其他治疗活性剂也包括AB肽水平降低剂、致病水平tau降低剂、微管稳定剂、能够去除动脉粥样硬化斑块的试剂、降低β淀粉样蛋白和tau的循环水平的试剂、自噬调节剂、神经递质水平调节剂、GABA (A) α5受体抑制剂、以及帮助维持和/或恢复认知功能和阿尔茨海默氏病的功能缺陷和/或减慢认知功能的衰退和阿尔茨海默氏病的功能缺陷发展的其他试剂。

[0399] 本发明的药物组合物可以含有与利托那韦 (RTV) 组合的如本文所述的一种或多种Rgp抑制剂，其可以增加生物利用度和增加血脑屏障渗透。例如，利托那韦通常与口服肽HIV蛋白酶抑制剂组合，以通过抑制P450 3A4酶和因此降低首过代谢来提高血浆水平（参见，Walmsley等人，N Engl J Med, 2002. 346 (26) : 2039-46）。此外，RTV与P-糖蛋白（其为存在于许多组织中、包括存在于血脑屏障中的跨膜流出泵）结合，使得共同施用的化合物更好的进入脑（参见，Marzolini等人，Mol Pharm, 2013. 10 (6) : 2340-9）。因此，可以将RTV和Rgp抑制剂的组合用于提高牙龈蛋白酶抑制剂的血浆浓度和脑水平。如第14/875, 416号美国专利申请中所述，在施用Kgp抑制剂之前15分钟口服施用RTV 15, Kyt-36增加了半衰期，因此预期RTV也增加其它牙龈蛋白酶抑制剂的半衰期。

[0400] 在一些实施方案中，本发明的化合物可以与天然牙龈蛋白酶抑制剂一起施用，所述天然牙龈蛋白酶抑制剂包括从肉豆蔻分离的melabaric一个C，或者来自诸如蔓越橘、绿茶、苹果和啤酒花的植物的多酚化合物可以结合施用以治疗或预防脑部病症。包括κ-酪蛋白肽 (109-137) 34、组胺素5、CL (14-25)、CL (K25A) 和CL (R24A, K25A) 的天然和非天然存在的抗微生物肽可以与本发明的Rgp抑制剂结合施用（参见，例如，Taniguchi等人，Biopolymers, 2014. 102 (5) : 379-89）。。

[0401] 如本文所述的Rgp抑制剂可以与靶向牙龈蛋白酶或其他牙龈卟啉单胞菌蛋白质的抗体一起施用。抗体可以依靠血脑屏障的损害进入脑或对牙龈蛋白酶和牙龈卟啉单胞菌繁殖进行外周干扰。抗体还可以帮助刺激免疫系统清除细菌的功效。可以利用RgpA、RgpB或Kgp的新型抗体或现有抗体，包括18E6和7B9。RgpA抗体61BG 1.3之前已证明在牙周治疗后预防牙龈卟啉单胞菌再繁殖的局部功效。参见，Booth等人，Infect Immun, 1996. 64 (2) : 422-7。优选将抗体进行人源化以便用于人。可以使用生物制剂递送领域技术人员已知的改善半衰期和脑渗透的方法，其包括但不限于静脉内递送、皮下递送、鼻内递送、鞘内递送、关节内递送、载体运输和直接脑部递送。

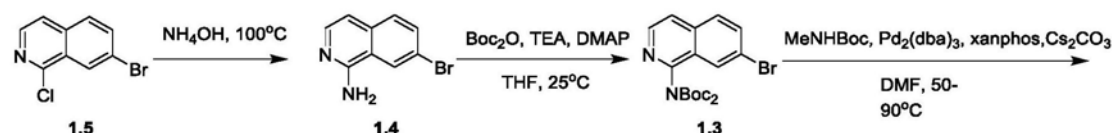
[0402] 本发明的方法还涵盖如本文所述的Rgp抑制剂连同一种或多种以下其他治疗活性剂或其药学上可接受的盐的施用：精氨酸衍生物；组胺素5；杆状病毒p35；牛痘病毒细胞因

子反应修饰因子的单点突变体(CrmA(Asp>Lys)); 苯丙氨酰基-脲基-瓜氨酸基-缬氨酰基-环精氨酸(FA-70C1); (酰氧基) 甲基酮(Cbz-Phe-Lys-CH₂OCO-2,4,6-Me₃Ph); 肽基氯甲基酮(例如,精氨酸的氯甲基酮衍生物、赖氨酸的氯甲基酮衍生物等); 氟甲基酮; 溴甲基酮; 酮肽; 1-(3-苯基丙酰基) 哌啶-3(R,S)-甲酸[4-氨基-1(S)-(苯并噻唑-2-羰基) 丁基] 酰胺(A71561); 氮杂肽富马酰胺; 氮杂肽Michael受体; 苯甲脒化合物; 环甲基酮; 活化因子X抑制剂(例如,DX-9065a); 蔓越橘不可透析部分; 蔓越橘多酚部分; 胰蛋白酶抑制剂; Cbz-Phe-Lys-CH₂O-CO-2,4,6-Me₃-Ph; E-64; 氯己定; 锌(例如,乙酸锌); 或者前述中任意的两种、三种或更多种的组合。在这些实施方案的一些中,Zn可以增强本发明的方法中所用化合物(例如,氯己定、苯甲脒等)的效力和选择性。。

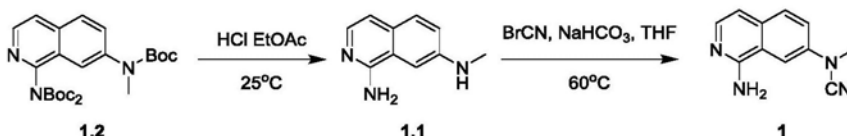
[0403] 可以将本发明的Rgp抑制剂与其他治疗活性剂在同一组合物中进行施用。或者,可以在施用Rgp抑制剂之前、同时或之后单独施用其他治疗活性剂。

实施例

[0404] 实施例1.N-(1-氨基异喹啉-7-基)-N-甲基胍胺的制备(1)



[0405]



[0406] 向化合物1.5 (3g, 12.4mmol, 1eq) 的NMP (30mL) 溶液中加入NH₃·H₂O (30mL)。将混合物在150℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 100mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc (100mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (15mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物。获得化合物1.4 (2.0g, 9mmol, 72.42%收率),为棕色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₉H₇N₂Br: 223;实测值223;RT=1.049min.

[0407] 向化合物1.4 (1.90g, 8.52mmol, 1eq) 的THF (40mL) 溶液中加入TEA (3.45g, 34.08mmol, 4.73mL, 4eq) 和Boc₂O (4.65g, 21.30mmol, 4.89mL, 2.50eq) 和DMAP (312.18mg, 2.56mmol, 0.30eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (20mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物。获得化合物1.3 (2.50g, 5.91mmol, 69.32%收率69.32%),为黄色油。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.16-1.49 (m, 21H) 7.89 (d, J=5.77Hz, 1H) 7.92-8.03 (m, 2H) 8.10 (s, 1H) 8.42 (d, J=5.77Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₉H₂₃N₂BrO₄: 423;实测值423;RT=0.957min.

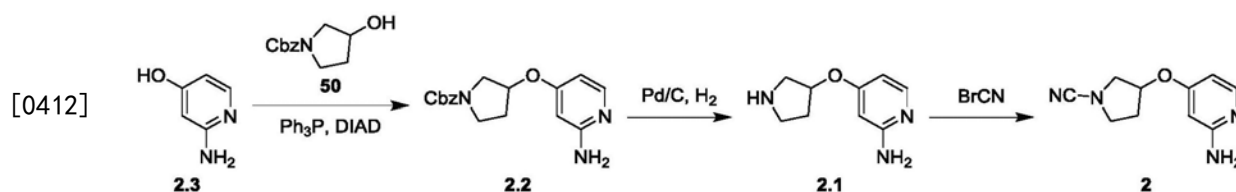
[0408] 向化合物1.3 (1.50g, 3.54mmol, 1eq) 的DMF (30mL) 溶液中加入N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (557.21mg, 4.25mmol, 1.20eq)、Cs₂CO₃ (3.46g, 10.62mmol, 3eq)、4,5-BIS(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (819.33mg, 1.42mmol, 0.40eq) 和Pd₂(dba)₃ (972.49mg, 1.06mmol,

0.30eq)。将混合物在80℃下搅拌2小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(15mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)纯化残余物。获得化合物1.2(1.20g,2.53mmol,71.58%收率),为黄色油。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₂₅H₃₅N₃O₆:474;实测值474;RT=0.936min.

[0409] 将化合物1.2(1.20g,2.53mmol,1eq)在HCl/EtOAc(10mL)中的混合物在25℃下搅拌15小时。将混合物在减压下浓缩以得到化合物1.1(600mg,2.12mmol,83.92%收率,3HCl),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,重水)δppm 7.08(d,J=7.06Hz,1H)7.38(d,J=6.84Hz,1H)7.59-7.69(m,2H)7.78(d,J=8.60Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₀H₁₁N₃O₆:174;实测值174;RT=0.236min.

[0410] 向化合物1.1(100mg,406.27μmol,1eq,2HCl)的DMSO(3mL)溶液中加入NaHCO₃(170.65mg,2.03mmol,79.01μL,5eq)和BrCN(43.03mg,406.27μmol,29.88μL,1eq)。将混合物在60℃下搅拌0.5小时。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件)。获得为黄色固体的产物1(2mg,8.07μmol,1.99%收率,80%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 3.43-3.48(m,3H)6.78-6.84(m,2H)6.88-6.96(m,1H)6.89-6.92(m,1H)7.51-7.55(m,1H)7.71(d,J=2.43Hz,1H)7.75(d,J=5.73Hz,1H)7.79(d,J=8.82Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₁H₁₀N₄:199;实测值199;RT=2.246min.

[0411] 实施例2. 3-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲腈(2)的制备



[0413] 于0℃在N₂下向化合物2.3(800mg,7.27mmol,1eq)的DCM(30mL)溶液中依次加入化合物50(1.61g,7.27mmol,1eq)、PPh₃(2.86g,10.91mmol,1.50eq)和DIAD(2.21g,10.91mmol,2.12mL,1.50eq)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物中加入20mL水,用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物。获得为白色固体的化合物2.2(750mg,2.39mmol,32.92%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)ppm 2.09-2.20(m,2H)3.51-3.74(m,4H)4.45(s,2H)4.90(s,1H)5.93(s,1H)6.21(d,J=6.0Hz,1H)7.33-7.37(m,5H)7.91(d,J=6.4Hz,1H)。

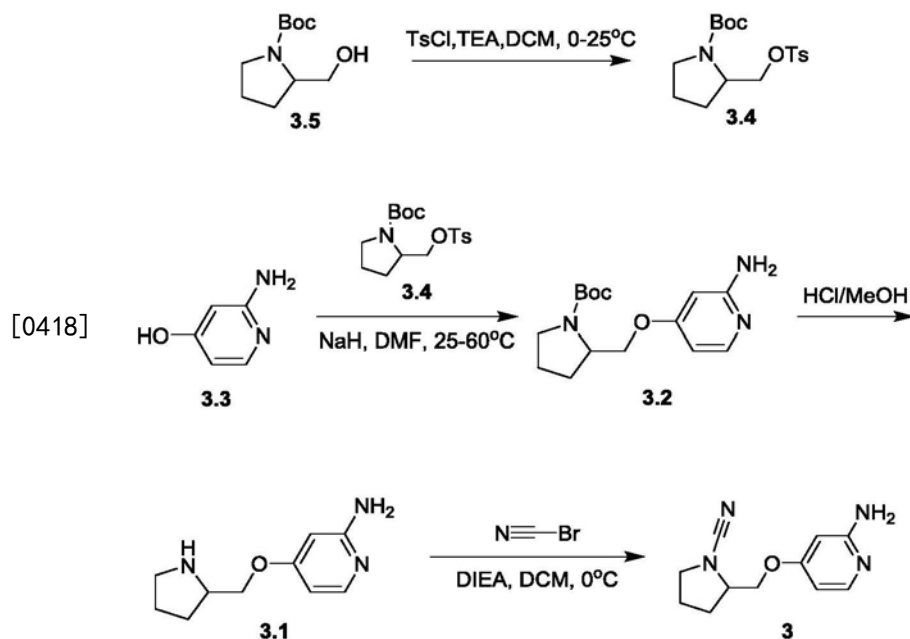
[0414] 于25℃在50psi下,将H₂鼓入化合物2.2(400mg,1.28mmol,1eq)和Pd/C(40mg)的MeOH(40mL)溶液中,持续16小时。将反应混合物过滤,将滤液减压浓缩以除去溶剂。获得为黄色油的化合物2.1(200mg,1.12mmol,87.18%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)ppm 1.93-1.97(m,2H)2.09-2.12(m,2H)2.88-3.09(m,4H)4.90-4.93(m,1H)6.06(d,J=2.0Hz,1H)6.20(dd,J=6.0Hz,2.0Hz,1H)7.69(d,J=6.4Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₈H₁₁N₃O·2(C₂HF₃O₂):166;实测值166;RT=0.214min.

[0415] 于0℃在N₂下向化合物2.1(100mg,557.97μmol,1eq)的THF(5mL)溶液中依次加入DIEA(144.22mg,1.12mmol,194.89μL,2eq)和BrCN(59.10mg,557.97μmol,41.04μL,1eq)。将所得混合物在0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入10mL水,用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并

的有机层用盐水(20mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过p-TLC (SiO₂, 乙酸乙酯=0:1)纯化残余物。获得为白色固体的产物2 (9mg, 44.07μmol, 7.90%收率)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₂N₄O: 204; 实测值205; RT=1.672min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 2.12-2.26 (m, 2H) 3.59-3.69 (m, 4H) 4.44 (s, 2H) 4.92 (s, 1H) 5.92 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.20 (dd, J=6.4Hz, 2.0Hz, 1H) 7.93 (d, J=6.0Hz, 1H)

[0416] 实施例3. 2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基吡咯烷-1-甲腈(3)的制备

[0417] 于0℃在N₂下向化合物3.5 (700mg, 3.48mmol, 1eq) 和4-甲基苯磺酰氯 (796.15mg, 4.18mmol, 1.20eq) 的DCM (15mL) 混合物中一次性加入DMAP (68.02mg, 556.80μmol, 0.16eq) 和 TEA (528.21mg, 5.22mmol, 723.58μL, 1.50eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物3.4 (1.30g, 粗品), 为无色油。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₅NSO₅: 355; 实测值300; RT=0.866min.



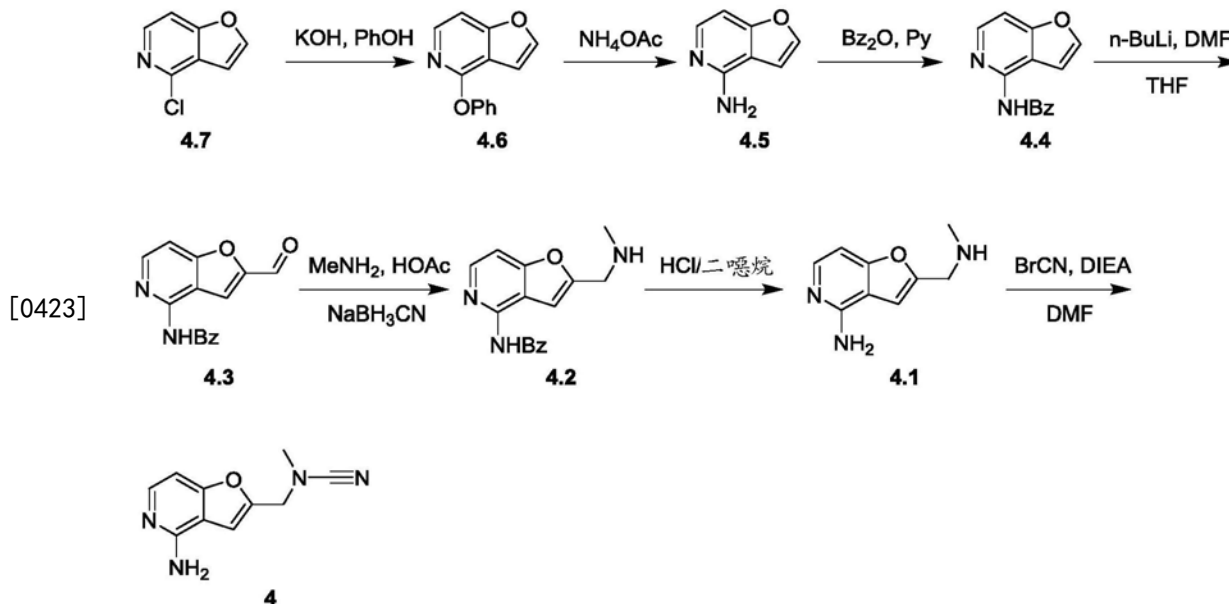
[0419] 于25℃在N₂下,向化合物3.3 (443.30mg, 4.03mmol, 1.10eq) 的DMF (20mL) 溶液中分批加入NaH (131.76mg, 5.49mmol, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌30分钟,然后加入化合物3.4 (1.30g, 3.66mmol, 1eq)。将混合物加热至60℃并搅拌9.5小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH=20:1) 纯化残余物,得到化合物3.23.2 (200mg, 681.76μmol, 18.63%收率), 为无色油。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₃: 293; 实测值294; RT=0.663min.

[0420] 将化合物3.2 (200mg, 681.76μmol, 1eq) 加入到HCl/MeOH (5mL) 的溶液中。将混合物在25℃下搅拌15小时。将反应混合物减压浓缩,得到为黄色固体的化合物3.1 (220mg粗品)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₅N₃O: 193; 实测值194; RT=0.161min.

[0421] 于0℃在N₂下向化合物3.1 (100mg, 517.46μmol, 1eq) 和DIEA (267.51mg, 2.07mmol, 361.50μL, 4eq) 的DCM (2mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (54.81mg, 517.46μmol, 38.06μL, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用H₂O 3mL稀释,并用DCM 9mL (3mL x 3) 萃取。

合并的有机层用盐水4mL (4mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC纯化(中性条件)残余物,得到产物3 (40mg, 183.28μmol, 35.42% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₄O:218; 实测值219; RT=1.884min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.83-1.93 (m, 1H) 1.93-2.05 (m, 2H) 2.07-2.18 (m, 1H) 3.38-3.58 (m, 2H) 3.89-4.06 (m, 3H) 4.46 (br s, 2H) 6 (d, J=2.01Hz, 1H) 6.25 (dd, J=6.02, 2.01Hz, 1H) 7.90 (d, J=5.52Hz, 1H) .

[0422] 实施例4.N-((4-氨基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-N-甲基胍胺(4)的制备



[0424] 于25℃在N₂下,向4.7 (500mg, 3.26mmol, 1eq) 的PhOH (2.45g, 26.05mmol, 2.29mL, 8eq) 溶液中加入KOH (365.37mg, 6.51mmol, 2eq)。将所得混合物在140℃下搅拌16小时。TLC (PE:EtOAc=5:1, R_f=0.49) 显示反应成功。向反应混合物中加入水 (10mL), 用EtOAc (15mL x 3) 萃取。分离有机相, 用饱和NaCl (15mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物4.6的残余物 (0.5g, 粗品), 为黄色油, 将其与第二批合并, 总共1.5g。

[0425] 在N₂下, 向化合物4.6 (1.5g, 7.10mmol, 1eq) 在NH₄OAc (12.50g, 162.20mmol, 22.84eq) 中的混合物中一次性。将混合物在140℃下搅拌12小时, 然后加热至180℃并搅拌12小时。使混合物冷却至环境温度, 然后在搅拌下加入3N氢氧化钠 (20mL)。用乙酸乙酯 (2x 10mL) 萃取由此获得的溶液, 并用2N盐酸 (20mL) 萃取合并的有机层。随后, 用2N氢氧化钠将水层的pH调节至12。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 然后提供有机层, 将其用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥并在减压下浓缩, 得到为淡黄色固体的化合物4.5 (900mg, 6.71mmol, 94.48% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₇H₆N₂O:135; 实测值135; RT=0.199min.

[0426] 在N₂下向化合物4.5 (900mg, 6.71mmol, 1eq) 和苯甲酰基苯甲酸酯 (3.04g, 13.42mmol, 2.53mL, 2eq) 在Py (10mL) 中的混合物中一次性。将混合物在150℃下搅拌8小时。将混合物倒入500mL水中。过滤出所得沉淀, 用水洗涤, 干燥, 得到化合物4.4的粗产物 (1.5g, 6.30mmol, 93.84% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₀N₂O₂:239; 实测值239; RT=1.582min.

[0427] 于-78℃在N₂下, 向化合物4.4 (500mg, 2.10mmol, 1eq) 的THF (3mL) 混合物中一次性加入n-BuLi (2.5M, 2.10mL, 2.5eq)。将混合物在-78℃下搅拌1h, 然后滴加DMF (613.58mg,

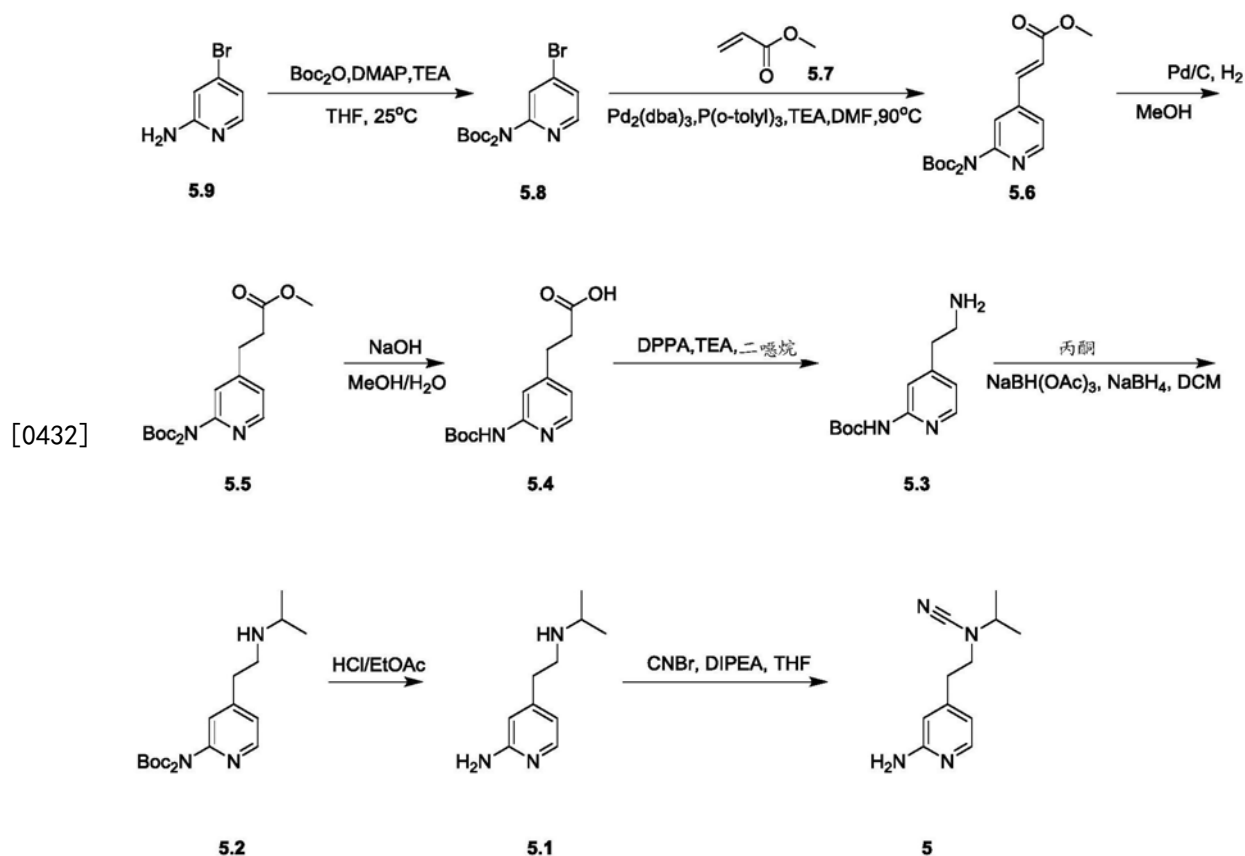
8.39mmol, 645.87L, 4eq), 并在-78℃下搅拌1h。TLC (PE:EtOAc=3:1, Rf=0.4) 显示反应成功。通过加入H₂O (20mL) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物4.3的粗产物 (0.24g, 粗品), 为白色固体。

[0428] 向在25℃下搅拌1h的化合物4.3 (200mg, 751.17mol, 1eq) 的MeNH₂ (116.65mg, 3.76mmol, 5eq) 混合物中加入NaBH₃CN (188.82mg, 3mmol, 4eq), 然后加入AcOH (67.66mg, 1.13mmol, 64.44L, 1.5eq), 直到pH=0.3。将混合物在25℃下搅拌11小时。TLC (PE:EtOAc=1:1, Rf=0.3) 显示反应成功。将反应残余物用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL x 3) 萃取。水层加入5N NaOH水溶液直至PH=11, 并用EtOAc (20mL x 4) 萃取。合并的有机层用盐水 20mL (10mL x 2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物4.2的残余物 (100mg, 粗品), 为白色固体。

[0429] 于80℃在N₂下向化合物4.2 (100mg, 355.48mol, 1eq) 的二噁烷 (0.5mL) 混合物中一次性加入HCl (0.5mL)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应溶液真空浓缩, 得到为黑褐色固体的化合物4.1 (100mg, , 粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₉H₁₁N₃O:178; 实测值: 178; RT=0.162min.

[0430] 于25℃在N₂下向化合物4.1 (100mg, 399.80mol, 1eq, 2HCl) 的DMF (2mL) 的混合物中一次性加入DIPEA (206.69mg, 1.60mmol, 278.55L, 4eq)。然后在0℃下加入BrCN (46.58mg, 439.78mol, 32.35L, 1.1eq), 并在0℃下搅拌20分钟。通过制备型HPLC (中性条件) 纯化残余物, 得到产物4 (1.95mg, 9.64mol, 2.41% 收率), 为浅黄色油。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.76 (d, J=6.11Hz, 1H) 6.97 (s, 1H) 6.83 (dd, J=6.11, 0.85Hz, 1H) 4.36 (s, 2H) 2.92 (s, 3H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₀N₄O:203; 实测值203; RT=1.683min.

[0431] 实施例5.N-(2-(2-氨基吡啶-4-基) 乙基) -N-异丙基氰胺 (5) 的制备



[0433] 于25℃在N₂下向化合物5.9 (20g, 115.60mmol, 1eq) 的THF (400mL) 溶液中加入Boc₂O (63.07g, 289mmol, 66.39mL, 2.50eq)、DMAP (4.24g, 34.68mmol, 0.30eq) 和TEA (35.09g, 346.80mmol, 48.07mL, 3eq)。将所得混合物搅拌16小时。向反应混合物中加入100mL水, 用EtOAc (300mL x 3) 萃取。分离有机相, 用NH₄Cl 100mL洗涤, 并用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 残余物。获得为无色油的化合物5.8 (27.70g, 74.21mmol, 64.20%收率)。

[0434] 于25℃在N₂下向化合物5.8 (27.70g, 74.21mmol, 1eq) 的DMF (460mL) 溶液中依次加入TEA (15.02g, 148.43mmol, 20.57mL, 2eq)、P(o-甲苯基)₃ (6.78g, 22.26mmol, 0.30eq)、Pd₂(dba)₃ (6.80g, 7.42mmol, 0.10eq) 和丙-2-烯酸甲酯5.7 (25.56g, 296.86mmol, 26.62mL, 4eq)。将得到的混合物在80℃下搅拌13小时。在25℃下向反应混合物中加入H₂O 500mL, 用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水200mL (200mL x 1) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=50:1至10:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物5.6 (24g, 63.42mmol, 85.46%收率)。

[0435] 在Ar₂下向化合物5.6 (24g, 63.42mmol, 1eq) 的MeOH (1.50L) 溶液中加入Pd-C。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂ (50psi) 下于25℃搅拌24小时。通过过滤滤除Pd/C。将滤液浓缩至干。获得为白色固体的化合物5.5 (22g, 57.83mmol, 91.19%收率)。

[0436] 在25℃下, 向化合物5.5 (6g, 15.77mmol, 1eq) 的MeOH (60mL) 混合物中一次性加入NaOH (1.89g, 47.31mmol, 3eq)。将混合物在25℃下搅拌17h。通过逐渐加入柠檬酸将pH调节至约4。然后将固体沉淀出, 过滤, 得到为白色固体的化合物5.4 (4g, 10.92mmol, 69.22%收率)。LCMS (ESI): m/z: [M-H]⁻ 计算值C₁₃H₁₈N₂O₄: 266; 实测值265; RT=0.859min. ¹H NMR

(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.45-1.59 (m, 7H) 2.56-2.70 (m, 2H) 2.83-2.98 (m, 2H) 6.91 (dd, J=5.18, 1.43Hz, 1H) 7.71 (d, J=0.66Hz, 1H) 8.06 (d, J=5.07Hz, 1H) .

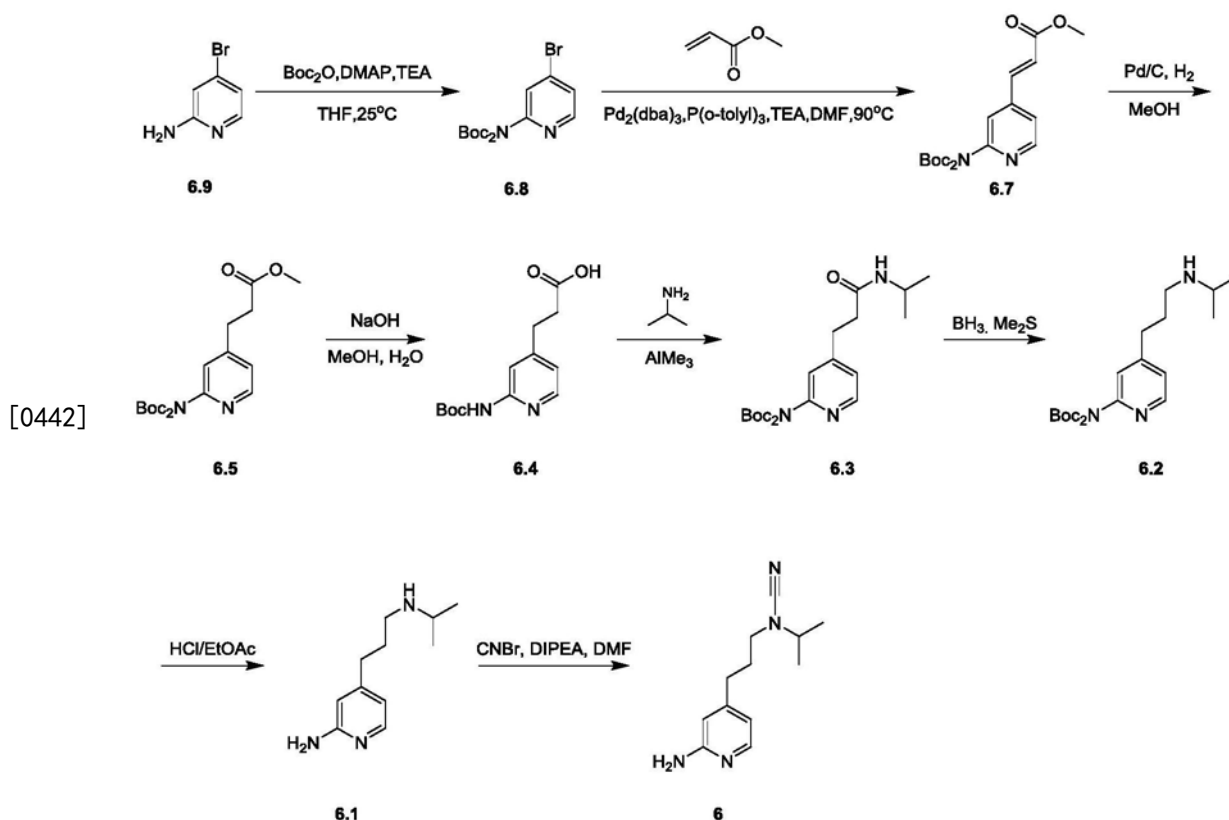
[0437] 于25℃在N₂下向化合物5.4 (2g, 7.51mmol, 1eq) 和DPPA (2.48g, 9.01mmol, 1.95mL, 1.20eq) 的二噁烷 (20mL) 混合物中一次性加入TEA (1.52g, 15.02mmol, 2.08mL, 2eq) 。将混合物在25℃下搅拌10分钟, 然后加热到90℃并搅拌2小时, 然后将混合物滴加到NaOH (1.20g, 30.04mmol, 4eq) 溶液中, 并在25℃下搅拌18小时。通过逐渐加入1M HCl, 将pH调节至约6, 然后将混合物在EtOAc (30) 和水 (30) 之间分配。合并的有机层用盐水30mL (30mL x 2) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为白色固体的化合物5.3 (800mg, 3.37mmol, 44.89%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₉N₃O₂:237; 实测值294; RT=1.547min.

[0438] 于25℃在N₂下, 向化合物5.3 (800mg, 3.37mmol, 1eq) 的DCM (15mL) 溶液中一次性加入丙酮 (195.80mg, 3.37mmol, 247.85L, 1eq) 。然后通过逐渐加入冰醋酸将pH调节至约5。将混合物在25℃下搅拌2小时。然后于0℃在N₂下向混合物中一次性加入NaBH(OAc)₃ (1.81g, 8.56mmol, 2.54eq), 然后加热至25℃并搅拌16小时。通过加入10mL的H₂O淬灭反应, 获得澄清的黄棕色溶液, 将其用DCM (3x 15mL) 萃取。通过制备型HPLC (TFA条件) 纯化残余物, 得到化合物5.2 (400mg, 1.43mmol, 42.43%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₅N₃O₂:279; 实测值280; RT=1.473min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.33 (dd, J=6.50, 1.21Hz, 13H) 1.55 (s, 9H) 2.97-3.12 (m, 5H) 3.35-3.45 (m, 3H) 6.83 (dd, J=6.73, 1.65Hz, 1H) 6.90 (dd, J=1.54, 0.66Hz, 1H) 7.20 (dd, J=5.73, 1.54Hz, 1H) 7.55 (d, J=0.66Hz, 1H) 7.78 (d, J=6.84Hz, 1H) 8.19 (d, J=5.95Hz, 1H) .

[0439] 将化合物5.2 (200mg, 715.87mol, 1eq) 加入到HCl/EtOAc (5mL) 溶液中。将混合物在25℃下搅拌14小时。将反应混合物减压浓缩, 得到为黄色固体的化合物5.1 (180mg, 粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₇N₃:179; 实测值180; RT=0.250min.

[0440] 向化合物5.1 (110mg, 613.63mol, 1eq) 和DIEA (317.22mg, 2.45mmol, 428.68L, 4eq) 的THF (2mL) 混合物中滴加BrCN (65mg, 613.63mol, 45.14L, 1eq) 的THF (2mL) 溶液, 并在0℃下搅拌10分钟。将反应混合物在EtOAc 2mL和水2mL之间分配。分离有机相, 用盐水2mL (2mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过制备型TLC (SiO₂, CH₃CN: EtOAc=3:1) 纯化残余物, 得到产物5 (11mg, 53.85mol, 8.78%收率), 为浅黄色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₆N₄:204; 实测值205; RT=1.164min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.22 (d, J=6.62Hz, 5H) 2.80-2.89 (m, 1H) 2.84 (t, J=7.28Hz, 1H) 3.03-3.13 (m, 1H) 3.20 (t, J=7.28Hz, 2H) 6.44 (s, 1H) 6.53 (dd, J=5.51, 1.32Hz, 1H) 7.98 (d, J=5.51Hz, 1H) .

[0441] 实施例6.N-(3-(2-氨基吡啶-4-基) 丙基) -N-异丙基氰胺 (6) 的制备



[0443] 于 25°C 在 N_2 下向化合物6.9 (20g, 115.60mmol, 1eq) 的THF (400mL) 溶液中加入 Boc_2O (63.07g, 289mmol, 66.39mL, 2.50eq)、DMAP (4.24g, 34.68mmol, 0.30eq) 和TEA (35.09g, 346.80mmol, 48.07mL, 3eq)。将所得混合物搅拌16小时。向反应混合物中加入100mL水, 用EtOAc (300mL x 3) 萃取。分离有机相, 用 NH_4Cl 100mL洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化残余物。获得为无色油的化合物6.8 (27.70g, 74.21mmol, 64.20%收率)。

[0444] 于 25°C 在 N_2 下向化合物6.8 (27.70g, 74.21mmol, 1eq) 的DMF (460mL) 溶液中依次加入TEA (15.02g, 148.43mmol, 20.57mL, 2eq)、P(o-甲苯基)₃ (6.78g, 22.26mmol, 0.30eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.80g, 7.42mmol, 0.10eq) 和丙-2-烯酸甲酯 (25.56g, 296.86mmol, 26.62mL, 4eq)。将得到的混合物在 80°C 下搅拌13小时。在 25°C 下向反应混合物中加入 H_2O 500mL, 用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水200mL (200mL x 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=50:1至10:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物6.7 (24g, 63.42mmol, 85.46%收率)。

[0445] 在 Ar_2 下, 向化合物6.7 (24g, 63.42mmol, 1eq) 的MeOH (1.50L) 溶液中加入Pd-C。将该悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫数次。将混合物在 H_2 (50psi) 下于 25°C 下搅拌24小时。通过过滤滤除Pd/C。将滤液浓缩至干。获得为白色固体的化合物6.6 (22g, 57.83mmol, 91.19%收率)。

[0446] 在 25°C 下, 向化合物6.5 (6g, 15.77mmol, 1eq) 的MeOH (60mL) 混合物中一次性加入NaOH (1.89g, 47.31mmol, 3eq)。在 25°C 下将混合物搅拌17h。通过逐渐加入柠檬酸将pH调节至约4。然后沉淀出固体, 过滤, 得到为白色固体的化合物6.4 (4g, 10.92mmol, 69.22%收率)。LCMS (ESI): m/z: [M-H] 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 265; 实测值265; RT=0.859min. ^1H NMR

(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.45-1.59 (m, 7H) 2.56-2.70 (m, 2H) 2.83-2.98 (m, 2H) 6.91 (dd, J=5.18, 1.43Hz, 1H) 7.71 (d, J=0.66Hz, 1H) 8.06 (d, J=5.07Hz, 1H) .

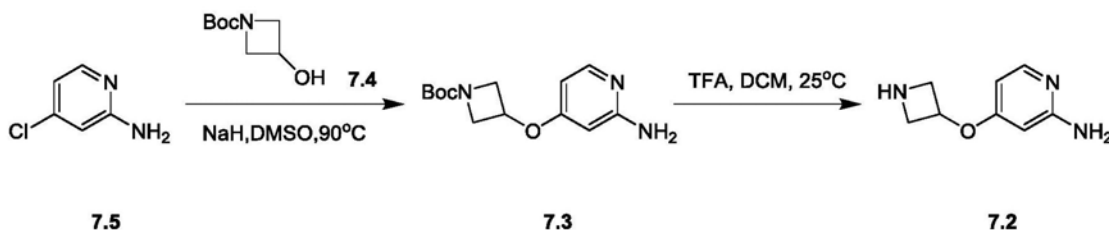
[0447] 在25℃下, 将化合物6.4 (1g, 2.63mmol, 1eq) 的溶液加入到i-PrNH₂ (6.90g, 116.73mmol, 10mL, 44.38eq) 中。在25℃下向混合物中滴加AlMe₃ (568.79mg, 7.89mmol, 3mL, 3eq) 。将所得混合物在25℃下搅拌23小时。过滤反应混合物, 并减压浓缩, 得到化合物6.3 (677mg, 1.66mmol, 63.17%收率) 。

[0448] 于0℃在N₂下在1分钟内向化合物6.3 (670mg, 2.18mmol, 1eq) 的THF (10mL) 溶液中滴加BH₃-Me₂S的溶液 (10M, 872L, 4eq) 。然后在25℃下搅拌4小时。通过加入6mL甲醇淬灭反应, 然后将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。将混合物通过制备型HPLC进一步纯化, 得到为白色固体的化合物6.2 (70mg, 238.58mol, 10.94%收率) (70mg, 238.58mol, 10.94%收率) 。LCMS (ESI) : m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₆H₂₇N₃O₂: 294; 实测值294; RT=0.735min.

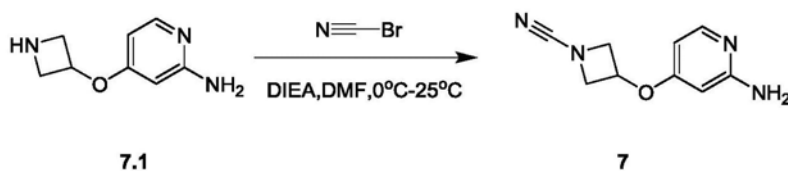
[0449] 在25℃下, 向化合物6.2 (70mg, 177.88mol, 1eq) 在HCl/EtOAc (2mL) 中的混合物中13小时。将反应混合物减压浓缩, 得到为浅黄色油的化合物6.1 (65mg, 粗品) 。

[0450] 于0℃在N₂下向化合物6.1 (63mg, 236.66mol, 1eq) 和BrCN (25.07mg, 236.66mol, 17.41L, 1eq) 的THF (3mL) 混合物中一次性加入DIEA (122.34mg, 946.64mol, 165.32L, 4eq) 。将混合物在25℃下搅拌10分钟。用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (3mL x 3) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (中性条件), 得到6 (10mg, 45.81mol, 19.36%收率), 为黄色油。LCMS (ESI) : m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₈N₄: 219; 实测值219; RT=2.279min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.25-1.28 (d, J=6.0 6H) 1.90-2.10 (m, 2H) 2.50-2.62 (m, 2H) 2.96-2.99 (m, 2H) 3.08-3.13 (m, 1H) 4.37 (s, 2H) 6.35 (s, 1H) 6.4-6.50 (d, J=5.2 6H) 7.98-7.99 (d, J=5.2 1H) .

[0451] 实施例7. 3-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲腈 (7) 的制备



[0452]



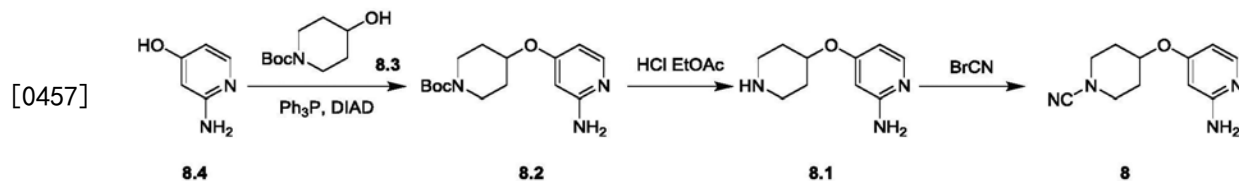
[0453] 于25℃在N₂下, 向化合物7.4 (2g, 11.55mmol, 1eq) 的DMSO (40mL) 混合物中一次性加入NaH (554.24mg, 23.09mmol, 2eq) 。将混合物在25℃下搅拌2小时, 然后向混合物中加入化合物7.5 (2.97g, 23.09mmol, 2eq) , 并加热至90℃并搅拌15小时。将混合物冷却至25℃并倒入冰水 (50mL) 中。用乙酸乙酯 (40mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (30mL x 1) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 为棕色固体。然后将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:DCM=1:1洗脱, 得到化合物7.2 (230mg, 90%), 为棕色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.46 (s, 9H) 4 (dd, J=9.79, 3.76Hz, 2H) 4.33 (dd, J=9.54, 6.53Hz, 2H) 4.91 (t, J

=3.76Hz, 1H) 5.91-6.01 (m, 1H) 6.18 (dd, J=6.02, 1.51Hz, 1H) 7.84 (d, J=6.02Hz, 1H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₃H₁₉N₃O₃:266; 实测值266; RT=1.547min.

[0454] 于25℃在N₂下将化合物7.2 (230mg, 866.91μmol, 1eq) 溶解在DCM (5mL) 和TFA (1mL) 中。将混合物在25℃下搅拌15小时。向混合物中加入少量的水和乙腈, 然后通过冻干进行后处理, 得到为棕色油的化合物7.1 (300mg, 724.75μmol, 83.60% 收率, 95% 纯度, 2TFA)。粗产物不经纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 4.27 (dd, J=12.55, 4.52Hz, 2H) 4.63 (dd, J=12.80, 6.78Hz, 2H) 5.25-5.42 (m, 1H) 6.27 (d, J=2.51Hz, 1H) 6.58 (dd, J=7.28, 2.26Hz, 1H) 7.81 (d, J=7.53Hz, 1H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₈H₁₁N₃O • 2 (C₂H₅F₃O₂):166; 实测值166; RT=0.214min.

[0455] 向化合物7.1 (50mg, 302.68μmol, 1eq)、TEA (30.63mg, 302.68μmol, 41.96μL, 1eq) 和 DIEA (117.36mg, 908.04μmol, 158.59μL, 3eq) 的DCM (5mL) 混合物中滴加BrCN的溶液 (32.06mg, 302.68μmol, 22.26μL, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。通过在25℃下加入H₂O 5mL淬灭反应混合物, 然后用DCM (5mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (3mL x 1) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过制备型HPLC纯化 (TFA条件) 粗产物, 得到为白色固体的产物7 (13mg, 68.35μmol, 22.58% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 4.27 (dd, J=8.82, 4.41Hz, 2H) 4.44 (br. s., 2H) 4.48-4.59 (m, 2H) 4.98 (br. s., 1H) 5.77 (s, 1H) 6.02-6.15 (m, 1H) 7.94 (d, J=5.73Hz, 1H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₉H₁₀N₄O:191; 实测值191; RT=1.014min.

[0456] 实施例8. 4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲腈 (8) 的制备



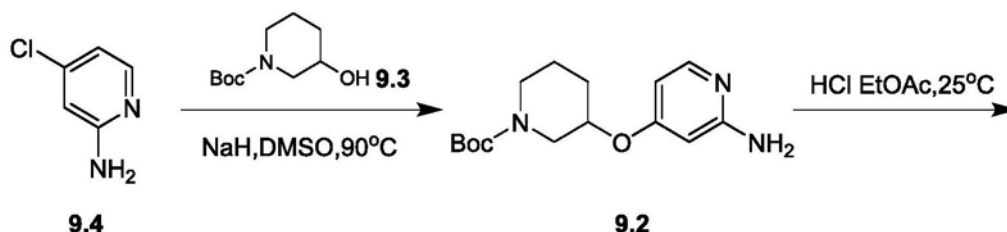
[0458] 于0℃在N₂下向化合物8.4 (500mg, 4.54mmol, 1eq) 的DCM (15mL) 溶液中依次加入化合物8.3 (913.90mg, 4.54mmol, 1eq)、PPh₃ (1.79g, 6.81mmol, 1.50eq) 和DIAD (1.38g, 6.81mmol, 1.32mL, 1.50eq)。将所得混合物在25℃下搅拌3小时。向反应混合物中加入20mL水, 用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物8.2 (300mg, 1.02mmol, 22.52% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.47 (s, 9H) 1.72-1.77 (m, 2H) 1.88-1.93 (m, 2H) 3.33-3.37 (m, 2H) 3.64-3.68 (m, 2H) 4.37 (s, 2H) 4.47-4.51 (m, 1H) 5.98 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.25 (dd, J=6.0Hz, 2.0Hz, 1H) 7.90 (d, J=6.0Hz, 1H).

[0459] 将化合物8.2 (200mg, 681.76μmol, 1eq) 在EtOAc HCl (10mL) 中的混合物在25℃下搅拌16小时。过滤反应混合物, 滤饼用EtOAc (10mL) 洗涤。减压下将固体除去溶剂。获得为白色固体的化合物8.1 (100mg, 435.33μmol, 63.85% 收率)。¹H NMR (400MHz, D₂O-d₄) ppm 2.02-2.13 (m, 4H) 3.18-3.36 (m, 4H) 4.84-4.85 (m, 1H) 6.33 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.49 (dd, J=7.2Hz, 2.0Hz, 1H) 7.69 (m, 1H).

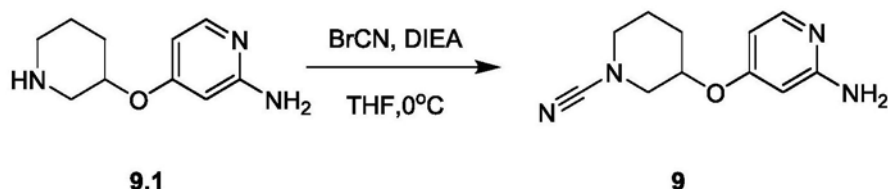
[0460] 于0℃在N₂下向化合物8.1 (50mg, 217.67μmol, 1eq) 的THF (5mL) 溶液中依次加入 DIEA (28.13mg, 217.67μmol, 38.02μL, 1eq) 和BrCN (23.06mg, 217.67μmol, 16.01μL, 1eq)。将所得

混合物在0℃下搅拌2.5小时。向反应混合物中加入5mL水,用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC纯化(碱性条件)残余物。获得为白色固体的产物8 (6.50mg, 29.78μmol, 13.68% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₄O:218;实测值219;RT=1.934min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.95-2.03 (m, 4H) 3.23-3.48 (m, 4H) 4.38 (s, 2H) 4.56 (m, 1H) 5.96 (s, 1H) 6.24 (s, 1H) 7.93 (d, J=5.2Hz, 1H)。

[0461] 实施例9. 3-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲腈(9)的制备



[0462]



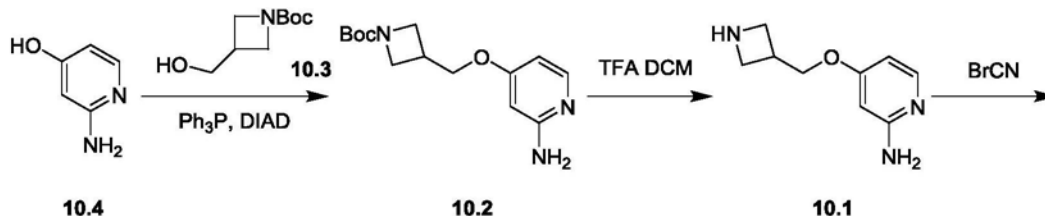
[0463] 向化合物9.3 (2g, 9.94mmol, 1eq) 的DMSO (40mL) 混合物中一次性加入NaH (476.99mg, 19.88mmol, 2eq)。将混合物在N₂下于25℃搅拌2小时,然后向混合物中加入化合物9.4 (2.56g, 19.88mmol, 2eq), 并加热至90℃并搅拌15小时。将混合物冷却至25℃并倒入冰水 (50mL) 中。用乙酸乙酯 (40mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (30mL x 1) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物,为棕色固体。然后将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用(EtOAc:DCM=1:1)洗脱,得到化合物9.2 (130mg, 420.98μmol, 4.24% 收率, 95% 纯度),为棕色油。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.17-1.49 (m, 9H) 1.49-1.62 (m, 1H) 1.74-2.06 (m, 3H) 2.94-3.15 (m, 1H) 3.32-4.14 (m, 3H) 4.58 (br. s., 1H) 6.32 (br. s., 1H) 6.46 (d, J=5.29Hz, 1H) 7.59-7.81 (m, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₃:294;实测值294;RT=1.046min。

[0464] 于25℃在N₂下将化合物9.2 (130mg, 443.14μmol, 1eq) 溶解在HCl/EtOAc (10mL) 和MeOH (5mL) 中。将混合物在25℃下搅拌5h。将混合物真空浓缩,得到为黄色油的化合物9.1 (80mg, 393.27μmol, 88.75% 收率, 95% 纯度)。粗产物不经纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.79-1.91 (m, 1H) 1.94-2.15 (m, 3H) 3.17 (br. s., 1H) 3.33 (br. s., 1H) 3.39-3.63 (m, 3H) 5.03 (br. s., 1H) 6.49 (d, J=2.21Hz, 1H) 6.62 (dd, J=7.28, 2.43Hz, 1H) 7.77 (d, J=7.06Hz, 1H)。

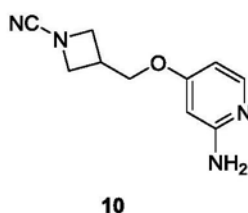
[0465] 于0℃在N₂下向化合物9.1 (80mg, 413.97μmol, 1eq) 的THF (3mL) 溶液和TEA (125.67mg, 1.24mmol, 172.15μL, 3eq) 中滴加BrCN (43.85mg, 413.97μmol, 30.45μL, 1eq) 的THF (3mL) 溶液。将反应混合物在0℃下搅拌4小时。在0℃下向反应混合物中加入4mL水。用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL x 1) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型TLC纯化(中性条件)粗产物,得到产物9 (12mg, 50.58μmol, 12.22% 收率)。

率, 92% 纯度), 为棕色油。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.59-1.72 (m, 1H) 1.88-1.97 (m, 3H) 3.34-3.41 (m, 1H) 3.42-3.51 (m, 1H) 4.62-4.72 (m, 1H) 5.09-5.20 (m, 1H) 6.22-6.32 (m, 1H) 6.38-6.56 (m, 1H) 7.65-7.80 (m, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₄O:219; 实测值 219; RT=1.148min.

[0466] 实施例10. 3-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲腈(10)的制备



[0467]

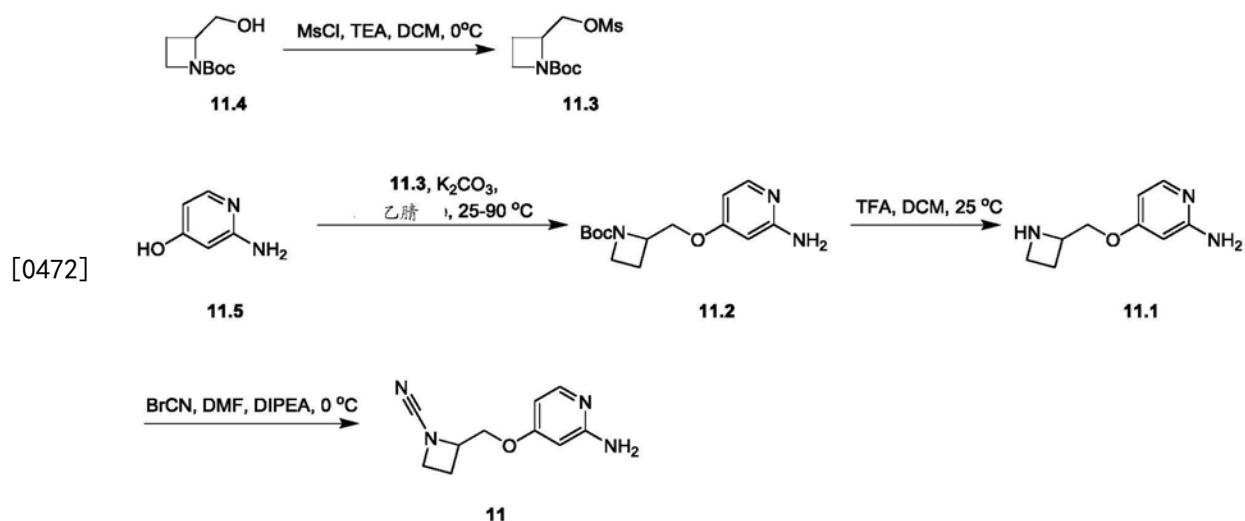


[0468] 于0℃在N₂下向化合物10.4 (1.50g, 13.62mmol, 1eq) 的DCM (15mL) 溶液中依次加入化合物10.3 (2.55g, 13.62mmol, 1eq)、PPh₃ (5.36g, 20.43mmol, 1.50eq) 和DIAD (4.13g, 20.43mmol, 3.97mL, 1.50eq)。将所得混合物在25℃下搅拌10小时。向反应混合物中加入5mL水, 用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物10.2 (800mg, 2.86mmol, 21.03% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.46 (s, 9H) 2.92-3 (m, 1H) 3.75-3.79 (m, 2H) 4.06-4.09 (m, 4H) 4.39 (s, 2H) 5.98 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.26 (dd, J=6.0Hz, 2.0Hz, 1H) 7.90 (d, J=5.6Hz, 1H)

[0469] 于25℃在N₂下, 向化合物10.2 (300mg, 1.07mmol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中加入TFA (1.54g, 13.50mmol, 1mL, 12.62eq)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物并冷冻干燥。获得为白色固体的化合物10.1 (500mg, 粗品)。¹H NMR (400MHz, D₂O-d₄) ppm 3.36-3.43 (m, 1H) 4.40-4.12 (m, 2H) 4.22-4.31 (m, 4H) 6.42 (d, J=2.8Hz, 1H) 6.62 (dd, J=7.6Hz, 2.4Hz, 1H) 7.69 (d, J=6.8Hz, 1H)

[0470] 于0℃在N₂下向化合物10.1 (300mg, 736.61μmol, 1eq) 的THF (5mL) 溶液中依次加入DIEA (285.60mg, 2.21mmol, 385.94μL, 3eq) 和BrCN (78.02mg, 736.61μmol, 54.18μL, 1eq)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入10mL水, 用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过p-TLC (SiO₂, 乙酸乙酯=0:1) 纯化残余物。获得为白色固体的产物10 (14mg, 68.55μmol, 9.31% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₂N₄O:204; 实测值 205; RT=1.750min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 3.13-3.19 (m, 1H) 4.08-4.11 (m, 4H) 4.31-4.35 (m, 2H) 4.96 (s, 2H) 6.05 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.30 (dd, J=6.0Hz, 2.0Hz, 1H) 7.88 (d, J=6.0Hz, 1H) .

[0471] 实施例11. 2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲腈(11)的制备



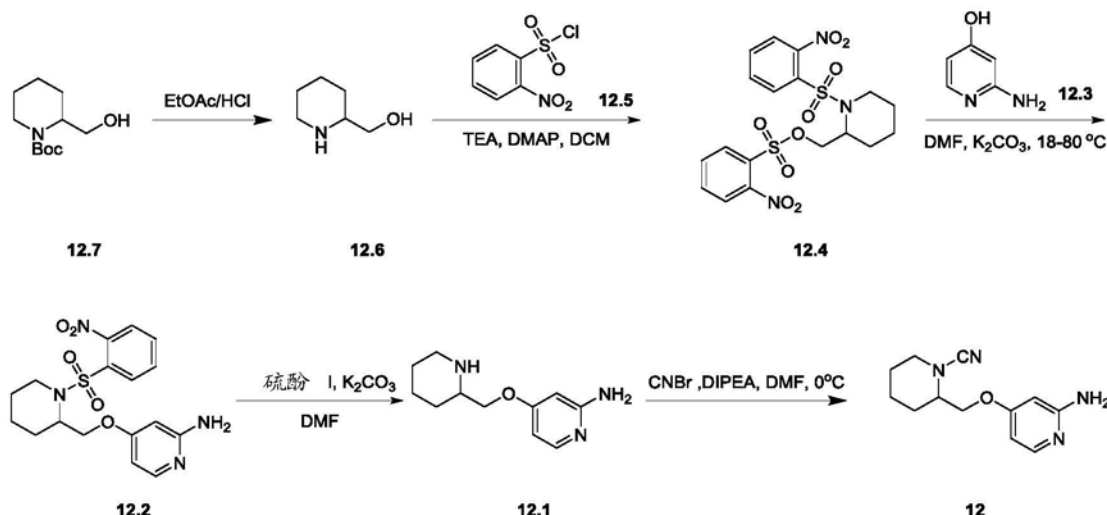
[0473] 于0℃在N₂下向化合物11.4 (500mg, 2.67mmol, 1eq) 和TEA (540.35mg, 5.34mmol, 2eq) 的DCM (10mL) 混合物中滴加MsCl (367.02mg, 3.20mmol, 2.47.99L, 1.20eq)。将反应混合物用H₂O 10mL稀释,并用DCM 10mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色油的化合物11.3 (850mg, 粗品)。(与第二批合并,总共提供1.3g)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₉NSO₅:265;实测值166,210;RT=0.657,0.693min.

[0474] 于25℃在N₂下向化合物11.3 (1g, 3.77mmol, 1eq) 和化合物11.5 (414.99mg, 3.77mmol, 1eq) 的乙腈 (15mL) 混合物中一次性加入K₂CO₃ (1.04g, 7.54mmol, 2eq)。然后加热至90℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 15mL稀释,并用EA 10mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。然后将残余物通过柱纯化 (SiO₂, DCM/MeOH=10:1), 得到为白色固体的化合物11.2 (200mg, 716mol, 18.99% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.42 (s, 9H) 1.45 (s, 18H) 1.78 (br. s., 3H) 2.17-2.41 (m, 6H) 2.98-3.12 (m, 6H) 3.73-3.93 (m, 6H) 4.21-4.33 (m, 3H) 4.35-4.63 (m, 6H) 6.03 (d, J=1.51Hz, 1H) 6.30 (dd, J=6.02, 2.01Hz, 1H) 7.89 (d, J=6.02Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₂₁N₃O₃:279;实测值187;RT=0.576,0.630min.

[0475] 于25℃在N₂下向化合物11.2 (200mg, 716mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (1.54g, 13.51mmol, 1mL, 18.86eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩,得到化合物11.1 (240mg, 粗品), 为浅黄色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₉H₁₃N₃O:179;实测值180;RT=0.175,0.240min.

[0476] 于0℃在N₂下向化合物11.1 (50mg, 278.99mol, 1eq) 和DIPEA (144.23mg, 1.12mmol, 194.91L, 4eq) 的DCM (2mL) 混合物中滴加溴化氰 (29.55mg, 278.99mol, 20.52L, 1eq) 的0.5ml DCM溶液。将混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用H₂O 2mL稀释,并用DCM 2mL (2mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水3mL (3mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。然后,将残余物通过制备型HPLC纯化 (TFA条件), 得到产物11 (10mg, 48.96mol, 17.55% 收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 2.32-2.43 (m, 1H) 2.43-2.54 (m, 1H) 4.06-4.25 (m, 3H) 4.43 (br. s., 1H) 4.64-4.77 (m, 1H) 6.03 (d, J=2.01Hz, 1H) 6.30 (dd, J=5.52, 2.01Hz, 1H) 7.94 (d, J=6.02Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₂N₄O:204;实测值205;RT=1.754min.

[0477] 实施例12. 2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲腈(12)的制备



[0479] 将化合物12.7 (2g, 9.29mmol, 1eq) 加入到HCl/EtOAc (20mL) 中, 将反应在18℃下搅拌15小时。减压浓缩反应混合物, 得到为白色固体的化合物12.6 (2.10g, 粗品)。

[0480] 在0℃下向化合物12.6 (2.10g, 11.16mmol, 1eq, 2HCl) 和TEA (3.39g, 33.48mmol, 4.64mL, 3eq) 的DCM (25mL) 混合物中一次性加入化合物12.5 (5.19g, 23.44mmol, 2.10eq)。然后将混合物加热至18℃并搅拌15小时。通过加入H₂O 20mL淬灭反应混合物, 然后用DCM 10mL稀释, 并用DCM 20mL (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水40mL (40mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色固体的化合物12.4 (4.50g, 粗品)。LCMS (ESI) : m/z : [M-H] 计算值C₁₈H₁₉N₃O₉S₂: 485; 实测值486; RT=0.869min.

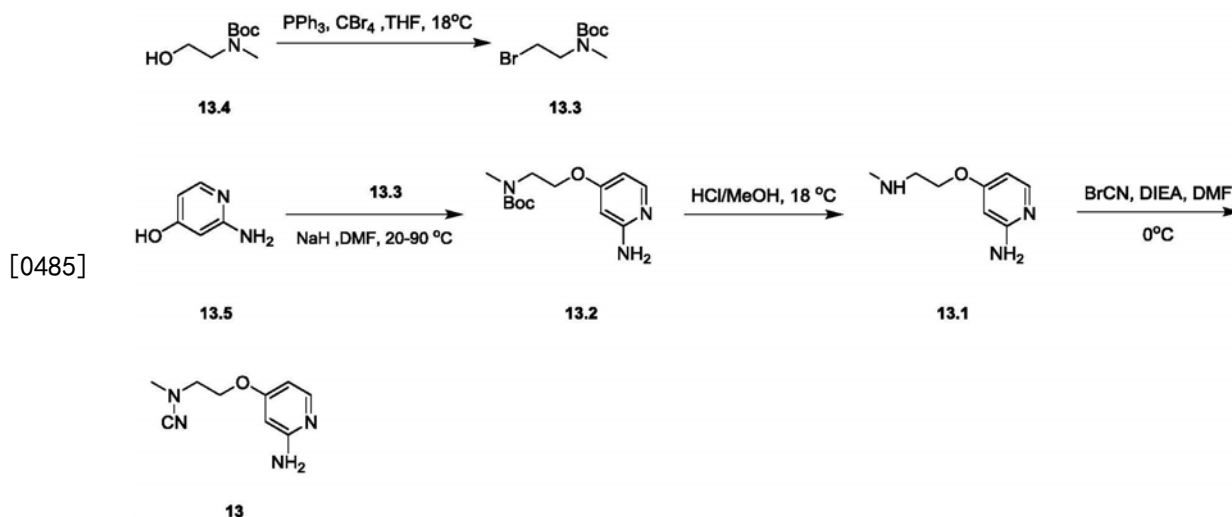
[0481] 于18℃在N₂下向化合物12.4 (4.50g, 9.27mmol, 1eq) 和化合物12.3 (1.22g, 11.12mmol, 1.20eq) 的DMF (50mL) 混合物中一次性加入K₂CO₃ (2.56g, 18.54mmol, 2eq)。然后加热至80℃并搅拌15小时。将反应混合物用H₂O 50mL稀释, 并用EtOAc 120mL (40mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水80mL (80mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过制备型TLC纯化 (SiO₂, DCM:MeOH=10:1), 得到化合物12.2 (260mg, 662.54μmol, 7.15%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) : m/z : [M-H] 计算值C₁₇H₂₀N₄O₅S: 392; 实测值393; RT=0.714min.

[0482] 于18℃在N₂下向化合物12.2 (260mg, 662.54μmol, 1eq) 和K₂CO₃ (366.28mg, 2.65mmol, 4eq) 的DMF (2mL) 混合物中滴加苯磺酰碘 (146mg, 1.33mmol, 135.18μL, 2eq)。将混合物在18℃下搅拌4小时。将残余物通过制备型HPLC纯化 (TFA条件), 得到化合物12.1 (80mg, 385.97μmol, 58.26%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) : m/z : [M-H] 计算值C₁₁H₁₇N₃O: 207; 实测值208; RT=1.039min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.60-1.83 (m, 2H) 1.91-2.10 (m, 2H) 3.04-3.18 (m, 1H) 3.49 (br d, J=12.80Hz, 1H) 3.65 (td, J=7.37, 3.45Hz, 1H) 4.27 (dd, J=10.79, 7.28Hz, 1H) 4.41 (dd, J=10.79, 3.39Hz, 1H) 6.45 (d, J=2.51Hz, 1H) 6.62 (dd, J=7.28, 2.51Hz, 1H) 7.79 (d, J=7.28Hz, 1H)

[0483] 于0℃在N₂下向化合物12.1 (70mg, 337.72μmol, 1eq) 和DIPEA (174.59mg, 1.35mmol, 235.93μL, 4eq) 的DMF (3mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (35.77mg, 337.72μmol, 24.84μL, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。反应混合物用H₂O 3mL稀释, 并用DCM 9mL (3mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水4mL (4mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余

物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到产物12(15mg,64.58 μ mol,19.12%收率),为黄色固体。LCMS(ESI): m/z : $[M-H]$ 计算值 $C_{12}H_{16}N_4O$:232;实测值233;RT=1.970min。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48(br d, $J=8.03$ Hz, 2H) 1.60(br s, 1H) 1.74(br d, $J=6.65$ Hz, 2H) 3.10-3.19(m, 1H) 3.43(br s, 1H) 3.54(br s, 1H) 4.29(d, $J=4.89$ Hz, 2H) 6.38(d, $J=2.38$ Hz, 1H) 6.57(dd, $J=7.28, 2.51$ Hz, 1H) 7.83(br s, 2H) 7.87(d, $J=7.28$ Hz, 1H)

[0484] 实施例13.N-(2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)乙基)-N-甲基氰胺(13)的制备



[0486] 于 $18^\circ C$ 在 N_2 下向化合物13.4(2g,11.41mmol,1eq)和 CBR_4 (5.68g,17.11mmol,1.50eq)的THF(20mL)混合物中一次性加入 PPh_3 (4.49g,17.11mmol,1.50eq)。将混合物在 $18^\circ C$ 下搅拌1小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 ,DCM)纯化残余物,得到化合物13.3(1.80g,7.56mmol,66.25%收率),为无色油。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.31-1.47(m,9H) 2.80-2.91(m,3H) 3.37(br.s.,2H) 3.46-3.59(m,2H)。

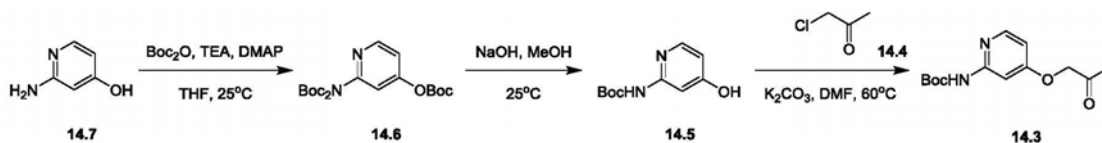
[0487] 于 $20^\circ C$ 在 N_2 下,向化合物13.5(832.35mg,7.56mmol,1eq)的DMF(2mL)溶液中分批加入NaH(362.84mg,15.12mmol,2eq)。将混合物在 $20^\circ C$ 下搅拌0.5小时。然后向混合物中一次性加入化合物13.3(1.80g,7.56mmol,1eq),并加热至 $90^\circ C$,搅拌14.5小时。将反应混合物用 H_2O 3mL稀释,并用EA 2mL(2mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水5mL(5mL x 1)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色油的化合物13.2(1g,粗品)。 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 1.37-1.56(m,9H) 2.86(s,4H) 2.94(br.s.,2H) 2.99(s,5H) 3.54-3.68(m,1H) 4.01-4.16(m,2H) 6.10(d, $J=2.21$ Hz, 1H) 6.18-6.32(m,1H) 7.70(d, $J=5.73$ Hz, 1H) 7.98(s, 1H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]$ 计算值 $C_{13}H_{21}N_3O_3$:267;实测值268;RT=0.631,0.833min。

[0488] 将化合物13.2(500mg,1.87mmol,1eq)加入到HCl/MeOH(8mL)溶液中。将混合物在 $18^\circ C$ 下搅拌15小时。将反应混合物减压浓缩,得到为黄色固体的化合物13.1(300mg,1.79mmol,95.94%收率)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]$ 计算值 $C_8H_{13}N_3O$:167;实测值168;RT=0.166,0.258min。

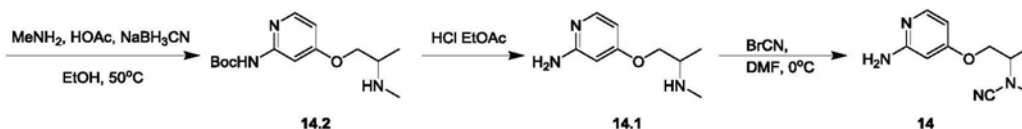
[0489] 于 $0^\circ C$ 在 N_2 下向化合物13.1(150mg,897.08 μ mol,1eq)和DIEA(463.75mg,3.59mmol,626.69 μ L,4eq)的DCM(3mL)混合物中一次性加入溴化氰(95.02mg,897.08 μ mol,65.98 μ L,1eq)。将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌30分钟。反应混合物用 H_2O 3mL稀释并用DCM 3mL(3mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水4mL(4mL x 1)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到产物13(10mg,52.02 μ mol,5.80%收率),为黄色固体

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.83-2.93 (m, 3H) 3.37 (t, $J=4.85\text{Hz}$, 2H) 4.06-4.15 (m, 2H) 5.90 (br. s., 2H) 5.99 (d, $J=2.21\text{Hz}$, 1H) 6.11-6.21 (m, 1H) 7.74 (d, $J=6.17\text{Hz}$, 1H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]$ 计算值 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$:192; 实测值193; $\text{RT}=0.508\text{min}$.

[0490] 实施例14. N-(1-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)-N-甲基胍胺(14)的制备



[0491]



[0492] 于25℃在 N_2 下向化合物14.7 (1g, 9.08mmol, 1eq) 的THF (20mL) 溶液中加入 Boc_2O (5.95g, 27.24mmol, 6.26mL, 3eq)、TEA (3.68g, 36.32mmol, 5.03mL, 4eq) 和DMAP (332.79mg, 2.72mmol, 0.30eq)。将得到的混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物中加入水 (30mL)，用EtOAc (50mL x 3) 萃取。分离有机相，用饱和NaCl (30mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=20:1至3:1) 纯化残余物。获得为黄色固体的化合物14.6 (1.50g, 3.65mmol, 40.25% 收率)。

[0493] 于25℃在 N_2 下，向化合物14.6 (1.50g, 3.65mmol, 1eq) 的MeOH (20mL) 溶液中加入NaOH (438mg, 10.95mmol, 3eq)。将得到的混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物中加入水 (30mL)，用EtOAc (50mL x 3) 萃取。分离有机相，用饱和NaCl (30mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=20:1至3:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物14.5 (550mg, 2.62mmol, 71.68% 收率)。

[0494] 于20℃在 N_2 下向化合物14.5 (500mg, 2.38mmol, 1eq) 和化合物14.4 (330.30mg, 3.57mmol, 1.50eq) 的DMSO (20mL) 混合物中一次性加入 K_2CO_3 (657.88mg, 4.76mmol, 2eq)。将混合物在20℃下搅拌15小时。用EtOAc (20mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。获得为无色油的化合物14.3 (900mg, 粗品)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) ppm 1.54 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.52 (dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 9.12 (s, 1H)。

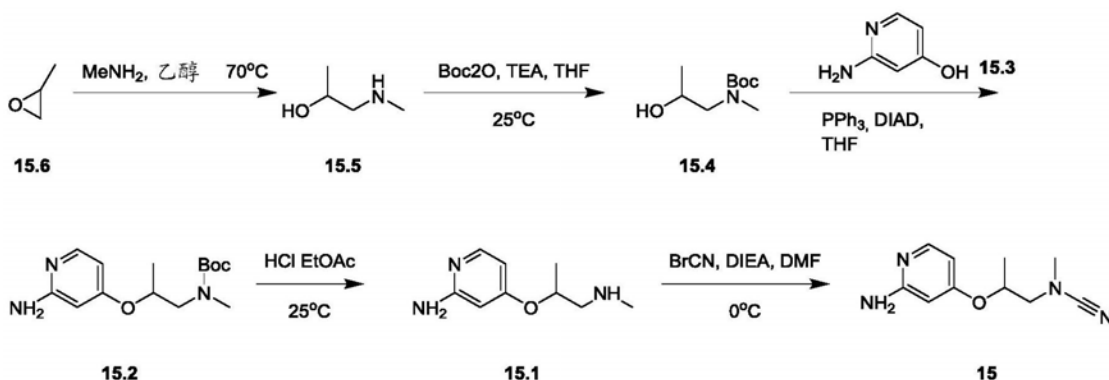
[0495] 于20℃在 N_2 下向化合物14.3 (360mg, 1.35mmol, 1eq) 和甲胺 (2M, 1.35mL, 2eq) 的EtOH (2mL) 混合物中一次性加入 CH_3COOH (40.59mg, 675.95mmol, 38.66L, 0.50eq) 和 NaBH_3CN (212.38mg, 3.38mmol, 2.50eq)。将混合物在20℃下搅拌20小时。用水 (5mL) 稀释混合物，用固体 NaHCO_3 中和直到没有 CO_2 释放出来。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10:1至0:1) 纯化残余物。获得为无色油的化合物14.2 (110mg, 390.97mmol, 28.96% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) ppm 1.18 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 6.53 (dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)。

[0496] 于20℃在 N_2 下，向化合物14.2 (110mg, 390.97mmol, 1eq) 的HCl/EtOAc (20mL) 溶液中。将混合物在20℃下搅拌15小时。过滤并真空浓缩。过滤并真空浓缩。获得化合物14.1

(110mg, 378.50 μ mol, 96.81%收率, 3HCl), 为黑褐色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.46 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 4.29-4.49 (m, 2H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.63 (dd, J=2.4Hz, J=7.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.2Hz, 1H)。

[0497] 于0℃在N₂下向化合物14.1 (80mg, 441.43 μ mol, 1eq) 和溴化氰 (46.76mg, 441.43 μ mol, 32.47L, 1eq) 的DMF (1mL) 混合物中一次性加入DIEA (228.20mg, 1.77mmol, 308.38L, 4eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化(碱性条件) 残余物。获得产物14 (10mg, 48.49 μ mol, 10.98%收率), 为黑褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.22 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.16 (dd, J=2.0Hz, J=5.6Hz, 1H), 7.73 (d, J=6.0Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₄N₄O: 207; 实测值207; RT=1.842min。

[0498] 实施例15. N-(2-((2-氨基吡啶-4-基) 氧基) 丙基)-N-甲基氰胺 (15) 的制备



[0500] 将化合物15.6 (1g, 17.22mmol, 1.20mL, 1eq) 的MeNH₂ (乙醇溶液) (534.80mg, 17.22mmol, 3mL, 1eq) 溶液在70℃下搅拌15小时。减压浓缩混合物, 得到残余物。粗产物化合物15.5 (1g, 11.22mmol, 65.15%收率) 未经进一步纯化就用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.05-1.16 (m, 3H) 2.27-2.46 (m, 4H) 2.57 (dd, J=12.13, 2.87Hz, 1H) 3.79 (d, J=6.17Hz, 1H)。

[0501] 向化合物15.5 (1g, 11.22mmol, 1eq) 的THF (10mL) 溶液中加入TEA (2.27g, 22.44mmol, 3.11mL, 2eq) 和Boc₂O (3.67g, 16.83mmol, 3.87mL, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 15mL淬灭反应混合物, 并用DCM (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (15mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得到化合物15.4 (1.30g, 6.87mmol, 61.22%收率), 为黄色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.15 (d, J=6.17Hz, 3H) 1.36-1.54 (m, 9H) 2.91 (s, 3H) 3.03-3.43 (m, 2H) 3.88-4.13 (m, 1H)。

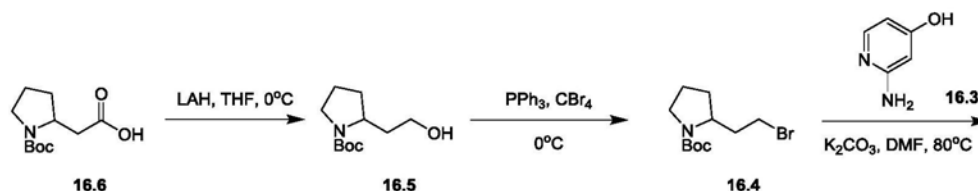
[0502] 向化合物15.4 (1.20g, 6.34mmol, 1eq) 和化合物15.3 (698.19mg, 6.34mmol, 1eq) 的DCM (20mL) 溶液中加入PPh₃ (2.49g, 9.51mmol, 1.50eq) 和DIAD (1.92g, 9.51mmol, 1.85mL, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 25mL淬灭反应混合物, 并用DCM (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (15mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法纯化粗产物 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得到化合物15.2 (200mg, 粗品), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.21-1.31 (m, 4H) 1.34 (d, J=6.02Hz, 6H) 1.46 (br. s., 10H) 2.05 (s, 1H) 2.75-3.05 (m, 3H) 4.13 (d, J=7.53Hz, 1H) 4.35 (br. s., 3H) 4.50-4.77 (m, 2H) 5.90-6.11 (m, 2H) 6.24 (dd, J=6.02, 2.01Hz, 2H) 7.89

(d, J=6.02Hz, 2H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{14}H_{23}N_3O_3$:282; 实测值282; RT=0.705min.

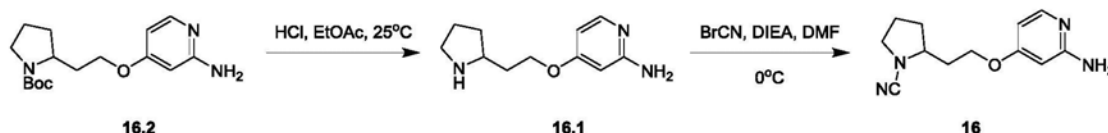
[0503] 将化合物15.2 (200mg, 710.86 μ mol, 1eq) 在HCl/EtOAc (5mL) 中的混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩, 得到为白色固体的粗产物化合物15.1 (120mg, 粗品, 2HCl)。 1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.24 (s, 2H) 1.39 (d, J=6.02Hz, 4H) 1.45 (d, J=6.02Hz, 3H) 2.78 (s, 3H) 3.35-3.45 (m, 2H) 4.72-4.83 (m, 1H) 4.99-5.11 (m, 1H) 6.36 (s, 1H) 6.49 (s, 1H) 6.52 (d, J=2.51Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 7.65-7.73 (m, 1H) 7.78 (d, J=7.53Hz, 1H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_9H_{15}N_3O$:182; 实测值182; RT=0.092min.

[0504] 向化合物15.1 (120mg, 472.14 μ mol, 1eq, 2HCl) 的DMF (1.50mL) 溶液中加入DIEA (244.08mg, 1.89mmol, 329.84 μ L, 4eq) 和BrCN (50.01mg, 472.14 μ mol, 34.73 μ L, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化 (中性条件), 得到为白色固体的产物化合物15 (3mg, 14.55 μ mol, 3.08% 收率)。 1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.35 (d, J=6.02Hz, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.23-3.32 (m, 2H) 4.72-4.82 (m, 1H) 6.16 (d, J=2.01Hz, 1H) 6.30 (dd, J=6.02, 2.51Hz, 1H) 7.69-7.81 (m, 1H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{14}H_{23}N_3O_3$:207; 实测值207; RT=1.083min.

[0505] 实施例16. 2-(2-((2-氨基吡啶-4-基) 氧基) 乙基) 吡咯烷-1-甲腈 (16) 的制备



[0506]



[0507] 于0℃在N₂下, 向化合物16.6 (2g, 8.72mmol, 1eq) 的THF (20mL) 混合物中一次性加入LAH (661.85mg, 17.44mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃后, 通过加入5mL of H₂O, 随后加入2mL的15%NaOH水溶液来淬灭反应混合物。在室温下搅拌10分钟后, 通过过滤除去固体。将滤液浓缩至干, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至2:1) 纯化残余物。获得为无色油的化合物16.5 (1.38g, 6.41mmol, 73.51% 收率)。

[0508] 于0℃在N₂下, 向化合物16.5 (800mg, 3.72mmol, 1eq) 和四溴化碳 (1.85g, 5.58mmol, 1.50eq) 的THF (15mL) 混合物中一次性加入PPh₃ (1.46g, 5.58mmol, 1.50eq)。将混合物在0℃下搅拌2小时。用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至:1) 纯化残余物。获得为无色油的化合物16.4 (640mg, 2.30mmol, 61.84% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H-56] 计算值 $C_{12}H_{20}BrNO_2$:222; 实测值222; RT=0.103min.

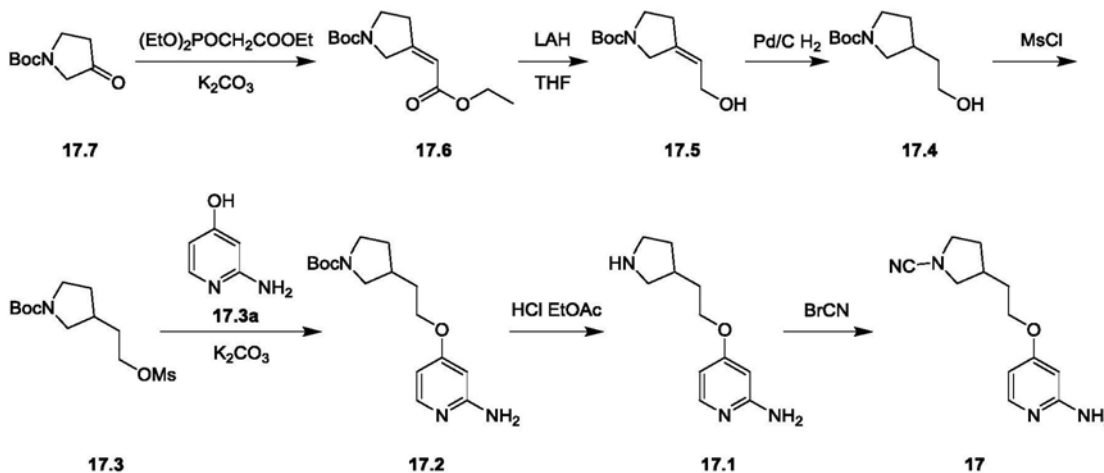
[0509] 于15℃在N₂下, 向化合物16.4 (300mg, 1.08mmol, 1eq) 和化合物16.3 (118.92mg,

1.08mmol, 1eq) 的DMF (10mL) 混合物中一次性加入K₂CO₃ (298.53mg, 2.16mmol, 2eq)。将混合物在80℃下搅拌2小时。用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。得到化合物16.2 (70mg, 粗品), 为黑褐色油。将其与第二批合并, 总计为140mg粗品。LCMS (ESI) : m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₆H₂₅N₃O₃: 308; 实测值308; RT=0.689min。

[0510] 将化合物16.2 (140mg, 455.45μmol, 1eq) 在HCl/EtOAc (10mL) 中的混合物在15℃下搅拌15小时。将混合物真空浓缩, 得到粗产物。获得为无色油的化合物16.1 (75mg, 361.85μmol, 79.45% 收率)。LCMS (ESI) : m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₇N₃O: 208; 实测值208; RT=0.102min。

[0511] 于0℃在N₂下, 向化合物16.1 (75mg, 361.85μmol, 1eq) 和DIEA (93.53mg, 723.69μmol, 2eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (38.33mg, 361.85μmol, 26.62μL, 1eq)。将混合物在15℃下搅拌15小时。通过制备型HPLC纯化 (碱性条件) 残余物。获得为白色固体的产物16 (2mg, 8.61μmol, 2.38% 收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.57-1.79 (m, 1H) 1.84-2.29 (m, 5H) 2.92 (br d, J=13.23Hz, 1H) 3.38-3.58 (m, 2H) 3.83 (quin, J=6.73Hz, 1H) 4.02-4.26 (m, 2H) 6.10 (d, J=2.21Hz, 1H) 6.25 (dd, J=6.06, 2.32Hz, 1H) 7.70 (d, J=6.17Hz, 1H)。LCMS (ESI) : m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₆N₄O: 233; 实测值233; RT=0.983min。

[0512] 实施例17. 3-((2-((2-氨基吡啶-4-基) 氧基) 乙基) 吡咯烷-1-甲腈 (17) 的制备



[0514] 于20℃在N₂下, 向2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯 (20g, 89.21mmol, 17.70mL, 1eq) 和K₂CO₃ (30.82g, 223.03mmol, 2.50eq) 的DMF (100mL) 混合物中一次性加入化合物17.7 (19.83g, 107.05mmol, 1.20eq)。将混合物在50℃搅拌15小时。用EtOAc (50mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1)。获得为无色油的化合物17.6 (7g, 27.42mmol, 30.73% 收率)。

[0515] 于0℃在N₂下, 向化合物17.6 (3g, 11.75mmol, 1eq) 的THF (60mL) 混合物中一次性加入LAH (2.23g, 58.75mmol, 5eq)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃后, 通过加入50mL的H₂O, 随后加入10mL的15% NaOH水溶液淬灭反应混合物。在室温下搅拌10分钟后, 通过过滤除去固体。将滤液浓缩至干, 得到粗产物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至4:1) 纯化。获得为无色油的化合物17.5 (1.07g, 5.02mmol, 42.70% 收率)。

[0516] 在N₂下,向化合物17.5 (670mg, 3.14mmol, 1eq) 的MeOH (10mL) 溶液中加入Pd/C (200mg, 10%纯度)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (15psi) 下于15℃搅拌3小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。获得为无色油的化合物17.4 (500mg, 2.32mmol, 73.96%收率)。

[0517] 于0℃在N₂下,向化合物17.4 (400mg, 1.86mmol, 1eq) 和甲磺酰氯 (319.24mg, 2.79mmol, 215.71L, 1.50eq) 的DCM (2mL) 混合物中一次性加入TEA (376.01mg, 3.72mmol, 515.09L, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌2小时。用EtOAc (20mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。获得为无色油的化合物17.3 (400mg, 粗品)。

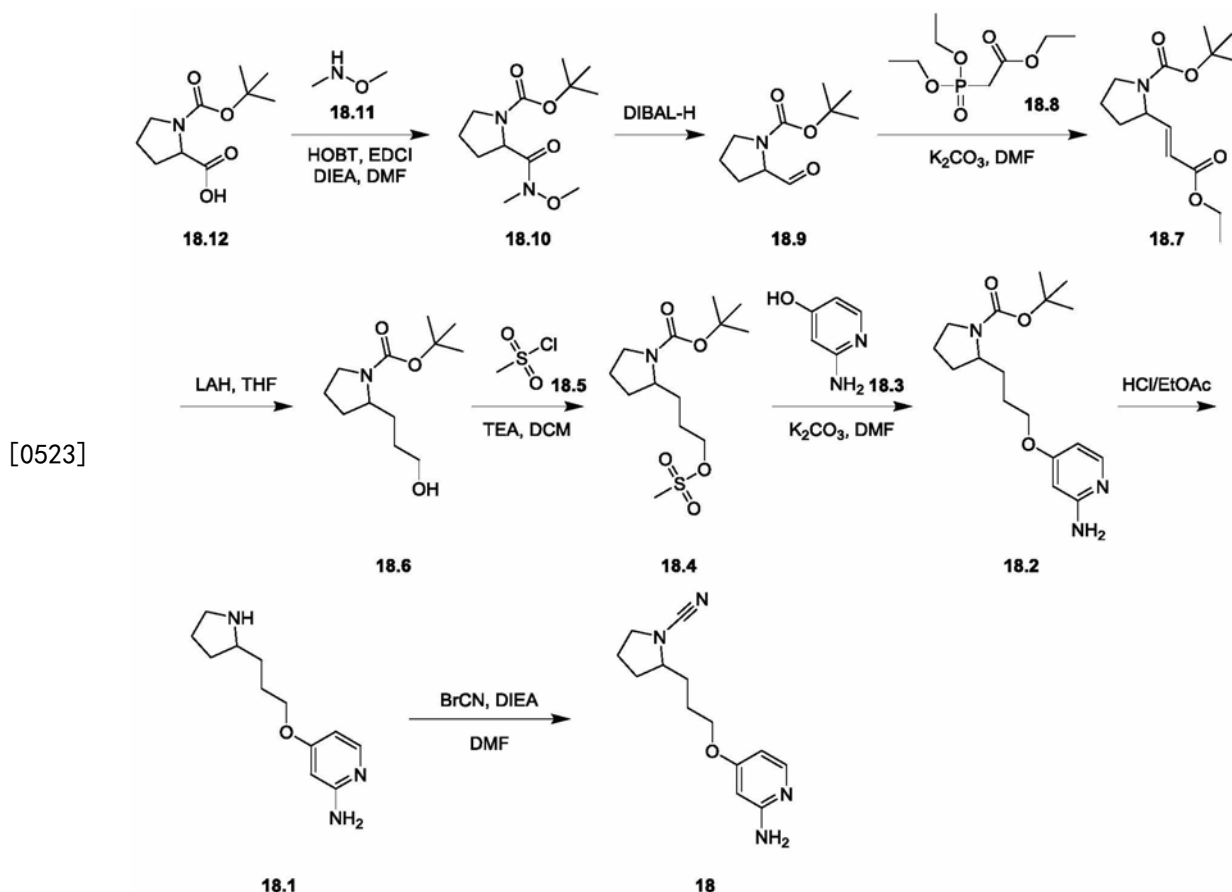
[0518] 于25℃在N₂下,向化合物17.3a (149.75mg, 1.36mmol, 1eq) 的ACN (7mL) 溶液中加入K₂CO₃ (375.93mg, 2.72mmol, 2eq) 和化合物17.3 (400mg, 1.36mmol, 1eq)。将得到的混合物在80℃下搅拌16小时。向反应混合物中加入水 (5mL),用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法纯化残余物 (SiO₂, DCM:MeOH=100:1至5:1)。获得为黄色油的化合物17.2 (200mg, 650.64μmol, 47.84%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.47-1.58 (m, 11H) 1.84-1.89 (m, 2H) 2.04-2.06 (m, 1H) 2.34 (m, 1H) 2.93-2.98 (m, 1H) 3.27-3.66 (m, 3H) 3.97-4 (m, 2H) 4.40 (s, 2H) 5.97 (s, 1H) 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.90 (d, J=5.6Hz, 1H)

[0519] 将化合物17.2 (200mg, 650.64μmol, 1eq) 的HCl/EtOAc (5mL) 溶液在25℃搅拌1h。减压浓缩反应混合物,得到残余物。获得为黄色固体的化合物17.1 (90mg, 321.21μmol, 49.37%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.73-1.77 (m, 1H) 2.02-2.03 (m, 2H) 2.26-2.65 (m, 1H) 2.52-2.54 (m, 1H) 2.94-2.97 (m, 1H) 3.42-3.61 (m, 4H) 4.22-4.26 (m, 2H) 6.41 (d, J=2.4Hz, 1H) 6.54 (dd, J=7.2Hz, 2.0Hz, 1H) 7.90 (d, J=7.6Hz, 1H)。

[0520] 于0℃在N₂下,向化合物17.1 (90mg, 321.21μmol, 1eq) 的DMF (3mL) 溶液中依次加入DIEA (166.05mg, 1.28mmol, 224.39L, 4eq) 和BrCN (34.02mg, 321.21μmol, 23.63L, 1eq)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入10mL水,用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC纯化(碱性条件)残余物。获得为白色固体的产物17 (10mg, 43.05μmol, 13.40%收率)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₆N₄O: 232; 实测值233; RT=1.506min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.47-1.67 (m, 1H) 1.86-1.90 (m, 2H) 2.11-2.13 (m, 1H) 2.35-2.46 (m, 1H) 3.10-3.12 (m, 1H) 3.40-3.61 (m, 3H) 3.97-4.01 (m, 2H) 4.40 (s, 2H) 5.95 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.23 (dd, J=6.0Hz, 2.0Hz, 1H) 7.91 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0521] 实施例18. 2-(3-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)丙基)吡咯烷-1-甲腈(18)的制备

[0522] 于0℃在N₂下,向化合物18.12 (20g, 92.92mmol, 1eq)、EDCI (17.81g, 92.92mmol, 1eq) 和HOBt (12.55g, 92.92mmol, 1eq) 的DMF (200mL) 混合物中一次性加入DIEA (48g, 92.92mmol, 1eq) 和化合物18.11 (9.06g, 92.92mmol, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌2小时。用EtOAc (50mLx3) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物。获得化合物18.10 (19.60g, 75.88mmol, 81.66%收率), 为黑褐色油。



[0524] 于 -78°C 在 N_2 下,向化合物18.10 (10g, 38.71mmol, 1eq) 的THF (200mL) 溶液中一次性加入DIBAL-H (6.01g, 42.58mmol, 1.10eq)。将混合物在 -78°C 下搅拌2小时。将反应混合物冷却至 0°C 后,通过加入100mL的 H_2O ,随后加入15mL的15%NaOH水溶液来淬灭反应混合物。在室温下搅拌10分钟后,通过过滤除去固体。将滤液浓缩至干,得到粗产物。获得为无色油的化合物18.9 (6.70g, 粗品)。

[0525] 于 20°C 在 N_2 下,向化合物18.8 (4.69g, 20.91mmol, 4.15mL, 1eq) 和 K_2CO_3 (7.23g, 52.27mmol, 2.50eq) 的DMF (100mL) 混合物中一次性加入化合物18.9 (5g, 25.09mmol, 1.20eq)。将混合物在 50°C 下搅拌15小时。用乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10:1)。获得为无色油的化合物18.7 (3.20g, 11.88mmol, 56.82%收率)。

[0526] 于 0°C 在 N_2 下,向化合物18.7 (2g, 7.43mmol, 1eq) 的THF (30mL) 溶液中一次性加入LAH (1.41g, 37.15mmol, 5eq)。将混合物在 0°C 下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至 0°C 后,通过加入5mL的 H_2O ,随后加入2mL的15%NaOH水溶液来淬灭反应混合物。在室温下搅拌10分钟后,通过过滤除去固体。将滤液浓缩至干,得到粗产物。通过制备型TLC纯化残余物 (SiO_2 , PE:乙酸乙酯=2:1)。获得为无色油的化合物18.6 (1.08g, 4.71mmol, 63.39%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:230;实测值230;RT=0.741min。

[0527] 于 0°C 在 N_2 下,向化合物18.6 (300mg, 1.31mmol, 1eq) 和TEA (198.84mg, 1.96mmol, 272.38L, 1.50eq) 的DCM (10mL) 混合物中一次性加入化合物18.5 (180.07mg, 1.57mmol, 121.67L, 1.20eq)。将混合物在 0°C 下搅拌15分钟。用乙酸乙酯 (30mL \times 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。获得为浅黄色油的化合物18.4

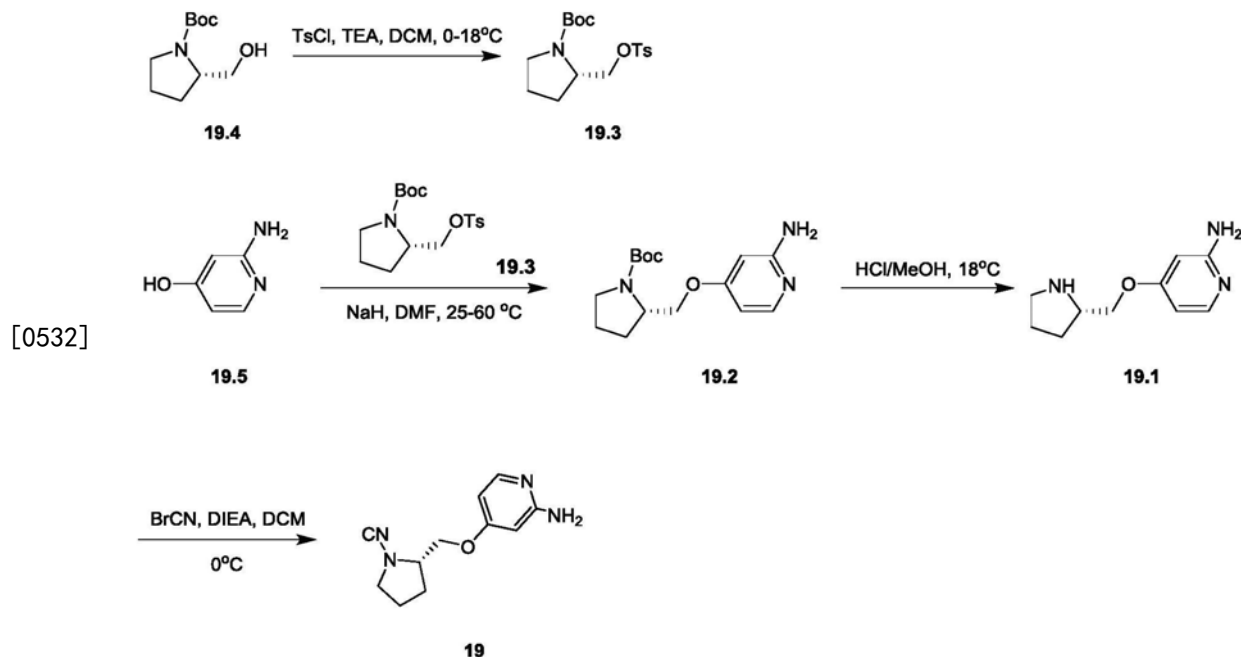
(600mg,粗品)。

[0528] 于15℃在N₂下,向化合物18.4 (600mg,1.95mmol,1eq) 和化合物18.3 (214.91mg,1.95mmol,1eq) 的DMF (5mL) 混合物中一次性加入K₂CO₃ (539.51mg,3.90mmol,2eq)。将混合物在65℃下搅拌15小时。用乙酸乙酯 (30mLx3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。获得为无色油的化合物18.2 (50mg,155.56μmol,7.98%收率)。

[0529] 将化合物18.2 (50mg,155.56μmol,1eq) 的HCl/EtOAc (4M,10mL,257.14eq) 混合物在15℃下搅拌15小时。然后将混合物真空浓缩。获得为白色固体的化合物18.1 (50mg,粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₉N₃O:220;实测值220;RT=0.114min。

[0530] 于0℃在N₂下,向化合物18.1 (50mg,225.94μmol,1eq) 和DIEA (58.40mg,451.88μmol,2eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (23.93mg,225.94μmol,16.62L,1eq)。将混合物在15℃下搅拌15小时。用乙酸乙酯 (30mLx3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物(碱性条件)。获得为白色固体的产物18 (1.20mg,4.87μmol,2.16%收率)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δppm 1.35-1.75 (m,5H) 1.77-2.01 (m,6H) 2.02-2.21 (m,2H) 3.33-3.54 (m,2H) 3.62 (br d,J=6.15Hz,2H) 3.88-4.10 (m,2H) 4.41 (br s,2H) 5.98 (s,1H) 6.14-6.37 (m,1H) 7.76-8.02 (m,1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₃H₁₈N₄O:247;实测值247;RT=1.044min。

[0531] 实施例19. (S)-2-(((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(19)的制备



[0533] 于0℃在N₂下,向化合物19.4 (1g,4.97mmol,1eq) 和4-甲基苯磺酰氯 (1.14g,5.96mmol,1.20eq) 的DCM (15mL) 混合物中一次性加入DMAP (97.12mg,794.99μmol,0.16eq) 和TEA (754.17mg,7.45mmol,1.03mL,1.50eq)。然后将混合物加热至18℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物19.3 (1.70g,粗品),为无色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₅NSO₅:355;实测值300;RT=0.890min。

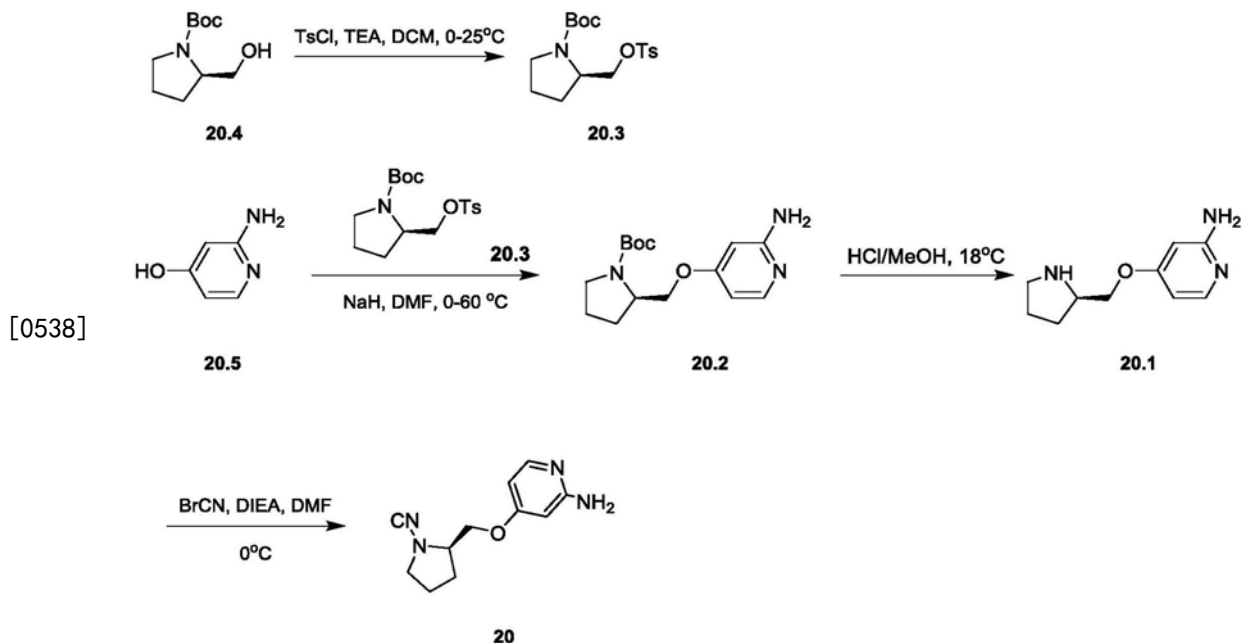
[0534] 于25℃在N₂下,向化合物19.5 (579.28mg,5.26mmol,1.10eq) 的DMF (20mL) 溶液中

分批加入NaH (172.18mg, 7.17mmol, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌30分钟, 然后加入化合物19.3 (1.70g, 4.78mmol, 1eq)。将混合物加热至60℃并搅拌9.5小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH=20:1) 纯化残余物, 得到为无色油的化合物19.2 (700mg, 2.39mmol, 49.92% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₃:293; 实测值294; RT=0.667min.

[0535] 将化合物19.2 (700mg, 2.39mmol, 1eq) 加入到HCl/MeOH (10mL) 的溶液中。将混合物在18℃下搅拌15小时。将反应混合物减压浓缩, 得到为黄色固体的化合物19.1 (550mg, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74 (dq, J=12.66, 8.20Hz, 1H) 1.83-2.05 (m, 2H) 2.06-2.18 (m, 1H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.67 (br s, 1H) 3.87-3.99 (m, 1H) 4.40 (d, J=5.90Hz, 2H) 6.43 (d, J=2.51Hz, 1H) 6.54 (dd, J=7.28, 2.51Hz, 1H) 7.92 (d, J=7.28Hz, 1H) 8.04 (br s, 2H) .

[0536] 于0℃在N₂下, 向化合物19.1 (200mg, 1.03mmol, 1eq) 和DIEA (532.47mg, 4.12mmol, 719.55L, 4eq) 的DCM (3mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (109.10mg, 1.03mmol, 75.76L, 1eq)。将混合物在0℃搅拌30分钟。反应混合物用H₂O 3mL稀释, 并用DCM 9mL (3mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水4mL (4mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化 (中性条件), 得到产物19 (30mg, 137.46μmol, 13.35% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₄O:218; 实测值219; RT=1.953min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.72 (dq, J=12.27, 6.16Hz, 1H) 1.82-1.96 (m, 2H) 1.99-2.09 (m, 1H) 3.36-3.49 (m, 2H) 3.89-4 (m, 2H) 4-4.07 (m, 1H) 5.81 (s, 2H) 5.97 (d, J=2.13Hz, 1H) 6.14 (dd, J=5.77, 2.26Hz, 1H) 7.74 (d, J=5.77Hz, 1H) .

[0537] 实施例20. (R)-2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基吡咯烷-1-甲腈 (20) 的制备



[0539] 于0℃在N₂下, 向化合物20.4 (1g, 4.97mmol, 1eq) 和4-甲基苯磺酰氯 (1.14g, 5.96mmol, 1.20eq) 的DCM (15mL) 混合物中一次性加入DMAP (97.12mg, 794.99μmol, 0.16eq) 和TEA (754.17mg, 7.45mmol, 1.03mL, 1.50eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释, 并用EtOAc 15mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL

(20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色油的化合物20.3 (1.90, 粗品)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.30-1.48 (m, 9H) 1.71-2.02 (m, 4H) 2.39-2.51 (m, 3H) 3.21-3.42 (m, 2H) 3.80-4.03 (m, 1H) 4.09 (d, J=6.15Hz, 1H) 7.35 (d, J=4.77Hz, 2H) 7.78 (d, J=8.16Hz, 2H)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₅NSO₅: 355; 实测值256, 300; RT=1.119min.

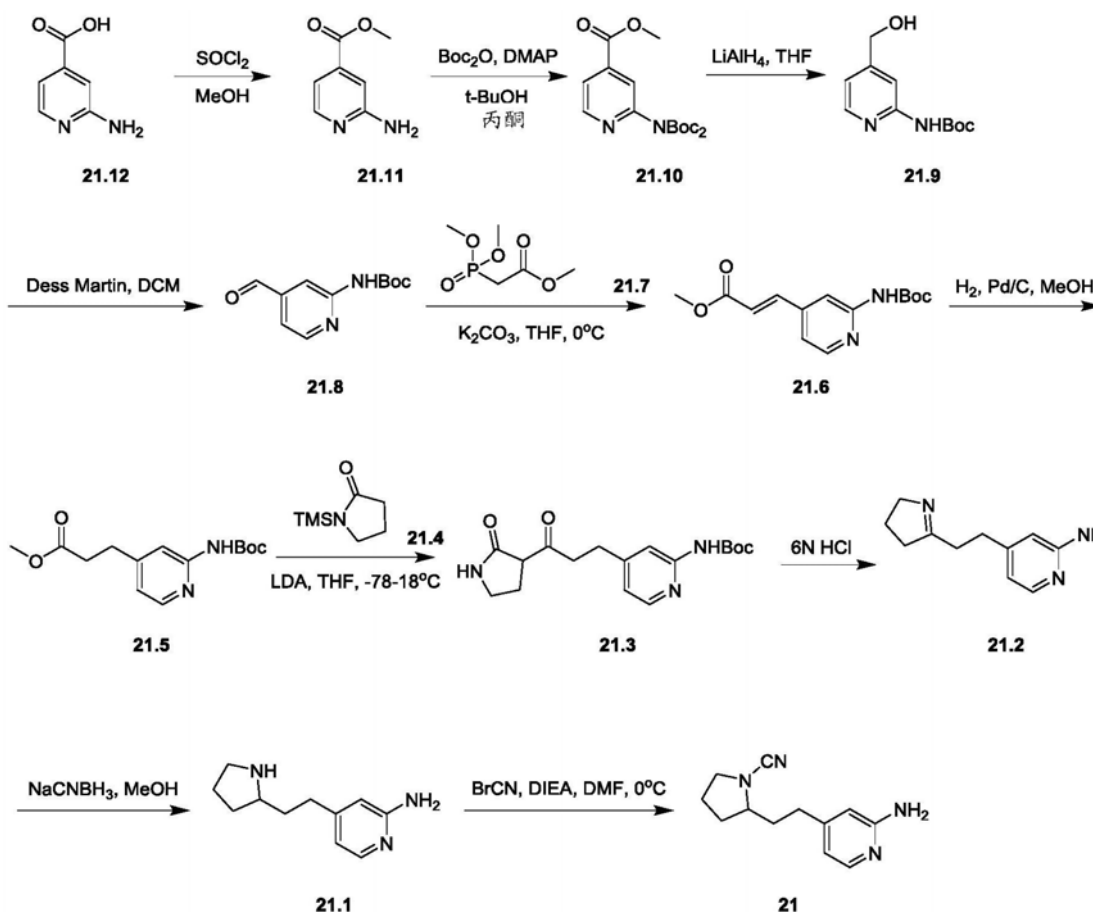
[0540] 于0℃在N₂下, 向化合物20.5 (647.43mg, 5.88mmol, 1.10eq) 的DMF (20mL) 溶液中分批加入NaH (192.43mg, 8.02mmol, 1.50eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后加入化合物20.3 (1.90g, 5.35mmol, 1eq)。将混合物加热至60℃并搅拌9.5小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释, 并用EtOAc 15mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。然后将残余物通过柱纯化 (SiO₂, DCM/MeOH=10:1), 得到化合物20.2 (900mg, 3.07mmol, 57.34% 收率), 为黄色油。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.82-1.93 (m, 1H) 1.95-2.08 (m, 3H) 3.36-3.41 (m, 2H) 3.90-4.02 (m, 1H) 4.04-4.20 (m, 2H) 6.12 (d, J=15.94Hz, 1H) 6.26 (dd, J=6.09, 2.32Hz, 1H) 7.64-7.76 (m, 1H)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₃: 293; 实测值294; RT=0.671min.

[0541] 将化合物20.2 (900mg, 3.07mmol, 1eq) 加入到HCl/MeOH (10mL) 的溶液中。将混合物在18℃下搅拌15小时。减压浓缩反应混合物, 得到化合物20.1 (900mg, 粗品), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.84-1.96 (m, 1H) 1.98-2.20 (m, 2H) 2.21-2.35 (m, 1H) 3.27 (dt, J=3.20, 1.71Hz, 1H) 3.33-3.41 (m, 2H) 4.28-4.41 (m, 1H) 4.49 (dd, J=11.03, 3.53Hz, 1H) 6.46 (d, J=2.21Hz, 1H) 6.58 (dd, J=7.28, 2.43Hz, 1H) 7.70-7.82 (m, 1H)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₅N₃O: 193; 实测值194; RT=0.086min.

[0542] 于0℃在N₂下, 向化合物20.1 (200mg, 1.03mmol, 1eq) 和DIEA (532.47mg, 4.12mmol, 719.55L, 4eq) 的DCM (3mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (109.10mg, 1.03mmol, 75.76L, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。反应混合物用H₂O 3mL稀释并用DCM 3mL (3mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水4mL (4mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物 (中性条件), 得到产物20 (100mg, 458.19mol, 44.48% 收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.71 (dq, J=12.23, 6.17Hz, 1H) 1.79-1.96 (m, 2H) 1.97-2.11 (m, 1H) 3.35-3.49 (m, 2H) 3.89-4 (m, 2H) 4-4.08 (m, 1H) 5.93 (s, 1H) 5.99 (d, J=2.26Hz, 1H) 6.11-6.20 (m, 1H) 7.74 (d, J=6.02Hz, 1H)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₄O: 218; 实测值219; RT=1.981min.

[0543] 实施例21. 2-(2-(2-氨基吡啶-4-基) 乙基) 吡咯烷-1-甲腈 (21) 的制备

[0544] 于0℃在N₂下, 向化合物21.12 (58g, 419.92mmol, 1eq) 的MeOH (600mL) 溶液中滴加SOCl₂ (99.92g, 839.84mmol, 60.93mL, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后加热至18℃并在18℃下搅拌14.5小时。将反应混合物减压浓缩, 得到为白色固体的化合物21.11 (65g, 粗品)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₈N₂O₂: 152; 实测值153; RT=0.100min.



[0545]

[0546] 于18℃在N₂下,向化合物21.11 (65g, 427.21mmol, 1eq) 和DMAP (2.61g, 21.36mmol, 0.05eq) 在t-BuOH (500mL) 和丙酮 (150mL) 中的混合物中滴加Boc₂O (279.72g, 1.28mol, 294.44mL, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌15小时。将溶液用戊烷 (200mL) 稀释,在冰箱中冷却3小时,然后过滤,得到为白色固体的化合物21.10 (110g, 312.16mmol, 73.07% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₄N₂O₆:352;实测值353;RT=0.877min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.39-1.50 (m, 19H) 3.97 (s, 3H) 7.77 (dd, J=5.02, 1.38Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.62 (d, J=5.02Hz, 1H)

[0547] 于0℃在N₂下,向化合物21.10 (60g, 170.27mmol, 1eq) 的THF (1L) 溶液中分批加入LiAlH₄ (12.92g, 340.54mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加热至18℃并在18℃下搅拌14小时。通过加入8%NaOH (15mL) 淬灭反应混合物,过滤,然后用H₂O 1000mL稀释,并用EtOAc 1500mL (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水1000mL (1000mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物21.9 (15g, 66.89mmol, 39.28% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₆N₂O₃:293;实测值294;RT=0.313min。

[0548] 于18℃在N₂下,向化合物21.9 (8g, 35.67mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 溶液中分批加入Dess-Martin periodinane (戴斯马丁氧化剂) (18.16g, 42.81mmol, 13.25mL, 1.20eq)。将混合物在18℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O 60mL稀释,并用DCM 150mL (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水100mL (100mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化,得到为白色固体的化合物21.8 (5.10g, 22.95mmol, 64.33% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₂O₃:222;实测

值223;RT=0.313min.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.59 (s, 9H) 7.41 (dd, J=5.08, 1.32Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.52 (d, J=5.15Hz, 1H) 8.83 (br s, 1H).

[0549] 于50℃在N₂下,向化合物21.8 (2.50g, 11.25mmol, 1eq) 和2-二甲氧基磷酰基乙酸甲酯21.7 (2.05g, 11.25mmol, 1.63mL, 1eq) 的THF (30mL) 混合物中一次性加入K₂CO₃ (3.11g, 22.50mmol, 2eq)。将混合物在50℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O 30mL稀释,并用EtOAc 90mL (30mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水50mL (50mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物21.6 (2.40g, 8.62mmol, 76.62%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₈N₂O₄:278;实测值279;RT=0.739min.

[0550] 在N₂下向化合物21.6 (1.40g, 5.03mmol, 1eq) 的MeOH (100mL) 溶液中加入Pd-C (10%, 0.2g)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi) 下于20℃搅拌15小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物21.5 (1.30g, 4.64mmol, 92.20%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₂₀N₂O₄:280;实测值281;RT=0.617min.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.47 (s, 9H) 2.59 (t, J=7.78Hz, 2H) 2.78-2.98 (m, 2H) 3.50-3.71 (m, 3H) 6.66-6.82 (m, 1H) 7.79 (s, 1H) 8.13 (d, J=5.15Hz, 1H) 8.83 (s, 1H)

[0551] 于-78℃在N₂下,向DIPA (505.95mg, 5mmol, 702.71L, 2eq) 的THF (10mL) 溶液中滴加n-BuLi (2.5M, 1.50mL, 1.50eq)。然后在-78℃下向混合物中一次性加入化合物21.4 (589.84mg, 3.75mmol, 601.88L, 1.50eq), 在-78℃下搅拌混合物30分钟,然后在-78℃下一次加入化合物21.5 (700mg, 2.50mmol, 1eq), 将混合物加热至18℃,并搅拌14.5小时。通过加入H₂O 10mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc 5mL稀释并用EtOAc 15mL (5mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水10mL (10mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物 (SiO₂, PE:EA=2:1), 得到化合物21.3 (180mg, 539.92μmol, 21.60%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₃N₃O₄:333;实测值334;RT=0.597min.

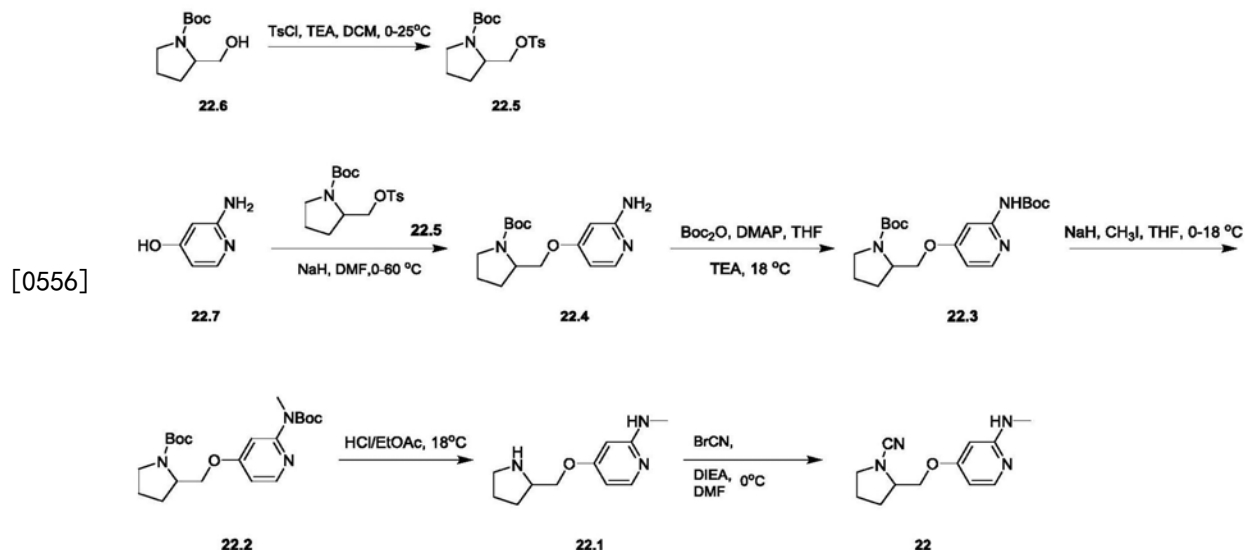
[0552] 将化合物21.3 (180mg, 539.92μmol, 1eq) 与6N HCl (5mL) 混合,在100℃下加热15小时。将该混合物减压浓缩成糖浆,然后用10% KOH (10mL) 碱化,将得到的两相混合物用EtOAc 15mL (5mL x 3) 萃取,用无水Na₂SO₄干燥萃取物并浓缩,得到化合物21.2 (90mg, 粗品), 为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₆H₂₃N₃O₂:189;实测值190;RT=0.097min.

[0553] 于18℃在N₂下,向化合物21.2 (90mg, 475.54μmol, 1eq) 和NaBH₃CN (44.82mg, 713.30μmol, 1.50eq) 的MeOH (1mL) 混合物中一次性加入HCl/MeOH (500L)。将混合物在18℃下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,然后用H₂O 2mL稀释,并用EtOAc 6mL (2mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水5mL (5mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为白色固体的化合物21.1 (90mg, 470.54μmol, 98.95%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₇N₃:191;实测值192;RT=0.095min.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27-1.39 (m, 2H) 1.64-1.85 (m, 4H) 1.88-1.99 (m, 1H) 2.43-2.59 (m, 2H) 2.78-2.88 (m, 1H) 2.93-3.04 (m, 2H) 5.86 (s, 2H) 6.38 (s, 1H) 6.46 (dd, J=5.29, 1.32Hz, 1H) 7.89 (d, J=5.07Hz, 1H).

[0554] 于0℃在N₂下,向化合物21.1 (40mg, 209.13μmol, 1eq) 和DIEA (108.11mg, 836.51μmol, 146.10L, 4eq) 的DMF (1mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (22.15mg, 209.13μmol, 15.38L, 1eq)。将混合物在0℃搅拌30分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化 (中性条件), 得到

产物21 (5mg, 23.12 μ mol, 11.05% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₆N₄: 216; 实测值217; RT=2.153min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48-1.60 (m, 1H) 1.60-1.70 (m, 1H) 1.76-1.93 (m, 3H) 1.94-2.04 (m, 1H) 2.42-2.47 (m, 2H) 3.35-3.44 (m, 2H) 3.48-3.57 (m, 1H) 5.77 (s, 2H) 6.28 (s, 1H) 6.33-6.40 (m, 1H) 7.78 (d, J=5.15Hz, 1H) .

[0555] 实施例22. 2-(((2-(甲基氨基)吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(22)的制备



[0557] 于0℃在N₂下向化合物22.6 (4.50g, 22.36mmol, 1eq) 和4-甲基苯磺酰氯 (5.12g, 26.83mmol, 1.20eq) 的DCM (15mL) 混合物中一次性加入DMAP (437.06mg, 3.58mmol, 0.16eq) 和TEA (3.39g, 33.54mmol, 4.65mL, 1.50eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释, 并用EtOAc 15mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物22.5 (8g, 粗品), 为无色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20-1.52 (m, 9H) 1.81 (br. s., 1H) 1.93 (br. s., 2H) 2.39-2.54 (m, 3H) 3.17-3.44 (m, 2H) 3.80-4.04 (m, 1H) 4.10 (d, J=6.02Hz, 1H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.67-7.86 (m, 2H) .

[0558] 于0℃在N₂下, 向化合物22.7 (2.73g, 24.76mmol, 1.10eq) 的DMF (20mL) 溶液中分批加入NaH (810.24mg, 33.76mmol, 1.50eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后加入化合物22.5 (8g, 22.51mmol, 1eq)。将混合物加热至60℃并搅拌9.5小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EA 15mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH=20:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物22.4 (4g, 13.64mmol, 60.57% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40-1.57 (m, 9H) 1.78-2.05 (m, 4H) 3.37 (d, J=19.07Hz, 2H) 3.66-4 (m, 1H) 4.12 (dd, J=14.05, 7.03Hz, 2H) 4.38 (br. s., 2H) 5.89-6.15 (m, 1H) 6.28 (d, J=4.02Hz, 1H) 7.88 (br. s., 1H) . LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₃:293; 实测值294; RT=0.681min.

[0559] 于18℃在N₂下, 向化合物22.4 (800mg, 2.73mmol, 1eq) 和TEA (828.75mg, 8.19mmol, 1.14mL, 3eq) 的THF (10mL) 混合物中一次性加入Boc₂O (714.99mg, 3.28mmol, 752.62 μ L, 1.20eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。反应混合物用H₂O 10mL稀释, 并用EtOAc 10mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓

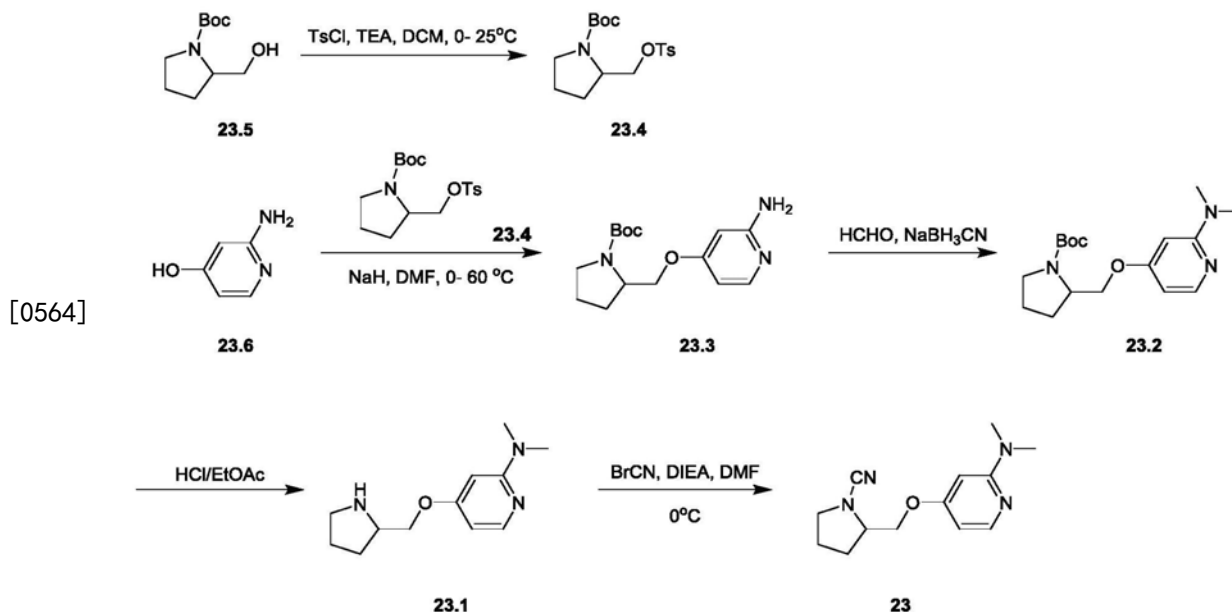
缩,得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物(SiO_2 , DCM:MeOH=10:1),得到为白色固体的化合物22.3 (400mg, 1.02mmol, 37.24% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.53 (s, 9H) 1.86 (br. s., 1H) 2 (br. s., 3H) 3.21-3.55 (m, 2H) 3.83-4.05 (m, 1H) 4.13 (q, $J=7.03\text{Hz}$, 4H) 6.55 (br. s., 1H) 7.52 (br. s., 1H) 7.72-7.92 (m, 1H) 8.05 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$:393; 实测值394; RT=0.764min.

[0560] 于0℃在 N_2 下,向化合物22.3 (210mg, 533.70mol, 1eq) 的THF (5mL) 溶液中分批加入NaH (21.35mg, 533.70mol, 60% 纯度, 1eq)。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在0℃向混合物中滴加 CH_3I (75.75mg, 533.70mol, 33.22L, 1eq),将混合物加热至18℃并搅拌1.5小时。将反应混合物用 H_2O 2mL稀释,并用EtOAc 2mL (2mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水5mL (5mL x 1) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物(SiO_2 , DCM:MeOH=10:1),得到化合物22.2 (160mg, 392.64mol, 73.57% 收率),为无色油,将ET6889-326和ET6889-329合并得到化合物10 (210mg)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$:407; 实测值408; RT=0.777, 0.813min.

[0561] 将化合物22.2 (210mg, 515.34mol, 1eq) 加入到HCl/EtOAc (5mL) 的溶液中。将混合物在18℃下搅拌15小时。将反应混合物减压浓缩,得到为黄色固体的化合物22.1 (200mg, 粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$:207; 实测值208; RT=0.093, 0.191min.

[0562] 于0℃在 N_2 下,向化合物22.1 (100mg, 356.90mol, 1eq, 2HCl) 和DIEA (184.50mg, 1.43mmol, 249.32L, 4eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (30.24mg, 285.52mol, 21L, 0.80eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。反应混合物用 H_2O 3mL稀释并用DCM 3mL (3mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水4mL (4mL x 1) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到产物22 (5mg, 21.53mol, 6.03% 收率),为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.85-2.07 (m, 3H) 2.08-2.20 (m, 1H) 2.90 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 3H) 3.40-3.51 (m, 1H) 3.51-3.60 (m, 1H) 3.93-4.02 (m, 1H) 4.02-4.09 (m, 2H) 5.78-5.93 (m, 1H) 6.20 (dd, $J=5.84, 2.07\text{Hz}$, 1H) 7.87-8 (m, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$:232; 实测值233; RT=0.976min.

[0563] 实施例23. 2-(((2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(23)的制备



[0565] 于0℃在N₂下,向化合物23.5 (4.50g, 22.36mmol, 1eq) 和4-甲基苯磺酰氯 (5.12g, 26.83mmol, 1.20eq) 的DCM (15mL) 混合物中一次性加入DMAP (437.06mg, 3.58mmol, 0.16eq) 和EA (3.39g, 33.54mmol, 4.65mL, 1.50eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3)。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物23.4 (8g, 粗品),为无色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.20-1.52 (m, 9H) 1.81 (br. s., 1H) 1.93 (br. s., 2H) 2.39-2.54 (m, 3H) 3.17-3.44 (m, 2H) 3.80-4.04 (m, 1H) 4.10 (d, J=6.02Hz, 1H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.67-7.86 (m, 2H)。

[0566] 于0℃在N₂下,向化合物23.4 (2.73g, 24.76mmol, 1.10eq) 的DMF (20mL) 溶液中分批加入NaH (810.24mg, 33.76mmol, 1.50eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后加入化合物23.6 (8g, 22.51mmol, 1eq)。将混合物加热至60℃并搅拌9.5小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH=20:1) 纯化残余物,得到为黄色油的化合物23.3 (4g, 13.64mmol, 60.57% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.40-1.57 (m, 9H) 1.78-2.05 (m, 4H) 3.37 (d, J=19.07Hz, 2H) 3.66-4 (m, 1H) 4.12 (dd, J=14.05, 7.03Hz, 2H) 4.38 (br. s., 2H) 5.89-6.15 (m, 1H) 6.28 (d, J=4.02Hz, 1H) 7.88 (br. s., 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₃: 293; 实测值294; RT=0.681min。

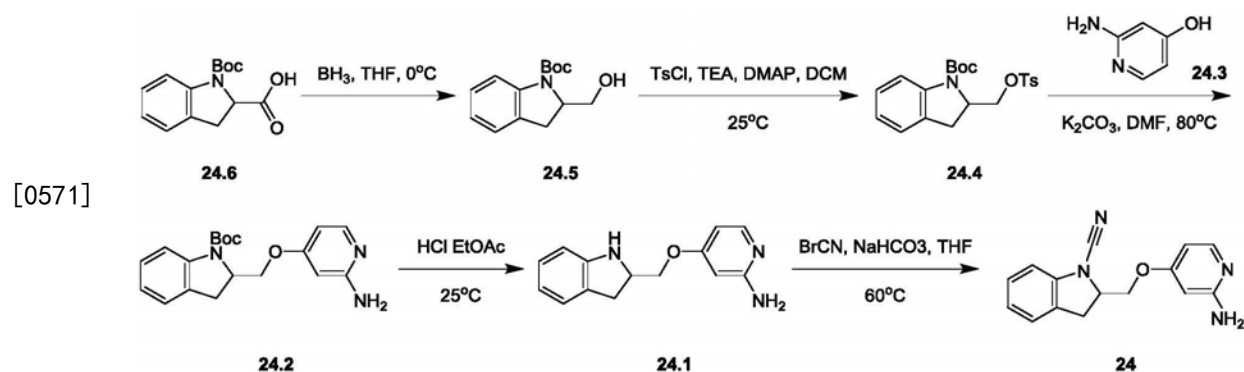
[0567] 于0℃在N₂下,向化合物23.3 (100mg, 340.88mmol, 1eq) 的H₂O (250L) 和乙腈 (1mL) 溶液中一次性加入HCHO (327mg, 4.03mmol, 300L, 37% 纯度, 11.82eq) 和NaBH₃CN (64.26mg, 1.02mmol, 3eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在0℃下滴加CH₃COOH (21mg, 349.71mmol, 20L, 1.03eq),然后加热至18℃并搅拌1.5小时。通过加入H₂O 5mL淬灭反应混合物,然后用DCM 3mL稀释,并用DCM 3mL (3mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水5mL (5mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物 (SiO₂, DCM:MeOH=10:1),得到化合物23.2 (60mg, 186.68mmol, 54.76% 收率),为无色油。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₇N₃O₃: 321; 实测值322; RT=0.712min。

[0568] 将化合物23.2 (60mg, 186.67mmol, 1eq) 加入到HCl/EtOAc (3mL) 的溶液中。将混合物

在18℃下搅拌1.5小时。将反应混合物减压浓缩,得到为黄色固体的化合物23.1 (60mg,粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₉N₃O:221;实测值222;RT=0.096min.

[0569] 于0℃在N₂下,向化合物23.1 (60mg, 232.77μmol, 1eq, HCl) 和DIEA (120.34mg, 931.08μmol, 162.62L, 4eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入溴化氰 (24.65mg, 232.77μmol, 17.12L, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件),得到为白色固体的产物23 (10mg, 40.60μmol, 17.44% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₃H₁₈N₄O:246;实测值247;RT=2.441min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.91-2.08 (m, 3H) 2.10-2.21 (m, 1H) 3.10 (s, 6H) 3.45-3.52 (m, 1H) 3.54-3.61 (m, 1H) 3.97-4.04 (m, 1H) 4.04-4.11 (m, 2H) 5.99 (d, J=2.01Hz, 1H) 6.19 (dd, J=5.77, 2.01Hz, 1H) 8.04 (d, J=5.90Hz, 1H)

[0570] 实施例24. 2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)二氢吲哚-1-甲腈(24)的制备



[0572] 在0℃下,向化合物24.6 (950mg, 3.61mmol, 1eq) 的THF (15mL) 溶液中加入BH₃-Me₂S (10M, 721.64L, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 30mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得为黄色油的化合物24.5 (750mg, 3.01mmol, 83.34% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₉NO₃:250;实测值250;RT=0.800min.

[0573] 向化合物24.5 (750mg, 3.01mmol, 1eq) 的DCM (20mL) 溶液中加入TEA (1.52g, 15.04mmol, 2.09mL, 5eq) 和TosCl (1.72g, 9.03mmol, 3eq) 和DMAP (183.77mg, 1.50mmol, 0.50eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用DCM (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (15mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。得到为黄色油的化合物24.4 (1.40g,粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₁H₂₅NO₅S:404;实测值404;RT=0.925min.

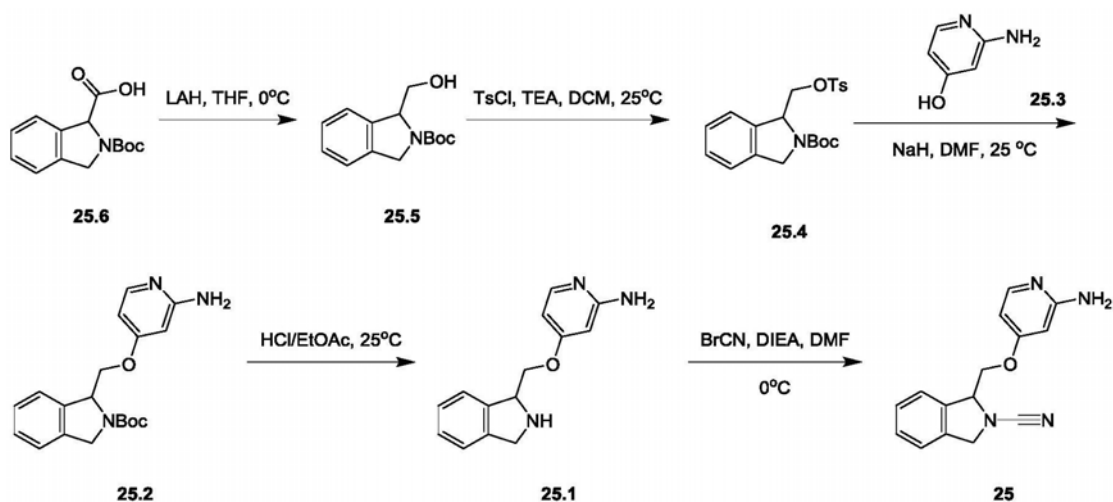
[0574] 向化合物24.4 (1.40g, 3.47mmol, 1eq) 的DMF (30mL) 溶液中加入K₂CO₃ (959.10mg, 6.94mmol, 2eq) 和化合物24.3 (458.46mg, 4.16mmol, 1.20eq)。将混合物在80℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (15mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得为黄色油的化合物24.2 (200mg, 585.82μmol, 16.88% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.59 (s, 9H) 2.46 (s, 1H) 3.01-3.13 (m, 1H) 3.35 (dd, J=16.25, 9.72Hz, 1H) 3.90 (br s, 1H) 4.22 (br s, 1H) 4.38-4.61 (m, 2H) 4.79 (br s, 1H) 6 (br s, 1H) 6.22-6.31 (m, 1H) 6.93-7.03 (m, 1H) 7.14-7.23 (m, 2H) 7.87 (d, J=5.77Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₉H₂₃N₃O₃:342;实测值342;RT=0.759min.

[0575] 将化合物24.2 (50mg, 146.46μmol, 1eq) 在HCl/EtOAc (5mL) 中的混合物在25℃下搅

拌15小时。减压浓缩混合物,得到残余物。获得为黄色油的化合物24.1 (45mg, 143.22 μ mol, 97.79% 收率, 2HCl)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₅N₃O: 242; 实测值242; RT=0.129min.

[0576] 向化合物24.1 (40mg, 127.30 μ mol, 1eq, 2HCl) 的DMSO (2mL) 溶液中加入NaHCO₃ (53.47mg, 636.52 μ mol, 24.76L, 5eq) 和BrCN (13.48mg, 127.30 μ mol, 9.36L, 1eq)。将混合物在60℃下搅拌2小时。通过制备型HPLC纯化残余物 (TFA条件)。获得为黄色固体的产物24 (1mg, 3.76 μ mol, 2.95% 收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 3.10 (dd, J=16.44, 5.90Hz, 1H) 3.51 (dd, J=16.44, 10.04Hz, 1H) 4.32-4.43 (m, 1H) 4.45-4.54 (m, 1H) 4.78-4.84 (m, 1H) 6.39 (d, J=2.51Hz, 1H) 6.53 (dd, J=7.28, 2.38Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.03Hz, 1H) 7.02-7.10 (m, 1H) 7.26 (br d, J=7.15Hz, 2H) 7.73 (d, J=7.28Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₁₄N₄O: 267; 实测值267; RT=1.955min.

[0577] 实施例25. 1-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)异二氢吲哚-2-甲腈 (25) 的制备



[0578]

[0579] 在0℃下,向化合物25.6 (800mg, 3.04mmol, 1eq) 的THF (8mL) 溶液中加入BH₃-Me₂S (10M, 608L, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得为黄色油的化合物25.5 (600mg, 2.41mmol, 79.17% 收率)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₉NO₃: 250; 实测值250; RT=0.752min.

[0580] 向化合物25.5 (100mg, 401.11 μ mol, 1eq) 的DCM (2mL) 溶液中加入TosCl (229.41mg, 1.20mmol, 3eq) 和TEA (202.94mg, 2.01mmol, 278L, 5eq) 和DMAP (14.70mg, 120.33 μ mol, 0.30eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 10mL淬灭反应混合物,并用DCM (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得为黄色油的化合物25.4 (230mg, 粗品)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.07-1.21 (m, 1H) 1.32-1.42 (m, 2H) 1.32-1.42 (m, 1H) 1.44-1.55 (m, 8H) 2.26-2.50 (m, 5H) 3.02-3.36 (m, 1H) 3.02-3.36 (m, 5H) 4.15-4.81 (m, 4H) 6.64 (d, J=7.03Hz, 1H) 7.11-7.41 (m, 8H) 7.56-7.72 (m, 2H) 7.83 (d, J=8.16Hz, 1H) 8.24 (d, J=7.15Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值C₂₁H₂₅NO₅S: 404; 实测值404; RT=0.925min.

[0581] 向化合物25.4 (230mg, 570.03 μ mol, 1eq) 的DMF (3mL) 溶液中加入K₂CO₃ (157.57mg, 1.14mmol, 2eq) 和化合物25.3 (75.32mg, 684.04 μ mol, 1.20eq)。将混合物在80℃下搅拌15小

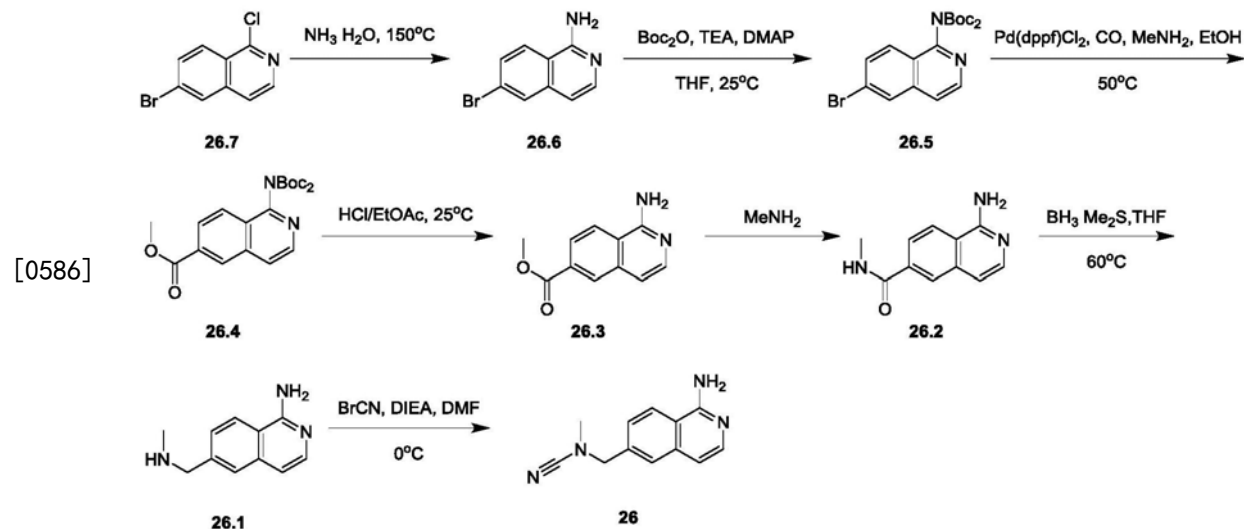
时。通过在25℃下加入H₂O 10mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(5mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)。获得化合物25.2(50mg,146.46μmol,25.69%收率),为黑褐色油。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₉H₂₃N₃O₃:342;实测值342;RT=0.742min.

[0582] 将化合物25.2(50mg,146.46μmol,1eq)在HCl/EtOAc(5mL)中的混合物在25℃下搅拌15小时。减压浓缩混合物,得到残余物。得到化合物25.1(30mg,95.48μmol,65.19%收率,2HCl),为黑褐色油。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₄H₁₅N₃O:242;实测值242;RT=0.099min.

[0583] 向化合物25.1(30mg,95.48μmol,1eq,2HCl)的DMF(1mL)溶液中加入DIEA(49.36mg,381.91μmol,66.70μL,4eq)和BrCN(10.11mg,95.48μmol,7.02μL,1eq)。将混合物在0℃下搅拌5分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(碱性条件)。获得为白色固体的产物25(5mg,18.78μmol,19.66%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm 4.25(dd,J=10.36,5.95Hz,1H)4.47(dd,J=10.36,3.53Hz,1H)4.79-4.88(m,2H)5.29-5.41(m,1H)6.12(d,J=2.20Hz,1H)6.25(dd,J=6.06,2.32Hz,1H)7.30-7.49(m,4H)7.71(d,J=6.17Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₅H₁₄N₄O:267;实测值267;RT=2.440min.

[0584] 实施例26.N-((1-氨基异喹啉-6-基)甲基)-N-甲基氰胺(26)的制备

[0585] 向化合物26.7(2g,8.25mmol,1eq)的NMP(20mL)溶液中加入NH₃·H₂O(18.20g,519.26mmol,20mL,62.94eq)。将混合物在150℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(10mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。得到为黄色油的化合物26.6(5g,粗品)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₉H₇N₂Br:224;实测值224;RT=0.589min.



[0587] 向化合物26.6(2.50g,11.21mmol,1eq)的THF(40mL)溶液中加入TEA(4.54g,44.83mmol,6.21mL,4eq)和Boc₂O(6.11g,28.02mmol,6.44mL,2.50eq)和DMAP(410.76mg,3.36mmol,0.30eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过从乙酸乙酯(5mL)中重结晶来纯化残余物,得到为黄色固体的化合物26.5(3g,7.09mmol,63.22%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 1.19-1.45(m,19H)7.57(d,J=5.77Hz,1H)7.71(dd,J=8.97,1.82Hz,1H)7.84(d,J=

8.91Hz, 1H) 8.06 (d, J=1.76Hz, 1H) 8.46 (d, J=5.77Hz, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{19}H_{23}BrN_2O_4$:424; 实测值424; RT=0.896min.

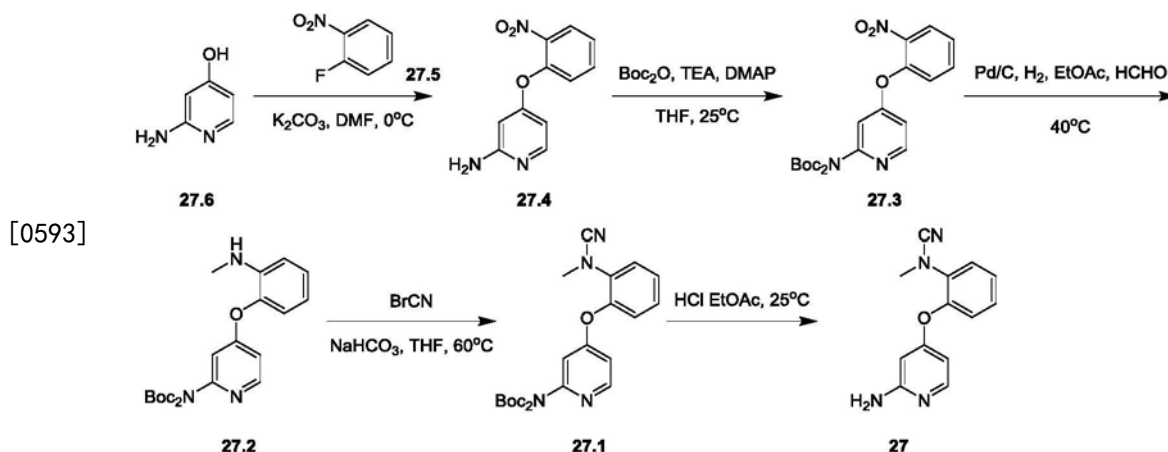
[0588] 在 N_2 下向化合物26.5 (1.65g, 3.90mmol, 1eq) 的甲苯 (120mL) 和MeOH (60mL) 溶液中加入TEA (1.58g, 15.60mmol, 2.16mL, 4eq) 和Pd (dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (318.32mg, 390μmol, 0.10eq) 。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫几次。将混合物于50℃在CO (50psi) 下搅拌15小时。将混合物过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物26.4 (1.20g, 2.98mmol, 76.46% 收率) 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.07–1.58 (m, 20H) 4.01 (s, 3H) 7.99–8.04 (m, 1H) 8.05–8.10 (m, 1H) 8.29 (dd, J=8.82, 1.54Hz, 1H) 8.47 (d, J=5.73Hz, 1H) 8.74 (d, J=1.32Hz, 1H) .LCMS (ESI) : m/z: [M+H] 计算值 $C_{21}H_{26}N_2O_6$:403; 实测值403; RT=1.360min.

[0589] 将化合物26.4 (100mg, 248.48μmol, 1eq) 在HCl/EtOAc (20mL) 中的混合物在25℃下搅拌15小时。将混合物过滤并减压浓缩, 得到残余物。获得为黄色固体的化合物26.3 (50mg, 209.49μmol, 84.31% 收率, HCl) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{11}H_{10}N_2O_2$:203; 实测值203; RT=0.119min. 将化合物26.3 (50mg, 247.27μmol, 1eq) 在MeNH $_2$ (10mL) 中的混合物在80℃下搅拌15小时。过滤混合物, 并减压浓缩, 得到化合物26.2 (65mg, 粗品) , 为棕色油。LCMS (ESI) : m/z: [M+H] 计算值 $C_{11}H_{11}N_3O$:202; 实测值202; RT=1.093min.

[0590] 在0℃下, 向化合物26.2 (65mg, 323.01μmol, 1eq) 的THF (5mL) 溶液中加入BH $_3$ -Me $_2$ S (10M, 323.01μL, 10eq) 。将混合物在70℃下搅拌4小时。通过在25℃下加入MeOH 20mL来淬灭反应混合物, 然后在减压下浓缩以得到粗产物, 向粗产物中加入HCl (15mL) , 将混合物在25℃下搅拌2小时并用DCM (25mL x 5) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过制备型HPLC纯化残余物 (中性条件) 。获得为黄色油的化合物26.1 (40mg, 213.63μmol, 66.14% 收率) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{11}H_{13}N_3$:188; 实测值188; RT=0.506min.

[0591] 向化合物26.1 (10mg, 53.41μmol, 1eq) 的DMF (1mL) 溶液中加入DIEA (20.71mg, 160.23μmol, 27.98μL, 3eq) 和BrCN (5.66mg, 53.41μmol, 3.93μL, 1eq) 。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物 (中性条件) 。获得为黄色油的产物26 (1mg, 4.71μmol, 8.82% 收率) 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.85 (s, 3H) 4.33 (s, 2H) 7.06 (d, J=5.90Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.41Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.41Hz, 1H) 7.97 (d, J=6.02Hz, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{12}H_{12}N_4$:213; 实测值213; RT=2.098min.

[0592] 实施例27.N- (2- ((2-氨基吡啶-4-基) 氧基) 苯基) -N-甲基氰胺 (27) 的制备



[0593]

[0594] 向化合物27.6 (3g, 27.25mmol, 1eq) 的DMF (100mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (7.53g, 54.50mmol, 2eq) 和化合物27.5 (4.61g, 32.70mmol, 3.44mL, 1.20eq)。将混合物在50°C下搅拌15小时。通过在25°C下加入 H_2O 100mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取。

[0595] 合并的有机层用饱和盐水 (20mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 v/v =1:1) 纯化残余物。获得为褐色固体的化合物27.4 (3.30g, 14.27mmol, 52.38% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 6.06 (d, J =1.98Hz, 1H) 6.32 (dd, J =5.84, 2.09Hz, 1H) 7.22-7.35 (m, 1H) 7.42 (td, J =7.83, 1.10Hz, 1H) 7.69 (ddd, J =8.21, 7.44, 1.76Hz, 1H) 7.99-8.16 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$:232; 实测值232; RT=0.522min。

[0596] 向化合物27.4 (3.30g, 14.27mmol, 1eq) 的THF (50mL) 溶液中加入TEA (5.78g, 57.08mmol, 7.92mL, 4eq) 和 Boc_2O (7.79g, 35.67mmol, 8.20mL, 2.50eq) 和DMAP (523.11mg, 4.28mmol, 0.30eq)。将混合物在25°C下搅拌15小时。通过在25°C下加入 H_2O 100mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 v/v =2:1) 纯化残留物。获得为黄色油的化合物27.3 (3.20g, 7.42mmol, 51.98% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$:432; 实测值432; RT=0.904min。

[0597] 在 N_2 下,向化合物27.3 (1.50g, 3.48mmol, 1eq) 的MeOH (150mL) 溶液中加入Pd-C (10%, 150mg) 和甲醛 (12M, 261L, 0.90eq)。将该悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在 H_2 (40psi) 下于40°C搅拌3小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 v/v =2:1) 纯化残留物。获得为黄色油的化合物27.2 (900mg, 2.17mmol, 62.25% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$:416; 实测值416; RT=0.926min。

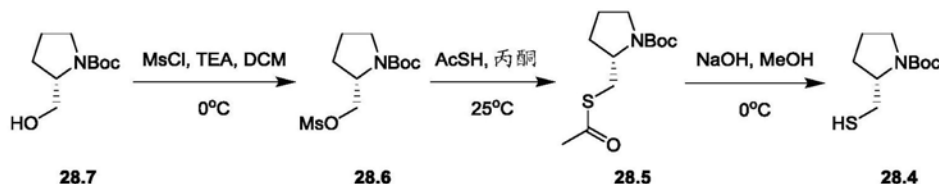
[0598] 向化合物27.2 (100mg, 240.69 μ mol, 1eq) 的THF (2mL) 溶液中加入BrCN (43.34mg, 409.17 μ mol, 30.10L, 1.70eq) 和 NaHCO_3 (60.66mg, 722.07 μ mol, 28.08L, 3eq)。将混合物在60°C下搅拌3小时。通过制备型TLC纯化残余物 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 v/v =2:1)。获得为黄色油的化合物27.1 (35mg, 79.46 μ mol, 33.01% 收率)。将其与第二批次合并,总计55mg。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.46 (s, 18H) 3.29 (s, 3H) 6.75 (dd, J =5.71, 2.32Hz, 1H) 6.86 (d, J =2.26Hz, 1H) 7.12 (dd, J =7.59, 1.95Hz, 1H) 7.30 (td, J =5.21, 2.51Hz, 2H) 7.37-7.41 (m, 1H) 8.36 (d, J =5.65Hz, 1H)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$:441; 实测值441; RT=

0.878min.

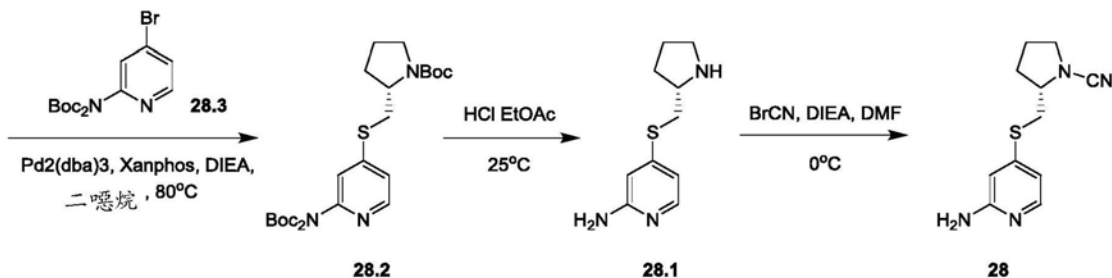
[0599] 将化合物27.1 (55mg, 124.86 μ mol, 1eq) 在DCM (1mL) 和TFA (200L) 中的混合物在25℃下搅拌15小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物 (中性条件)。获得为白色固体的产物27 (2mg, 8.32 μ mol, 6.67% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.23-3.25 (m, 3H) 5.82 (d, J=2.21Hz, 1H) 5.97 (s, 2H) 6.10 (dd, J=5.73, 2.43Hz, 1H) 7.17-7.23 (m, 1H) 7.28-7.37 (m, 2H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.80 (d, J=5.73Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₃H₁₂N₄O:241; 实测值241; RT=2.348min.

[0600] 实施例28. (S)-2-((2-氨基吡啶-4-基) 硫代) 甲基) 吡咯烷-1-甲腈 (28) 的制备

[0601] 于0℃在N₂下, 向化合物28.7 (1g, 4.97mmol, 1eq) 和TEA (1.51g, 14.91mmol, 2.07mL, 3eq) 的DCM (20mL) 混合物中一次性加入甲磺酰氯 (683.18mg, 5.96mmol, 461.61L, 1.20eq)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。通过TLC (PE:EtOAc=2:1) 监测反应。用DCM (20mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物28.6 (1.80g, 粗品), 为黑褐色油。粗品直接用于下一步。但是没有成功。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至2:1) 纯化粗品, 得到纯的化合物28.6 (1.67g, 收率59.87%)。



[0602]



[0603] 于20℃在N₂下, 向化合物28.6 (800mg, 2.86mmol, 1eq) 的丙酮 (20mL) 混合物中加入乙酰基硫烷基钾 (327.07mg, 2.86mmol, 1eq)。将混合物在50℃下搅拌15小时。过滤并真空浓缩。用EtOAc (20mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至2:1) 纯化残余物, 得到为无色油的化合物28.5 (420mg, 1.62mmol, 56.62% 收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.49 (s, 9H), 1.76-2.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.96-3.42 (m, 4H), 3.88-3.94 (m, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H-56]⁺ 计算值C₁₂H₂₂N₃S:204; 实测值204; RT=0.859min.

[0604] 于20℃在N₂下, 向化合物28.5 (200mg, 771.13 μ mol, 1eq) 的MeOH (5mL) 溶液中一次性加入NaOH (1M, 925.36L, 1.20eq)。将混合物在20℃下搅拌3小时。用EtOAc (20mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到为黑褐色油的化合物28.4 (100mg, 460.13 μ mol, 59.67% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26-1.46 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.79-2 (m, 4H), 2.55-2.84 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H) 3.82-3.88 (m, 1H)。

[0605] 于20℃在N₂下, 向化合物28.4 (100mg, 460.13 μ mol, 1eq) 和化合物28.3 (257.61mg,

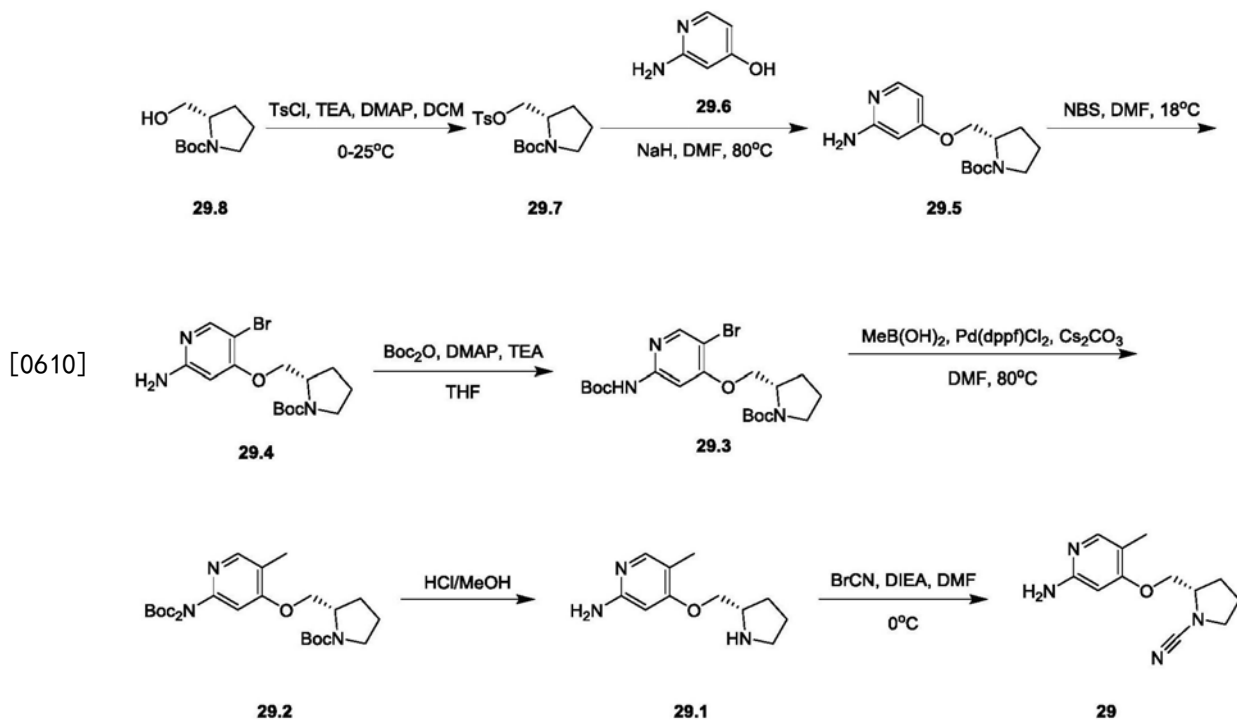
690.20mol, 1.50eq)、Xanphos (106.50mg, 184.05mol, 0.40eq)、DIEA (237.87mg, 1.84mmol, 321.45L, 4eq) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物一次性加入Pd₂(dba)₃ (126.41mg, 138.04mol, 0.30eq)。将混合物在80℃下搅拌15小时。通过LCMS监测反应。用EtOAc (20mL x 3) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物28.2 (140mg, 粗品), 为浅黄色油。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45-1.53 (m, 27H), 1.84-2.04 (m, 4H), 2.74-2.79 (m, 1H), 3.37-3.63 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.30 (m, 1H)。

[0606] 在N₂下将化合物28.2 (140mg粗品) 的HCl/EtOAc (5mL) 溶液在20℃下搅拌15小时。通过TLC (SiO₂, PE:EtOAc=1:1) 监测反应。反应完成后, 将溶液真空浓缩, 得到化合物28.1 (50mg, 156.89mol, 79.96%收率, 3HCl), 为浅黄色固体。

[0607] 于0℃在N₂下, 向化合物28.1 (50mg, 238.88mol, 1eq) 和BrCN (25.30mg, 238.88mol, 17.57L, 1eq) 的DMF (1mL) 混合物中一次性加入DIEA DIEA (123.49mg, 955.52mol, 166.88L, 4eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。迅速通过LC-MS监测反应, 直到反应完成。通过制备型HPLC纯化 (碱性条件) 粗产物, 得到为浅黄色油的产物28 (10mg, 42.68mol, 17.87%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.79-1.94 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.35-3.54 (m, 3H), 3.84-3.85 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.54 (dd, J=1.6Hz, J=5.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.6Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₄N₄S: 235; 实测值235; RT=2.209min。

[0608] 实施例29. (S)-2-(((2-氨基-5-甲基吡啶-4-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-甲腈 (29) 的制备

[0609] 于0℃和N₂下, 向化合物29.8 (5g, 24.84mmol, 1eq) 和4-甲基苯磺酰氯 (5.68g, 29.81mmol, 1.20eq) 的DCM (50mL) 混合物中一次性加入TEA (3.77g, 37.26mmol, 5.16mL, 1.50eq) 和DMAP (485.62mg, 3.97mmol, 0.16eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 50mL稀释, 并用DCM 30mL (30mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水60mL (60mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色油的化合物29.7 (8.90g, 粗品)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₅NO₅S: 355; 实测值300, 256; RT=0.890min。



[0611] 于80℃在N₂下,向化合物29.7 (8.84g, 24.87mmol, 1eq) 和化合物29.6 (3.01g, 27.36mmol, 1.10eq) 的DMF (100mL) 混合物中分批加入NaH (895.44mg, 37.31mmol, 1.50eq)。将混合物在80℃下搅拌10小时。通过加入H₂O 100mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc 80mL (80mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水150mL (150mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为白色固体的化合物29.5 (4.50g, 15.34mmol, 61.68%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.40 (s, 9H) 1.71-1.95 (m, 4H) 3.28 (br s, 2H) 3.63-3.91 (m, 1H) 3.97-4.15 (m, 1H) 4.05 (br dd, J=14.18, 7.03Hz, 1H) 5.85-6.05 (m, 1H) 6.22 (br d, J=4.39Hz, 1H) 7.81 (br d, J=5.14Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₃N₃O₂: 293; 实测值294; RT=0.692min。

[0612] 于18℃在N₂下,向化合物29.5 (1g, 3.41mmol, 1eq) 的DMF (15mL) 混合物中一次性加入NBS (606.69mg, 3.41mmol, 1eq)。将混合物在18℃下搅拌3小时。通过加入H₂O 15mL淬灭反应混合物,并用EtOAc 10mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水10mL (10mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物29.4 (1g, 2.69mmol, 78.78%收率),为无色油。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38 (br d, J=4.19Hz, 9H) 1.72-1.83 (m, 1H) 1.93 (br s, 1H) 1.98-2.17 (m, 2H) 3.24-3.31 (m, 2H) 3.94-4.10 (m, 4H) 6.02 (s, 2H) 6.10 (s, 1H) 7.72-7.92 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₂N₃BrO₃: 372; 实测值372, 374; RT=0.763min。

[0613] 于18℃在N₂下,向化合物29.4 (800mg, 2.15mmol, 1eq) 和DMAP (42.01mg, 344μmol, 0.16eq)、TEA (869.84mg, 8.60mmol, 1.19mL, 4eq) 的THF (15mL) 混合物中一次性加入Boc₂O (1.17g, 5.38mmol, 1.23mL, 2.50eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释,并用EtOAc 30mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化残余物,得到为黄色油的化合物29.3 (900mg, 1.57mmol, 73.02%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.40 (s, 27H) 1.81 (br s, 1H) 1.95-2.17 (m, 3H) 3.28-3.48 (m, 2H) 4.13 (br s, 3H) 6.70-6.95 (m, 1H) 8.33 (br s, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值

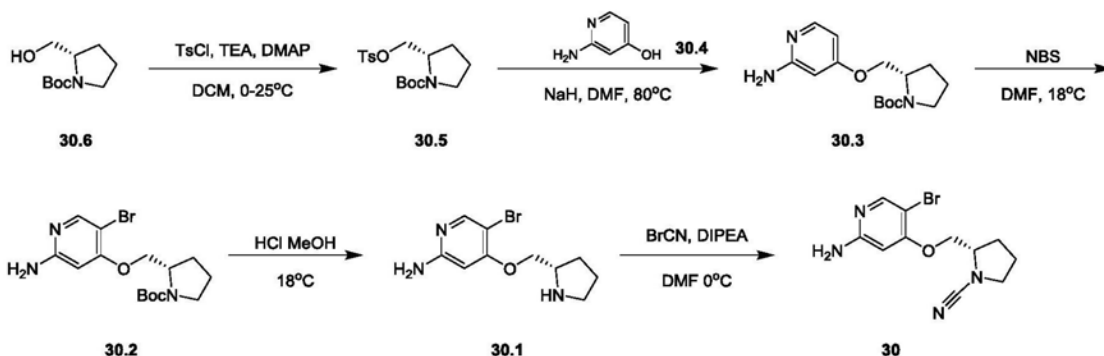
$C_{25}H_{38}N_3BrO_7$:572;实测值574,572;RT=18min.

[0614] 于80℃在 N_2 下,向化合物29.3(750mg,1.59mmol,1eq)、 CS_2CO_3 (2.07g,6.36mmol,4eq)和甲基硼酸(142.77mg,2.38mmol,1.50eq)的DMF(15mL)的混合物中一次性加入Pd(dppf) Cl_2 (349.03mg,477μmol,0.30eq)。将混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物用 H_2O 20mL稀释,并用EA 30mL(10mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水EA 30mL(10mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色固体的化合物29.2(800mg,粗品)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $C_{21}H_{33}N_3O_5$:407;实测值208;RT=0.150min.

[0615] 将化合物29.2(800mg,1.58mmol,1eq)加入到HCl/MeOH(15mL)溶液中。将混合物在18℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物(TFA条件),得到化合物29.1(200mg,964.92μmol,61.07%收率),为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $C_{11}H_{17}N_3O$:207;实测值208;RT=0.173min.

[0616] 于0℃在 N_2 下,向化合物29.1(100mg,482.46μmol,1eq)和DIPEA(249.41mg,1.93mmol,337.05μL,4eq)的DMF(3mL)混合物中一次性加入CNBr(56.21mg,530.71μmol,39.04μL,1.10eq)。将混合物在0℃搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到产物29(10mg,43.05μmol,8.92%收率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 1.87-2.04(m,4H) 2.07(s,2H) 2.10-2.21(m,1H) 3.41-3.65(m,2H) 3.91-4.12(m,2H) 5.95(s,1H) 7.72(s,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $C_{12}H_{16}N_4O$:232;实测值233;RT=2.181min.

[0617] 实施例30. (S)-2-(((2-氨基-5-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(30)的制备



[0618]

[0619] 于0℃在 N_2 下,向化合物30.6(5g,24.84mmol,1eq)和4-甲基苯磺酰氯(5.68g,29.81mmol,1.20eq)的DCM(50mL)混合物中一次性加入TEA(3.77g,37.26mmol,5.16mL,1.50eq)和DMAP(485.62mg,3.97mmol,0.16eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用 H_2O 50mL稀释,并用DCM 90mL(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水60mL(60mL x 1)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色油的化合物30.5(8.90g,粗品)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $C_{17}H_{25}NO_5S$:356;实测值300;RT=0.890min.

[0620] 于80℃在 N_2 下,向化合物30.5(8.84g,24.87mmol,1eq)和化合物30.4(3.01g,27.36mmol,1.10eq)的DMF(100mL)混合物中分批加入NaH(895.44mg,37.31mmol,1.50eq)。将混合物在80℃下搅拌10小时。通过加入 H_2O 1000mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc 240mL(80mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水150mL(150mL x 1)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 ,DCM/MeOH=10:1)纯化残余物,得到化合物30.3(4.50g,15.34mmol,61.68%收率),为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $C_{15}H_{23}N_3O_3$:

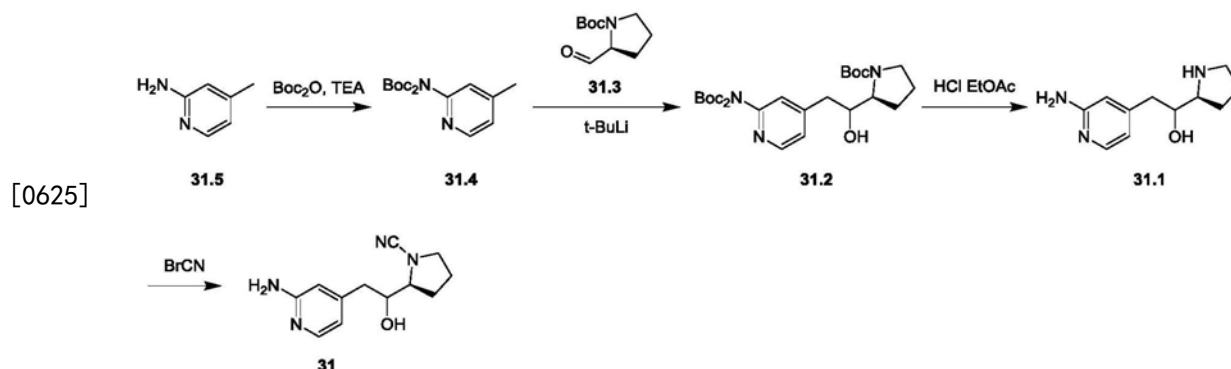
294; 实测值294; RT=0.692min.

[0621] 于18℃在N₂下,向化合物30.3 (1g, 3.41mmol, 1eq) 的DMF (15mL) 混合物中一次性加入NBS (606.69mg, 3.41mmol, 1eq)。将混合物在18℃下搅拌3小时。通过加入H₂O 15mL淬灭反应混合物,并用EtOAc 30mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水10mL (10mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂, 乙酸乙酯) 纯化残余物,得到化合物30.2 (1g, 2.69mmol, 78.78% 收率), 为无色油。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₂₂BrN₃O₃:372; 实测值372, 374; RT=0.763min.

[0622] 将化合物30.2 (100mg, 268.63μmol, 1eq) 加入到HCl/MeOH (5mL) 溶液中。将混合物在18℃下搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩, 得到为白色固体的化合物30.1 (120mg, 440.95μmol, 164.15% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₄N₃OBr:272; 实测值272, 274; RT=0.096min.

[0623] 于0℃在N₂下,向化合物30.1 (100mg, 367.46μmol, 1eq) 和DIPEA (189.96mg, 1.47mmol, 256.70μL, 4eq) 的DMF (3mL) 混合物中一次性加入CNBr (42.81mg, 404.20μmol, 29.73μL, 1.10eq)。将混合物在0℃搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(TFA条件), 得到产物30 (20mg, 67.31μmol, 18.32% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₃N₄O:297; 实测值297, 299; RT=2.364min.

[0624] 实施例31. (2S)-2-(2-(2-氨基吡啶-4-基)-1-羟基乙基) 吡咯烷-1-甲腈 (31) 的制备



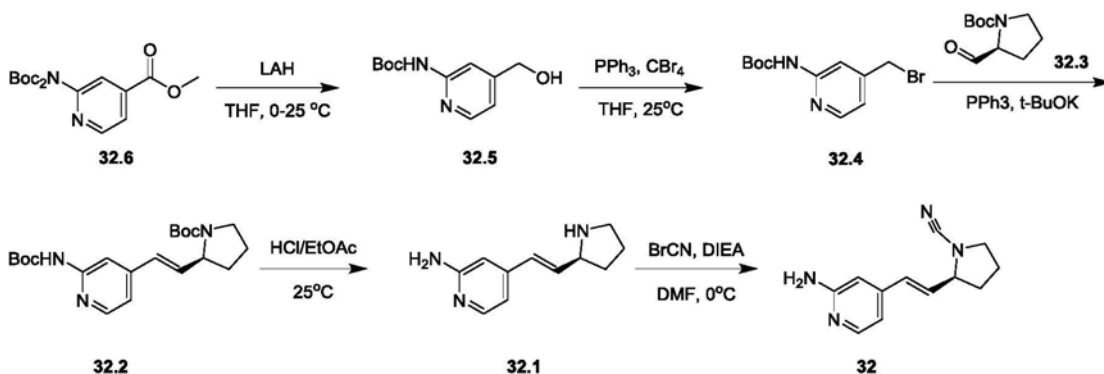
[0626] 于25℃在N₂下,向化合物31.5 (1g, 9.25mmol, 1eq) 的THF (50mL) 溶液中加入Boc₂O (6.06g, 27.75mmol, 6.38mL, 3eq)、TEA (3.74g, 37mmol, 5.13mL, 4eq) 和DMAP (339.02mg, 2.77mmol, 0.30eq)。将得到的混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物中加入水 (30mL), 用EtOAc (50mL x 3) 萃取。分离有机相,用饱和NaCl (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1) 纯化。获得为黄色固体的化合物31.4 (1.50g, 4.86mmol, 52.59% 收率)。

[0627] 于-78℃在N₂下,向化合物31.4 (1.50g, 4.86mmol, 1eq) in THF (20mL) 溶液中滴加t-BuLi (1.3M, 7.48mL, 2eq)。在此期间温度保持低于-78℃。将反应混合物在-78℃下搅拌1h。然后将化合物31.3 (969.21mg, 4.86mmol, 1eq) 加入上述混合物中。将得到的混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物加入水 (10mL), 用EtOAc (20mL x 3) 萃取。分离有机相,用饱和NaCl (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1) 纯化。获得为黄色油的化合物31.2 (500mg, 984.99μmol, 20.27% 收率)。

[0628] 在25℃下将化合物31.2 (500mg, 984.99μmol, 1eq) 的HCl/EtOAc (10mL) 溶液中搅拌16小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。获得为黄色油的化合物31.1 (400mg, 粗品)。

[0629] 于25℃在N₂下, 向化合物31.1 (400mg, 1.43mmol, 1eq, 2HCl) 的DMF (5mL) 溶液中加入DIEA (553.51mg, 4.28mmol, 747.99μL, 3eq) 和BrCN (151.21mg, 1.43mmol, 105.01μL, 1eq)。将得到的混合物在25℃搅拌2小时。向反应混合物加入水 (10mL), 用EtOAc (10mL x 3) 萃取。分离有机相, 用饱和NaCl (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物 (中性条件)。获得为白色固体的产物30 (15mg, 64.58μmol, 4.52% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₆N₄O₂: 232; 实测值233; RT=2.141, 2.394min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.70-2.12 (m, 4H) 2.58-2.60 (m, 1H) 2.91-2.98 (m, 1H) 3.46-3.99 (m, 2H) 4.13-4.16 (m, 1H) 5.12-5.14 (m, 1H) 6.48-6.58 (m, 2H) 7.78-7.82 (m, 1H)

[0630] 实施例32. (S,E)-2-(2-(2-氨基吡啶-4-基) 乙烯基) 吡咯烷-1-甲腈 (32) 的制备



[0631] 在0℃下向化合物32.6 (5g, 14.19mmol, 1eq) 的THF (50mL) 溶液中加入LAH (1.35g, 35.48mmol, 2.50eq), 并搅拌1小时。将混合物逐渐升温至25℃并搅拌11小时。通过在25℃下加入2mL的8%NaOH溶液淬灭反应混合物, 然后用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 60mL (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到为白色固体的化合物32.5 (1.50g, 6.69mmol, 47.14% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₆N₂O₃: 224; 实测值225; RT=0.404min.

[0632] 向化合物32.5 (1.50g, 6.69mmol, 1eq) 的THF (15mL) 溶液中加入CBr₄ (3.33g, 10.03mmol, 1.50eq) 和PPh₃ (2.63g, 10.03mmol, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O 20mL稀释并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水20mL (20mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残留物, 得到化合物32.4 (1.10g, 3.83mmol, 57.26% 收率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.54 (s, 9H) 4.36 (s, 2H) 6.97 (dd, J=5.29, 1.54Hz, 1H) 7.94-8.08 (m, 1H) 8.29 (d, J=5.29Hz, 1H) 9.23 (s, 1H)

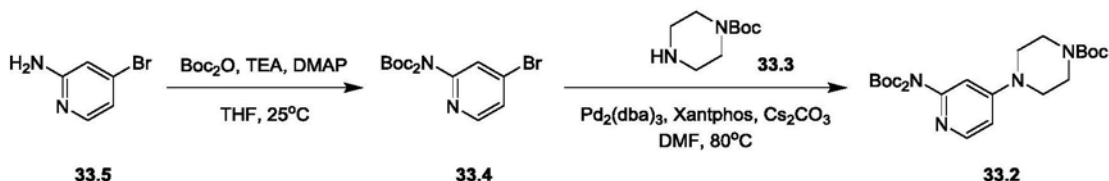
[0633] 在氮气下, 向化合物32.4 (400mg, 1.39mmol, 1eq) 的甲苯 (7mL) 溶液中加入PPh₃ (401.04mg, 1.53mmol, 1.10eq) 并在120℃下回流3小时。冷却至25℃后, 将白色固体滤出, 用EtOAc洗涤并在真空下干燥。然后将混合物在氮气下在THF (4mL) 中搅拌, 并加入t-BuOK (171.57mg, 1.53mmol, 1.10eq)。将混合物在70℃下搅拌1小时。冷却至25℃后, 将在THF (1mL) 中的化合物32.3 (415.44mg, 2.09mmol, 1.50eq) 加入到反应烧瓶中并回流30分钟。将反应混合物用H₂O 15mL稀释, 并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水15mL

(15mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过制备型TLC纯化(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得到化合物32.2 (200mg, 513.49μmol, 36.94% 收率), 为棕色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₁H₃₁N₃O₄:389; 实测值390; RT=1.508min.

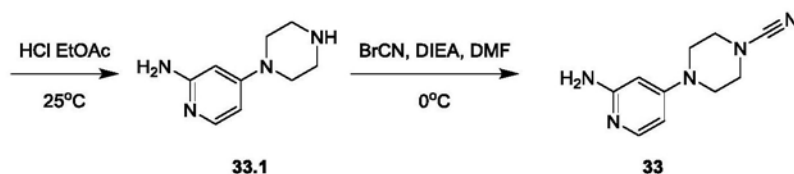
[0635] 在25℃下, 将化合物32.2 (180mg, 462.14μmol, 1eq) 的HCl/EtOAc (5mL) 溶液搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂, 得到化合物32.1 (150mg, 粗品), 为棕色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₅N₃:189; 实测值190; RT=0.382min.

[0636] 在0℃下, 向化合物32.1 (150mg, 792.56μmol, 1eq) 的DMF (2mL) 溶液中加入DIEA (409.72mg, 3.17mmol, 553.68μL, 4eq)。当pH>9时, 向混合物中加入BrCN (83.95mg, 792.56μmol, 58.30μL, 1eq), 并在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC (柱: YMC-Actus Triart C18 150x305μ; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 10%-30%, 12min) 纯化残余物, 得到产物32 (5mg, 23.34μmol, 2.94% 收率), 为褐色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₂H₁₄N₄:214; 实测值215; RT=2.160min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.63-1.74 (m, 1H) 1.78-2 (m, 3H) 2.03-2.15 (m, 1H) 3.33-3.54 (m, 2H) 4.16 (q, J=7.01Hz, 1H) 6.22-6.30 (m, 1H) 6.42 (s, 1H) 6.45-6.49 (m, 1H) 6.62 (d, J=4.52Hz, 1H) 7.65-7.82 (m, 1H).

[0637] 实施例33. 4-(2-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲腈 (33) 的制备



[0638]



[0639] 于25℃在N₂下, 向化合物33.5 (1g, 5.78mmol, 1eq) 的THF (20mL) 溶液中加入Boc₂O (3.15g, 14.45mmol, 3.32mL, 2.50eq)、TEA (2.34g, 23.12mmol, 3.21mL, 4eq) 和DMAP (211.84mg, 1.73mmol, 0.30eq)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物加入水 (20mL), 用EtOAc (20mL x 3) 萃取。分离有机相, 用饱和NaCl (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1) 纯化。获得为黄色固体的化合物33.4 (1g, 2.68mmol, 46.35% 收率)。

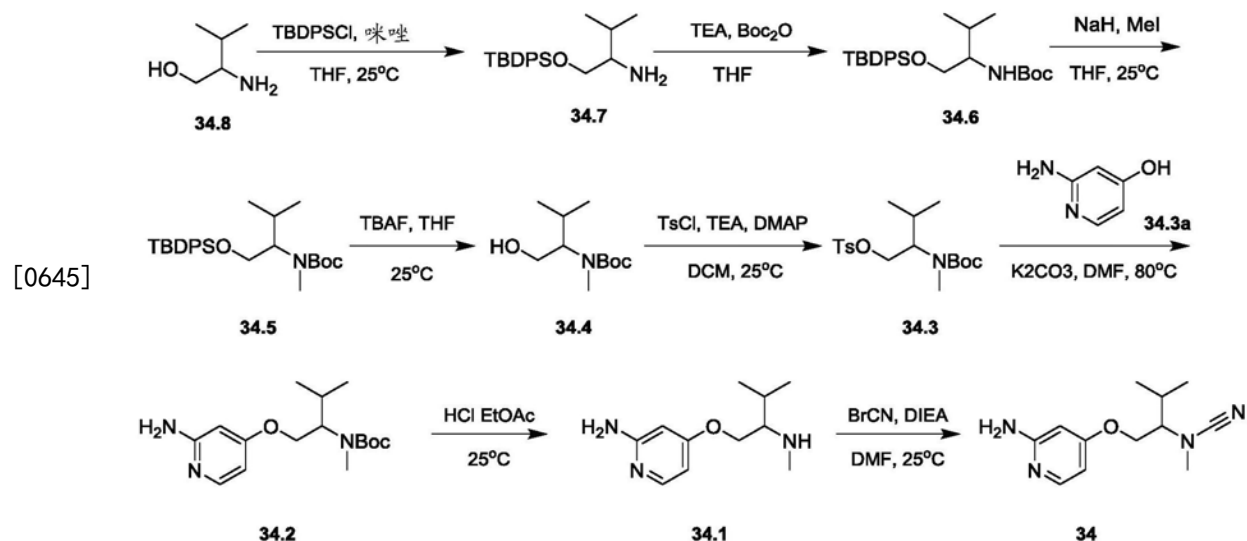
[0640] 于25℃在N₂下, 向化合物33.4 (1g, 2.68mmol, 1eq) 的DMF (10mL) 溶液中加入化合物 33.3 (499.01mg, 2.68mmol, 1eq)、Pd₂(dba)₃ (245.34mg, 267.92μmol, 0.10eq) 和Cs₂CO₃ (2.62g, 8.04mmol, 3eq)。将所得混合物在80℃下搅拌16小时。向反应混合物加入水 (10mL), 用EtOAc (10mL x 3) 萃取。分离有机相, 用饱和NaCl (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。获得为白色固体的化合物33.2 (500mg, 1.04mmol, 38.98% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₄H₃₈N₄O₆:479; 实测值479; RT=0.771min.

[0641] 在25℃下将化合物33.2 (500mg, 1.04mmol, 1eq) 的HCl/EtOAc (5mL) 溶液搅拌16小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。获得为白色固体的化合物33.1 (100mg, 561.07μmol, 53.95% 收率)。

[0642] 向化合物33.1 (100mg, 398.15 μ mol, 1eq, 2HCl) 的DMF (3mL) 溶液中加入DIEA (205.83mg, 1.59mmol, 278.15 μ L, 4eq) 和BrCN (42.17mg, 398.15 μ mol, 29.28 μ L, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件)。获得为黄色固体的产物33 (2mg, 9.84 μ mol, 2.47%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 3.33-3.38 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 6 (s, 1H) 6.22-6.32 (m, 1H) 7.62 (d, J=6.39Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₁₀H₁₃N₅:204; 实测值204; RT=1.133min。

[0643] 实施例34.N-(1-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基氰胺(34)的制备

[0644] 向化合物34.8 (1g, 9.69mmol, 1.06mL, 1eq) 的THF (15mL) 溶液中加入咪唑 (2.64g, 38.76mmol, 4eq) 和TBDPSCl (5.33g, 19.38mmol, 4.98mL, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌14小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (25mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。获得为黄色油的化合物34.7 (4g, 粗品),粗产物不经进一步纯化用于下一步。



[0646] 向化合物34.7 (4g, 11.71mmol, 1eq) 的THF (30mL) 溶液中加入TEA (4.74g, 46.84mmol, 6.49mL, 4eq) 和Boc₂O (3.83g, 17.57mmol, 4.04mL, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌14小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (25mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化残余物。获得为无色油的化合物34.6 (3g, 6.79mmol, 93.69%收率)。

[0647] 向化合物34.6 (1g, 2.26mmol, 1eq) 的THF (20mL) 溶液中加入NaH (108.48mg, 4.52mmol, 2eq), 将混合物在25℃下搅拌1小时。然后向混合物中加入MeI (384.94mg, 2.71mmol, 168.83 μ L, 1.20eq)。将混合物在0℃下搅拌12小时。通过在25℃下加入H₂O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (20mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残留物。获得为黄色油的化合物34.5 (600mg, 1.32mmol, 58.41%收率)。

[0648] 向化合物34.5 (600mg, 1.32mmol, 1eq) 的THF (15mL) 溶液中加入TBAF (345.13mg, 1.32mmol, 1eq), 将混合物在25℃搅拌2小时。通过在25℃下加入H₂O 20mL淬灭反应混合物,

并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=2:1)。获得为黄色油的化合物34.4(250mg,1.15mmol,87.16%收率)。

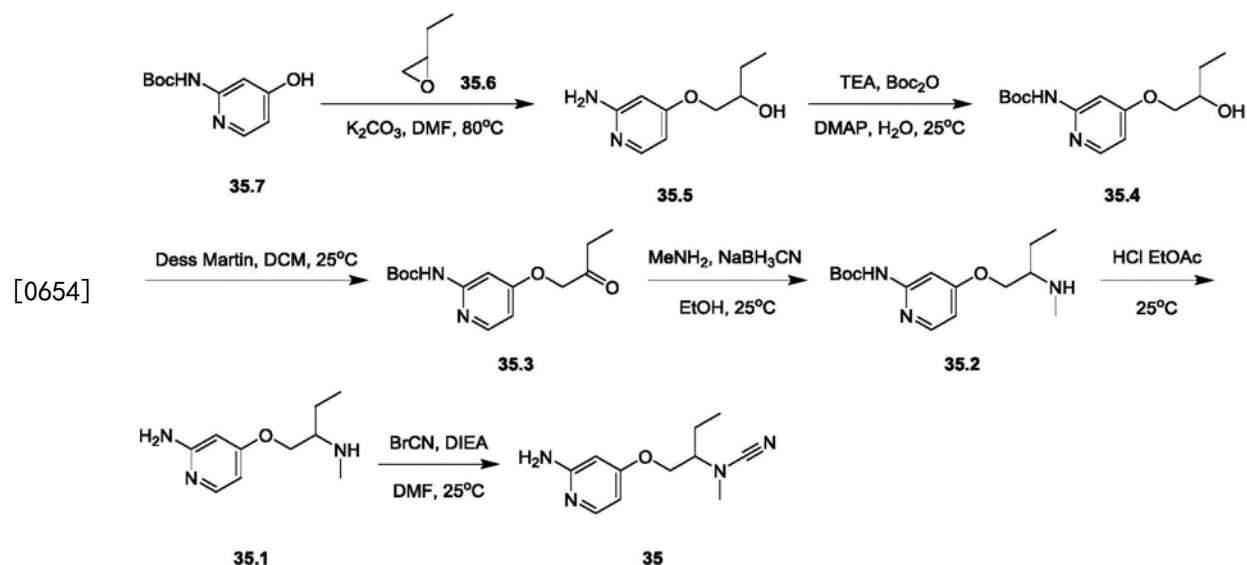
[0649] 向化合物34.4(250mg,1.15mmol,1eq)的DCM(5mL)溶液中加入TEA(349.11mg,3.45mmol,478.23L,3eq)和DMAP(28.10mg,230mol,0.20eq)和TosCl(263.10mg,1.38mmol,1.20eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。通过在25℃下加入 H_2O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得为黄色油的化合物34.3(500mg,粗品)。

[0650] 向化合物34.3(400mg,1.08mmol,1eq)和化合物34.3a(118.56mg,1.08mmol,1eq)的DMF(10mL)溶液中加入 K_2CO_3 (595.27mg,4.31mmol,4eq)。将混合物在80℃下搅拌13小时。通过在25℃下加入 H_2O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物(SiO_2 ,DCM:MeOH=10:1)。获得为黄色油的化合物34.2(200mg,646.41mol,60.03%收率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$:310;实测值310;RT=0.591min。

[0651] 将化合物34.2(200mg,646.41mol,1eq)在HCl/EtOAc(15mL)中的混合物在25℃下搅拌13小时。减压浓缩混合物,得到残余物。获得为黄色固体的化合物34.1(170mg,602.39mol,93.19%收率,2HCl)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$:210;实测值210;RT=0.098min。

[0652] 向化合物34.1(170mg,602.39mol,1eq,2HCl)的DMF(2mL)溶液中加入DIEA(311.41mg,2.41mmol,420.83L,4eq)和BrCN(63.80mg,602.39mol,44.31L,1eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件)。获得为黄色油的产物34(40mg,170.72mol,28.34%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm 0.96-1.17(m,6H) 1.87-2.19(m,1H) 2.88-3.07(m,4H) 4.02-4.35(m,2H) 6.14(d,J=1.76Hz,1H) 6.30(dd,J=6.06,1.87Hz,1H) 7.73(d,J=5.95Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$:235;实测值235;RT=2.295min。

[0653] 实施例35.N-(1-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)丁-2-基)-N-甲基氰胺(35)的制备



[0655] 向化合物35.7 (1g, 4.76mmol, 1eq) 和化合物35.6 (342.98mg, 4.76mmol, 413.23L, 1eq) 的DMF (25mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.97g, 14.27mmol, 3eq)。将混合物在80℃下搅拌14小时。通过在25℃下加入 H_2O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得化合物35.5 (2.5g, 粗品),为黄色油。它未经进一步纯化就用于下一步。

[0656] 向化合物35.5 (2g, 3.29mmol, 1eq) 的THF (20mL) 和 H_2O (30mL) 溶液中加入TEA (1.67g, 16.46mmol, 2.28mL, 5eq) 和 Boc_2O (2.16g, 9.88mmol, 2.27mL, 3eq) 和DMAP (120.68mg, 987.82μmol, 0.30eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入 H_2O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物。获得为黄色油的化合物35.4 (230mg, 814.65μmol, 24.74%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{14}H_{22}N_4O_2$:283;实测值283;RT=0.654min.

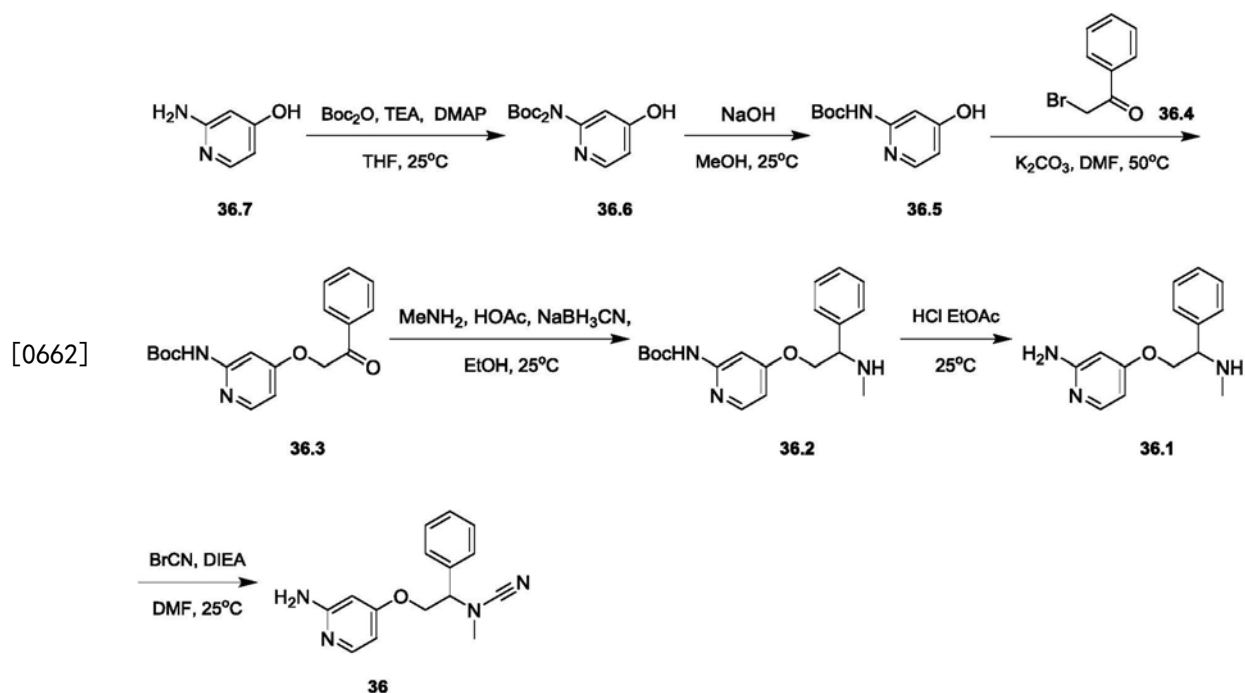
[0657] 向化合物35.4 (230mg, 814.65μmol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中加入Dess-Martin氧化剂 (691.05mg, 1.63mmol, 504.42L, 2eq), 将混合物在25℃下搅拌14个小时。通过在25℃下加入 H_2O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=2:1)。获得为黄色油的化合物35.3 (225mg, 802.65μmol, 98.53%收率)。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.13 (t, J=7.28Hz, 3H) 1.48-1.59 (m, 1H) 1.48-1.59 (m, 10H) 2.63 (q, J=7.28Hz, 2H) 4.65 (s, 2H) 6.53 (dd, J=5.73, 2.43Hz, 1H) 7.58 (d, J=1.98Hz, 1H) 8.07-8.22 (m, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{14}H_{20}N_4O_2$:281;实测值281;RT=0.615min.

[0658] 将化合物35.3 (100mg, 356.74μmol, 1eq) 的 $MeNH_2$ (2mL) 混合物在0℃下搅拌1小时。向混合物中加入 $HOAc$ (32.13mg, 535.10μmol, 30.60L, 1.50eq), 使混合物的pH=4, 然后加入 $NaBH_3CN$ (89.67mg, 1.43mmol, 4eq)。将混合物在25℃下搅拌12小时。通过在25℃下加入饱和的 $NaHCO_3$ 20mL淬灭反应混合物,使pH>7,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物(SiO_2 , DCM:MeOH=10:1)。获得为黄色油的化合物35.2 (80mg, 270.84μmol, 75.92%收率)。将其与第二批次合并,总计160mg。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{15}H_{25}N_3O_3$:296;实测值296;RT=0.520min.

[0659] 将化合物35.2 (160mg, 541.68μmol, 1eq) 在HCl/EtOAc (5mL) 中的混合物在25℃下搅拌13小时。减压浓缩混合物,得到残余物。获得为黄色油的化合物35.1 (140mg, 522.04μmol, 96.38%收率, 2HCl)。

[0660] 向化合物35.1 (140mg, 522.04μmol, 1eq, 2HCl) 的DMF (2mL) 溶液中加入DIEA (269.87mg, 2.09mmol, 364.69L, 4eq) 和BrCN (55.29mg, 522.04μmol, 38.40L, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件)。获得为黄色油的产物35 (40mg, 181.60μmol, 34.79%收率)。 1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.07 (t, J=7.39Hz, 3H) 1.60-1.82 (m, 2H) 2.98 (s, 3H) 3.15-3.30 (m, 1H) 3.97-4.19 (m, 2H) 6.13 (d, J=2.21Hz, 1H) 6.28 (dd, J=6.17, 2.20Hz, 1H) 7.73 (d, J=6.17Hz, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{11}H_{16}N_4O$:221;实测值221;RT=2.115min.

[0661] 实施例36.N-(2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1-苯基乙基)-N-甲基氰胺(36)的制备



[0663] 向36.7 (5g, 45.41mmol, 1eq) 的THF (50mL) 溶液中加入三乙胺 (18.38g, 181.64mmol, 25.18mL, 4eq) 和 Boc_2O (29.73g, 136.23mmol, 31.29mL, 3eq) 和DMAP (1.66g, 13.62mmol, 0.30eq)。将混合物在 25°C 下搅拌16小时。通过在 25°C 下加入 H_2O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (25mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将粗产物化合物36.6 (4g, 9.75mmol,) 未经进一步纯化就用于下一步。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$:311;实测值411;RT=0.941min。

[0664] 向化合物36.6 (3g, 9.67mmol, 1eq) 的MeOH (40mL) 和 H_2O (4mL) 溶液中加入NaOH (966.65mg, 24.17mmol, 2.50eq)。将混合物在 25°C 下搅拌16小时。通过在 25°C 下加入 H_2O 25mL淬灭该反应混合物,并用乙酸乙酯 (25mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (25mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物36.5 (1.50g, 7.14mmol, 73.79%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$:211;实测值211;RT=0.352min。

[0665] 向化合物36.5 (500mg, 2.38mmol, 1eq) 的DMF (30mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (986.82mg, 7.14mmol, 3eq) 和化合物36.4 (570mg, 2.86mmol, 1.2eq)。将混合物在 25°C 下搅拌14小时。通过在 25°C 下加入 H_2O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (20mL x 1) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到为白色固体的化合物36.3 (260mg, 791.81mmol, 粗品),粗产物未经进一步纯化。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$:329;实测值329;RT=0.701min。

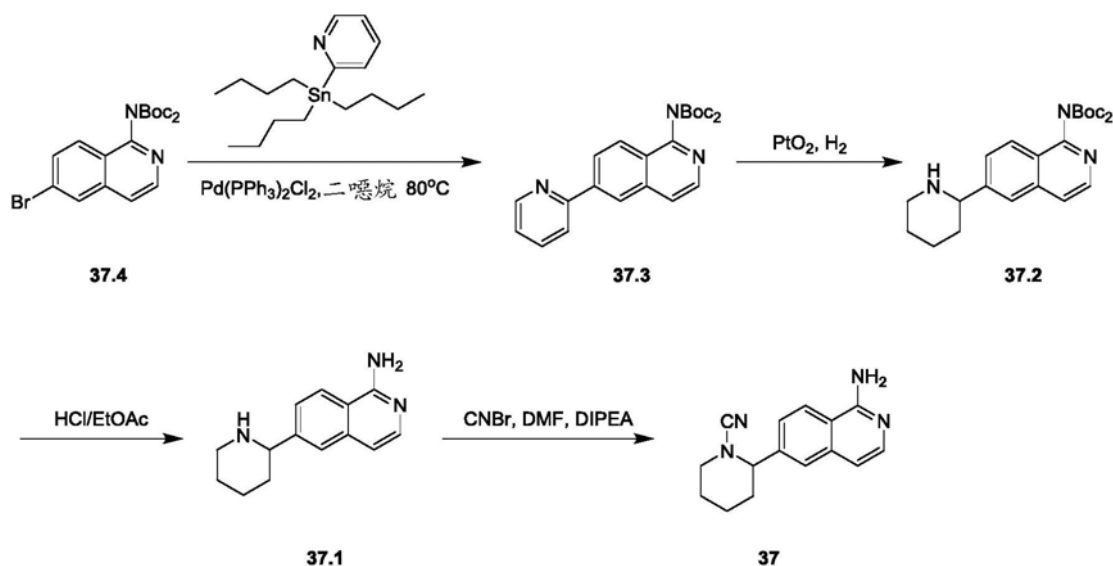
[0666] 向化合物36.3 (200mg, 609.09mmol, 1eq) 的 NH_2CH_3 (2mL) 溶液中加入HOAc (54.86mg, 913.63mmol, 52.25L, 1.50eq) 和 NaBH_3CN (153.10mg, 2.44mmol, 4eq)。将混合物在 25°C 下搅拌14小时。通过在 25°C 下加入 H_2O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并

的有机层用饱和盐水 (25mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化残余物, 得到为白色固体的化合物36.2 (80mg, 232.95 μmol , 38.25% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.50 (s, 9H) 2.35 (s, 3H) 3.95-4.06 (m, 2H) 4.07-4.14 (m, 1H) 6.49 (dd, $J=5.70, 2.19\text{Hz}$, 1H) 7.28-7.33 (m, 1H) 7.34-7.44 (m, 4H) 7.50 (d, $J=1.75\text{Hz}$, 1H) 8.03 (d, $J=5.70\text{Hz}$, 1H)。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3$: 343; 实测值 343; $\text{RT}=0.587\text{min}$ 。

[0667] 将化合物36.2 (80mg, 232.95 μmol , 1eq) 在 HCl/EtOAc (15mL) 混合物中的溶液在 25°C 搅拌14小时。将反应混合物过滤并浓缩, 得到为白色固体的化合物36.1 (50mg, 205.51 μmol , 88.22% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: 244; 实测值 244; $\text{RT}=0.104\text{min}$ 。

[0668] 向化合物36.1 (50mg, 308.26 μmol , 1eq) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 BrCN (32.65mg, 308.26 μmol , 22.67L, 1eq) 和乙酸二乙酯 (159.36mg, 1.23mmol, 215.35L, 4eq)。将混合物在 0°C 下搅拌0.5小时。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (中性条件), 得到为白色固体的产物36 (25mg, 93.18 μmol , 45.34% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.57 (s, 9H) 2.87 (s, 3H) 4.14-4.33 (m, 2H) 4.33-4.55 (m, 3H) 5.99 (d, $J=1.98\text{Hz}$, 2H) 6.27 (dd, $J=5.95, 2.20\text{Hz}$, 1H) 7.36-7.53 (m, 5H) 7.90 (d, $J=5.95\text{Hz}$, 2H)。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: 269; 实测值 269; $\text{RT}=2.835\text{min}$ 。

[0669] 实施例37. 2-(1-氨基异喹啉-6-基)哌啶-1-甲腈 (37) 的制备

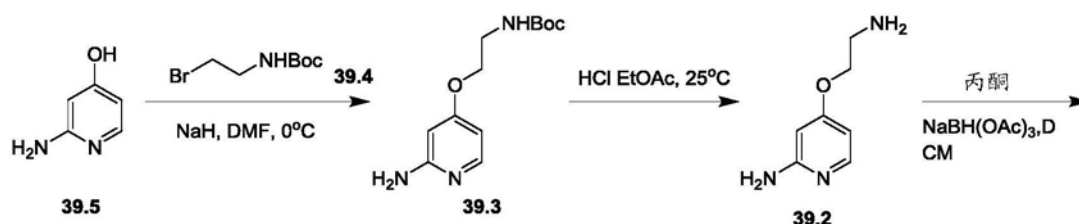


[0671] 将化合物37.4 (250mg, 590.60 μmol , 1eq)、三丁基(2-吡啶基)锡烷 (434.86mg, 1.18mmol, 2eq)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (41.45mg, 59.06 μmol , 0.10eq) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后将混合物在 N_2 气氛下在 80°C 下搅拌10小时。TLC (PE:EtOAc=2:1, $R_f=0.45$) 显示反应完成。通过在 25°C 下加入 H_2O 50mL 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=30/1至1:1) 纯化残余物, 得到为白色固体的化合物37.3 (200mg, 474.51 μmol , 80.34% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.28-1.40 (m, 19H) 7.31-7.38 (m, 1H) 7.70-7.98 (m, 3H) 8.08 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H) 8.29 (dd, $J=8.86, 1.16\text{Hz}$, 1H) 8.43-8.57 (m, 2H) 8.79 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H)。

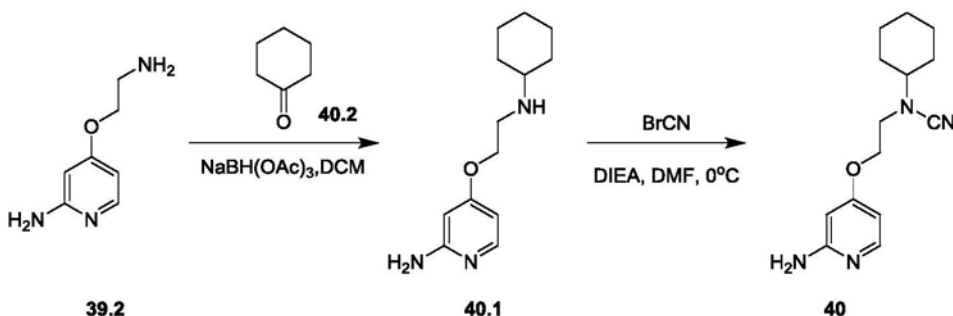
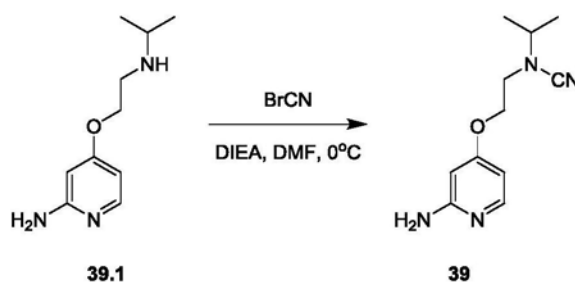
[0672] 向化合物37.3 (200mg, 474.51 μmol , 1eq) 的 MeOH (5mL) 溶液中加入 PtO_2 (21.55mg,

和N-(2-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)乙基)-N-环己基氰胺(40)的制备

[0680] 于0℃在N₂下,向化合物39.5(5g,45.41mmol,1eq)和化合物39.4(10.18g,45.41mmol,1eq)的DMF(20mL)混合物中分批加入NaH(2.18g,54.49mmol,60%纯度,1.20eq)。将混合物在15℃下搅拌15小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,在0℃下滴加水(120mL)。用EtOAc(30mL x 3)萃取水相。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10:1至2:1)纯化残余物,得到为白色固体的化合物39.3(2.80g,11.05mmol,24.34%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) ppm 1.45(s,9H),3.52(d,J=5.2Hz,2H),4(t,J=5.2Hz,2H),4.43(br,2H),5.05(br,1H),5.96(d,J=1.6,1H),6.25(dd,J=1.6Hz,J=6.0Hz,1H),7.90(d,J=6.0Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₂H₂₀N₃O₃:254;实测值254;RT=0.585min。



[0681]



[0682] 在N₂下将化合物39.3(2.80g,11.05mmol,1eq)的HCl/MeOH(40mL)溶液在15℃下搅拌2小时。真空浓缩混合物,得到化合物39.2(2.40g,粗品,HCl盐),为白色固体。

[0683] 于0℃在N₂下,向化合物39.2(400mg,2.61mmol,1eq)和丙酮(379.16mg,6.53mmol,479.95L,2.50eq)在CH₃CN(10mL)混合物中加入NaBH(OAc)₃(1.38g,6.53mmol,2.50eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在0℃下加入CH₃COOH(31.36mg,522mol,29.87L,0.20eq),并搅拌1小时。通过LCMS监测反应。过滤并真空浓缩。得到化合物39.1(1.40g,粗品),为黑褐色油。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₀H₁₉N₃O:196;实测值196;RT=0.528min。

[0684] 于0℃在N₂下,向化合物39.1(400mg,粗品)和BrCN(216.98mg,2.05mmol,150.68L,1eq)的DMF(1mL)混合物中一次性加入DIEA(1.06g,8.19mmol,1.43mL,4eq)。将混合物在0℃

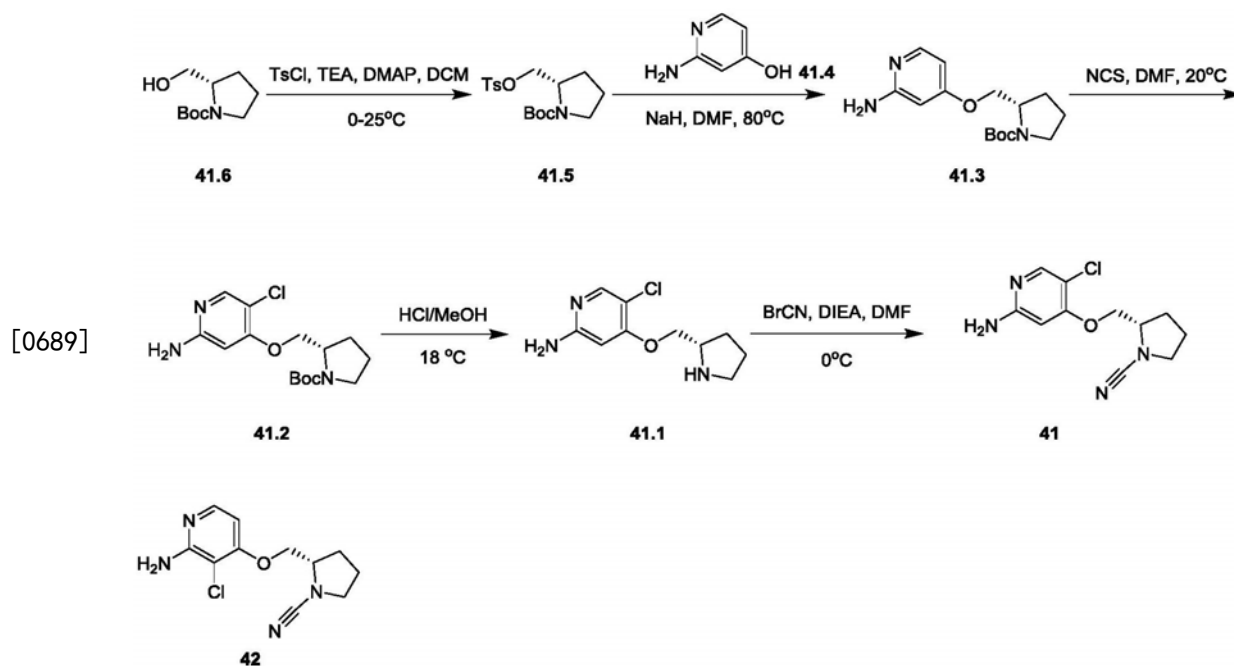
下搅拌5分钟。迅速通过LCMS监测反应直至反应完成。加入水(50mL)。用EtOAc(30mL x 3)萃取水相。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件),得到产物39(20mg,45.40μmol,2.21%收率,50%纯度),为无色油。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) ppm 1.30(d,J=6.4,6H),3.28(m,1H),3.42(t,J=5.2Hz,2H),4.16(t,J=5.2Hz,2H),4.68(br,2H)6.01(d,J=2.4,1H),6.27(dd,J=2.4Hz,J=6.0Hz,1H),7.89(d,J=6.0Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₁H₁₇N₄O:221;实测值221;RT=2.091min.

[0685] 于0℃在N₂下,向化合物39.2(188mg,831.49μmol,1eq,2HCl)和环己酮40.2(244.81mg,2.49mmol,257.69L,3eq)的CH₃CN(5mL)混合物中一次性加入NaBH(OAc)₃(528.68mg,2.49mmol,3eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在0℃下加入AcOH(9.99mg,166.30μmol,9.51L,0.20eq),并搅拌1小时。通过LCMS监测反应。过滤并真空浓缩,得到化合物40.1(1.40g,粗品),为黑褐色油。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₃H₂₂N₃O:236;实测值236;RT=1.159min.

[0686] 于0℃在N₂下,向化合物40.1(180mg,764.92μmol,1eq)和BrCN(81.02mg,764.92μmol,56.26L,1eq)的DMF(1mL)混合物中一次性加入DIEA(395.43mg,3.06mmol,534.37L,4eq)。将混合物在0℃下搅拌12分钟。迅速通过LC-MS监测反应,直到反应完成。将残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件),得到产物40(10mg,38.41μmol,5.02%收率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.18-1.30(m,3H),1.41-1.47(m,2H),1.64-1.67(m,1H),1.84-1.87(m,2H),1.99-2.02(m,2H),2.82-2.88(m,1H),3.44(t,J=4.8Hz,2H),4.14(t,J=4.8Hz,2H),4.42(br.s,2H),5.99(s,1H),6.26(d,J=6.0Hz,1H),7.92(d,J=6.0Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₄H₂₁N₄O:261;实测值261;RT=2.546min.

[0687] 实施例41和实施例42。(S)-2-(((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(41)和(S)-2-(((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(42)的制备

[0688] 于0℃在N₂下,向化合物41.6(5g,24.84mmol,1eq)和4-甲基苯磺酰氯(5.68g,29.81mmol,1.20eq)的DCM(50mL)混合物中一次性加入TEA(3.77g,37.26mmol,5.16mL,1.50eq)和DMAP(485.62mg,3.97mmol,0.16eq)。然后将混合物加热至25℃并搅拌10小时。将反应混合物用H₂O 50mL稀释,并用DCM 90mL(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水60mL(60mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色油的41.5(8.90g,粗品)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₇H₂₅N₃O₅S:356;实测值300;RT=0.890min.



[0690] 于 80°C 在 N_2 下,向化合物41.5 (8.84g, 24.87mmol, 1eq) 和化合物41.4 (3.01g, 27.36mmol, 1.10eq) 的DMF (100mL) 混合物中分批加入NaH (895.44mg, 37.31mmol, 1.50eq)。将混合物在 80°C 下搅拌10小时。通过加入 H_2O 1000mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc 240mL (80mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水150mL (150mL \times 1) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法纯化残余物 (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH}=10:1$),得到化合物41.3 (4.50g, 15.34mmol, 61.68%收率),为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 294;实测值294;RT=0.692min.

[0691] 于 20°C 在 N_2 下,向化合物41.3 (300mg, 1.02mmol, 1eq) 的DMF (5mL) 混合物中一次性加入NCS (136.20mg, 1.02mmol, 1eq)。将混合物在 20°C 下搅拌10小时。将反应混合物用 H_2O 5mL稀释并用EtOAc 15mL (5mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水10mL (10mL \times 1) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 乙酸乙酯) 纯化残余物,得到化合物41.2 (100mg, 305.05mmol, 29.91%收率),为无色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 327;实测值321;RT=0.912min. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ_{ppm} 1.45 (s, 9H) 1.81-1.93 (m, 1H) 2.02-2.22 (m, 4H) 3.34-3.47 (m, 2H) 4.13-4.23 (m, 2H) 6.22 (br d, $J=17.42\text{Hz}$, 1H) 6.49 (br dd, $J=12.57, 5.51\text{Hz}$, 1H) 7.67-7.79 (m, 1H)

[0692] 将化合物41.2 (100mg, 305.05mmol, 1eq) 加入到 HCl/MeOH (5mL) 溶液中。将混合物在 18°C 下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物,得到为黄色固体的化合物41.1 (130mg, 粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$: 227;实测值228;RT=0.096min.

[0693] 于 0°C 在 N_2 下,向化合物41.1 (120mg, 527.03mmol, 1eq) 和DIPEA (272.45mg, 2.11mmol, 368.18L, 4eq) 的DMF (3mL) 混合物中一次性加入CNBr (61.41mg, 579.73mmol, 42.65L, 1.10eq)。将混合物在 0°C 搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化 (中性条件),得到产物41 (12mg, 47.49mmol, 9.01%收率) 和产物42 (12mg, 47.49mmol, 9.01%收率),为黄色油。

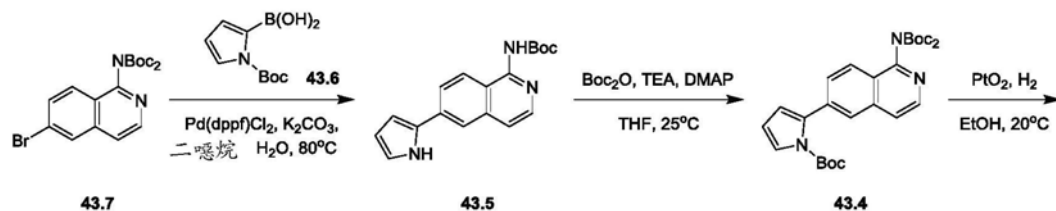
[0694] LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OCl}$: 252;实测值253;RT=2.314min. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ_{ppm} 1.90-2.09 (m, 2H) 2.10-2.23 (m, 2H) 3.43-3.52 (m, 1H) 3.60 (dt, $J=$

8.75, 6.23Hz, 1H) 3.98–4.08 (m, 2H) 4.09–4.16 (m, 1H) 4.49 (br s, 2H) 6.02 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) .

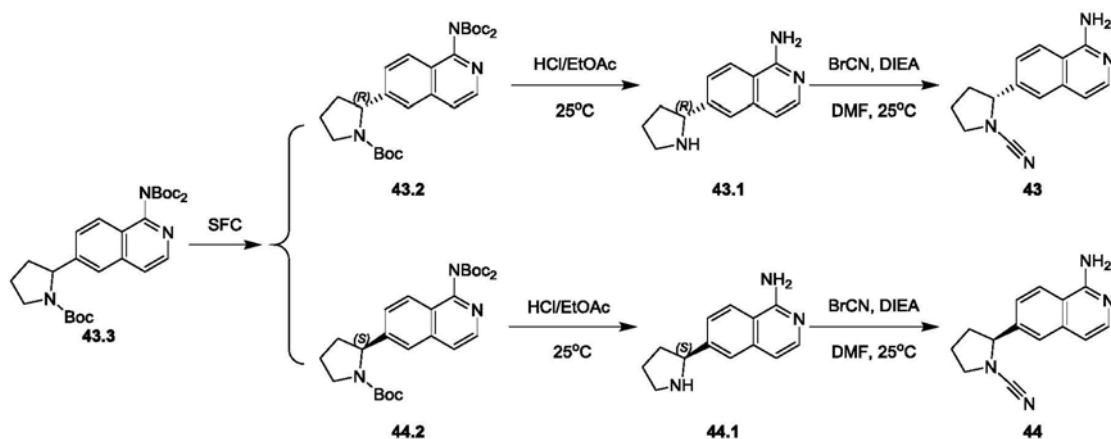
[0695] LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₃N₄OCl:252; 实测值253; RT=2.226min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.90–2.09 (m, 2H) 2.10–2.24 (m, 2H) 3.42–3.54 (m, 1H) 3.61 (dt, J=9, 6.16Hz, 1H) 3.99–4.06 (m, 1H) 4.07–4.12 (m, 1H) 4.13–4.20 (m, 1H) 4.86 (br s, 2H) 6.31 (d, J=5.77Hz, 1H) 7.90 (d, J=5.77Hz, 1H) .

[0696] 实施例43和实施例44. (R)-2-(1-氨基异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(43)和(S)-2-(1-氨基异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(44)的制备

[0697] 于15℃在N₂下,向化合物43.7(2g, 4.72mmol, 1eq)、化合物43.6(996.01mg, 4.72mmol, 1eq)、K₂CO₃(3.91g, 28.32mmol, 6eq)在二噁烷(40mL)和H₂O(10mL)中的混合物中一次性加入Pd(dppf)Cl₂(1.04g, 1.42mmol, 0.30eq)。将混合物在80℃下搅拌8小时。通过在25℃下加入H₂O 100mL淬灭反应混合物,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=20/1, 3/1),得到化合物43.4(660mg, 1.30mmol, 27.54%收率)和化合物43.5(1g, 3.23mmol, 68.48%收率),为褐色固体。LCMS (ESI) :m/z: compound 43.5: [M+H]⁺ 计算值C₁₈H₁₉N₃O₂:310; 实测值310; RT=1.775min; compound 43.4: [M+H]⁺ 计算值C₂₈H₃₅N₃O₆:510; 实测值510; RT=3.724min.



[0698]



[0699] 于15℃在N₂下,向化合物43.5(1g, 3.23mmol, 1eq)的THF(10mL)混合物中一次性加入Boc₂O(3.53g, 16.16mmol, 3.71mL, 5eq)、TEA(1.31g, 12.93mmol, 1.79mL, 4eq)、DMAP(394.91mg, 3.23mmol, 1eq)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O 50mL稀释,并用EtOAc 120mL(40mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水20mL(10mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱法纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=20/1, 3/1),得到化合物43.4(440mg, 863.44μmol, 26.71%收率),为褐色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₈H₃₅N₃O₆:510; 实测值510; RT=1.616min.

[0700] 于15℃在H₂下,向化合物43.4(1.10g,2.16mmol,1eq)的EtOH(30mL)混合物中一次性加入PtO₂(490.17mg,2.16mmol,1eq)。将混合物在15℃、50Psi下搅拌12小时。将反应混合物过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1,3/1),然后通过SFC纯化,得到化合物43.2(300mg,584.08mol,27.04%收率)和化合物44.2(300mg,584.08mol,27.04%收率),为淡黄色油。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₂₈H₃₉N₃O₆:514;实测值514;RT=1.494min.

[0701] 在15℃下向HCl/EtOAc(4M,5mL)的混合物中一次性加入化合物43.2(300mg,584.08mol,1eq)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将反应溶液真空浓缩,获得化合物43.1 43.1(180mg,粗品,2HCl),为浅黄色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₃H₁₅N₃:214;实测值214;RT=0.177min.

[0702] 于0℃在N₂下,向化合物43.1(140mg,489.17mol,1eq,2HCl)和DIPEA(252.88mg,1.96mmol,341.73L,4eq)的DMF(2mL)混合物中加入BrCN(56.99mg,538.09mol,39.58L,1.10eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到产物4.3(50mg,209.83mol,42.90%收率),为浅黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 7.97(d,J=5.86Hz,1H) 7.82(d,J=8.55Hz,1H) 7.63(s,1H) 7.41(d,J=8.68Hz,1H) 7.05(d,J=5.86Hz,1H) 5.11(br s,2H) 4.82(t,J=7.03Hz,1H) 3.75-3.83(m,1H) 3.62-3.69(m,1H) 2.43(dq,J=12.65,6.45Hz,1H) 2.07(dt,J=14.27,6.98Hz,2H) 1.89-1.99(m,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₄H₁₄N₄:239;实测值239;RT=2.035min.

[0703] 于15℃在N₂下,向化合物44.2(300mg,584.08mol,1eq)在HCl/EtOAc(4M,5mL)中的混合物中一次性。将混合物在15℃下搅拌5小时。将反应溶液真空浓缩,得到化合物44.1(180mg,粗品,2HCl),为浅黄色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₃H₁₅N₃:214;实测值214;RT=10min.

[0704] 于0℃在N₂下,向化合物44.1(140mg,489.17mol,1eq,2HCl)、DIPEA(252.88mg,1.96mmol,341.73L,4eq)的DMF(2mL)混合物中一次性。然后在0℃下加入BrCN(56.99mg,538.09mol,39.58L,1.10eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到产物44(40mg,167.86mol,34.32%收率),为浅黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 7.98(d,J=5.86Hz,1H) 7.82(d,J=8.55Hz,1H) 7.63(s,1H) 7.41(d,J=8.43Hz,1H) 7.05(d,J=5.86Hz,1H) 5.11(br s,2H) 4.82(t,J=7.03Hz,1H) 3.75-3.84(m,1H) 3.62-3.70(m,1H) 2.43(dq,J=12.74,6.42Hz,1H) 2.03-2.13(m,2H) 1.89-2(m,1H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₁₄H₁₄N₄:239;实测值239;RT=2.050min.

[0705] 实施例45和实施例46.2-(1-氨基异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(45)和N-(1-(1-氨基异喹啉-6-基)乙基)-N-甲基氰胺(46)的制备

[0706] 向化合物45.7(2.50g,10.31mmol,1eq)的NMP(20mL)溶液中加入NH₃·H₂O(22.74g,648.87mmol,24.99mL,62.94eq)。将混合物在150℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O 50mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(10mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。获得为黄色油的化合物45.6(4g,粗品)。将其与所获得的第二批次合并,得到8g粗产物,将其通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=0:1)纯化。获得为黄色油的纯化的化合物(2g,11.20mmol,35.72%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 6.91(d,J=6.14Hz,1H) 7.58(dd,J=8.77,2.19Hz,1H) 7.75(d,J=

5.70Hz, 1H) 7.90 (d, J=1.75Hz, 1H) 8.01 (d, J=9.21Hz, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_9H_7N_2Cl$:179; 实测值179; RT=0.557min.

[0707] 向化合物45.6 (2g, 8.97mmol, 1eq) 的 THF (40mL) 溶液中加入 TEA (3.63g, 35.86mmol, 4.97mL, 4eq) 和 Boc₂O (4.89g, 22.41mmol, 5.15mL, 2.50eq) 和 DMAP (328.61mg, 2.69mmol, 0.30eq) 。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时。通过在 25℃ 下加入 H₂O 50mL 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (20mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过从乙酸乙酯 (15mL) 中重结晶来纯化残余物, 得到为黄色固体的粗产物化合物45.5 (2.90g, 6.85mmol, 76.38% 收率) 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.30-1.34 (m, 1H) 1.32 (s, 17H) 7.57 (d, J=5.70Hz, 1H) 7.71 (dd, J=8.77, 1.75Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.77Hz, 1H) 8.05 (d, J=1.75Hz, 1H) 8.45 (d, J=5.70Hz, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{19}H_{23}BrN_2O_4$:424; 实测值424; RT=0.962min.

[0708] 向化合物45.5 (500mg, 1.18mmol, 1eq) 和 (1-叔丁氧基羰基吡咯-2-基) 硼酸 (249mg, 1.18mmol, 1eq) 在二噁烷 (20mL) 和 H₂O (5mL) 中的溶液中加入 Pd (dppf) Cl₂ (259.03mg, 354μmol, 0.30eq) 和 K₂CO₃ (489.26mg, 3.54mmol, 3eq) 。将混合物在 80℃ 下搅拌 14 小时。通过在 25℃ 下加入 H₂O 20mL 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (20mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残留物。获得为黄色油的化合物45.4 (100mg, 196.24μmol, 16.63% 收率) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{18}H_{19}N_3O_2$:310; 实测值310; RT=0.734min.



[0711] 在N₂下,向化合物45.3 (160mg, 313.98mol, 1eq) 的EtOH (5mL) 溶液中加入PtO₂ (11mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi) 下于25℃下搅拌12

小时。将混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残留物。获得为黄色油的化合物45.2(150mg,292.04 μmol ,93.01%收率)。LCMS(ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$:514;实测值514;RT=1.672min.

[0712] 将化合物45.2(150mg,292.04 μmol ,1eq)在HCl/EtOAc(20mL)中的混合物在25℃下搅拌14小时。减压浓缩混合物,得到残余物。获得为白色固体的化合物45.1(80mg,279.52 μmol ,95.71%收率,2HCl)。LCMS(ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$:214;实测值214;RT=0.175min.

[0713] 向化合物45.1(80mg,279.52 μmol ,1eq,2HCl)的DMF(2mL)溶液中加入DIEA(144.50mg,1.12mmol,195.27 μL ,4eq)和BrCN(32.57mg,307.47 μmol ,22.62 μL ,1.10eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件)。获得为黄色固体的产物45(20mg,83.93 μmol ,30.03%收率)。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ_{ppm} 1.84-2.02(m,1H)2.03-2.14(m,2H)2.44(dq, J =12.47,6.24Hz,1H)3.57-3.70(m,1H)3.80(q, J =7.78Hz,1H)7(d, J =5.99Hz,1H)7.49(d, J =8.68Hz,1H)7.68(s,1H)7.75(d, J =5.99Hz,1H)8.14(d, J =8.68Hz,1H)。LCMS(ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$:239;实测值239;RT=2.277min.

[0714] 向化合物45.5(500mg,1.18mmol,1eq)的二噁烷(15mL)溶液中加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(82.82mg,118 μmol ,0.10eq)和化合物46.6(852.31mg,2.36mmol,796.56 μL ,2eq)。将混合物在80℃下搅拌14小时。通过在25℃下加入H₂O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(20mL x1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残留物。获得为黄色油的化合物46.5(450mg,1.09mmol,92.01%收率)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ_{ppm} 1.21-1.37(m,20H)1.50(br t, J =7.02Hz,3H)3.93-4.09(m,2H)4.43(br s,1H)4.89(br s,1H)7.67(br d, J =5.26Hz,1H)7.88(q, J =8.77Hz,2H)8.14(s,1H)8.41(br d, J =5.70Hz,1H)。LCMS(ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$:415;实测值415;RT=0.979min.

[0715] 将化合物46.5(450mg,1.09mmol,1eq)在HCl/EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在25℃下搅拌15小时。减压浓缩混合物,得到残余物。获得为黄色固体的化合物46.4(230mg,1.03mmol,94.76%收率,HCl)。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ_{ppm} 2.75(s,3H)7.37(d, J =7.06Hz,1H)7.65(d, J =7.06Hz,1H)8.25(dd, J =8.82,1.32Hz,1H)8.53(br d, J =6.17Hz,2H)。

[0716] 向化合物46.4(230mg,1.24mmol,1eq)的THF(5mL)溶液中加入TEA(501.90mg,4.96mmol,687.54 μL ,4eq)和Boc₂O(676.58mg,3.10mmol,712.18 μL ,2.50eq)和DMAP(45.45mg,372 μmol ,0.30eq)。将混合物在25℃下搅拌14小时。通过在25℃下加入H₂O 20mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(10mL x1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残留物。获得为黄色固体的化合物46.3(200mg,517.54 μmol ,41.74%收率)。LCMS(ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$:387;实测值287;RT=0.626min.

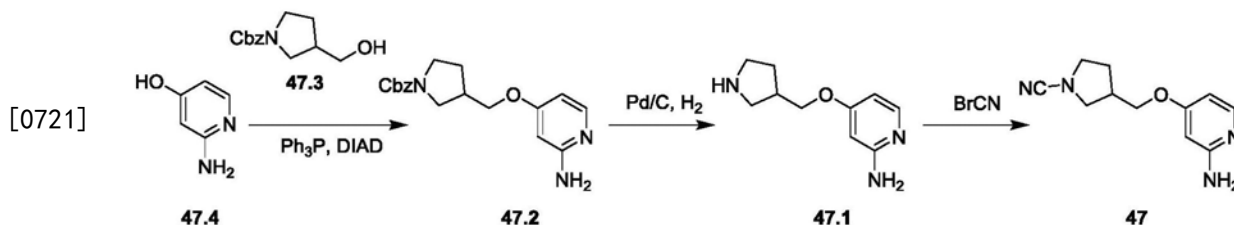
[0717] 将化合物46.3(100mg,258.77 μmol ,1eq)的MeNH₂(2mL)混合物在0℃下搅拌1小时。向混合物中加入NaBH₃CN(65.04mg,1.04mmol,4eq),然后加入HOAc(23.31mg,388.16 μmol ,22.20 μL ,1.50eq),使混合物的pH=4。将混合物在25℃下搅拌12小时。通过在25℃下加入饱和的NaHCO₃ 20mL使pH>7来淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。合并的有机

层用饱和盐水(20mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物(SiO_2 , DCM:MeOH=10:1)。获得为黄色油的化合物46.2 (50mg, 124.53 μmol , 48.12%收率)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$:302;实测值302;RT=0.565min.

[0718] 将化合物46.2 (50mg, 165.90 μmol , 1eq) 在HCl/EtOAc (20mL) 中的混合物在25℃下搅拌13小时。减压浓缩混合物,得到残余物。获得为黄色油的化合物46.1 (45mg, 164.12 μmol , 98.93%收率, 2HCl)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3$:202;实测值202;RT=0.116min.

[0719] 向化合物46.1 (45mg, 164.12 μmol , 1eq, 2HCl) 的DMF (2mL) 溶液中加入DIEA (84.84mg, 656.48 μmol , 114.65 μL , 4eq) 和BrCN (17.38mg, 164.12 μmol , 12.07 μL , 1eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件)。获得为黄色固体的产物46 (5mg, 22.10 μmol , 13.46%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.67 (d, J=7.06Hz, 3H) 2.79 (s, 3H) 4.33 (q, J=6.98Hz, 1H) 7 (d, J=5.95Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.60Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.76 (d, J=5.95Hz, 1H) 8.16 (d, J=8.60Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$:227;实测值227;RT=2.247min.

[0720] 实施例47. 3-(((2-氨基吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲腈(47)的制备



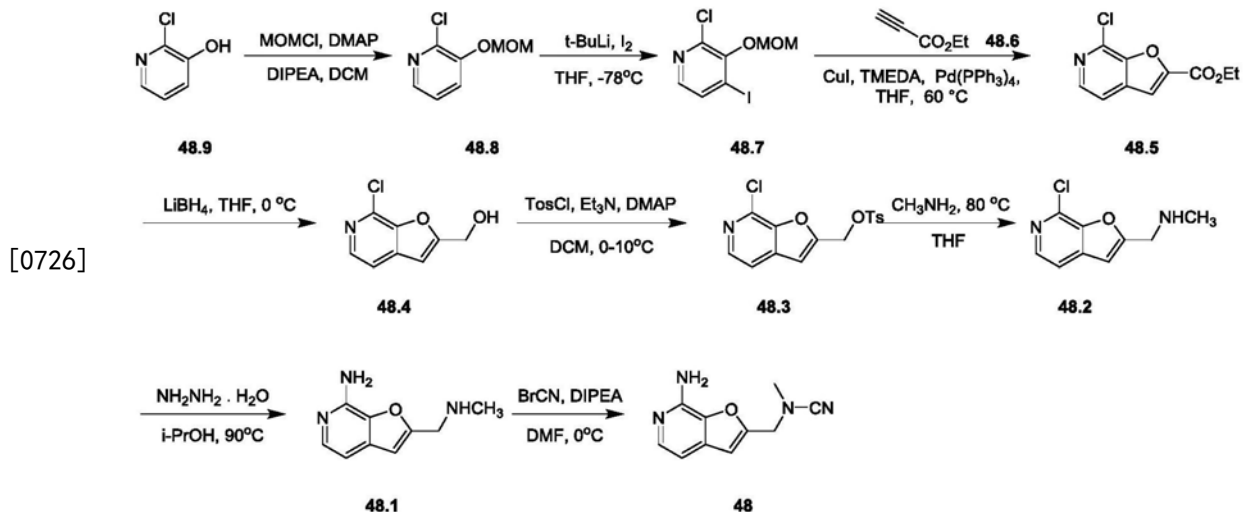
[0722] 于0℃在 N_2 下,向化合物47.4 (800mg, 7.27mmol, 1eq) 的DCM (40mL) 溶液中依次加入化合物47.3 (1.71g, 7.27mmol, 1eq)、 PPh_3 (2.86g, 10.90mmol, 1.50eq) 和DIAD (2.20g, 10.90mmol, 2.12mL, 1.50eq)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。向反应混合物中加入20mL水,用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL x 1) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物。获得为白色固体的化合物47.2 (700mg, 2.14mmol, 29.45%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 2.06-2.10 (m, 1H) 2.66-2.72 (m, 1H) 3.27-3.29 (m, 1H) 3.46-3.68 (m, 3H) 3.87-3.94 (m, 5H) 4.43 (s, 2H) 5.15 (s, 2H) 5.95 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.24 (dd, J=6.0Hz, 2.0Hz, 1H) 7.30-7.37 (m, 5H) 7.89 (d, J=6.0Hz, 1H)。

[0723] 于25℃在50psi下,将 H_2 鼓入化合物47.2 (400mg, 1.22mmol, 1eq) 和 H_2 在MeOH (40mL) 溶液中10小时。将反应混合物过滤,将滤液减压浓缩以除去溶剂。获得为黄色油的化合物47.1 (200mg, 1.03mmol, 84.83%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) ppm 1.58-1.63 (m, 1H) 2.02-2.04 (m, 1H) 2.60-2.79 (m, 2H) 2.94-3.14 (m, 3H) 3.91-3.98 (m, 2H) 6.09 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.23 (dd, J=6.0Hz, 2.0Hz, 1H) 7.69 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[0724] 于0℃在 N_2 下,向化合物47.1 (100mg, 517.46 μmol , 1eq) 的THF (5mL) 溶液中依次加入DIEA (133.75mg, 1.03mmol, 180.75 μL , 2eq) 和BrCN (54.81mg, 517.46 μmol , 38.06 μL , 1eq)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。向反应混合物加入10mL水,用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL x 1) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过p-TLC (SiO_2 , 乙酸乙酯=0:1) 纯化残余物。获得为白色固体的产物47 (14mg, 64.15 μmol ,

12.40% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]$ 计算值 $C_{11}H_{14}N_4O$: 218; 实测值 219; $RT=2.522min$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) ppm 1.85-1.88 (m, 1H) 2.12-2.17 (m, 1H) 2.73-2.75 (m, 1H) 3.32-3.35 (m, 1H) 3.50-3.63 (m, 3H) 3.92-3.98 (m, 2H) 5 (s, 2H) 6.04 (s, 1H) 6.27 (dd, $J=6.0Hz, 2.0Hz$, 1H) 7.85 (d, $J=6.0Hz$, 1H)。

[0725] 实施例48. N-((7-氨基咪唑并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-N-甲基氰胺(48)的制备



[0727] 在0℃下向化合物48.9 (10g, 77.20mmol, 1eq) 的DCM (100mL) 溶液中加入氯(甲氧基)甲烷 (7.46g, 92.64mmol, 7.04mL, 1.20eq) 和DMAP (1.51g, 12.35mmol, 0.16eq) 和DIPEA (19.95g, 154.40mmol, 26.96mL, 2eq)。将混合物在10℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O 30mL稀释,并用DCM 90mL (30mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水30mL (30mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至3:1) 纯化残余物,得到为无色固体的化合物48.8 (13.20g, 76.04mmol, 98.50% 收率)。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]$ 计算值 $C_7H_8ClN_2O$: 173; 实测值 174; $RT=0.937min$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 3.51 (s, 3H) 5.23-5.30 (m, 2H) 7.18 (dd, $J=8.11, 4.60Hz$, 1H) 7.47 (dd, $J=8.11, 1.53Hz$, 1H) 8.04 (dd, $J=4.82, 1.32Hz$, 1H)。

[0728] 在-78℃下,向化合物48.8 (4.40g, 25.35mmol, 1eq) 的THF (130mL) 溶液中滴加t-BuLi (1.3M, 48.74mL, 2.50eq)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下将I₂ (11.58g, 45.62mmol, 9.19mL, 1.80eq) 加入至上述混合物中。将混合物在10℃下搅拌12小时。通过在0℃下加入H₂O 10mL淬灭反应混合物,然后用H₂O 50mL稀释,并用EtOAc 150mL (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水50mL (50mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至3:1) 纯化残余物,得到为黄色固体的化合物48.7 (12.80g, 42.74mmol, 56.21% 收率)。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 3.68-3.82 (m, 3H) 5.18-5.27 (m, 2H) 7.70 (d, $J=5.01Hz$, 1H) 7.80 (d, $J=5.01Hz$, 1H)。

[0729] 向化合物48.7 (3.90g, 13.02mmol, 1eq) 的THF (100mL) 溶液中加入乙基化合物48.6 (1.53g, 15.63mmol, 1.53mL, 1.20eq) 和TMEDA (18.01g, 154.96mmol, 23.39mL, 11.90eq)。将混合物用N₂脱气10分钟。然后向混合物加入CuI (496.01mg, 2.60mmol, 0.20eq) 和Pd(PPh₃)₄ (3.01g, 2.60mmol, 0.20eq)。然后将混合物在60℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O 40mL稀释,并用EtOAc 180mL (60mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水60mL (60mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至

5:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物48.5 (940mg, 4.17mmol, 16.01%收率)。

[0730] 向化合物48.5 (710mg, 3.15mmol, 1eq) 的THF (2mL) 溶液中加入LiBH₄ (102.80mg, 4.72mmol, 1.50eq), 并在0℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O 15mL稀释, 并用EtOAc 45mL (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水15mL (15mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2/1至1:1) 纯化, 得到为无色固体的化合物48.4 (300mg, 1.63mmol, 51.88%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₈H₆ClN₂O₂:183; 实测值184; RT=0.593min.

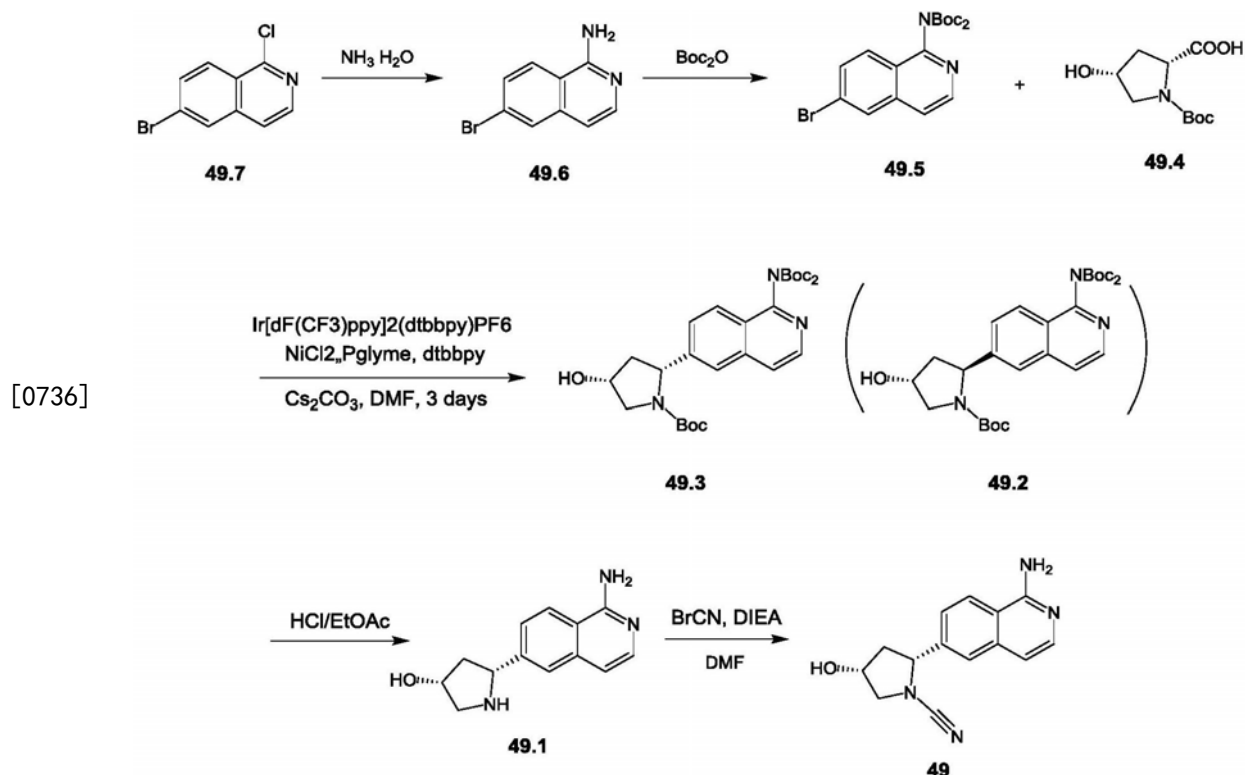
[0731] 在0℃下, 向化合物48.4 (150mg, 817.04μmol, 1eq) 的DCM (2mL) 溶液中加入TosCl (186.92mg, 980.45μmol, 1.20eq)、DMAP (19.96mg, 163.41μmol, 0.20eq) 和Et₃N (248.03mg, 2.45mmol, 339.76μL, 3eq)。将混合物在10℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O 10mL稀释, 并用DCM 30mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水10mL (10mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色固体的化合物48.3 (130mg, 粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₁₂ClN₄S:337; 实测值338; RT=0.842min.

[0732] 向化合物48.3 (130mg, 384.87μmol, 1eq) 的THF (2mL) 溶液中加入MeNH₂ (11.95mg, 384.87μmol, 2mL, 1eq)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O 10mL稀释, 并用EtOAc 30mL (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水10mL (10mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色油的化合物48.2 (50mg, 粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₉H₉ClN₂O:196; 实测值197; RT=0.152min.

[0733] 向化合物48.2 (50mg, 254.28μmol, 1eq) 的i-PrOH (7mL) 溶液中加入NH₂NH₂·H₂O (2.40g, 48.01mmol, 2.33mL, 188.80eq)。将混合物在90℃下搅拌72小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂, 得到化合物48.1 (60mg, 粗品), 为黄色油。

[0734] 向化合物48.1 (60mg, 338.60μmol, 1eq) 的DMF (2mL) 溶液中加入BrCN (35.86mg, 338.60μmol, 24.91μL, 1eq) 和DIPEA (131.28mg, 1.02mmol, 176.93μL, 3eq)。将混合物在0℃下搅拌0.2小时。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到产物48 (2mg, 9.89μmol, 2.92%收率), 为无色油。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₀H₁₀N₄O:202; 实测值203; RT=2.484min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 2.95 (s, 3H) 4.43 (s, 2H) 6.75-6.98 (m, 2H) 7.69 (d, J=5.62Hz, 1H) .

[0735] 实施例49. (2R, 4R)-2-(1-氨基异喹啉-6-基)-4-羟基吡咯烷-1-甲腈 (49) 的制备



[0737] 向化合物49.7 (1.5g, 6.19mmol, 1eq) 的NMP (15mL) 溶液中加入 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (54.58g, 389.32mmol, 15mL, 25%纯度, 62.94eq)。将混合物在150℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入 H_2O (500mL) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水50mL (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物49.6 (1.6g, 7.17mmol, 38.65%收率)。

[0738] 于18℃在 N_2 下, 向化合物49.6 (1.6g, 7.17mmol, 1eq) 的THF (20mL) 溶液中滴加 Boc_2O (6.26g, 28.69mmol, 6.59mL, 4eq)。然后向混合物中加入TEA (3.63g, 35.86mmol, 4.99mL, 5eq) 和DMAP (140.20mg, 1.15mmol, 0.16eq)。将该混合物在18℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到为白色固体的化合物49.5 (1.1g, 2.60mmol, 36%收率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 计算值 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: 423; 实测值424; RT=1.501min。

[0739] 在手套箱中, 向化合物49.5 (1.1g, 2.60mmol, 1eq)、化合物49.4 (901.38mg, 3.90mmol, 1.5eq)、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (2.81mg, 26mol, 0.01eq)、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{Pglyme}$ (56.31mg, 259.86mol, 0.1eq)、dtbbpy (104.08mg, 389.79mol, 0.15eq) 的DMF (40mL) 溶液中一次性加入 Cs_2CO_3 (1.27g, 3.90mmol, 1.5eq)。然后将混合物用两个34W荧光灯在25℃下照射72小时。将残余物通过制备型HPLC纯化 (TFA条件), 得到化合物49.2 (60mg, 113.3mol, 4.4%收率) 和化合物49.3 (100mg, 188.8mol, 7.3%收率), 为黄色固体。

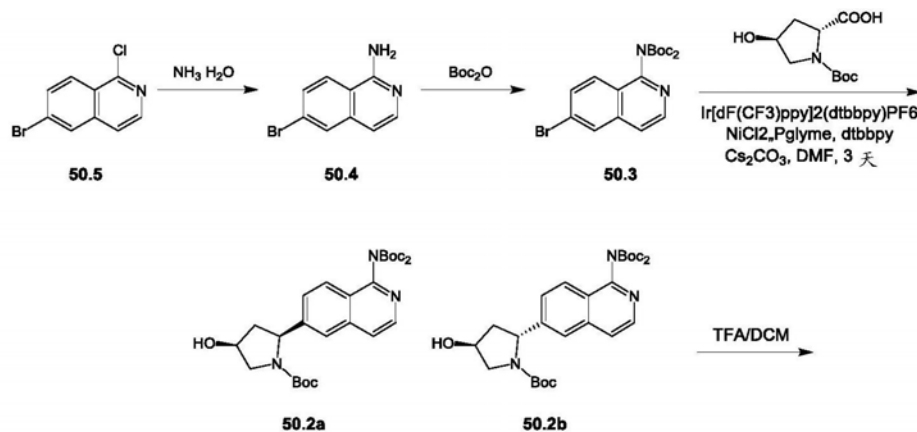
[0740] 将化合物49.3 (100mg, 188.81mol, 1eq) 溶解于HCl/EtOAc (10mL) 中, 将混合物在15℃下搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩, 得到为白色固体的化合物49.1 (60mg, 粗品)。

[0741] 于0℃在 N_2 下, 向化合物49.1 (60mg, 261.7mol, 1eq) 和溴化氰 (27.7mg, 261.7mol, 19.25L, 1eq) 的DMF (1mL) 混合物中一次性加入DIPEA (101.5mg, 785.5mol, 136.75L, 3eq)。将

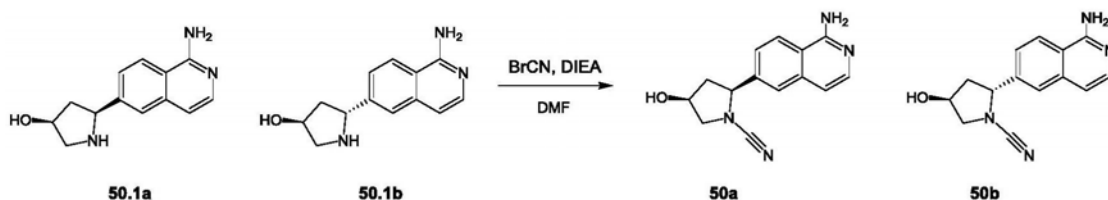
混合物在0℃下搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到49, (4mg, 15.7μmol, 6%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₄N₄O: 254; 实测值255; RT = 1.77min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.88-1.99 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H), 3.57 (d, J = 10.51Hz, 1H), 4 (dd, J = 10.51, 3.91Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 5.59 (dd, J = 10.09, 6.42Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.24Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.82 (d, J = 6.36Hz, 2H) and 8.12 (d, J = 8.44Hz, 1H) ppm.

[0742] 实施例50a和实施例50b. (2S, 4S)-2-(1-氨基异喹啉-6-基)-4-羟基吡咯烷-1-甲腈 (50a) 和 (2R, 4S)-2-(1-氨基异喹啉-6-基)-4-羟基吡咯烷-1-甲腈 (50b) 的制备

[0743] 向化合物50.5 (1.5g, 6.19mmol, 1eq) 的NMP (15mL) 溶液中加入NH₃·H₂O (54.58g, 389.32mmol, 15mL, 63eq)。将混合物在150℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入H₂O (500mL) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法纯化残余物 (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1), 得到化合物50.4 (1.6g, 7.17mmol, 39%收率), 为黄色油。



[0744]



[0745] 于18℃在N₂下, 向化合物50.4 (1.6g, 7.17mmol, 1eq) 的THF (20mL) 溶液中滴加Boc₂O (6.26g, 28.69mmol, 6.59mL, 4eq)。然后向混合物中加入TEA (3.63g, 35.86mmol, 4.99mL, 5eq) 和DMAP (140.2mg, 1.15mmol, 0.16eq), 并在18℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 纯化残余物, 得到化合物50.3 (1.5g), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₇H₈N₂O₂: 423; 实测值424; RT = 1.501min.

[0746] 在手套箱中, 向化合物50.3 (1.5g, 3.54mmol, 1eq)、(2R, 4S)-1-叔丁氧基羰基-4-羟基-吡咯烷-2-羧酸 (1.23g, 5.32mmol, 1.5eq)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (3.83mg, 35.44μmol, 0.01eq)、NiCl₂·Pglyme (76.79mg, 354.36μmol, 0.1eq)、dtbbpy (141.92mg, 531.54μmol, 0.15eq) 的DMF (40mL) 混合物中一次性加入Cs₂CO₃ (1.73g, 5.32mmol, 1.5eq)。然后将混合物用两个34W荧光灯在25℃下照射72小时。将残余物通过制备型HPLC纯化 (TFA条件), 得到化合物50.2a (100mg, 188.81μmol, 5%收率) 和化合物50.2b (100mg, 188.81μmol, 5%收率)。

收率),为黄色固体。

[0747] 于18℃在N₂下,向化合物50.2a (100mg,188.81mol,1eq)的DCM(5mL)溶液中一次性加入TFA(1mL)。将混合物在18℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物,得到化合物50.1a (110mg),为白色固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ:2.41-2.62(m,2H),3.38-3.46(m,1H),3.67-3.77(m,2H),4.76(br t,J=3.75Hz,1H),5.19(br dd,J=11.91,6.39Hz,1H),7.25(d,J=7.06Hz,1H),7.63(d,J=7.06Hz,1H),7.88(dd,J=8.71,1.65Hz,1H),8.02-8.10(m,1H) and 8.54(d,J=8.82Hz,1H) ppm.

[0748] 于0℃在N₂下,向化合物50.1a (110mg,192.53mol,1eq)和溴化氰(20.39mg,192.53mol,14.16L,1eq)的DMF(1mL)混合物中一次性加入DIPEA(74.65mg,577.58mol,100.6L,3eq)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到50a(5mg,19.66mol,10%收率),为白色固体。LCMS(ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₄H₁₅N₄O:255;实测值255;RT=1.787min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ:1.98-2.09(m,1H),2.38(dd,J=13.59,6.14Hz,1H),3.52(d,J=10.52Hz,1H),3.98(dd,J=10.52,3.51Hz,1H),4.52(br s,1H),5.06(dd,J=10.52,6.14Hz,1H),7.01(d,J=6.14Hz,1H),7.54(dd,J=8.77,1.75Hz,1H),7.74(dd,J=3.73,1.97Hz,2H) and 8.17(d,J=8.77Hz,1H) ppm.

[0749] 于18℃在N₂下,向化合物50.2b(100mg,188.81mol,1eq)的DCM(5mL)溶液中一次性加入TFA(1mL)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩,得到为白色固体的化合物50.1b(110mg,粗品)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ:2.46-2.55(m,1H),2.58-2.68(m,1H),3.40-3.49(m,1H),3.68(dd,J=12.24,3.86Hz,1H),4.79(br t,J=3.64Hz,1H),5.66(br dd,J=11.69,6.39Hz,1H),7.46-7.54(m,1H),7.69-7.76(m,1H),7.84-7.93(m,1H),8.19-8.27(m,1H) and 8.52-8.60(m,1H) ppm.

[0750] 于18℃在N₂下,向化合物50.1b(110mg,192.53mol,1eq,3TFA)和溴化氰(20.39mg,192.53mol,14.16L,1eq)的DMF(1mL)混合物中一次性加入DIPEA(74.65mg,577.58mol,100.6L,3eq)。将混合物在18℃下搅拌10分钟。通过半制备规模型HPLC纯化残余物(TFA条件),得到50b(5mg,19.7mol,10%收率),为白色固体。LCMS(ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₄H₁₅N₄O:255;实测值255;RT=1.779min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ:1.94(ddd,J=13.48,9.98,4.17Hz,1H),2.53(dd,J=13.59,6.58Hz,1H),3.53-3.60(m,1H),4(dd,J=10.74,3.73Hz,1H),4.52(br s,1H),5.60(dd,J=10.09,6.58Hz,1H),7.14(d,J=6.58Hz,1H),7.58(t,J=7.89Hz,1H),7.80-7.87(m,2H) and 8.13(d,J=8.33Hz,1H) ppm.

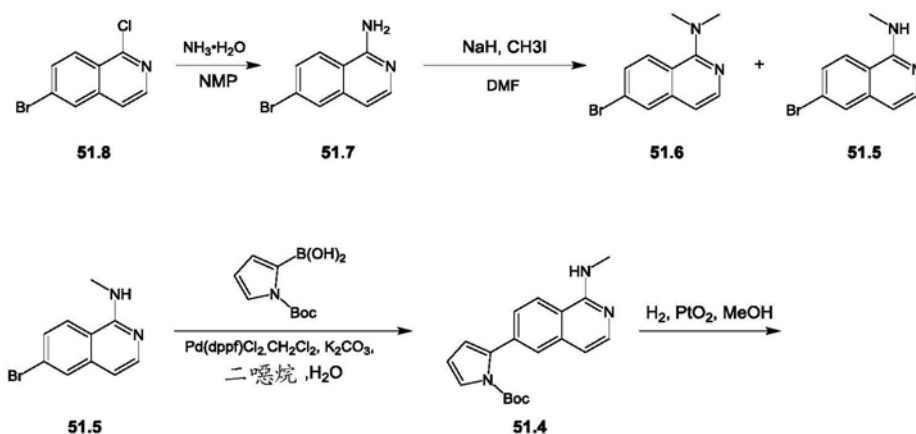
[0751] 实施例51a和实施例51b。(S)-2-(1-(甲基氨基)异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(51a)和(R)-2-(1-(甲基氨基)异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(51b)的制备

[0752] 于150℃在N₂下,向化合物51.8(2.5g,10.31mmol,1eq)的NMP(30mL)溶液中一次性加入NH₃·H₂O(30mL,33%水溶液)。将混合物在150℃下搅拌10小时。将反应混合物用H₂O(500mL)稀释,并用EtOAc(500mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1:2)纯化残余物,得到化合物51.7(35g,95%收率),为白色固体。LCMS(ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₉H₈BrN₂:223;实测值223;RT=0.761min.

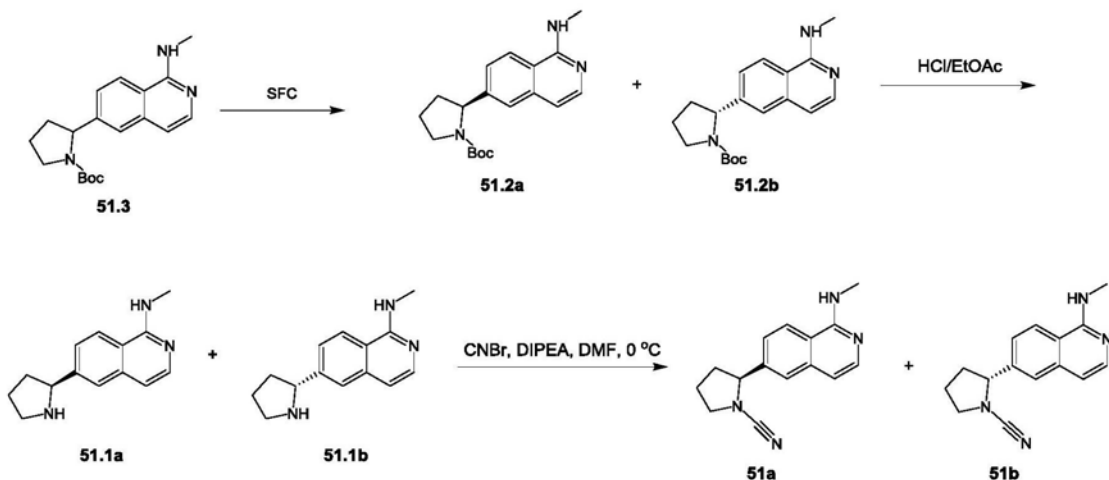
[0753] 于0℃在N₂下,向化合物51.7(7g,31.4mmol,1eq)的DMF(70mL)溶液中分批加入NaH(1.26g,31.4mmol,60%的矿物油悬浮液,1eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后向混合

物中一次性加入CH₃I (6.68g, 47.1mmol, 2.93mL, 1.5eq), 加热至25℃并搅拌1.5小时。通过加入H₂O (70mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (70mL x 3) 萃取。合并的有机层用H₂O (70mL x 3) 洗涤, 然后用盐水 (70mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过中压液相色谱法 (MPLC) (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1) 纯化残余物, 得到为橙色固体的化合物51.5 (2.8g, 11.81mmol, 38% 收率) 和为黄色油的化合物51.6 (1.09g, 4.34mmol, 14% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 8.03 (d, J=5.70Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.75Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 6.82 (d, J=5.70Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 3.58 (s, 1H) and 3.15 (d, J=4.82Hz, 3H) ppm.

[0754] 将化合物51.5 (2.7g, 11.4mmol, 1eq)、N-(叔丁氧基羰基)吡咯-2-硼酸 (2.64g, 12.53mmol, 1.1eq)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.79g, 3.42mmol, 0.3eq)、K₂CO₃ (9.44g, 68.33mmol, 6eq) 在二噁烷 (28mL) 和H₂O (7mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次; 然后将混合物在N₂气氛下在80℃搅拌5小时。通过加入H₂O (15mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过MPLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1) 纯化, 得到化合物51.4 (3.6g, 11.13mmol, 98% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₉H₂₂N₃O₂: 324; 实测值324; RT=0.974min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 8.03 (d, J=5.95Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.92 (d, J=5.95Hz, 1H), 6.23-6.34 (m, 2H), 5.27 (br s, 1H), 3.18 (d, J=4.85Hz, 3H) and 1.34 (s, 9H) ppm.



[0755]



[0756] 在 N_2 下,向化合物51.4 (3.60g, 11.13mmol, 1eq) 的MeOH (400mL) 溶液中加入 PtO_2 (252.79mg, 1.11mmol, 0.1eq)。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次,然后于50℃在 H_2 (50psi) 下搅拌10小时。过滤该反应混合物;减压浓缩滤液,得到残余物。将残余物通过MPLC (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1) 纯化,得到为白色固体的化合物51.3 (1.8g, 4.64mmol, 38%收率, 84.4%纯度)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{19}H_{26}N_3O_2$: 328; 实测值328; $RT=0.899min$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ : 8.02 (br d, $J=5.38Hz$, 1H), 7.69 (br d, $J=8.56Hz$, 1H), 7.43 (d, $J=1.34Hz$, 1H), 7.29 (br d, $J=1.22Hz$, 1H), 6.88 (d, $J=5.87Hz$, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.79–5.12 (m, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.17 (br d, $J=4.28Hz$, 3H), 2.39 (br s, 1H), 1.80–2 (m, 4H) and 1.09–1.60 (m, 11H) ppm。

[0757] 通过SFC纯化500mg化合物51.3 (柱: Chiral Pak IC-H 250x 30 5; 流动相: [含 0.1% NH_3 的 H_2O /EtOH]; B%: 40%–40%, 8min), 得到化合物51.2a (188mg) 和化合物51.2b (229mg), 为白色固体。

[0758] 向化合物51.2a (188mg, 574.18 μ mol, 1eq) 中加入HCl/EtOAc (4M, 18.6mL), 将反应混合物在25℃下搅拌12h。减压浓缩反应混合物, 得到化合物51.1a (180mg), 为氯化氢盐。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.51 (d, $J=8.68Hz$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (br d, $J=8.44Hz$, 1H), 7.63 (d, $J=6.85Hz$, 1H), 7.26 (d, $J=6.85Hz$, 1H), 3.45–3.66 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.63 (br d, $J=8.07Hz$, 1H) and 2.16–2.40 (m, 3H) ppm。

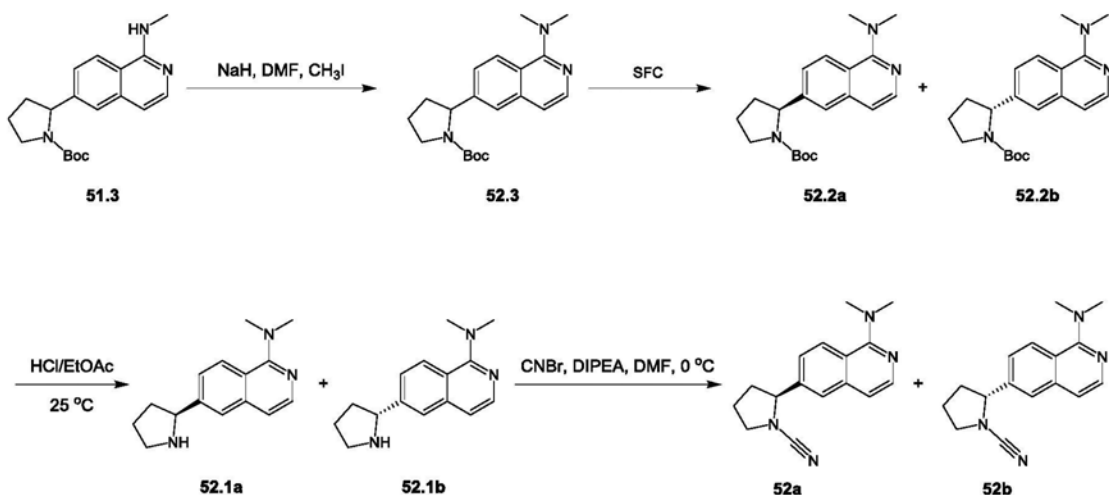
[0759] 向51.1a (30mg, 113.74 μ mol, 1eq) 的DMF (1mL) 溶液中加入溴化氰 (12.05mg,

113.74mmol, 8.37L, 1eq) 和DIPEA (29.4mg, 227.48mmol, 39.62L, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1h。过滤反应混合物, 有机层具有所需化合物。通过半制备规模型HPLC纯化残余物(柱: Agela Durashell C18 150x 25 5; 流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-60%, 10min), 得到51a (5mg, 19.4mmol, 17%收率, 97.9%纯度), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₁₇N₄: 253; 实测值253; RT=2.357min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.10 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.82 (d, J=6.17Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.60, 1.76Hz, 1H), 6.92 (d, J=5.73Hz, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 3.81 (dt, J=8.93, 7.22Hz, 1H), 3.65 (ddd, J=8.93, 7.39, 5.73Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.45 (dq, J=12.43, 6.29Hz, 1H), 2.04-2.15 (m, 2H) and 1.89-1.99 (m, 1H) ppm.

[0760] 向化合物51.2b (229mg, 699.41mmol, 1eq) 中加入HCl/EtOAc (4M, 22.7mL), 将反应混合物在25℃下搅拌12h。减压浓缩反应混合物, 得到化合物51.1b (289mg), 为氯化氢盐。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.50 (d, J=8.68Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.47Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.68, 1.83Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.97Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.97Hz, 1H), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H) and 2.21-2.37 (m, 3H) ppm.

[0761] 向化合物51.1b (30mg, 113.74mmol, 1eq) 的DMF (1mL) 溶液中加入溴化氰 (12.05mg, 113.74mmol, 8.37L, 1eq) 和DIPEA (29.40mg, 227.48mmol, 39.62L, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1h。过滤反应混合物, 并浓缩有机层。通过半制备规模型HPLC纯化残余物(柱: Agela Durashell C18 150x 25 5; 流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-60%, 10min), 得到51b (5mg, 19.7mmol, 17%收率, 99.4%纯度), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₅H₁₇N₄: 253; 实测值253; RT=2.357min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.10 (d, J=8.77Hz, 1H), 7.82 (d, J=6.14Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.75Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.77, 1.75Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.14Hz, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H) and 1.89-1.99 (m, 1H) ppm.

[0762] 实施例52a和实施例52b. (S)-2-(1-(二甲基氨基)异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(52a)和(R)-2-(1-(二甲基氨基)异喹啉-6-基)吡咯烷-1-甲腈(52b)的制备



[0764] 于0℃在N₂下,向化合物51.3 (800mg, 2.44mmol, 1eq) 的DMF (8mL) 溶液中分批加入NaH (134.97mg, 3.37mmol, 60%纯度, 1.38eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后向混合物中一次性加入CH₃I (478.59mg, 3.37mmol, 209.91L, 1.38eq), 并将混合物加热至25℃并搅拌

15.5小时。通过加入H₂O (10mL) 淬灭反应混合物,并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用H₂O (10mL x 3) 洗涤,并且合并的有机层用饱和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过MPLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1) 纯化残余物,得到为黄色油的化合物52.3 (480mg, 1.33mmol, 54%收率, 94.4%纯度)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₀H₂₈N₃O₂:342;实测值342;RT=1.170min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 8.06 (br d, J=8.60Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br d, J=8.82Hz, 2H), 7.10 (d, J=5.73Hz, 2H), 4.91 (br s, 1H), 3.68 (br s, 3H), 3.09 (br s, 9H), 2.38 (br s, 2H), 1.91 (br t, J=6.06Hz, 5H), 1.46 (br s, 5H) and 1.13 (br s, 9H) ppm.

[0765] 将化合物52.3通过SFC纯化(柱:Chiral Pak AY-H 250x 30 5;流动相,A:含0.1% NH₃H₂O的IPA;B:30%-30%, 5min),得到化合物52.2a (180mg) 和化合物52.2b (200mg), 为白色固体。

[0766] 向化合物52.2a (180mg, 527.17mol, 1eq) 中加入HCl/EtOAc (4M, 6mL)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。减压浓缩反应混合物,得到化合物52.1a (189mg), 为氯化氢盐。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.62 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.59Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.86, 1.77Hz, 1H), 7.71 (d, J=6.85Hz, 1H), 7.43 (d, J=6.85Hz, 1H), 3.60 (s, 6H), 3.33 (dt, J=3.24, 1.68Hz, 2H), 2.60-2.73 (m, 1H), 2.24-2.45 (m, 3H) and 2.04 (s, 1H) ppm.

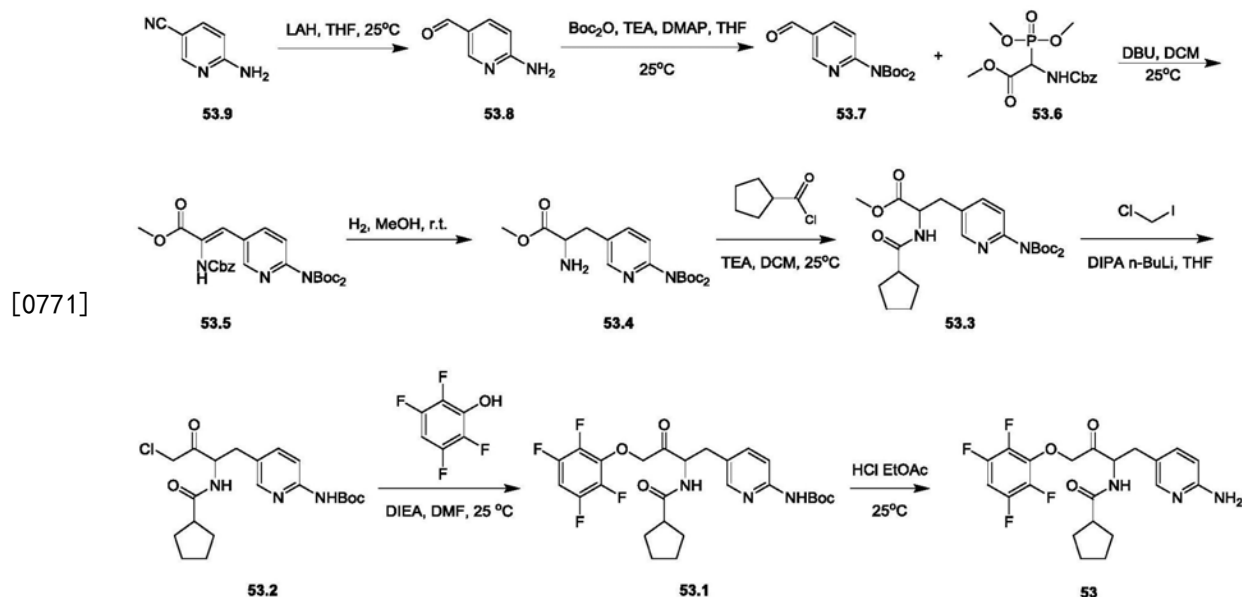
[0767] 向化合物52.1a (30mg, 108mol, 1eq, HCl) 的DMF (1mL) 溶液中加入溴化氰 (11.44mg, 108mol, 7.94L, 1eq) 和DIPEA (27.91mg, 215.99mol, 37.62L, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1h。过滤反应混合物,并浓缩有机层。通过半制备规模型HPLC纯化残余物(柱:Agela Durashell C18 150x 25 5;流动相A:[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:25%-65%, 10min),得到52a (7mg, 25.42mol, 24%收率, 96.7%纯度), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₆H₁₉N₄:267;实测值267;RT=2.628min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.21 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.95Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.82, 1.76Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.73Hz, 1H), 4.87-4.90 (m, 1H), 3.81 (dt, J=8.82, 7.28Hz, 1H), 3.65 (ddd, J=9.04, 7.28, 5.73Hz, 1H), 3.10 (s, 5H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 2H) and 1.94 (dq, J=12.49, 7.60Hz, 1H) ppm.

[0768] 向化合物52.2b (200mg, 585.7mol, 1eq) 中加入HCl/EtOAc (4M, 6mL)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。将反应混合物减压浓缩,得到化合物2.1b (203mg), 为氯化氢盐。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.57-8.62 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 3.57 (s, 6H), 3.34 (s, 1H), 2.56-2.74 (m, 1H) and 2.18-2.42 (m, 3H) ppm.

[0769] 向化合物52.1b (30mg, 108mol, 1eq) 的DMF (1mL) 溶液中加入溴化氰 (11.44mg, 108mol, 7.94L, 1eq) 和DIPEA (27.91mg, 216mol, 37.62L, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1h。过滤反应混合物,并将有机层浓缩,得到残余物。通过半制备规模型HPLC纯化残余物(柱:Agela Durashell C18 150x 25, 5;流动相:[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:25%-65%, 10min),得到52b (7mg, 26mol, 24%收率, 99.8%纯度), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₆H₁₉N₄:267;实测值267;RT=2.621min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.22 (d, J=8.77Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.70Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.55, 1.97Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.14Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.42-

2.49 (m, 1H), 2.05–2.15 (m, 1H) and 1.92–2 (m, 1H) ppm.

[0770] 实施例53.N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)丁-2-基)环戊烷甲酰胺(53)的制备



[0772] 在0℃下,向化合物53.9(10g,83.95mmol,1eq)的THF(150mL)溶液中加入LAH(6.37g,167.90mmol,2eq)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。通过在0℃下加入饱和硫酸钠将反应混合物淬灭,并加入100mL H₂O,然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(30mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色油的产物化合物53.8(7.50g,61.42mmol,73.16%收率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₆H₆N₂O:123;实测值123;RT=0.099min.

[0773] 向化合物53.8(7.50g,61.42mmol,1eq)的THF(100mL)溶液中加入TEA(24.86g,245.68mmol,34.05mL,4eq)、Boc₂O(40.21g,184.26mmol,42.33mL,3eq)和DMAP(1.50g,12.28mmol,0.20eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5小时。通过在25℃下加入H₂O 100mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(50mL x 1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化残余物。获得为白色固体的化合物53.7(1.2g,3.72mmol,6.06%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 1.42–1.61(m,21H) 7.66(d,J=8.38Hz,1H) 8.19(dd,J=8.60,2.21Hz,1H) 8.87(d,J=2.21Hz,1H) 9.98–10.13(m,1H)。

[0774] 向化合物53.7(1.03g,3.10mmol,1eq)的DCM(20mL)溶液中加入DBU(708.40mg,4.65mmol,701.39L,1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后向混合物中加入化合物53.6(1g,3.10mmol,1eq),将混合物在25℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物。获得为黄色油的化合物53.5(1g,1.90mmol,61.15%收率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺计算值C₂₇H₃₃N₃O₈:528;实测值528;RT=0.917min.

[0775] 在N₂下,向化合物53.5(1g,1.90mmol,1eq)的MeOH(10mL)溶液中加入Pd-C(10%,0.3g)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂(50psi)下于25℃搅拌15小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。得到化合物53.4(1g,粗品),为黄色油。¹H NMR

(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35-1.54 (m, 23H) 2.83-3.13 (m, 2H) 3.70-3.77 (m, 4H) 7.19 (d, J=8.16Hz, 1H) 7.61 (dd, J=8.16, 2.43Hz, 1H) 8.33 (d, J=2.21Hz, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{19}H_{29}N_3O_6$:396;实测值396;RT=0.701min.

[0776] 向化合物53.4 (600mg, 1.52mmol, 1eq) 的DCM (10mL) 溶液中加入TEA (307.06mg, 3.03mmol, 420.63L, 2eq) 和环戊烷甲酰氯 (241.41mg, 1.82mmol, 221.48L, 1.20eq) 。将混合物在25℃下搅拌5分钟。减压浓缩混合物, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物。获得为黄色油的化合物53.3 (650mg, 1.32mmol, 86.99% 收率) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{25}H_{37}N_3O_7$:492;实测值492;RT=0.866min.

[0777] 向DIPA (349.94mg, 3.46mmol, 486.03L, 5eq) 的THF (5mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 1.38mL, 5eq) 。将混合物在N₂下于0℃搅拌0.5小时。然后将混合物加入至化合物53.3 (340mg, 691.0mol, 1eq) 和氯碘甲烷 (609.96mg, 3.46mmol, 251.01L, 5eq) 的THF (5mL) 溶液中, 并在-78℃搅拌0.5小时。通过在25℃下加入饱和NH₄Cl (20ml) 将反应混合物淬灭, 并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂SO₃ (10mL) 和饱和NaHCO₃ (10mL) 和饱和盐水 (10mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。获得为黄色油的化合物53.2 (500mg, 粗品) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{20}H_{28}N_3O_4Cl$:410;实测值410;RT=0.805min.

[0778] 向化合物53.2 (500mg, 1.22mmol, 1eq) 的DMF (5mL) 溶液中加入DIEA (472.93mg, 3.66mmol, 639.10L, 3eq) 和2,3,5,6-四氟苯酚 (303.85mg, 1.83mmol, 1.50eq) 。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入饱和NaHCO₃ 20mL淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL x 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过制备型HPLC纯化残余物 (TFA条件) 。获得为黄色固体的化合物53.1 (50mg, 74.14umol, 6.08% 收率, 80% 纯度) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{26}H_{29}N_3O_5F_4$:540;实测值540;RT=1.310min.

[0779] 将化合物53.1 (50mg, 92.67umol, 1eq) 在HCl/EtOAc (2mL) 中的溶液在25℃下搅拌15小时。减压浓缩混合物, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物 (TFA条件) 。获得为白色固体的产物53 (5mg, 11.38mol, 12.28% 收率) 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.77 (m, 8H) 2.34 (dt, J=3.69, 1.79Hz, 1H) 2.67-2.71 (m, 1H) 3.01 (dd, J=14.11, 4.41Hz, 1H) 4.60 (ddd, J=10.20, 8.10, 4.63Hz, 1H) 5.22 (d, J=2.21Hz, 2H) 6.89 (d, J=9.04Hz, 1H) 7.61 (tt, J=10.91, 7.28Hz, 1H) 7.71 (d, J=1.54Hz, 1H) 7.79 (br d, J=9.04Hz, 2H) 8.27 (d, J=8.16Hz, 1H) .LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{21}H_{21}N_3O_3F_4$:440;实测值440;RT=2.662min.

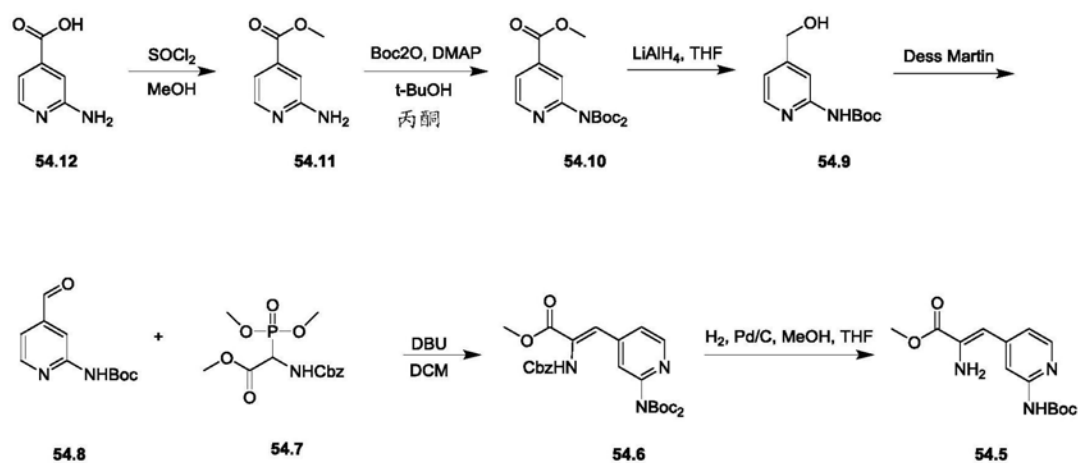
[0780] 实施例54.N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-3-氧代-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基) 丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (54) 的制备

[0781] 于0℃在N₂下, 向54.12 (58g, 419.92mmol, 1eq) 的MeOH (600mL) 溶液中滴加SOCl₂ (99.92g, 839.84mmol, 60.93mL, 2eq) 。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后加热至18℃并在18℃下搅拌14.5小时。减压浓缩反应混合物, 得到为白色固体的化合物54.11 (65g, 粗品) 。LCMS (ESI) :m/z: [M+H] 计算值 $C_{11}H_8N_2O_2$:152;实测值153;RT=0.100min.

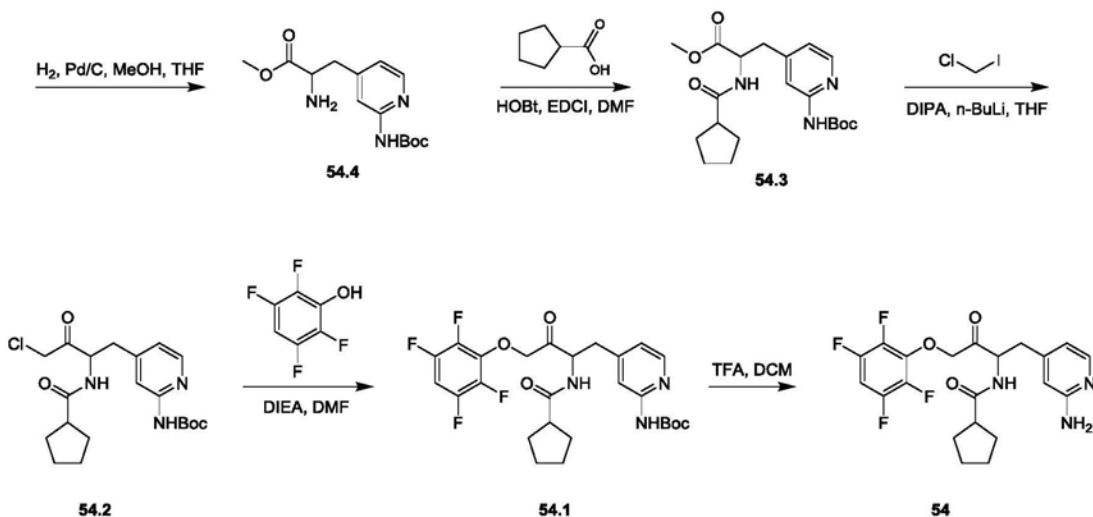
[0782] 于18℃在N₂下, 向甲基化合物54.11 (65g, 427.21mmol, 1eq) 和DMAP (2.61g, 21.36mmol, 0.05eq) 在t-BuOH (500mL) 和丙酮 (150mL) 中的混合物中滴加Boc₂O (279.72g, 1.28mol, 294.44mL, 3eq) 。将混合物在18℃搅拌15小时。将溶液用戊烷 (200ml) 稀释, 在冰箱

中冷却3小时,并过滤,获得为白色固体的化合物54.10 (110g, 312.16mmol, 73.07% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₄N₂O₆:352;实测值353;RT=0.877min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.39-1.50 (m, 19H) 3.97 (s, 3H) 7.77 (dd, J=5.02, 1.38Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.62 (d, J=5.02Hz, 1H)。

[0783] 于0℃在N₂下,向化合物54.10 (60g, 170.27mmol, 1eq) 的THF (1L) 溶液中分批加入LiAlH₄ (12.92g, 340.54mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加热至18℃并在18℃下搅拌14小时。通过加入8%NaOH (15mL) 淬灭反应混合物,过滤,然后用H₂O 1000mL稀释,并用EtOAc 1500mL (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水1000mL (1000mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物54.9 (15g, 66.89mmol, 39.28% 收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₆N₂O₃:293;实测值294;RT=0.313min。



[0784]



[0785] 于18℃在N₂下,向化合物54.9 (8g, 35.67mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 溶液中分批加入Dess-Martin氧化剂 (18.16g, 42.81mmol, 13.25mL, 1.20eq)。将混合物在18℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O 60mL稀释,并用DCM 150mL (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水100mL (100mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化,得到为白色固体的化合物54.8 (5.10g, 22.95mmol,

64.33%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.59 (s, 9H) 7.41 (dd, $J=5.08, 1.32$ Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.52 (d, $J=5.15$ Hz, 1H) 8.83 (br s, 1H)。

[0786] 于18℃在N₂下,向化合物54.7 (1.49g, 4.50mmol, 1eq)的DCM (15mL)溶液中一次性加入DBU (1.03g, 6.75mmol, 1.02mL, 1.50eq)。将混合物在18℃下搅拌0.5小时,然后在18℃下向混合物中一次性加入化合物54.8 (1g, 4.50mmol, 1eq),然后在18℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物54.6 (1.90g, 4.44mmol, 98.78%收率)。

[0787] 在N₂下,向化合物54.6 (1g, 2.34mmol, 1eq)在MeOH (50mL)和THF (50mL)中的溶液中加入Pd-C (10%, 100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi)下于20℃搅拌15小时。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到为白色固体的化合物54.5 (700mg, 粗品)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺计算值C₁₄H₁₉N₃O₄: 293; 实测值294; RT=0.638min。

[0788] 在N₂下,向化合物54.5 (600mg, 2.05mmol, 1eq)在MeOH (50mL)和THF (50mL)中的溶液中加入Pd-C (10%, 100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi)下于20℃搅拌15小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到为白色固体的化合物54.4 (600mg, 粗品)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺计算值C₁₄H₂₁N₃O₄: 295; 实测值296; RT=0.239min。

[0789] 于0℃在N₂下,向环戊烷羧酸 (193.24mg, 1.69mmol, 184.04L, 1eq)和EDCI (357.01mg, 1.86mmol, 1.10eq)的DMF (10mL)混合物中一次性加入HOBt (251.64mg, 1.86mmol, 1.10eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后向该混合物滴加化合物54.4 (500mg, 1.69mmol, 1eq)的DMF (5mL)溶液,然后向混合物滴加DIPEA (656.42mg, 5.08mmol, 887.05L, 3eq)并在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用H₂O 10mL稀释并用EtOAc 15mL (5mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水15mL (15mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物54.3 (600mg, 1.53mmol, 90.69%收率)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺计算值C₂₀H₂₉N₃O₅: 391; 实测值392; RT=0.681min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43-1.62 (m, 9H) 1.66-1.93 (m, 5H) 2.49-2.62 (m, 1H) 3.02-3.12 (m, 1H) 3.14-3.25 (m, 1H) 3.71-3.87 (m, 2H) 4.86-5 (m, 1H) 5.96 (br d, $J=7.53$ Hz, 1H) 6.72 (d, $J=5.02$ Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 8 (s, 1H) 8.16 (d, $J=5.02$ Hz, 1H)。

[0790] 在0℃下,向DIPA (426.51mg, 4.21mmol, 592.38L, 5.50eq)的THF (6mL)溶液中加入n-BuLi (2.5M, 1.69mL, 5.50eq),并将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下将混合物加入至化合物54.3 (300mg, 766.36mol, 1eq)和氯碘甲烷 (675.85mg, 3.83mmol, 278.13L, 5eq)的THF (6mL)溶液中。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和的NH₄Cl水溶液5mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc 15mL (5mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和的Na₂SO₃水溶液10mL (10mL x 1)洗涤,并用盐水10mL (10mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为白色固体的化合物54.2 (400mg, 粗品)。

[0791] 于20℃在N₂下,向化合物54.2 (400mg, 975.82mol, 1eq)和2,3,5,6-四氟苯酚 (243.08mg, 1.46mmol, 1.50eq)的DMF (5mL)混合物中一次性加入DIEA (504.46mg, 3.90mmol, 681.70L, 4eq)。将混合物在20℃下搅拌10小时。将残余物通过制备型HPLC纯化 (中性条件),得到为黄色固体的化合物54.1 (60mg, 111.21mol, 11.40%收率)。LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺计算值C₂₆H₂₉N₃O₅F₄: 539; 实测值540; RT=1.306min。

[0792] 于18℃在N₂下,向化合物54.1 (60mg, 111.21mmol, 1eq) 的DCM (10mL) 溶液中一次性加入TFA (3.08g, 27.01mmol, 2mL, 242.90eq)。将混合物在18℃搅拌15小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化(TFA条件),得到产物54 (10mg, 22.76mmol, 20.46%收率),为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₁H₂₁N₃O₃F₄: 439;实测值440;RT=2.383min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40-1.52 (m, 3H) 1.57 (br d, J=6.53Hz, 3H) 1.63-1.76 (m, 2H) 2.78 (dd, J=13.61, 10.60Hz, 1H) 3.13 (dd, J=13.61, 4.33Hz, 1H) 4.65-4.74 (m, 1H) 5.22 (s, 2H) 6.71 (s, 1H) 6.75 (d, J=6.78Hz, 1H) 7.54-7.70 (m, 1H) 7.88 (br s, 3H) 8.34 (d, J=8.03Hz, 1H)。

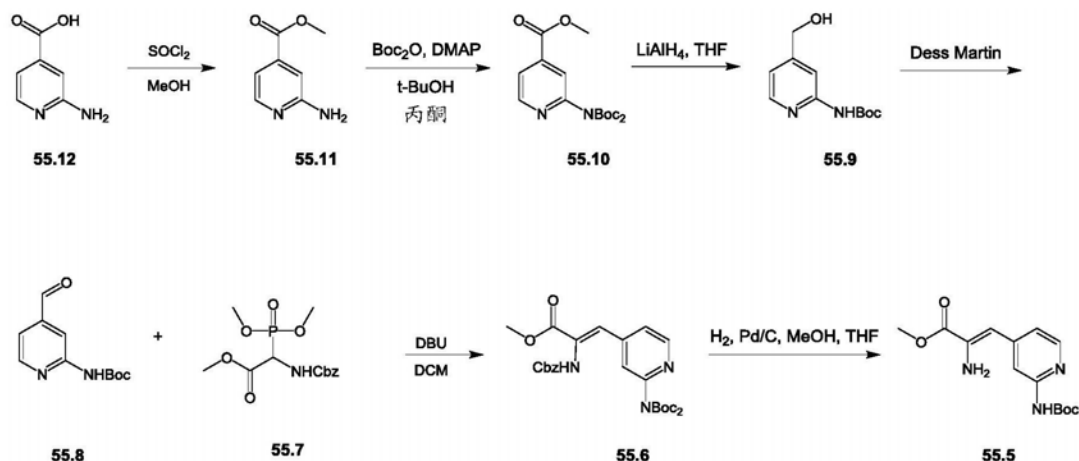
[0793] 实施例55.N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-4-(2,6-二氟苯氧基)-3-氧代丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (55) 的制备

[0794] 于0℃在N₂下,向化合物55.12 (58g, 419.92mmol, 1eq) 的MeOH (600mL) 溶液中滴加SOCl₂ (99.92g, 839.84mmol, 60.93mL, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后加热至18℃并在18℃下搅拌14.5小时。减压浓缩反应混合物,得到化合物55.11 (65g, 粗品),为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₈H₈N₂O₂: 152;实测值153;RT=0.100min。

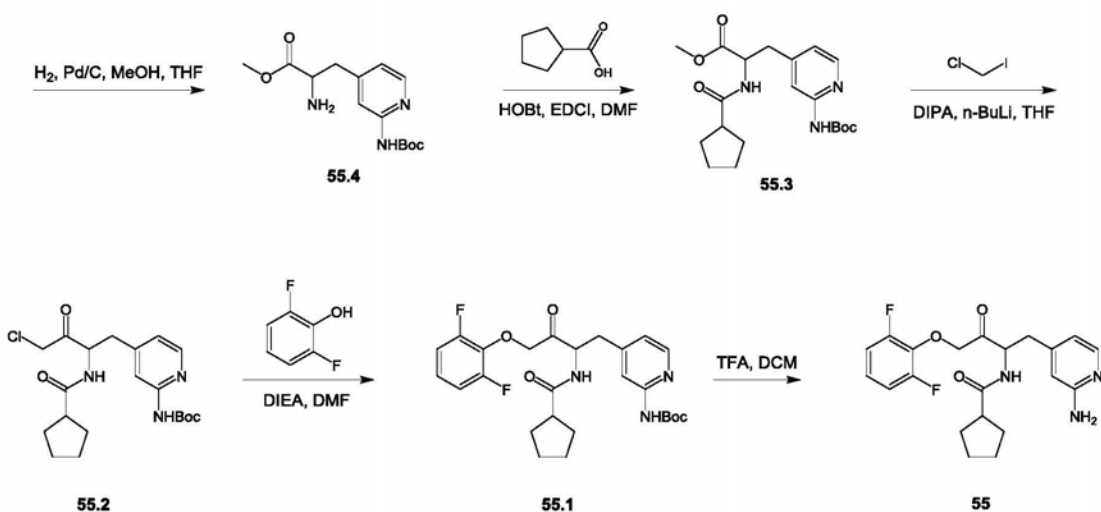
[0795] 于18℃在N₂下,向化合物55.11 (65g, 427.21mmol, 1eq) 和DMAP (2.61g, 21.36mmol, 0.05eq) 在t-BuOH (500mL) 和丙酮 (150mL) 中的混合物中滴加Boc₂O (279.72g, 1.28mol, 294.44mL, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌15小时。将溶液用戊烷 (200mL) 稀释,在冰箱中冷却3小时,并过滤,得到为白色固体的化合物55.10 (110g, 312.16mmol, 73.07%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₇H₂₄N₂O₆: 352;实测值353;RT=0.877min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.39-1.50 (m, 19H) 3.97 (s, 3H) 7.77 (dd, J=5.02, 1.38Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.62 (d, J=5.02Hz, 1H)。

[0796] 于0℃在N₂下,向化合物55.10 (60g, 170.27mmol, 1eq) 的THF (1L) 溶液中分批加入LiAlH₄ (12.92g, 340.54mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加热至18℃并在18℃下搅拌14小时。通过加入8%NaOH (15mL) 淬灭反应混合物,过滤,然后用H₂O 1000mL稀释,并用EtOAc 1500mL (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水1000mL (1000mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物55.9 (15g, 66.89mmol, 39.28%收率)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₁H₁₆N₂O₃: 293;实测值294;RT=0.313min。

[0797] 于18℃在N₂下,向化合物55.9 (8g, 35.67mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 溶液中分批加入Dess-Martin氧化剂 (18.16g, 42.81mmol, 13.25mL, 1.20eq)。将混合物在18℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O 60mL稀释,并用DCM 150mL (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水100mL (100mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物55.8 (5.10g, 22.95mmol, 64.33%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.59 (s, 9H) 7.41 (dd, J=5.08, 1.32Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.52 (d, J=5.15Hz, 1H) 8.83 (br s, 1H)。



[0798]



[0799] 于18℃在N₂下,向化合物55.7 (1.49g, 4.50mmol, 1eq) 的DCM (15mL) 溶液中一次性加入DBU (1.03g, 6.75mmol, 1.02mL, 1.50eq)。将混合物在18℃下搅拌0.5小时,然后在18℃下向混合物中一次性加入化合物55.8 (1g, 4.50mmol, 1eq), 然后在18℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物55.6 (1.90g, 4.44mmol, 98.78%收率)。

[0800] 在N₂下,向化合物55.6 (1g, 2.34mmol, 1eq) 在MeOH (50mL) 和THF (50mL) 中的溶液中加入Pd-C (10%, 100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi) 下于20℃搅拌15小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到化合物55.5 (700mg, 粗品), 为白色固体。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₁₉N₃O₄: 293; 实测值294; RT=0.638min。

[0801] 在N₂下,向化合物55.5 (600mg, 2.05mmol, 1eq) 在MeOH (50mL) 和THF (50mL) 中的溶液中加入Pd-C (10%, 100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi) 下于20℃搅拌15小时。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到为白色固体的化合物55.4 (600mg, 粗品)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₁₄H₂₁N₃O₄: 295; 实测值296; RT=0.239min。

[0802] 于0℃在N₂下,向环戊烷羧酸 (193.24mg, 1.69mmol, 184.04L, 1eq) 和EDCI (357.01mg, 1.86mmol, 1.10eq) 的DMF (10mL) 混合物中一次性加入HOBt (251.64mg,

1.86mmol, 1.10eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后向混合物中滴加化合物55.4 (500mg, 1.69mmol, 1eq) 的DMF (5mL) 溶液,然后向混合物中滴加DIPEA (656.42mg, 5.08mmol, 887.05L, 3eq),并在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用H₂O 10mL稀释并用EtOAc 15mL (5mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水15mL (15mL x 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物55.3 (600mg, 1.53mmol, 90.69% 收率)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₀H₂₉N₃O₅: 391; 实测值392; RT=0.681min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.43-1.62 (m, 9H) 1.66-1.93 (m, 5H) 2.49-2.62 (m, 1H) 3.02-3.12 (m, 1H) 3.14-3.25 (m, 1H) 3.71-3.87 (m, 2H) 4.86-5 (m, 1H) 5.96 (br d, J=7.53Hz, 1H) 6.72 (d, J=5.02Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 8 (s, 1H) 8.16 (d, J=5.02Hz, 1H) .

[0803] 在0℃下,向DIPA (426.51mg, 4.21mmol, 592.38L, 5.50eq) 的THF (10mL) 溶液中加入n-BuLi (270.01mg, 4.21mmol, 5.50eq),将混合物在0℃搅拌30分钟。在-78℃将该混合物加入到化合物55.3 (300mg, 766.36mol, 1eq) 和氯(碘) 甲烷 (675.85mg, 3.83mmol, 278.13L, 5eq) 的THF (10mL) 溶液中。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和的NH₄Cl水溶液5mL淬灭反应混合物,然后用EtOAc 15mL (5mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和的Na₂SO₃水溶液10mL (10mL x 1) 洗涤,并用盐水10mL (10mL x 1) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物55.2 (400mg, 粗品),为白色固体。

[0804] 于20℃在N₂下,向化合物55.2 (400mg, 975.82mol, 1eq) 和2,6-二氟苯酚 (126.95mg, 975.82mol, 1eq) 的DMF (5mL) 混合物中一次性加入DIEA (504.46mg, 3.90mmol, 681.70L, 4eq)。将混合物在20℃下搅拌10小时。通过制备型HPLC纯化残余物(中性条件),得到化合物55.1 (60mg, 119.16mol, 12.21% 收率),为白色固体。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₆H₃₁N₃O₅F₂: 503; 实测值504; RT=0.804min.

[0805] 于18℃在N₂下,向化合物55.1 (60mg, 119.16mol, 1eq) 的DCM (3mL) 溶液中一次性加入TFA (1.54g, 13.51mmol, 1mL, 113.35eq)。将混合物在18℃下搅拌15小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (TFA条件) 和SFC (条件: 中性条件) 纯化,得到为白色固体的产物55 (10mg, 24.79mol, 25% 收率)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 计算值C₂₁H₂₃N₃O₃F₂: 403; 实测值404; RT=2.518min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.46-1.58 (m, 3H) 1.58-1.71 (m, 3H) 1.71-1.85 (m, 2H) 2.56-2.65 (m, 1H) 2.71-2.80 (m, 1H) 3.14 (dd, J=14, 5.40Hz, 1H) 4.85-5.02 (m, 2H) 6.41-6.55 (m, 2H) 6.93-7.03 (m, 2H) 7.03-7.11 (m, 1H) 7.69-7.79 (m, 1H) .

[0806] 实施例56、57和58. (S)-N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基) 丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (56); (R)-N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基) 丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (57); 和N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(2,6-二氟苯氧基)-3-氧代丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (58)

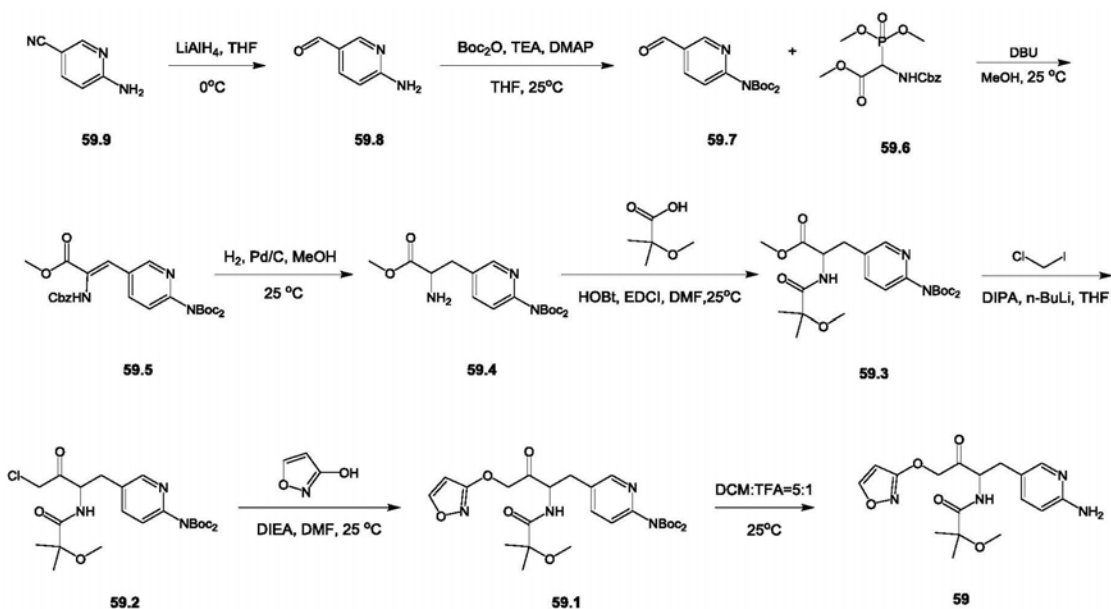
[0807] 根据上述方法制备化合物56、57和58。

[0808]

化合物编号	结构
56	
57	
58	

[0809] 实施例59.N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(异噁唑-3-基氧基)-3-氧代丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (59) 的制备

[0810]



[0811] 于0℃在N₂下,向化合物59.9 (20g, 167.89mmol, 1eq) 的THF (500mL) 溶液中分批加入LiAlH₄ (12.74g, 335.78mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌2小时。通过加入Na₂SO₄·10H₂O (30g) 将反应混合物淬灭,然后过滤。将滤液用H₂O (200mL) 稀释,并用EtOAc (200mL x 3) 萃

取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到化合物59.8 (10g, 81.88mmol, 49% 收率), 为黄色固体。

[0812] 于25℃在 N_2 下, 向化合物59.8 (10g, 81.88mmol, 1eq) 和TEA (33.14g, 327.53mmol, 45.59mL, 4eq) 的THF (150mL) 混合物中一次性加入 Boc_2O (53.61g, 245.65mmol, 56.43mL, 3eq) 和DMAP (1.60g, 13.10mmol, 0.16eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。通过加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (30g) 将反应混合物淬灭, 然后过滤。将滤液用 H_2O (200mL) 稀释, 并用EtOAc (200mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到为黄色固体的化合物59.7 (11g, 34.12mmol, 42% 收率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 323; 实测值323; RT=1.537min. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ : 1.50 (s, 18H), 7.65 (d, $J=8.33\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J=8.77, 2.19\text{Hz}$, 1H), 8.86 (d, $J=2.19\text{Hz}$, 1H), 10.02–10.10 (m, 1H) ppm.

[0813] 于25℃在 N_2 下, 向化合物59.7 (9.5g, 29.47mmol, 1eq) 和59.6 (9.76g, 29.47mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 混合物中一次性加入DBU (8.97g, 58.94mmol, 8.88mL, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。通过加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (30g) 淬灭反应混合物, 然后过滤, 然后将滤液用 H_2O (200mL) 稀释并用EtOAc (200mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到化合物59.5 (7g, 13.27mmol, 45% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$: 528; 实测值528; RT=1.60min.

[0814] 在 N_2 下, 向化合物59.5 (7g, 13.27mmol, 1eq) 的MeOH (200mL) 溶液中加入10% Pd碳催化剂 (800mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在 H_2 (50psi) 下在25℃下搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物, 得到化合物59.4 (2.8g, 7.08mmol, 53% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 396; 实测值396; RT=1.029min.

[0815] 于0℃在 N_2 下, 向化合物59.4 (836.43mg, 7.08mmol, 1eq) 和EDCI (1.63g, 8.50mmol, 1.2eq) 的DMF (30mL) 混合物中一次性加入HOBt (1.15g, 8.50mmol, 1.2eq)。将混合物在0℃下搅拌60min, 然后向混合物中加入2-甲氧基-2-甲基丙酸 (2.8g, 7.08mmol, 1eq) 和DIPEA (2.75g, 21.24mmol, 3.70mL, 3eq)。然后将混合物在0℃下搅拌60分钟。将残余物用 H_2O (50mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用 H_2O (50mL x 3) 洗涤。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到化合物59.3 (3g, 6.05mmol, 86% 收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$: 496; 实测值396; RT=1.516min.

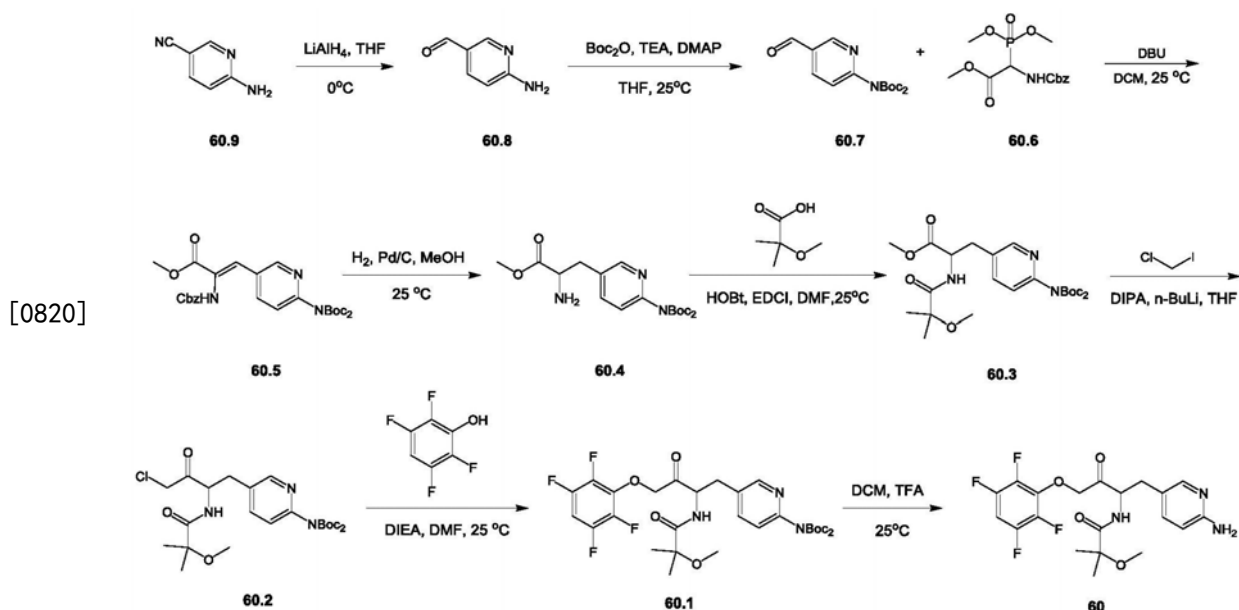
[0816] 在0℃下, 向DIPA (1.80g, 17.76mmol, 2.51mL, 5.5eq) 的THF (50mL) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 7.10mL, 5.5eq), 将混合物在0℃搅拌30分钟。在-78℃下向混合物中加入化合物59.3 (1.6g, 3.23mmol, 1eq) 和氯碘甲烷 (3.13g, 17.76mmol, 1.29mL, 5.5eq) 的THF (50mL) 溶液, 然后在-78℃加入DIPA (1.80g, 17.76mmol, 2.51mL, 5.5eq)。将混合物在-78℃下搅拌3h。将残余物用 H_2O (50mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用 H_2O (50mL x 3) 洗涤。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物, 得到化合物59.2 (100mg, 194.55mol,

6%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{24}H_{37}N_3O_7$ Cl : 514; 实测值 514; $RT=1.414min$ 。

[0817] 于25℃在 N_2 下,向化合物59.2 (100mg, 194.55 μ mol, 1eq) 和异噁唑-3-醇 (16.55mg, 194.55 μ mol, 1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIPEA (75.43mg, 583.65 μ mol, 101.66L, 3eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将残余物用 H_2O (50mL) 稀释,并用EtOAc (50mL \times 3) 萃取。合并的有机层用 H_2O (50mL \times 3) 洗涤。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化,得到化合物59.1 (150mg), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[M+H-Boc]$ 计算值 $C_{22}H_{31}N_4O_7$: 563; 实测值 463; $RT=0.937min$ 。

[0818] 于25℃在 N_2 下,向化合物59.1 (300mg, 533.23 μ mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (533.23 μ mol, 40L, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。将残余物用 H_2O (50mL) 稀释,并用EtOAc (50mL \times 3) 萃取。合并的有机层用 H_2O (50mL \times 3) 洗涤,然后用盐水 (100mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残留物,得到59 (20mg), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{17}H_{23}N_4O_5$: 363; 实测值 363; $RT=2.357min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : 1.23 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.84 (dd, $J=14.55, 9.66Hz$, 1H), 3.21-3.28 (m, 4H), 4.83-4.83 (m, 1H), 5.06 (d, $J=1.22Hz$, 2H), 6.18 (d, $J=1.83Hz$, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.67 (d, $J=1.47Hz$, 1H), 7.88 (dd, $J=9.17, 2.08Hz$, 1H) and 8.39 (d, $J=1.83Hz$, 1H) ppm。

[0819] 实施例60. N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基) 丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (60) 的制备



[0821] 在0℃下向化合物60.9 (10g, 83.95 μ mol, 1eq) 的THF (300mL) 溶液中加入LAH (6.37g, 167.9 μ mol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。通过在0℃下加入饱和硫酸钠来淬灭反应混合物,并加入300mL的 H_2O ,然后用乙酸乙酯 (300mL \times 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (30mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色固体的化合物60.8 (10g, 粗品)。

[0822] 向化合物60.8 (10g, 81.9 μ mol, 1eq) 的THF (200mL) 溶液中加入TEA (33.14g,

327.6mmol, 45.4mL, 4eq)、Boc₂O (53.62g, 245.67mmol, 56.44mL, 3eq) 和 DMAP (2g, 16.38mmol, 0.2eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时。通过在 25℃ 下加入 H₂O (300mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (300mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得到化合物 60.7 (4g, 12.41mmol, 15% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₁₆H₂₂N₂O₅: 323; 实测值 167; RT=1.537min.

[0823] 向化合物 60.7 (1g, 3.1mmol, 1eq) 的 DCM (30mL) 溶液中加入 DBU (944.53mg, 6.20mmol, 935.18L, 2eq) 和化合物 60.6 (1.03g, 3.1mmol, 1eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。通过在 25℃ 下加入 H₂O (100mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物 60.5 (2.6g, 4.9mmol, 79% 收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₂₇H₃₃N₃O₈: 528; 实测值 528; RT=1.612min.

[0824] 在 N₂ 下, 向化合物 60.5 (2.6g, 4.93mmol, 1eq) 的 MeOH (200mL) 溶液中加入 10% 钨/碳 (1g)。将悬浮液在真空下脱气并用 H₂ 吹扫几次。将混合物在 25℃ 下在 H₂ (50psi) 下搅拌 15 小时。过滤反应混合物, 并将滤液浓缩, 得到为黄色油的化合物 60.4 (900mg, 2.28mmol, 46% 收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₁₉H₂₉N₃O₆: 396; 实测值 396; RT=1.161min.

[0825] 向 2-甲氧基-2-甲基丙酸 (268.85mg, 2.28mmol, 1eq) 的 DMF (15mL) 溶液中加入 HOBt (338.3mg, 2.5mmol, 1.1eq) 和 EDCI (479.9mg, 2.5mmol, 1.1eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入化合物 60.4 (900mg, 2.28mmol, 1eq) 和 DIPEA (1.18g, 9.1mmol, 1.6mL, 4eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 14 小时。通过在 25℃ 下加入 H₂O (30mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物 60.3 (960mg, 1.94mmol, 85% 收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₂₄H₃₇N₃O₈: 496; 实测值 496; RT=1.487min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 1.35 (d, J=8.38Hz, 6H), 1.43 (s, 19H), 3.06-3.31 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 4.72-4.97 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.53 (dd, J=8.16, 2.21Hz, 1H) and 8.24 (d, J=2.20Hz, 1H) ppm.

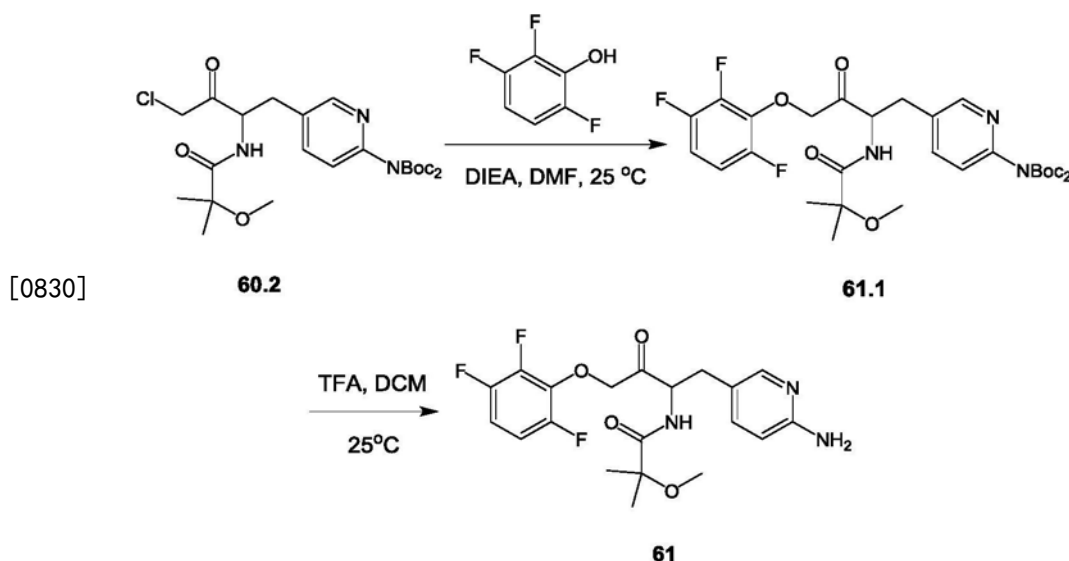
[0826] 向 DIPA (842.3mg, 8.32mmol, 1.18mL, 5.5eq) 的 THF (5mL) 溶液中加入 n-BuLi (2.5M, 3.33mL, 5.5eq), 然后于 0℃ 在 N₂ 下搅拌 0.5 小时。然后向混合物中加入化合物 60.3 (750mg, 1.51mmol, 1eq) 和氯碘甲烷 (1.47g, 8.32mmol, 604.19L, 5.5eq) 的 THF (15mL) 溶液, 并在 -78℃ 搅拌 2.5 小时。通过在 25℃ 下加入饱和 NH₄Cl (20mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和 Na₂SO₃ (10mL) 和饱和 NaHCO₃ (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得到化合物 60.2 (50mg, 97.3μmol, 6% 收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₂₄H₃₆N₃O₇Cl: 514; 实测值 414; RT=1.253min.

[0827] 向化合物 60.2 (40mg, 77.8μmol, 1eq) 的 DMF (2mL) 溶液中加入 DIEA (30.17mg, 233.5μmol, 40.7L, 3eq) 和 2,3,5,6-四氟苯酚 (19.4mg, 116.73μmol, 1.5eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。通过在 25℃ 下加入 H₂O (10)mL 来淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产

物。通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物, 得到为白色固体的化合物60.1 (20mg, 31.07 μmol , 40%收率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8\text{F}_4$: 644; 实测值544; $\text{RT}=1.402\text{min}$ 。

[0828] 将化合物60.1 (20mg, 31.07 μmol , 1eq) 在TFA (1mL) 和DCM (5mL) 中的混合物在25℃搅拌15小时。减压浓缩混合物, 得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件), 得到60 (10mg, 22.55 μmol , 73%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_4$: 444; 实测值444; $\text{RT}=1.68\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : 1.15-1.33 (m, 6H), 2.72-2.90 (m, 1H), 3.04-3.23 (m, 4H), 4.94-5 (m, 1H), 5.02-5.25 (m, 2H), 6.53 (br d, $J=8.16\text{Hz}$, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.37 (br d, $J=7.50\text{Hz}$, 1H) and 7.65-7.78 (m, 1H) ppm。

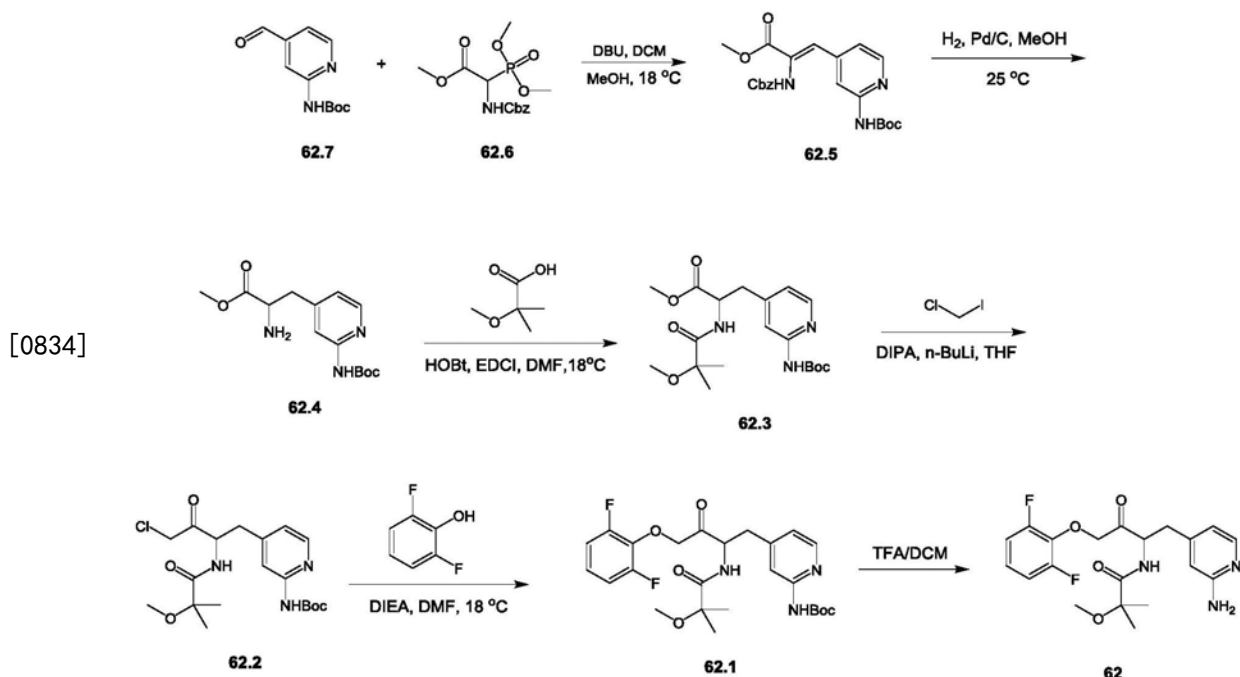
[0829] 实施例61. N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,6-三氟苯氧基)丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (61) 的制备



[0831] 向化合物60.2 (50mg, 97.3 μmol , 1eq) 的DMF (3mL) 溶液中加入DIEA (37.72mg, 291.82 μmol , 50.83 μL , 3eq) 和2,3,6-三氟苯酚 (28.81mg, 194.55 μmol , 2eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入 H_2O (10mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物, 得到为黄色油的化合物61.1 (15mg, 24 μmol , 25%收率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_8\text{F}_8$: 626; 实测值526; $\text{RT}=1.389\text{min}$ 。

[0832] 将化合物61.1 (40mg, 63.94 μmol , 1eq) 在TFA (1mL) 和DCM (5mL) 中的混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物, 得到残余物。通过半制备规模型HPLC纯化残余物(TFA条件), 得到61 (3mg, 7.1 μmol , 11%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$: 426; 实测值426; $\text{RT}=1.664\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.94 (br dd, $J=14.06, 4.16\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.47-4.65 (m, 1H), 4.98-5.30 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.32 (d, $J=8.31\text{Hz}$, 1H), 7.19 (td, $J=9.35, 6.72\text{Hz}$, 3H), 7.71 (s, 1H) and 8.07 (br d, $J=8.31\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0833] 实施例62. N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,6-三氟苯氧基)丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (62) 的制备



[0835] 于18℃在N₂下,向化合物62.7(1.4g,6.3mmol,1eq)和化合物62.6(2.09g,6.3mmol,1eq)的DCM(30mL)混合物中一次性加入DBU(1.92g,12.6mmol,1.9mL,2eq)。将混合物在18℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将其通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化,得到化合物62.5(1.2g,2.81mmol,44.6%收率),为白色固体。

[0836] 在N₂下,向化合物62.5(1g,2.34mmol,1eq)的MeOH(20mL)溶液中加入Pd-C(10%钯/碳,100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂(50psi)下在25℃下搅拌10小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,乙酸乙酯)纯化残余物,得到化合物62.4(270mg,914.2μmol,39.1%收率),为白色固体。

[0837] 于18℃在N₂下,向2-甲氧基-2-甲基丙酸(129.6mg,1.1mmol,1.2eq)和EDCI(210.31mg,1.1mmol,1.2eq)的DMF(5mL)混合物中一次性加入HOBT(148.24mg,1.1mmol,1.2eq)。将混合物在18℃下搅拌30分钟,然后一次性加入化合物62.4(270mg,914.22μmol,1eq)和DIPEA(354.47mg,2.74mmol,477.7μL,3eq)。在18℃下搅拌混合物30分钟。将反应混合物用H₂O(5mL)稀释,并用EtOAc(3mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将该残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化,得到化合物62.3(250mg,632.2μmol,69.2%收率),为白色固体。LCMS(ESI)m/z:[M+H]⁺计算值C₁₉H₂₉N₃O₆:395;实测值396;RT=0.88min.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:1.12(s,3H),1.20(s,3H),1.47(s,9H),3.05(s,3H),3.06-3.15(m,2H),3.66(s,3H),4.49-4.61(m,1H),6.90(dd,J=5.07,1.28Hz,1H),7.71(s,1H),8.02-8.16(m,2H)and 9.68(s,1H)ppm。

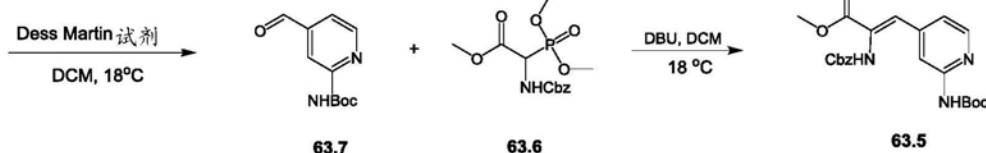
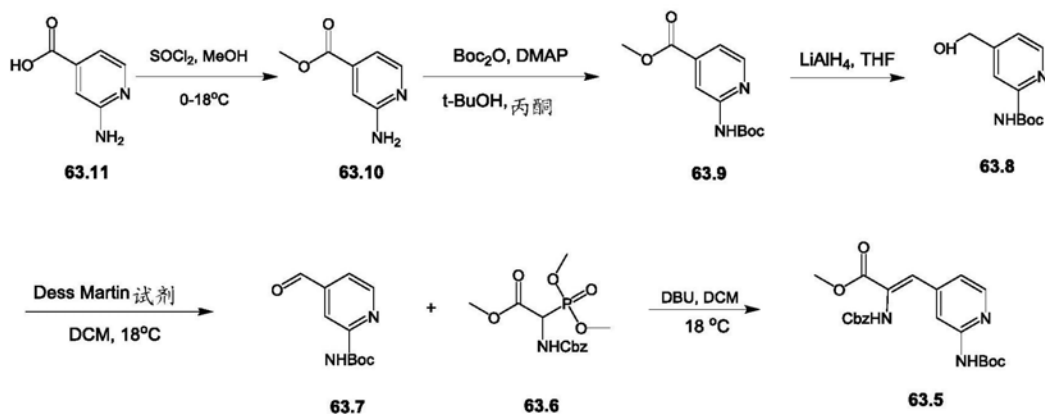
[0838] 在0℃下,向DIPA(351.8mg,3.5mmol,491.4μL,5.5eq)的THF(5mL)溶液中加入n-BuLi(2.5M,1.4mL,5.5eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下向混合物中加入化合物62.3(250mg,632.2μmol,1eq)和氯碘甲烷(613.3mg,3.48mmol,252.4μL,5.5eq)的THF(5mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和的NH₄Cl水溶液(5mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(2mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和Na₂SO₃水溶液(3mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色油的化合物62.2(400mg,粗品)。LCMS(ESI)m/z:

[M+H]⁺计算值C₁₉H₂₈N₃O₅Cl:413;实测值414;RT=1.2min.

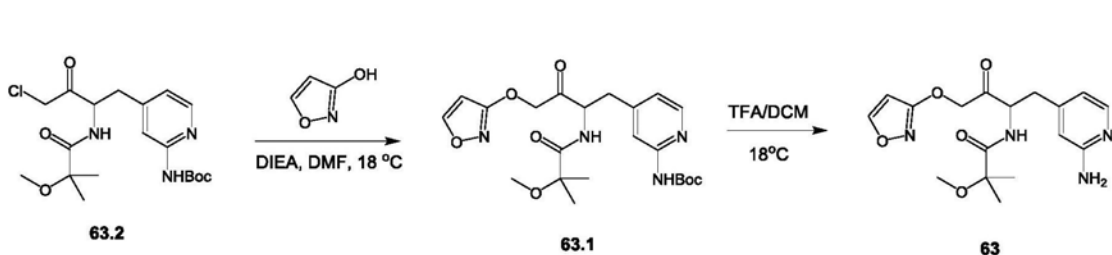
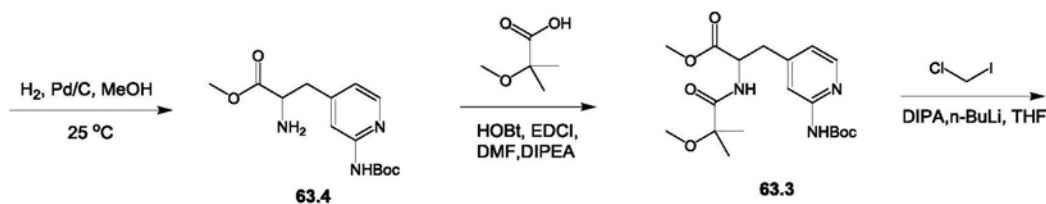
[0839] 于18℃在N₂下,向化合物62.2 (400mg,966.4μmol,1eq) 和2,6-二氟苯酚 (125.7mg,966.4μmol,1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIEA (374.71mg,2.9mmol,505L,3eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件),得到化合物62.1 (20mg,39.4μmol,4.1%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₅H₃₁N₃O₆F₂:507;实测值508;RT=1.076min.

[0840] 于18℃在N₂下,向化合物62.1 (20mg,39.41μmol,1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (1mL)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到62 (8mg,19.6μmol,50%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₀H₂₃N₃O₄F₂:407;实测值408;RT=2.41min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.11 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.97-5.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (d, J=6.58Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.85 (d, J=6.58Hz, 1H), 8.04 (br s, 2H) and 8.35 (d, J=8.77Hz, 1H) ppm.

[0841] 实施例63.N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-4-(异噁唑-3-基氧基)-3-氧代丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (63) 的制备



[0842]



[0843] 于0℃在N₂下,向化合物63.11 (30g,217.2mmol,1eq) 的MeOH (500mL) 溶液中滴加SOCl₂ (103.4g,868.8mmol,63mL,4eq),然后在18℃下搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩,得到为白色固体的化合物63.10 (33g,粗品)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺计算值C₇H₉N₂O₂:153;实测值153;RT=0.3min.

[0844] 于18℃在N₂下,向化合物63.10 (10g, 65.72mmol, 1eq) 和DMAP (401.48mg, 3.29mmol, 0.05eq) 在t-BuOH (500mL) 和丙酮 (150mL) 中的混合物中滴加Boc₂O (43g, 197.2mmol, 45.30mL, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌15小时。将溶液用戊烷 (200mL) 稀释,在冰箱中冷却3小时,然后过滤,得到为白色固体的化合物63.9 (25g, 99.1mmol, 50.3%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.48 (s, 9H), 3.80-3.96 (m, 3H), 7.44 (dd, J=5.07, 1.41Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.01Hz, 1H) and 10.11 (s, 1H) ppm.

[0845] 于0℃在N₂下,向化合物63.9 (25g, 99.1mmol, 1eq) 的THF (500mL) 溶液中分批加入LiAlH₄ (7.52g, 198.2mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后在18℃下搅拌14小时。通过加入8% NaOH (15mL) 淬灭反应混合物,过滤,然后用H₂O (1000mL) 稀释,并用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (1000mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物63.8 (7g, 31.21mmol, 31.5%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.47 (s, 8H), 4.50 (d, J=5.73Hz, 2H), 5.40 (t, J=5.73Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.07, 0.66Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.07Hz, 1H) and 9.70 (br s, 1H) ppm.

[0846] 于18℃在N₂下,向化合物63.8 (7g, 31.2mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 溶液中分批加入Dess-Martin氧化剂 (19.9g, 46.8mmol, 14.5mL, 1.5eq)。然后将混合物在18℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (60mL) 稀释,并用DCM (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化该残余物,得到为白色固体的化合物63.7 (5.8g, 26.1mmol, 83.6%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.49 (s, 9H), 7.42 (dd, J=4.96, 0.99Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.85Hz, 1H), 10.04 (s, 1H) and 10.12 (s, 1H) ppm.

[0847] 于18℃在N₂下,向化合物63.7 (5.8g, 26.1mmol, 1eq) 和63.6 (8.65g, 26.1mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 混合物中一次性加入DBU (7.95g, 52.2mmol, 7.87mL, 2eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩以得到残余物,然后将其通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化,得到化合物63.5 (3g, 7mmol, 27%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺+计算值C₂₂H₂₆N₃O₆: 428; 实测值428; RT=1.34min.

[0848] 在N₂下,向化合物63.5 (3g, 7mmol, 1eq) 的MeOH (20mL) 溶液中加入Pd-C (10% 钯/碳, 100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在25℃下在H₂ (50psi) 下搅拌10小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 乙酸乙酯) 纯化,得到化合物63.4 (1.32g, 4.47mmol, 64%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺+计算值C₁₄H₂₂N₃O₄: 296; 实测值296; RT=0.694min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.46 (s, 9H), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 4H), 6.85 (d, J=4.82Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.82Hz, 1H) and 9.71 (s, 1H) ppm.

[0849] 于18℃在N₂下,向2-甲氧基-2-甲基丙酸 (633.6mg, 5.36mmol, 1.2eq) 和EDCI (1.03g, 5.36mmol, 1.2eq) 的DMF (15mL) 混合物中一次性加入HOBt (724.72mg, 5.36mmol, 1.2eq)。将混合物在18℃下搅拌30分钟,然后一次性加入化合物63.4 (1.32g, 4.47mmol, 1eq) 和DIPEA (1.73g, 13.41mmol, 2.34mL, 3eq), 将混合物在18℃下搅拌30分钟。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释,并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:

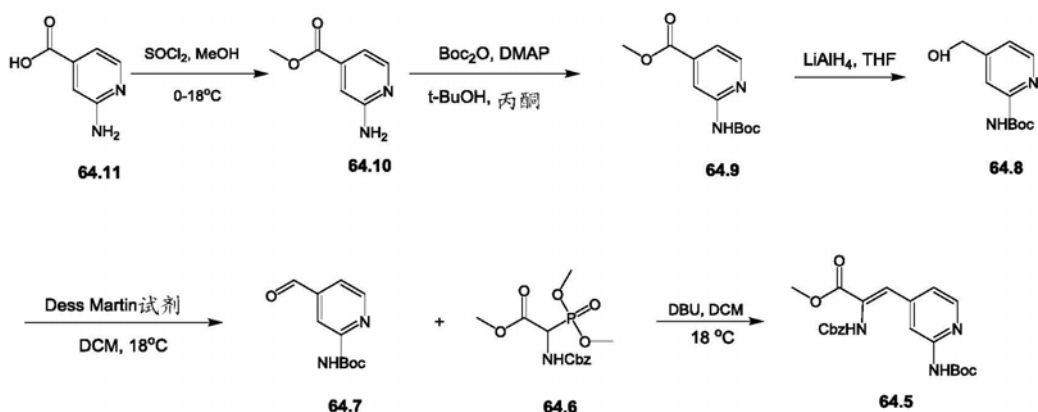
1) 纯化残余物, 得到化合物63.3 (1.5g, 3.79mmol, 85% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{19}H_{30}N_3O_6$: 396; 实测值396; $RT=0.892min$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.56-1.64 (m, 9H), 3.16 (dd, $J=13.89, 9.26Hz$, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=13.89, 4.85Hz$, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.82 (dd, $J=9.15, 4.96Hz$, 1H), 6.96 (dd, $J=5.07, 1.32Hz$, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H) and 8.18 (d, $J=5.07Hz$, 1H) ppm.

[0850] 在0℃下, 向DIPA (281.48mg, 2.78mmol, 393.12L, 5.5eq) 的THF (5mL) 溶液中加入 n -BuLi (2.5M, 1.11mL, 5.5eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下, 向混合物中加入化合物63.3 (0.2g, 505.75mol, 1eq) 和氯碘甲烷 (490.64mg, 2.78mmol, 201.9L, 5.5eq) 的THF (5mL) 溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (5mL \times 3) 萃取。合并的有机层用饱和的 Na_2SO_3 水溶液 (10mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色油的化合物63.2 (200mg, 粗品)。

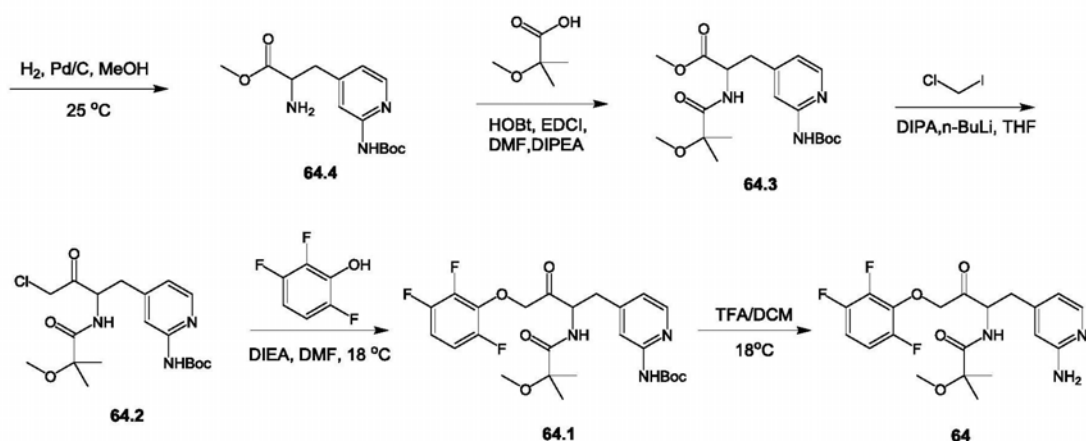
[0851] 于18℃在 N_2 下, 向化合物63.2 (100mg, 241.6mol, 1eq) 和异噁唑-3-醇 (20.55mg, 241.6mol, 1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIEA (93.7mg, 724.8mol, 126.25L, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。反应混合物用 H_2O (2mL) 稀释, 并用EtOAc (2mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到为白色固体的化合物63.1 (20mg, 43.24mol, 18% 收率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{22}H_{31}N_4O_7$: 463; 实测值463; $RT=1.203min$.

[0852] 于18℃在 N_2 下, 向化合物63.1 (20mg, 43.24mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (1mL)。将混合物在18℃下搅拌10分钟。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化 (TFA条件), 得到63 (5mg, 13.8mol, 32% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{17}H_{23}N_4O_5$: 363; 实测值363; $RT=2.688min$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ : 1.24 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.96 (dd, $J=14.11, 10.14Hz$, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (dd, $J=14.11, 4.63Hz$, 1H), 4.95 (dd, $J=9.92, 4.63Hz$, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.18 (d, $J=1.54Hz$, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.74 (d, $J=7.06Hz$, 1H) and 8.39 (d, $J=1.76Hz$, 1H) ppm.

[0853] 实施例64. N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-3-氧代-4-(2,3,6-三氟苯氧基) 丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (64) 的制备



[0854]



[0855] 于0℃在N₂下,向化合物64.11 (30g, 217.2mmol, 1eq) 的MeOH (500mL) 溶液中滴加SOCl₂ (103.4g, 868.8mmol, 63mL, 4eq), 然后加热至18℃并搅拌10小时。减压浓缩反应混合物, 得到为白色固体的化合物64.10 (33g, 粗品)。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ 计算值C₇H₉N₂O₂: 153; 实测值153; RT=0.3min.

[0856] 于18℃在N₂下, 向化合物64.10 (10g, 65.72mmol, 1eq) 和DMAP (401.48mg, 3.29mmol, 0.05eq) 在t-BuOH (500mL) 和丙酮 (150mL) 中的混合物中滴加Boc₂O (43.03g, 197.17mmol, 45.3mL, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌15小时。将该溶液用戊烷 (200mL) 稀释, 在冰箱中冷却3小时并过滤, 得到化合物64.9 (25g, 99.1mmol, 50%收率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.48 (s, 9H), 3.80-3.96 (m, 3H), 7.44 (dd, J=5.07, 1.41Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.01Hz, 1H) and 10.11 (s, 1H) ppm.

[0857] 于0℃在N₂下, 向化合物64.9 (25g, 99.1mmol, 1eq) 的THF (500mL) 溶液中分批加入LiAlH₄ (7.52g, 198.2mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时, 然后加热至18℃并在18℃下搅拌14小时。通过加入8% NaOH (15mL) 淬灭反应混合物, 过滤, 然后用H₂O (1000mL) 稀释, 并用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (1000mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到化合物64.8 (7g, 31.21mmol, 32%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.47 (s, 8H), 4.50 (d, J=5.73Hz, 2H), 5.40 (t, J=5.73Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.07, 0.66Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.07Hz, 1H) and 9.70 (br s, 1H) ppm.

[0858] 于18℃在N₂下, 向化合物64.8 (7g, 31.21mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 溶液中分批加入

Dess-Martin氧化剂(19.9g, 46.8mmol, 14.5mL, 1.5eq)。将混合物在18℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (60mL) 稀释,并用DCM(50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水(100mL x1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化,得到化合物64.7 (5.8g, 26.1mmol, 84% 收率),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.49 (s, 9H), 7.42 (dd, J=4.96, 0.99Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.85Hz, 1H), 10.04 (s, 1H) and 10.12 (s, 1H) ppm.

[0859] 于18℃在N₂下,向化合物64.7 (5.8g, 26.1mmol, 1eq) 和化合物64.6 (8.65g, 26.1mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 混合物中一次性加入DBU (7.95g, 52.20mmol, 7.87mL, 2eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化,得到化合物64.5 (3g, 7.02mmol, 27% 收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₂H₂₆N₃O₆: 428; 实测值428; RT=1.343min.

[0860] 在N₂下,向化合物64.5 (3g, 7.02mmol, 1eq) 的MeOH (20mL) 溶液中加入10% 钯/碳催化剂(100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在25℃下在H₂ (50psi) 下搅拌10小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,乙酸乙酯) 纯化残余物,得到化合物64.4 (1.32g, 4.47mmol, 64% 收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₄H₂₂N₃O₄: 296; 实测值296; RT=0.694min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.46 (s, 9H), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 4H), 6.85 (d, J=4.82Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.82Hz, 1H) and 9.71 (s, 1H) ppm.

[0861] 于18℃在N₂下,向2-甲氧基-2-甲基丙酸(633.59mg, 5.36mmol, 1.2eq) 和EDCI (1.03g, 5.36mmol, 1.2eq) 的DMF (15mL) 混合物中一次性加入HOBt (724.72mg, 5.36mmol, 1.2eq)。将混合物在18℃下搅拌30分钟,然后一次性加入化合物64.4 (1.32g, 4.47mmol, 1eq) 和DIPEA (1.73g, 13.41mmol, 2.34mL, 3eq),将混合物在18℃下搅拌30分钟。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释,并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水(10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到化合物64.3 (1.5g, 3.8mmol, 85% 收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; 实测值396; RT=0.892min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.56-1.64 (m, 9H), 3.16 (dd, J=13.89, 9.26Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.34 (dd, J=13.89, 4.85Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.82 (dd, J=9.15, 4.96Hz, 1H), 6.96 (dd, J=5.07, 1.32Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H) and 8.18 (d, J=5.07Hz, 1H) ppm.

[0862] 在0℃下向DIPA (1.41g, 13.91mmol, 1.97mL, 5.5eq) 的THF (20mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 5.56mL, 5.5eq),将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下向混合物加入化合物64.3 (1g, 2.53mmol, 1eq) 和氯碘甲烷 (2.45g, 13.91mmol, 1.01mL, 5.5eq) 的THF (20mL) 溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和的NH₄Cl水溶液 (20mL) 淬灭反应混合物,然后用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和的Na₂SO₃水溶液 (30mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物64.2 (2g),为黄色油。

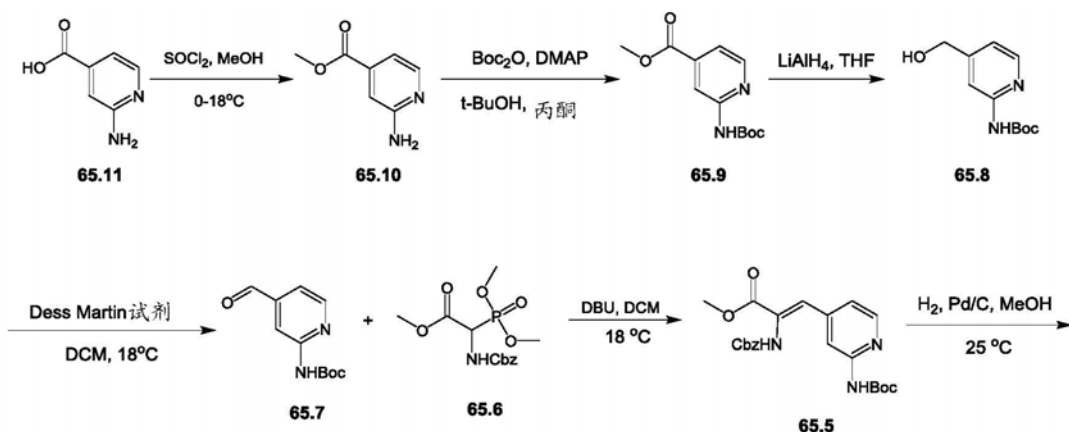
[0863] 于18℃在N₂下,向化合物64.2 (650mg, 1.57mmol, 1eq) 和2,3,6-三氟苯酚 (232.49mg, 1.57mmol, 1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIEA (608.89mg, 4.71mmol, 820.61L, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将残余物通过制备型HPLC纯化(TFA条件),得到化合物64.1 (30mg, 57.1mol, 4% 收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值

C₂₅H₃₁N₃O₆F₃:526;实测值526;RT=1.353min.¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ:1.22 (s,3H) ,1.31 (s,2H) ,1.56-1.61 (m,9H) ,3.06 (dd,J=14.11,9.92Hz,1H) ,3.20 (s,2H) ,3.43-3.53 (m,1H) ,5-5.13 (m,2H) ,6.94-7.07 (m,3H) ,7.21-7.33 (m,2H) and 8.11-8.20 (m,1H) ppm.

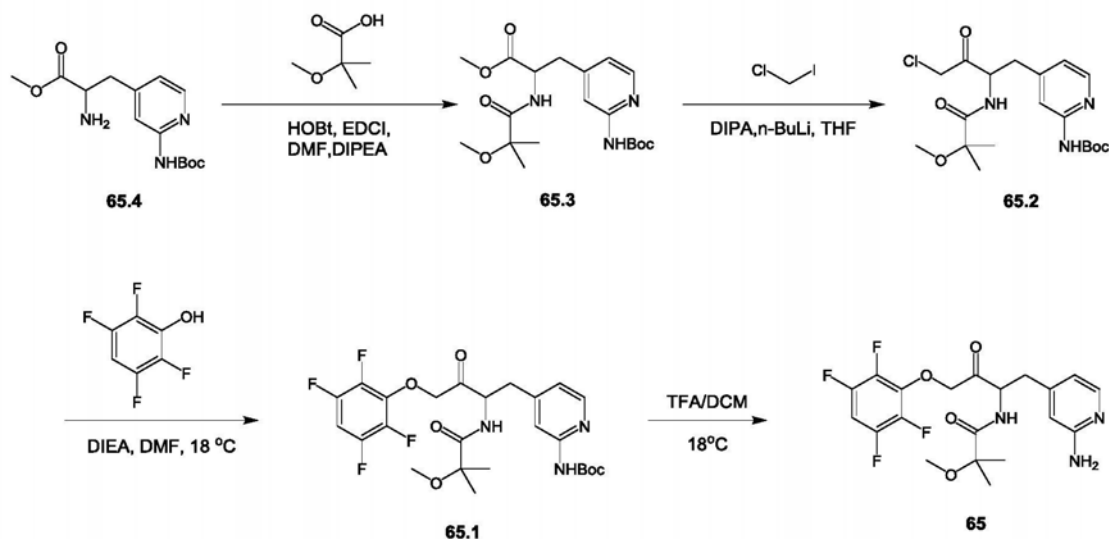
[0864] 于18℃在N₂下,向化合物64.1 (30mg, 57.1μmol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (1mL)。将混合物在18℃下搅拌10分钟。将残余物通过制备型HPLC纯化(TFA条件), 得到64 (10mg, 23.51μmol, 41% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺+计算值C₂₀H₂₃N₃O₄F₃: 426; 实测值426; RT=2.646min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.91 (dd, J=14, 10.03Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.19 (dd, J=14, 4.30Hz, 1H), 4.77 (td, J=9.32, 4.52Hz, 1H), 5.09 (q, J=17.35Hz, 2H), 6.71 (br d, J=4.19Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H) and 8.07 (br d, J=8.82Hz, 1H) ppm.

[0865] 实施例65.N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-3-氧代-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺(65)的制备

[0866] 于0℃在N₂下,向化合物65.11 (30g, 217.2mmol, 1eq) 的MeOH (500mL) 溶液中滴加SOCl₂ (103.36g, 868.8mmol, 63.02mL, 4eq), 然后加热至18℃并搅拌10小时。减压浓缩反应混合物, 得到为白色固体的化合物65.10 (33g, 粗品)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值C₇H₉N₂O₂: 153; 实测值153; RT=0.298min.



[0867]



[0868] 于18℃在N₂下,向化合物65.10 (10g, 65.7mmol, 1eq) 和DMAP (401.5mg, 3.29mmol,

0.05eq) 在 *t*-BuOH (500mL) 和丙酮 (150mL) 中的混合物中滴加 Boc₂O (43.03g, 197.17mmol, 45.3mL, 3eq)。将混合物在 18℃ 下搅拌 15 小时。将该溶液用戊烷 (200mL) 稀释, 在冰箱中冷却 3 小时并过滤, 得到化合物 65.9 (25g, 99.1mmol, 50% 收率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ: 1.48 (s, 9H), 3.80–3.96 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 5.07, 1.41Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.01Hz, 1H) and 10.11 (s, 1H) ppm.

[0869] 于 0℃ 在 N₂ 下, 向化合物 65.9 (25g, 99.1mmol, 1eq) 的 THF (500mL) 溶液中分批加入 LiAlH₄ (7.52g, 198.2mmol, 2eq)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后加热至 18℃ 并在 18℃ 下搅拌 14 小时。通过加入 8% NaOH (15mL) 淬灭反应混合物, 过滤, 然后用 H₂O (1000mL) 稀释, 并用 EtOAc (500mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (1000mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 纯化, 得到化合物 65.8 (7g, 31.2mmol, 32% 收率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.47 (s, 8H), 4.50 (d, *J* = 5.73Hz, 2H), 5.40 (t, *J* = 5.73Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 5.07, 0.66Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.07Hz, 1H) and 9.70 (br s, 1H) ppm.

[0870] 于 18℃ 在 N₂ 下, 向化合物 65.8 (7g, 31.21mmol, 1eq) 的 DCM (60mL) 溶液中分批加入 Dess-Martin 氧化剂 (19.86g, 46.82mmol, 14.50mL, 1.5eq)。将混合物在 18℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物用 H₂O (60mL) 稀释, 并用 DCM (50mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 纯化, 得到化合物 65.7 (5.8g, 26.1mmol, 84% 收率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.49 (s, 9H), 7.42 (dd, *J* = 4.96, 0.99Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.85Hz, 1H), 10.04 (s, 1H) and 10.12 (s, 1H) ppm.

[0871] 于 18℃ 在 N₂ 下, 向化合物 65.7 (5.8g, 26.1mmol, 1eq) 和化合物 65.6 (8.65g, 26.1mmol, 1eq) 的 DCM (60mL) 混合物中一次性加入 DBU (7.95g, 52.2mmol, 7.87mL, 2eq)。将混合物在 18℃ 下搅拌 10 小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 纯化残余物, 得到化合物 65.5 (3g, 7.02mmol, 27% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ + 计算值 C₂₂H₂₆N₃O₆: 428; 实测值 428; RT = 1.343min.

[0872] 在 N₂ 下, 向化合物 65.5 (3g, 7.02mmol, 1eq) 的 MeOH (20mL) 溶液中加入 10% 钨/碳催化剂 (100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H₂ 吹扫几次。将混合物在 H₂ (50psi) 下在 25℃ 下搅拌 10 小时。过滤反应混合物, 并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到化合物 65.4 (1.32g, 4.47mmol, 64% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ + 计算值 C₁₄H₂₂N₃O₄: 296; 实测值 296; RT = 0.694min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.46 (s, 9H), 2.69–2.79 (m, 1H), 2.81–2.91 (m, 1H), 3.54–3.62 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 4.82Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 4.82Hz, 1H) and 9.71 (s, 1H) ppm.

[0873] 于 18℃ 在 N₂ 下, 向 2-甲氧基-2-甲基丙酸 (633.59mg, 5.36mmol, 1.2eq) 和 EDCI (1.03g, 5.36mmol, 1.2eq) 的 DMF (15mL) 混合物中一次性加入 HOBt (724.7mg, 5.36mmol, 1.2eq)。将混合物在 18℃ 下搅拌 30 分钟, 然后一次性加入化合物 65.4 (1.32g, 4.47mmol, 1eq) 和 DIPEA (1.73g, 13.41mmol, 2.34mL, 3eq), 将混合物在 18℃ 下搅拌 30 分钟。将反应混合物用 H₂O (10mL) 稀释, 并用 EtOAc (10mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 纯化残余物, 得到化合物 65.3 (1.5g, 3.79mmol, 85% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ + 计算

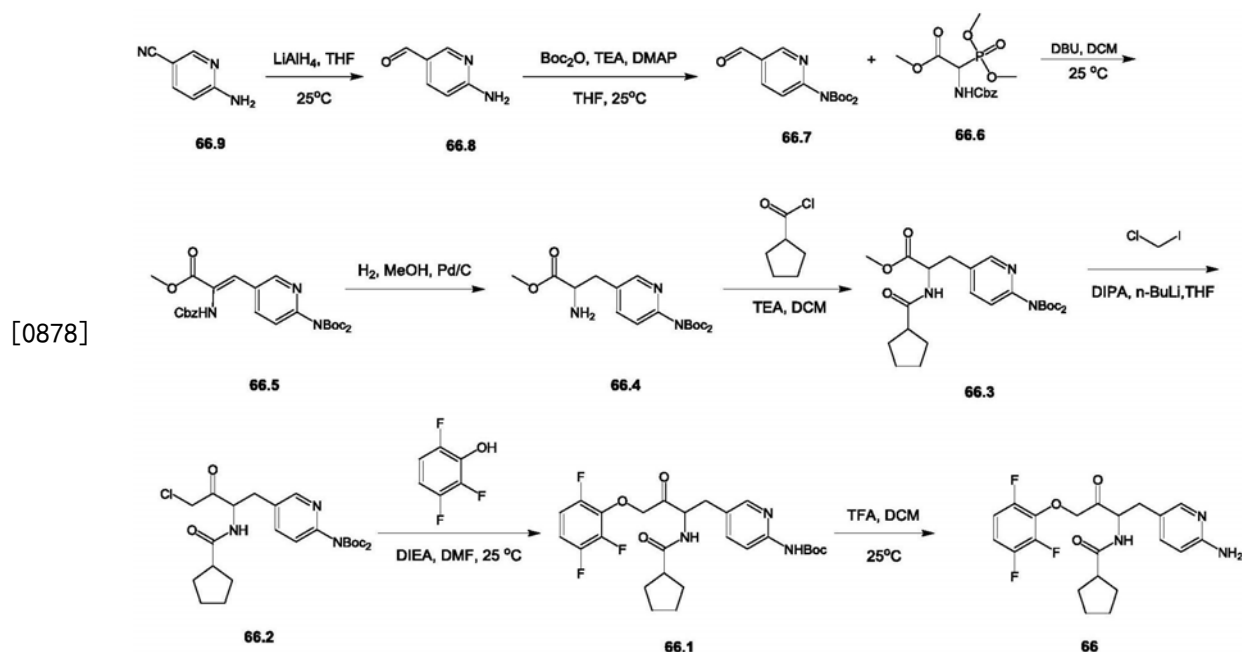
值 $C_{19}H_{30}N_3O_6$:396;实测值396;RT=0.892min. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ :1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.56-1.64 (m, 9H), 3.16 (dd, $J=13.89, 9.26$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=13.89, 4.85$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.82 (dd, $J=9.15, 4.96$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=5.07, 1.32$ Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H) and 8.18 (d, $J=5.07$ Hz, 1H) ppm.

[0874] 在0℃下向DIPA (281.48mg, 2.78mmol, 393.12L, 5.5eq) 的THF (10mL) 溶液中加入 n -BuLi (2.5M, 1.11mL, 5.5eq), 将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下向混合物中加入化合物65.3 (200mg, 505.75 μ mol, 1eq) 和氯碘甲烷 (490.64mg, 2.78mmol, 201.91L, 5.5eq) 的THF (10mL) 溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和的 Na_2SO_3 水溶液 (30mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物65.2 (300mg, 粗品), 为黄色油。

[0875] 于18℃在 N_2 下, 向化合物65.2 (300mg, 724.8 μ mol, 1eq) 和2,3,5,6-四氟苯酚 (120.37mg, 724.8 μ mol, 1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIEA (281.03mg, 2.17mmol, 378.74L, 3eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。将反应混合物用 H_2O (4mL) 稀释, 并用EtOAc (4mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到化合物65.1 (20mg, 36.8 μ mol, 5%收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{25}H_{30}N_3O_6F_4$:544;实测值544;RT=1.366min.

[0876] 于18℃在 N_2 下, 向化合物65.1 (20mg, 36.80 μ mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (1mL)。将混合物在18℃下搅拌10分钟。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化 (碱性条件), 得到为白色固体的65 (4mg, 9 μ mol, 25%收率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 计算值 $C_{20}H_{22}N_3O_4F_4$:444;实测值444;RT=2.460min. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ :1.02-1.35 (m, 6H), 2.84 (br dd, $J=13.89, 10.58$ Hz, 1H), 3.06-3.26 (m, 4H), 4.61 (br d, $J=9.04$ Hz, 1H), 5.04-5.23 (m, 2H), 6.41-6.47 (m, 1H), 6.48-6.55 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 1H) and 7.70-7.80 (m, 1H) ppm.

[0877] 实施例66.N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-4-(2,3,6-三氟苯氧基)丁-2-基)环戊烷甲酰胺 (66) 的制备



[0879] 在0℃下,向化合物66.9 (20g, 167.9mmol, 1eq) 的THF (250mL) 溶液中加入LiAlH₄ (12.74g, 335.8mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。通过在0℃下加入饱和硫酸钠来淬灭反应混合物,并加入H₂O (200mL),然后用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物66.8 (15g, 粗品),为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₆H₇N₂O:123;实测值123;RT=0.21min.

[0880] 向化合物66.8 (15g, 122mmol, 1eq) 的THF (100mL) 溶液中加入TEA (50g, 591mmol, 68mL, 4eq)、Boc₂O (80.4g, 368mmol, 85mL, 3eq) 和DMAP (3g, 24.5mmol, 0.2eq)。将混合物在25℃下搅拌12小时。通过在25℃下加入H₂O 200mL淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物,得到化合物66.7 (8g, 24.82mmol, 20%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₆H₂₃N₂O₅:323;实测值323;RT=1.572min.

[0881] 向化合物66.7 (4g, 12.4mmol, 1eq) 的DCM (100mL) 溶液中加入DBU (3.8g, 24.8mmol, 3.8mL, 2eq) 和化合物66.6 (4.1g, 12.4mmol, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。通过在25℃下加入H₂O (100mL) 淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (5mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到化合物66.5 (6g, 11.37mmol, 92%收率),为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₇H₃₄N₃O₈:528;实测值528;RT=1.613min.

[0882] 在N₂下,向化合物66.5 (6g, 11.37mmol, 1eq) 的MeOH (400mL) 溶液中加入10%钯/碳 (1g)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在25℃下在H₂ (50psi) 下搅拌15小时。过滤反应混合物,并将滤液浓缩,得到化合物66.4 (3.3g, 粗品),为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₉H₃₀N₃O₆:396;实测值396;RT=1.1445min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 1.44 (s, 25H), 2.83-2.97 (m, 1H), 3.07 (dd, J=13.89, 5.51Hz, 1H), 3.68-3.78 (m, 4H), 7.18 (d, J=8.16Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.16, 2.20Hz, 1H) and 8.32 (d, J=1.98Hz, 1H) ppm.

[0883] 向化合物66.4 (2g, 5.06mmol, 1eq) 的DCM (30mL) 溶液中加入TEA (1.02g,

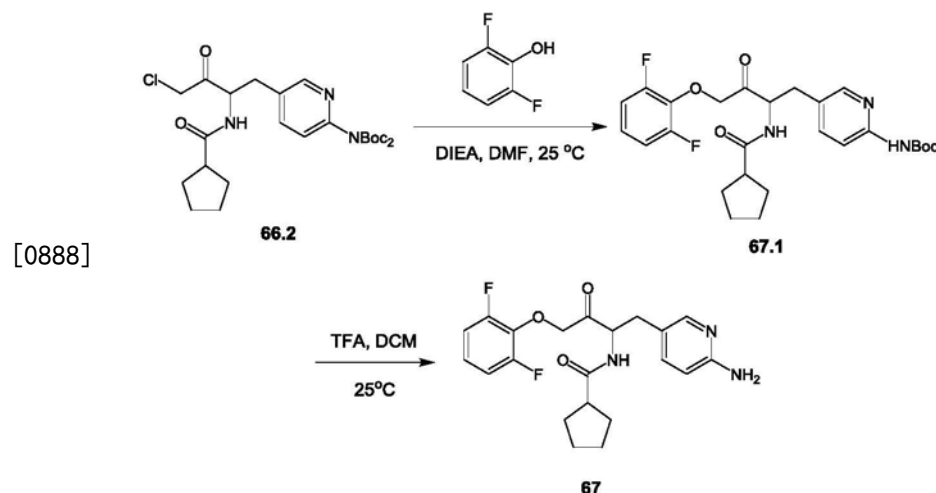
10.12mmol, 1.4mL, 2eq) 和环戊烷甲酰氯 (804.68mg, 6.07mmol, 738.24L, 1.20eq)。将混合物在25℃下搅拌5分钟。减压浓缩混合物, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物66.3 (1.8g, 3.66mmol, 72%收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₅H₃₈N₃O₇:492; 实测值492; RT=1.552min.

[0884] 向DIPA (1.03g, 10.17mmol, 1.43mL, 5eq) 的THF (10mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 4.07mL, 5eq)。将混合物在N₂下在0℃搅拌0.5小时。然后将混合物加入至化合物66.3 (1g, 2.03mmol, 1eq) 和氯碘甲烷 (1.79g, 10.17mmol, 738.3L, 5eq) 的THF (10mL) 溶液中, 并在-78℃下搅拌2.5小时。通过在25℃下加入饱和NH₄Cl (20mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂SO₃ (10mL) 和饱和NaHCO₃ (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到为黄色油的化合物66.2 (1.6g)。

[0885] 向化合物66.2 (500mg, 1.22mmol, 1eq) 的DMF (5mL) 溶液中加入DIEA (472.93mg, 3.66mmol, 637.37L, 3eq) 和2,3,6-三氟苯酚 (271mg, 1.83mmol, 1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入饱和NaHCO₃ 20mL淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到化合物66.1 (30mg, 57.52mol, 5%收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₆H₃₁N₃O₅F₃:522; 实测值522; RT=1.175min.

[0886] 向化合物66.1 (30mg, 57.52mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中加入TFA (1mL)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在25℃下加入饱和NaHCO₃ (20mL) 来淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过制备型HPLC纯化残余物 (TFA条件), 得到66 (4mg, 9.5mol, 17%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₁H₂₃N₃O₃F₃:422; 实测值422; RT=1.472min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.41-1.90 (m, 8H), 2.63 (quin, J=7.66Hz, 1H), 2.77 (dd, J=14.33, 9.70Hz, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.97-5.14 (m, 2H), 6.87-7.06 (m, 3H), 7.66 (s, 1H) and 7.85 (dd, J=9.15, 1.87Hz, 1H) ppm.

[0887] 实施例67.N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(2,6-二氟苯氧基)-3-氧代丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (67) 的制备

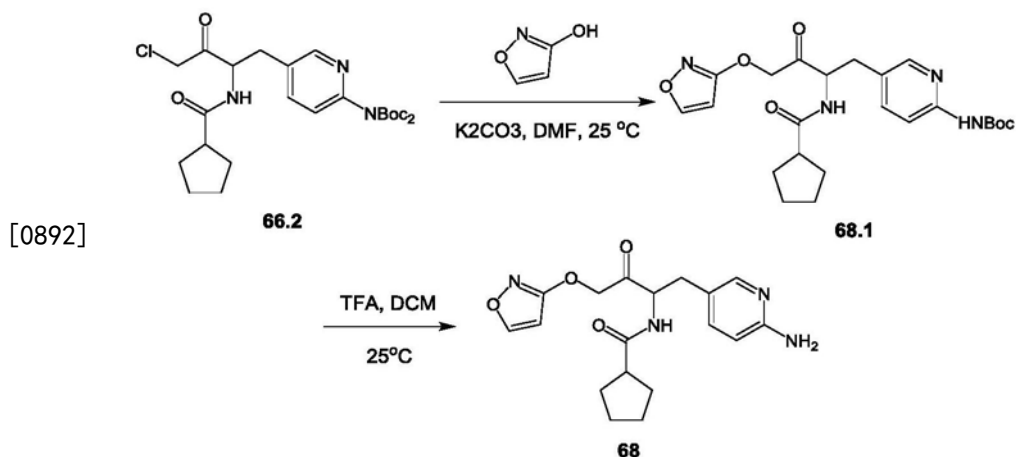


[0889] 向化合物66.2 (500mg, 1.22mmol, 1eq) 的DMF (5mL) 溶液中加入DIEA (472.93mg,

3.66mmol, 637.37L, 3eq) 和 2,6-二氟苯酚 (238.07mg, 1.83mmol, 1.5eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时。通过在 25℃ 下加入饱和 NaHCO₃ (20mL) 来淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物 67.1 (30mg, 59.6μmol, 5% 收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₂₆H₃₂N₃O₅F₂: 504; 实测值 504; RT=1.112min.

[0890] 向化合物 67.1 (30mg, 59.58μmol, 1eq) 的 DCM (5mL) 溶液中加入 TFA (1mL)。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时。通过在 25℃ 下加入饱和 NaHCO₃ (20mL) 来淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (TFA 条件), 得到 67 (4mg, 9.92μmol, 17% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₂₁H₂₄N₃O₃F₂: 404; 实测值 404; RT=1.422min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.42-1.94 (m, 8H), 2.52-2.69 (m, 1H), 2.76 (dd, J=14.44, 9.81Hz, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 6.87-7.13 (m, 4H), 7.65 (s, 1H) and 7.85 (dd, J=9.26, 1.98Hz, 1H) ppm.

[0891] 实施例 68. N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(异噁唑-3-基氧基)-3-氧代丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (68) 的制备

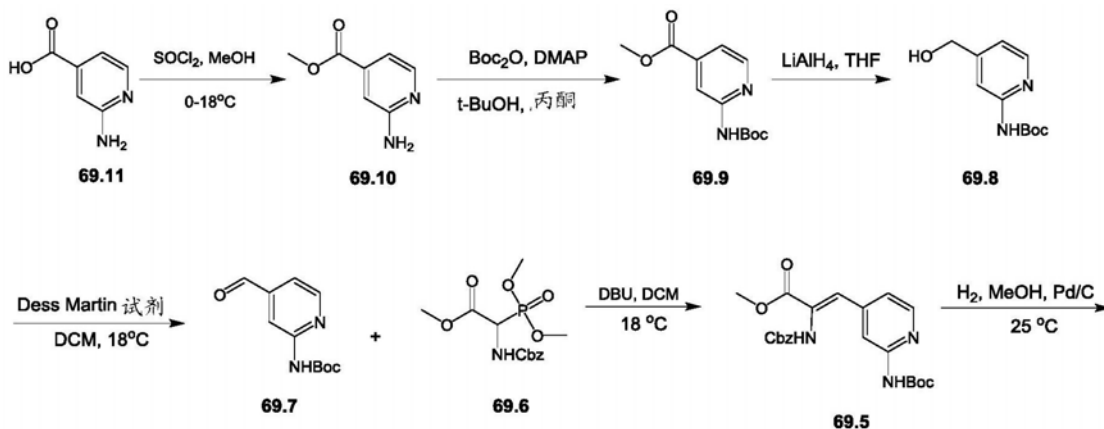


[0893] 向化合物 66.2 (400mg, 975.83μmol, 1eq) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (404.6mg, 2.93mmol, 3eq) 和异噁唑-3-醇 (124.51mg, 1.46mmol, 1.5eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时。通过在 25℃ 下加入饱和 NaHCO₃ 20mL 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到化合物 68.1 (50mg), 为黄色油。

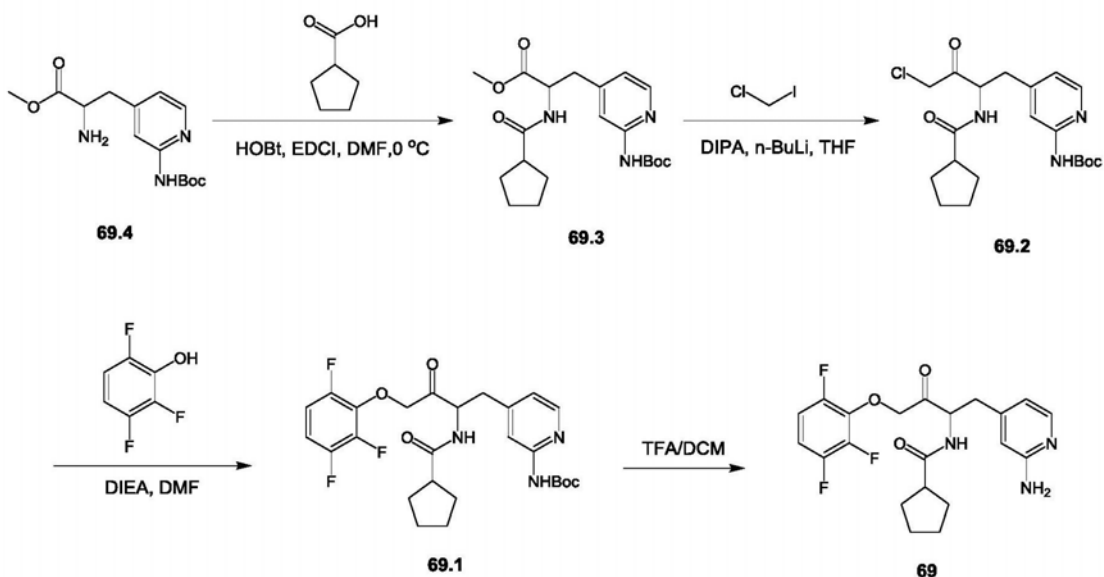
[0894] 将化合物 68.1 (100mg, 65.43μmol, 1eq) 在 TFA (1mL) 和 DCM (5mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。将混合物真空浓缩。将残余物通过制备规模型 HPLC (TFA 条件) 纯化, 得到 68 (2mg, 5.58μmol, 9% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 计算值 C₁₈H₂₃N₄O₄: 359; 实测值 359; RT=1.169min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.43-1.91 (m, 10H), 2.56-2.72 (m, 1H), 2.79 (dd, J=14.44, 9.37Hz, 1H), 3.09-3.23 (m, 1H), 4.81 (dd, J=9.37, 5.40Hz, 1H), 5.05 (d, J=2.43Hz, 2H), 6.17 (d, J=1.76Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.04Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.84 (dd, J=9.15, 1.87Hz, 1H) and 8.39 (d, J=1.76Hz, 1H) ppm.

[0895] 实施例69.N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-3-氧代-4-(2,3,6-三氟苯氧基)丁-2-基)环戊烷甲酰胺(69)的制备

[0896] 于0℃在N₂下,向化合物69.11(50g,362mmol,1eq)的MeOH(600mL)溶液中滴加SOCl₂(172.27g,1.45mol,105.04mL,4eq),然后加热至18℃并搅拌10小时。将反应混合物减压浓缩,得到为白色固体的化合物69.10(60g,粗品)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺+计算值C₇H₈N₂O₂: 152;实测值153;RT=0.214min.



[0897]



[0898] 于18℃在N₂下,向化合物69.10(60g,394.35mmol,1eq)和DMAP(2.41g,19.72mmol,0.05eq)在t-BuOH(600mL)和丙酮(200mL)中的混合物中滴加Boc₂O(344.26g,1.58mol,362.38mL,4eq)。将混合物在18℃下搅拌15小时。将该溶液用戊烷(200mL)稀释,在冰箱中冷却3小时并过滤,得到为白色固体的化合物69.9(42g,166.5mmol,42%收率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ:1.38-1.54(m,9H),3.82-3.96(m,3H),7.44(dd,J=5.07,1.41Hz,1H),8.32(s,1H),8.42(d,J=5.14Hz,1H) and 10.11(s,1H) ppm.

[0899] 于0℃在N₂下,向化合物69.9(42g,166.5mmol,1eq)的THF(800mL)溶液中分批加入LiAlH₄(12.64g,333mmol,2eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加热至18℃并在18℃下搅拌14小时。通过加入8%NaOH(15mL)淬灭反应混合物,过滤,然后用H₂O(1000mL)稀释,并用EtOAc(500mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减

压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到化合物69.8(15g,67mmol,40%收率),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :1.47(s,9H),4.50(d, J =5.70Hz,2H),5.40(t, J =5.92Hz,1H),6.89–6.99(m,1H),7.81(s,1H),8.14(d, J =5.70Hz,1H) and 9.71(s,1H) ppm.

[0900] 于18℃在 N_2 下,向化合物69.8(15g,67mmol,1eq)的DCM(150mL)溶液中分批加入Dess-Martin氧化剂(42.55g,100.33mmol,31.06mL,1.5eq)。将混合物在18℃下搅拌2小时。将反应混合物用 H_2O (60mL)稀释,并用DCM(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,得到化合物69.7(9g,40.5mmol,60%收率),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ ppm1.55–1.62(m,9H),7.40(dd, J =5.26,1.32Hz,1H),8.44–8.57(m,2H),9.38(s,1H) and 10.01–10.11(m,1H) ppm.

[0901] 于18℃在 N_2 下,向化合物69.7(5g,22.5mmol,1eq)和化合物69.6(7.45g,22.5mmol,1eq)的DCM(60mL)混合物中一次性加入2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2- a]氮杂环庚三烯(6.85g,45mmol,6.78mL,2eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到为白色固体的化合物69.5(5.7g,13.33mmol,59%收率)。

[0902] 在 N_2 下,向化合物69.5(5.7g,13.33mmol,1eq)的MeOH(20mL)溶液中加入10%钨/碳催化剂(100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在25℃下在 H_2 (50psi)下搅拌10小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,乙酸乙酯)纯化,得到化合物69.4(2.8g,9.48mmol,71%收率),为白色固体。

[0903] 于0℃在 N_2 下向环戊烷羧酸(680.21mg,5.96mmol,647.82L,1eq)和EDCI(1.26g,6.56mmol,1.1eq)的DMF(20mL)混合物中一次性加入HOBt(885.75mg,6.56mmol,1.1eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后将混合物滴加至化合物69.4(1.76g,5.96mmol,1eq)的DMF(5mL)溶液中,然后向混合物中滴加DIPEA(2.31g,17.88mmol,3.12mL,3eq)并在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用 H_2O (10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化残余物,得到化合物69.3(1.8g,4.6mmol,77%收率),为白色固体。

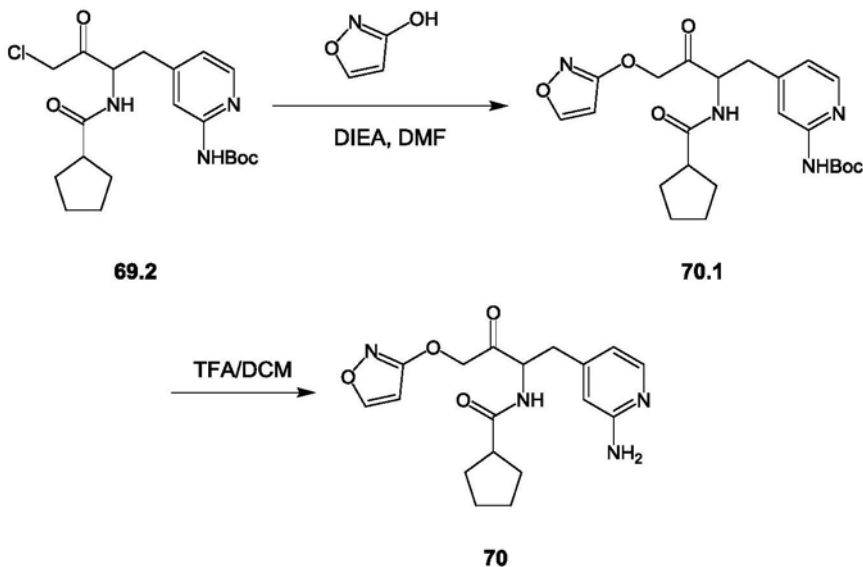
[0904] 在0℃下,向DIPA(1.42g,14.05mmol,1.99mL,5.5eq)的THF(40mL)溶液中加入 n -BuLi(2.5M,5.62mL,5.5eq),将混合物在0℃搅拌30分钟。在-78℃下向混合物加入化合物69.3(1g,2.55mmol,1eq)和氯碘甲烷(2.48g,14.05mmol,1.02mL,5.5eq)的THF(40mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液(40mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和 Na_2SO_3 水溶液(80mL)和盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物69.2(1.4g),为黄色油。

[0905] 于18℃在 N_2 下,向化合物69.2(300mg,731.87 μmol ,1eq)和2,3,6-三氟苯酚(108.38mg,731.87 μmol ,1eq)的DMF(2mL)混合物中一次性加入DIEA(283.76mg,2.2mmol,382.43L,3eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。通过半制备型HPLC(TFA条件)纯化混合物,得到为白色固体的化合物69.1(80mg,153.4 μmol ,21%收率)。LCMS(ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3$:522;实测值522;RT=1.366min.

[0906] 于18℃在 N_2 下,向化合物69.1(80mg,153.4 μmol ,1eq)的DCM(5mL)溶液中一次性加

入TFA (1mL)。将混合物在18℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过半制备型HPLC (TFA条件) 纯化残余物,得到69 (40mg, 95μmol, 62% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₁H₂₃N₃O₃F₃: 442; 实测值442; RT=1.581min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34-1.49 (m, 3H), 1.49-1.59 (m, 3H), 1.60-1.73 (m, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.75 (dd, J=13.67, 10.58Hz, 1H), 3.10 (br dd, J=13.78, 4.08Hz, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 5.11 (d, J=1.54Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.74 (d, J=6.61Hz, 1H), 7.08-7.26 (m, 2H), 7.84 (d, J=6.62Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H) and 8.32 (d, J=8.16Hz, 1H) ppm.

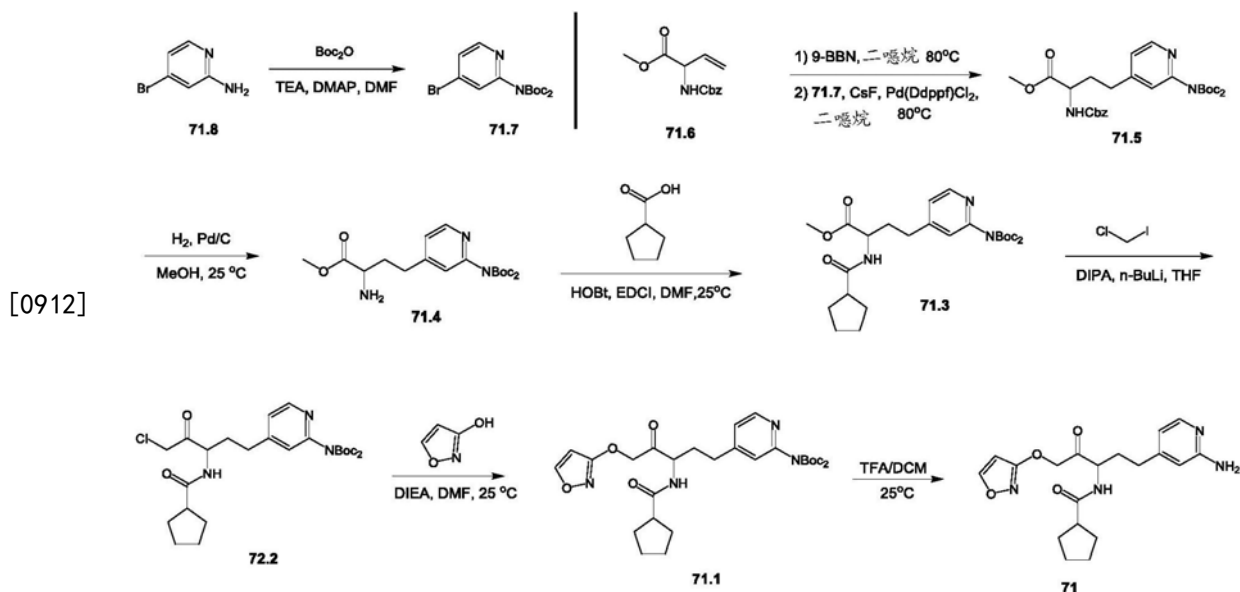
[0907] 实施例70. N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-4-(异噁唑-3-基氧基)-3-氧代丁-2-基) 环戊烷甲酰胺 (70) 的制备



[0909] 于18℃在N₂下,向化合物69.2 (300mg, 732μmol, 1eq) 和异噁唑-3-醇 (62.25mg, 732μmol, 1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIEA (378.35mg, 2.93mmol, 510L, 4eq)。将混合物在18℃下搅拌10小时。通过半制备规模型HPLC (TFA条件) 纯化混合物,得到化合物70.1 (50mg, 109μmol, 15% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₃H₃₁N₄O₆: 459; 实测值459; RT=1.233min.

[0910] 于18℃在N₂下,向化合物70.1 (50mg, 109μmol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (1mL)。将混合物在18℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过半制备规模型HPLC纯化残余物 (TFA条件), 得到70 (15mg, 41.85μmol, 38% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₈H₂₃N₄O₄: 359; 实测值359; RT=1.765min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39-1.51 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.78 (br dd, J=13.56, 10.47Hz, 1H), 3.15 (br dd, J=13.89, 3.97Hz, 1H), 4.66-4.76 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.38 (d, J=1.76Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.78 (d, J=6.61Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.61Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.36 (br d, J=8.38Hz, 1H) and 8.68 (d, J=1.76Hz, 1H) ppm.

[0911] 实施例71. N-(5-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(异噁唑-3-基氧基)-2-氧代戊-3-基) 环戊烷甲酰胺 (71) 的制备



[0913] 于25℃在N₂下,向化合物71.8 (5g, 28.9mmol, 1eq) 和Boc₂O (25.23g, 115.6mmol, 26.6mL, 4eq) 的DMF (50mL) 混合物中一次性加入TEA (14.62g, 144.5mmol, 20.1mL, 5eq) 和DMAP (353.1mg, 2.89mmol, 0.1eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物71.7 (2.7g, 7.23mmol, 25%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.41 (d, J=8.93Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.56, 2.45Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.20Hz, 1H) and 1.39 (s, 17H) ppm.

[0914] 于80℃在N₂下,向化合物71.6的二噁烷 (20mL) 溶液中一次性加入9-BBN (0.5M, 15.9mL, 2.2eq)。将混合物在80℃下搅拌2小时,然后向混合物中加入Pd (dppf) Cl₂ (264.20mg, 361.07μmol, 0.1eq)、CsF (1.65g, 10.83mmol, 399.36L, 3eq) 和化合物71.7 (1.62g, 4.33mmol, 1.2eq)。将其在80℃下搅拌8小时。将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释并用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化,得到化合物71.5 (1g, 1.84mmol, 51%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₈H₃₈N₃O₈:544; 实测值544; RT=1.615min.

[0915] 在N₂下,向化合物71.5 (1g, 1.84mmol, 1eq) 的MeOH (50mL) 溶液中加入10%Pd/碳催化剂 (100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂气氛 (50psi) 下在25℃搅拌10小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 乙酸乙酯) 纯化残余物,得到化合物71.4 (400mg, 977μmol, 53%收率),为白色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 0.99 (s, 18H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 2.38 (t, J=7.95Hz, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 1H), 3.03 (dd, J=7.21, 5.75Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.19Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.19, 2.45Hz, 1H) and 7.92 (d, J=2.08Hz, 1H) ppm.

[0916] 于18℃在N₂下,向环戊烷羧酸 (111.50mg, 0.977mmol, 106.2L, 1eq) 和EDCI (224.72mg, 1.17mmol, 1.2eq) 的DMF (10mL) 混合物中一次性加入HOBt (158.39mg, 1.17mmol, 1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌30分钟,然后一次性加入化合物71.4 (400mg, 976.86μmol,

1eq) 和DIPEA (378.76mg, 2.93mmol, 510.45L, 3eq)。将该混合物在25℃下搅拌30分钟。用H₂O (10mL) 稀释反应,并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到化合物71.3 (600mg), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₆H₄₀O₇N₃: 506; 实测值506; RT=1.316min.

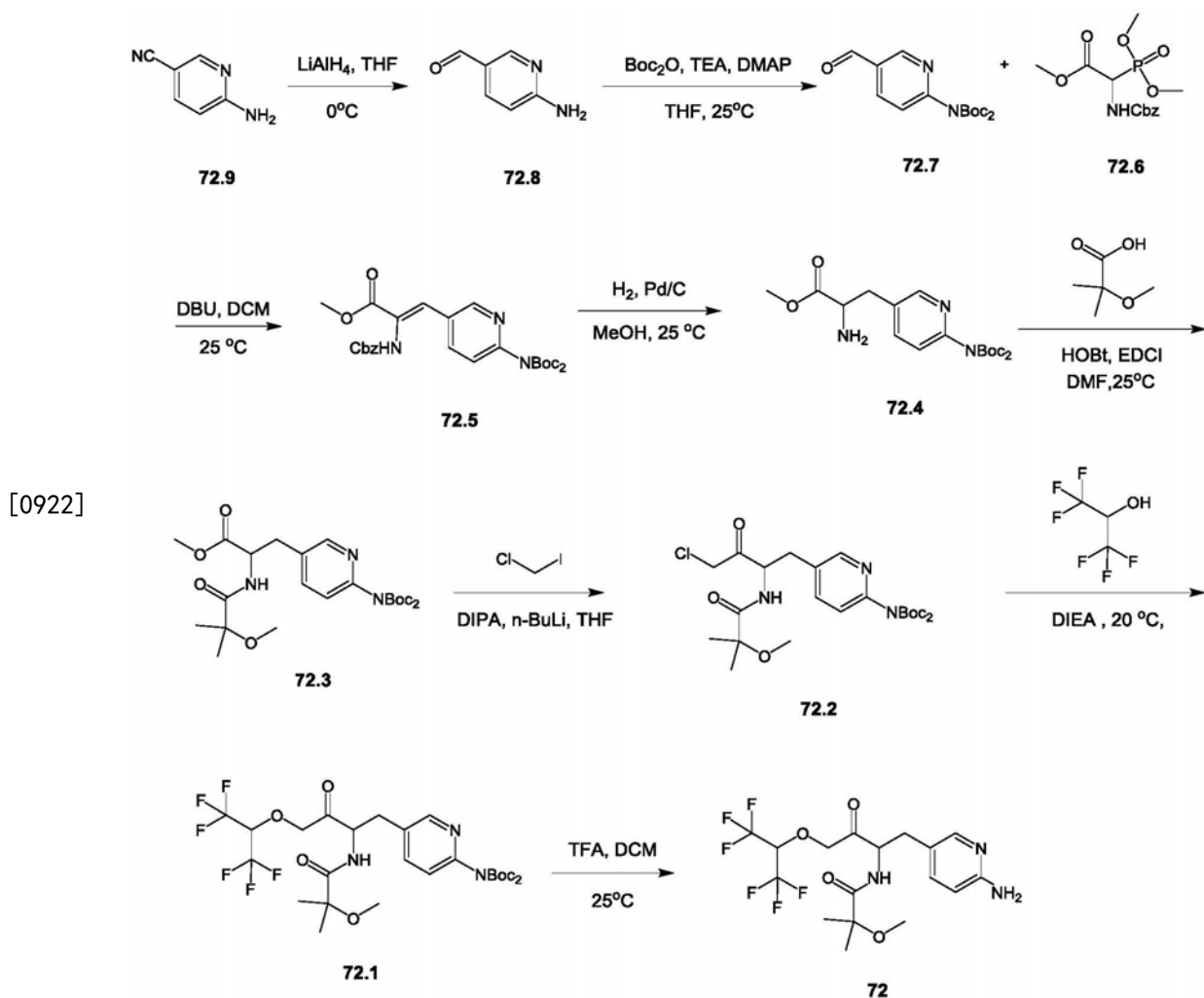
[0917] 在0℃下,向DIPA (600.41mg, 5.93mmol, 838.6L, 5eq) 的THF (10mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 2.37mL, 5eq)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下向混合物中加入氯碘甲烷 (1.05g, 5.93mmol, 430.69L, 5eq) 和化合物71.3 (600mg, 1.19mmol, 1eq) 的THF (10mL) 溶液。将其在-78℃下搅拌30分钟。通过加入饱和NH₄Cl水溶液 (20mL) 淬灭反应混合物,然后用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂SO₃水溶液 (30mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过半制备型HPLC纯化 (TFA条件), 得到化合物71.2 (100mg, 190.8mol, 16%收率), 为白色固体。

[0918] 于25℃在N₂下,向化合物71.2 (70mg, 133.6mol, 1eq) 和异噁唑-3-醇 (11.36mg, 133.6mol, 1eq) 的DMF (2mL) 混合物中一次性加入DIEA (17.26mg, 133.6mol, 23.3L, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释,并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到为黄色油的化合物71.1 (80mg)。

[0919] 于25℃在N₂下,向化合物71.1 (79.73mg, 139.2mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (139.2μmol, 10.31μL, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩。通过半制备规模型HPLC纯化残留物 (中性条件), 得到为白色固体的71 (2mg, 5.13mol, 4%收率, 95.5%纯度)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₉H₂₄N₄O₄: 373; 实测值373; RT=5.70min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.72 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.87 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 4.46 (dd, J=9.60, 4.40Hz, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.57 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.40, 2.45Hz, 1H), 7.72 (s, 1H) and 8.36 (dd, J=5.20, 1.60Hz, 1H) ppm.

[0920] 实施例72. N-(1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基)-3-氧代丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (72) 的制备

[0921] 在0℃下,向化合物72.9 (10g, 83.9mmol, 1eq) 的THF (250mL) 溶液中加入LAH (6.37g, 167.9mmol, 2eq)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。通过在0℃下加入饱和硫酸钠来淬灭反应混合物,并加入H₂O (200mL); 然后将其用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到为黄色固体的产物化合物72.8 (6g, 粗品)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺计算值C₆H₇N₂O: 123; 实测值123; RT=0.276min. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₆H₂₃N₂O₅: 323; 实测值323; RT=1.532min. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 1.52 (br d, J=3.97Hz, 28H), 7.59-7.74 (m, 1H), 8.10-8.28 (m, 1H), 8.87 (br s, 1H), 10.07 (br d, J=3.97Hz, 1H) ppm.



[0923] 向化合物72.7 (5g, 15.5mmol, 1eq) 的DCM (60mL) 溶液中加入DBU (4.7g, 30.4mmol, 2eq) 和化合物72.6 (5.1g, 15.5mmol, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。通过在25℃下加入H₂O (100mL) 淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到化合物72.5 (3g, 5.7mmol, 37% 收率),为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ + 计算值C₂₇H₃₄N₃O₈: 528; 实测值528; RT=1.604min.

[0924] 在N₂下,向化合物72.5 (3g, 5.69mmol, 1eq) 的MeOH (400mL) 溶液中加入10% Pd/碳催化剂 (1g)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在25℃下在H₂ (50psi) 下搅拌15小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩。得到为黄色油的化合物76.4 (1.5g)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ + 计算值C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; 实测值396; RT=1.084min.

[0925] 向2-甲氧基-2-甲基丙酸 (448.09mg, 3.79mmol, 1eq) 的DMF (20mL) 溶液中加入HOBT (563.78mg, 4.17mmol, 1.1eq) 和EDCI (799.86mg, 4.17mmol, 1.1eq)。将混合物在25℃下搅拌1小时。向混合物中加入化合物72.4 (1.5g, 3.79mmol, 1eq) 和DIPEA (1.96g, 15.17mmol, 2.64mL, 4eq)。将混合物在25℃下搅拌14小时。通过加入H₂O (30mL) 淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到化合物72.3 (1.25g, 2.52mmol, 67% 收率),为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ + 计算值C₂₄H₃₈N₃O₈: 496; 实测

值496;RT=1.260min.

[0926] 向DIPA (1.40g, 13.87mmol, 1.96mL, 5.5eq) 的THF (10mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 5.55mL, 5.5eq)。将混合物在N₂下于0℃搅拌0.5小时。将混合物加入到化合物72.3 (1.25g, 2.52mmol, 1eq) 和氯碘甲烷 (2.45g, 13.87mmol, 1.01mL, 5.5eq) 的THF (10mL) 混合物中, 并在-78℃下搅拌2.5小时。通过在25℃下加入饱和NH₄Cl (20mL) 来淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂SO₃ (10mL) 和饱和NaHCO₃ (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=0:1) 纯化残余物, 得到化合物72.2 (100mg, 194.55μmol, 8%收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₄H₃₇N₃O₇Cl:514;实测值514;RT=0.971min.

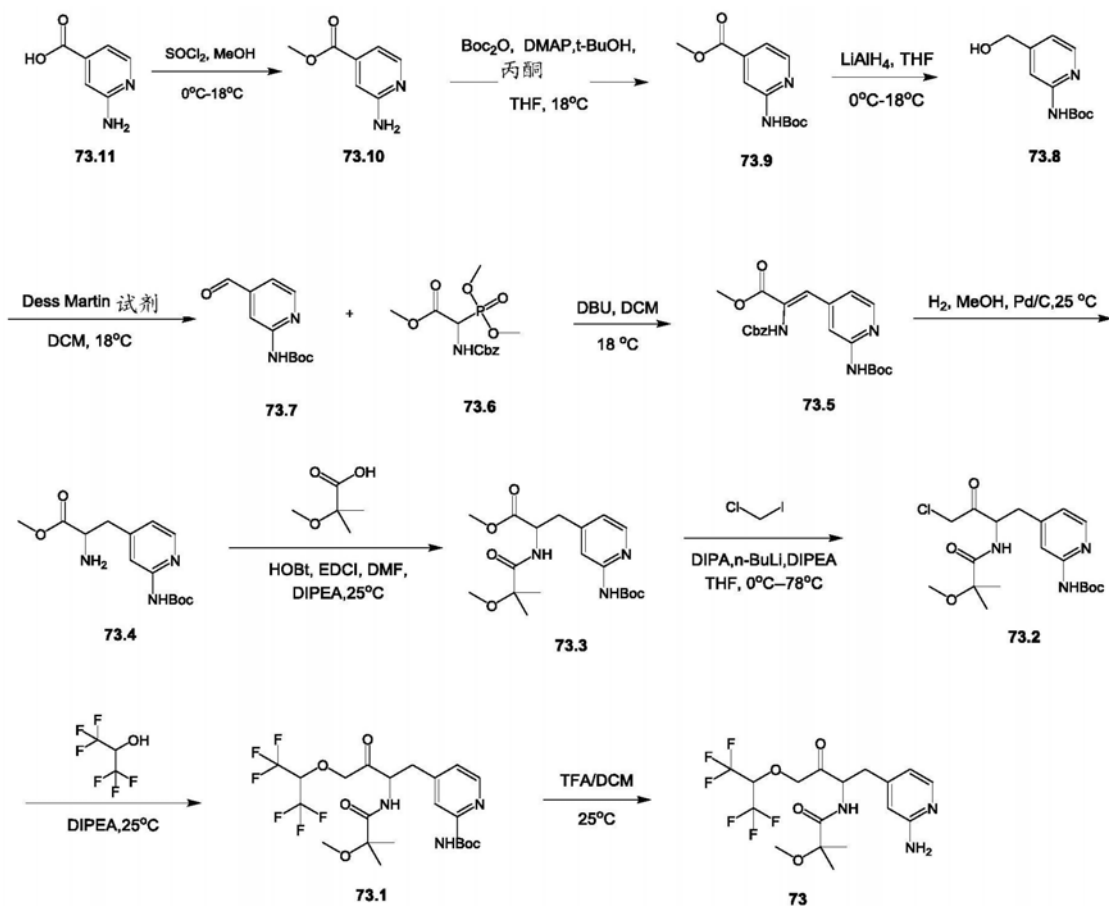
[0927] 向化合物72.2 (40mg, 77.82μmol, 1eq) 的1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (800mg, 4.76mmol, 100L, 61.18eq) 溶液中加入DIEA (60.35mg, 466.92μmol, 81.33L, 6eq)。将混合物在25℃下搅拌12小时。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化反应混合物, 得到为黄色油的化合物72.1 (20mg, 31μmol, 40%收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₂₂H₃₀N₃O₆F₆:646;实测值546;RT=1.301min.

[0928] 将化合物72.1加入到DCM (5mL) 和TFA (1mL) 中, 将混合物在25℃搅拌1小时。减压浓缩混合物, 得到残余物。通过半制备规模型HPLC纯化残余物 (TFA条件), 得到为白色固体的72 (2mg, 3.58μmol, 12%收率, TFA)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₇H₂₂N₃O₇F₆:446;实测值446;RT=0.925min.¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.34 (d, J=9.54Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.32-3.34 (m, 3H), 4.91-4.95 (m, 3H), 5.17 (dq, J=11.95, 6.04Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.17Hz, 1H), 7.63 (s, 1H) and 7.69 (dd, J=9.23, 2.02Hz, 1H) ppm.

[0929] 实施例73.N-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基)-3-氧代丁-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (73) 的制备

[0930] 于0℃在N₂下, 向化合物73.11 (50g, 362mmol, 1eq) 的MeOH (600mL) 溶液中滴加SOCl₂ (172.27g, 1.45mol, 105.04mL, 4eq), 并在18℃搅拌10小时。减压浓缩反应混合物, 得到为白色固体的化合物73.10 (60g, 粗品)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₇H₉N₂O₂:153;实测值153;RT=0.214min.

[0931] 向化合物73.10 (60g, 394.35mmol, 1eq) 和DMAP (2.41g, 19.72mmol, 0.05eq) 在t-BuOH (600mL) 和丙酮 (200mL) 中的混合物中滴加Boc₂O (344.26g, 1.58mol, 362.38mL, 4eq)。将混合物搅拌15小时。将溶液用戊烷 (200mL) 稀释, 在冰箱中冷却3小时, 然后过滤, 得到为白色固体的化合物73.9 (42g, 166.49mmol, 42%收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₂H₁₇N₂O₄:253;实测值253;RT=1.562min.



[0932]

[0933] 于 0°C 在 N_2 下,向化合物73.9 (42g, 166.49mmol, 1eq) 的THF (800mL) 溶液中分批加入 LiAlH_4 (12.64g, 332.98mmol, 2eq)。将混合物在 0°C 下搅拌1小时,然后搅拌14小时。通过加入8%NaOH (15mL) 淬灭反应混合物,过滤,然后用 H_2O (1000mL) 稀释,并用EtOAc (500mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (1000mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物73.8 (15g, 66.89mmol, 40% 收率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$:225; 实测值225; $\text{RT}=0.833\text{min}$ 。

[0934] 于 18°C 在 N_2 下,向化合物73.8 (15g, 66.89mmol, 1eq) 的DCM (150mL) 溶液中分批加入Dess-Martin氧化剂 (42.55g, 100.33mmol, 31.06mL, 1.5eq)。将混合物搅拌2小时。将反应混合物用 H_2O (60mL) 稀释,并用DCM 150mL (50mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) (100mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化,得到为白色固体的化合物73.7 (9g, 40.5mmol, 61% 收率)。

[0935] 向化合物5 (2g, 9mmol, 1eq) 和化合物73.6 (2.98g, 9mmol, 1eq) 的DCM (20mL) 混合物中一次性加入DBU (2.74g, 18mmol, 2.71mL, 2eq)。将混合物在 18°C 下搅拌10小时。过滤反应混合物,并减压浓缩,得到残余物。通过MPLC (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1) 纯化残余物,得到为白色固体的化合物73.5 (3g, 7.02mmol, 78% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ : 8.41–8.47 (m, 1H), 8.39–8.49 (m, 1H), 8.26–8.33 (m, 1H), 8.25–8.33 (m, 1H), 8.10 (br d, $J=14.77\text{Hz}$, 1H), 8.06–8.14 (m, 1H), 7.32–7.50 (m, 5H), 7.04–7.10 (m, 1H), 7 (d, $J=5.29\text{Hz}$, 1H), 6.97–7.10 (m, 1H), 6.85 (br d, $J=4.41\text{Hz}$, 1H), 6.76–6.91 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.17

(s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 1.59 (s, 5H) and 1.61 (s, 3H) ppm.

[0936] 在N₂下,向化合物73.5 (3g, 7.02mmol, 1eq)的MeOH (300mL)溶液中加入10%钯/碳催化剂Pd/C (300mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂ (50psi)下在25℃下振荡20小时。将反应混合物过滤。减压浓缩滤液,得到残余物。通过MPLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)纯化残余物,得到为白色固体的化合物73.4 (1.4g, 4.74mmol, 68%收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₄H₂₂N₃O₄:296;实测值296;RT=0.654min.

[0937] 于25℃在N₂下,向2-甲氧基-2-甲基丙酸 (560mg, 4.74mmol, 1eq)和HOBt (704.6mg, 5.21mmol, 1.1eq)的DMF (20mL)混合物中一次性加入EDCI (999.6mg, 5.21mmol, 1.1eq)。将混合物在25℃下搅拌1小时,然后向混合物中一次性加入化合物73.4 (1.4g, 4.74mmol, 1eq)和DIPEA (1.84g, 14.22mmol, 2.48mL, 3eq),并在25℃下搅拌9小时。通过加入H₂O (20mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc 60mL (20mL x 3)萃取。合并的有机层用H₂O (20mL x 3)和盐水 (20mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过MPLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)纯化,得到为白色固体的化合物73.3 (1.2g, 3.03mmol, 64%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.14Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.09 (br d, J=8.19Hz, 1H), 6.74 (dd, J=5.26, 1.47Hz, 1H), 4.83-4.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.38Hz, 1H), 3.01-3.09 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.34 (s, 3H) and 1.31 (s, 3H) ppm.

[0938] 在0℃下向DIPA (633.32mg, 6.26mmol, 884.52L, 5.5eq)的THF (20mL)溶液中加入n-BuLi (2.5M, 2.5mL, 5.5eq),将混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下,向混合物中加入化合物73.3 (0.45g, 1.14mmol, 1eq)和氯碘甲烷 (1.10g, 6.26mmol, 454.29L, 5.5eq)的THF (20mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌1.5h。通过加入NH₄Cl (20mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc (20mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水 (20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残留物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到为白色固体的化合物73.2 (100mg, 241.61μmol, 21%收率)。

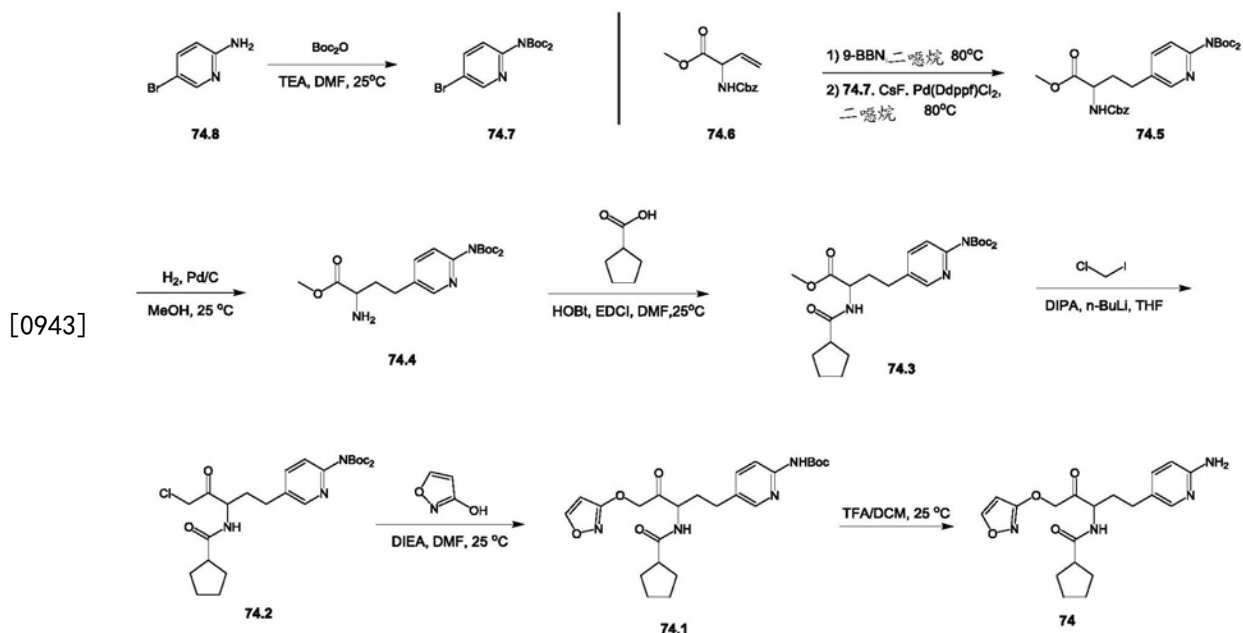
[0939] 于25℃在N₂下,向化合物73.2 (40mg, 96.64μmol, 1eq)的1,1,1,3,3,3,3-六氟丙-2-醇 (64.96mg, 386.57μmol, 100L, 4eq)溶液中一次性加入DIPEA (0.5M, 193.29L, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌20分钟。通过半制备规模型HPLC纯化残余物 (TFA条件),得到为白色固体的化合物73.1 (5mg, 9.17μmol, 10%收率)。

[0940] 于25℃在N₂下,向化合物73.1 (5mg, 9.17μmol, 1eq)的DCM (2mL)溶液中一次性加入TFA (0.5mL)。将混合物在25℃下搅拌1分钟。然后将反应混合物减压浓缩,得到为白色固体的73 (2mg, 4.49μmol, 50%收率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺计算值C₁₇H₂₂F₆N₃O₄:446;实测值446;RT=2.635min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 1.24-1.45 (m, 6H), 2.29 (s, 2H), 3.31-3.32 (m, 3H), 3.39-3.53 (m, 2H), 5.14-5.25 (m, 1H), 6.71 (dd, J=6.72, 1.71Hz, 1H), 6.81 (s, 1H) and 7.77 (d, J=6.72Hz, 1H) ppm.

[0941] 实施例74.N-(5-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(异噁唑-3-基氧基)-2-氧代戊-3-基)环戊烷甲酰胺 (74)的制备

[0942] 于25℃在N₂下,向化合物74.8 (5g, 28.9mmol, 1eq)和TEA (11.7g, 115.6mmol, 16.09mL, 4eq)的DMF (100mL)混合物中一次性加入Boc₂O (18.92g, 86.7mmol, 19.92mL, 3eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物用H₂O (100mL)稀释,然后用EtOAc (100mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水 (200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱

法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化残留的残余物,得到为白色固体的化合物74.7 (20g, 53.58mmol, 46%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ : 1.45 (s, 20H), 7.18 (d, J=8.44Hz, 1H), 7.81-7.91 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 1H) and 8.54 (d, J=2.20Hz, 1H) ppm.



[0944] 于80℃在N₂下,向化合物74.6 (3g, 12.04mmol, 1eq)的二噁烷(30mL)溶液中一次性加入9-BBN (0.5M, 53mL, 2.2eq)。将混合物在80℃下搅拌30分钟,然后加入CsF (5.48g, 36.11mmol, 1.33mL, 3eq)、Pd(dppf)Cl₂ (880.65mg, 1.2mmol, 0.1eq)和化合物74.7 (5.39g, 14.44mmol, 1.2eq)。将该混合物在80℃下搅拌9.5小时。然后将反应物用H₂O (20mL)稀释,并用EtOAc (20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到为黄色油的化合物74.5 (4g, 7.36mmol, 61%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ : 1.44 (s, 18H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 1H), 2.55-2.76 (m, 3H), 3.66-3.80 (m, 4H), 4.37-4.50 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 2H), 5.36-5.49 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.89Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.55 (br d, J=8.33Hz, 1H) and 8.30 (s, 1H) ppm.

[0945] 在N₂下,向化合物74.5 (3.8g, 6.99mmol, 1eq)的MeOH (100mL)溶液中加入10%Pd/碳催化剂(400mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂气氛(50psi)下在25℃搅拌0.5小时。将反应混合物用N₂气吹扫,通过Celite®垫过滤,并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化残余物,得到为黄色固体的化合物74.4 (2g, 4.88mmol, 70%收率)。

[0946] 于0℃在N₂下,向环戊烷羧酸(111.5mg, 976.86μmol, 106.19μL, 1eq)和EDCI (206mg, 1.07mmol, 1.1eq)的DMF (25mL)混合物中一次性加入HOBt (145.19mg, 1.07mmol, 1.1eq)。将混合物在0℃下搅拌1小时。之后,向混合物中滴加化合物74.4 (400mg, 976.86μmol, 1eq)的DMF (5mL)溶液,然后滴加DIPEA (378.75mg, 2.93mmol, 510.44μL, 3eq)。将其在0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物用H₂O (10mL)稀释,并用EtOAc (10mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化,得到为白色固体的化合物74.3 (2g, 3.96mmol, 81%收率)。

率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ : 1.44 (s, 15H), 1.59 (br d, $J=6.11$ Hz, 2H), 1.67-2 (m, 8H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.50-2.77 (m, 3H), 3.66-3.82 (m, 3H), 4.63-4.75 (m, 1H), 6-6.12 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H) and 8.29 (s, 1H) ppm.

[0947] 在0℃下,向DIPA (2.20g, 21.76mmol, 3.07mL, 5.5eq) 的THF (10mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 8.70mL, 5.5eq), 将混合物在0℃搅拌30分钟。在-78℃下向该混合物中加入氯碘甲烷 (3.84g, 21.76mmol, 1.58mL, 5.5eq) 和化合物74.3 (2g, 3.96mmol, 1eq) 的THF (10mL) 溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。通过加入NH₄Cl (20mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc 60mL (20mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂SO₃水溶液 (30mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到为黄色油的化合物74.2 (500mg, 954.11mol, 24% 收率)。LCMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ + 计算值C₂₆H₃₉N₃O₆Cl: 525; 实测值525; RT=1.33min.

[0948] 于25℃在N₂下,向化合物74.2 (500mg, 954.11mol, 1eq) 和异噁唑-3-醇 (81.16mg, 954.11mol, 1eq) 的DMF (4mL) 混合物中一次性加入DIEA (369.93mg, 2.86mmol, 498.56L, 3eq)。将混合物在25℃下搅拌10小时。通过制备型HPLC (TFA条件) 纯化反应, 得到为黄色油的化合物74.1 (100mg, 211.63mol, 22% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ : 1.56 (s, 10H), 1.62 (br s, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.85-1.97 (m, 3H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.70 (br t, $J=7.95$ Hz, 2H), 4.82-4.89 (m, 1H), 4.92-5.07 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.22 (br d, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.92 (br d, $J=9.29$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (s, 1H) and 8.35 (d, $J=8.68$ Hz, 1H) ppm.

[0949] 于25℃在N₂下,向化合物74.1 (100mg, 211.63mol, 1eq) 的DCM (5mL) 溶液中一次性加入TFA (211.63mol, 15.67L, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。通过半制备规模型HPLC纯化残余物 (TFA条件), 得到为无色油的74 (40mg, 107.41mol, 51% 收率)。LCMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ + 计算值C₁₉H₂₅N₄O₄: 373; 实测值373; RT=2.046min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ : 1.56-1.67 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.84-1.97 (m, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.53-2.81 (m, 3H), 4.49 (dd, $J=9.17, 4.77$ Hz, 1H), 4.95-5.11 (m, 2H), 6.15 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.17$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=1.34$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=9.17, 2.20$ Hz, 1H) and 8.37 (d, $J=1.83$ Hz, 1H) ppm.

[0950] 实施例75. 本发明的氨基吡啶酰胺化合物对精氨酸牙龈蛋白酶的抑制

[0951] 在类似于Barret Biochemical Journal.1980,187 (3), 909中描述的荧光测定法中测量本发明化合物抑制RgpB活性的能力。具体的测定条件如下。缓冲液: 全部添加后, pH=7.5、100mM Tris-HCl、75mM NaCl、2.5mM CaCl₂、10mM半胱氨酸、1%DMSO, 蛋白质: 0.02nM RgpB, 分离自牙龈卟啉单胞菌的培养物中, 如Pike et al. J. Biol. Chem. 1994, 269 (1), 406, 以及Potempa and Nguyen. Current Protocols in Protein Scienc. 2007, 21.20.1-21.20.27中所述。荧光底物: 10M Boc-Phe-Ser-Arg-MCA。时间=90minutes。温度=37℃。每种化合物: 10个浓度, 以100M或100nM起始, 以连续3倍稀释产生较低浓度。通过测试每个化合物的一系列浓度, 测定将RgpB活性抑制50%时所需的浓度 ("IC₅₀")。下表总结了RgpB的抑制活性。

[0952]

编号	活性	编号	活性	编号	活性
1	+	27	+	51b	++
2	++++	28	+++	52a	>1 μM^a
3	++++	29	++	52b	>1 μM^a
4	++	30	++	53	+++++
5	++	31	+	54	+++++
6	++	32	++++	55	+++++
7	+	33	+++	56	+++++
8	+	34	+++	57	+++++
9	++++	35	+++	58	++++
10	+	36	+++	59	++++
11	+	37	++++	60	+++++
12	++++	38	++	61	+++++
13	++++	39	++	62	++++
14	++++	40	++	63	+++
15	++++	41	++	64	++++
16	++	42	++	65	+++++
17	+++	43	+++++	66	+++++
18	++	44	++++	67	+++++
19	+++++	45	+++++	68	+++++
20	+++	46	+++	69	+++++
21	++++	47	+++	70	++++
22	++++	48	++++	71	++++
23	++	49	+++++	72	>1 μM^a

[0953]

编号	活性	编号	活性	编号	活性
24	++	50a	+++++	73	>1 μM^a
25	++++	50b	+++++	74	+++++
26	++++	51a	++		

[0954] +++++:RgpB $\text{IC}_{50}<100\text{nm}$ [0955] +++++:100nm \leq RgpB $\text{IC}_{50}<1\mu\text{M}$ [0956] +++:1 $\mu\text{M}\leq$ RgpB $\text{IC}_{50}<10\mu\text{M}$ [0957] ++:10 $\mu\text{M}\leq$ RgpB $\text{IC}_{50}<100\mu\text{M}$

[0958] $+ : 100\mu\text{M} \leq \text{RgpB IC}_{50}$

[0959] ^a大于 $1\mu\text{M}$, 化合物未测试

[0960] 尽管出于清楚和理解目的已经通过例示和实施例相当详细地描述了前述内容, 但是本领域技术人员应理解, 在所附权利要求的范围内, 可以实践某些变化和修改。此外, 本文提供的各个参考文献通过引用以其整体并入本文, 如同各个参考文献单独通过引用并入。