



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108137541 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201680054893.5

(22) 申请日 2016.09.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108137541 A

(43) 申请公布日 2018.06.08

(30) 优先权数据
62/221649 2015.09.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.03.21

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/072216 2016.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/050714 EN 2017.03.30

(73) 专利权人 葛兰素史克知识产权第二有限公司
地址 英国米德尔塞克斯郡

(72) 发明人 S.J.阿特金森 E.H.德蒙特
L.A.哈里森 T.G.C.海豪 D.豪塞
M.J.林登 A.G.普雷斯顿

J.T.西尔 I.D.沃尔 R.J.沃特森
J.M.伍尔文

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 张宇腾 周齐宏

(51) Int.Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2014096965 A2, 2014.06.26
EP 1477186 A1, 2004.11.17
Daniel Gallenkamp et al. Bromodomains
and Their Pharmacological Inhibitors.
《CHEMMEDCHEM》.2014, 第9卷(第3期),
Jean-Marc Garnier et al. BET
bromodomain inhibitors: a patent review.
《Expert Opinion on Therapeutic Patents》
.2013, 第24卷(第2期), 185-199.

审查员 王超

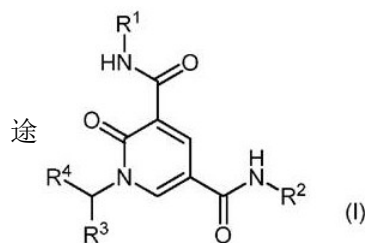
权利要求书8页 说明书105页

(54) 发明名称

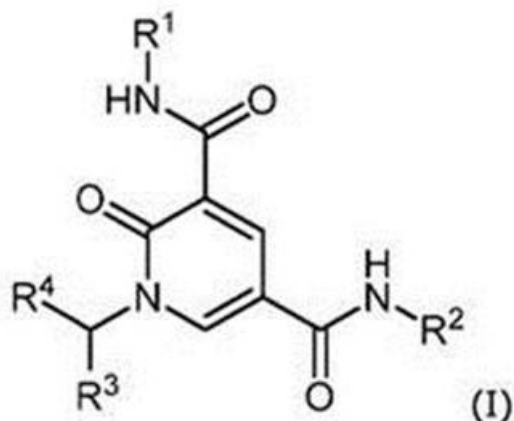
用于用作溴结构域抑制剂的吡啶酮二甲酰胺

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其盐,含有这样的化合物的药物组合物,和它们在治疗中的用



1. 式 (I) 的化合物或其盐



其中

R¹是C₁₋₃烷基或环丙基;

R²是-(CH₂)_n-C₄₋₁₀杂环基或-(CH₂)_p-O-C₄₋₁₀杂环基,其中每个C₄₋₁₀杂环基任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₃₋₄环烷基、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-OR⁵、-OCH₂CH₂OR⁵、-CH₂OR⁵、-CH₂CH₂OR⁵、-NR⁶R⁷、-CH₂NR⁶R⁷、-CH₂CH₂NR⁶R⁷、-NHCH₂CH₂OR⁵、-NHCO₂C(CH₃)₃、氧代、-CO₂H、-SO₂C₁₋₃烷基、-CO₂C(CH₃)₃和-C(O)R⁵;

R³是a) 苯基,其可以是未被取代的或被1、2或3个R⁸基团取代,所述R⁸基团可以是相同的或不同的;b) C₅₋₆杂芳基,其可以是未被取代的或被C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤素取代;c) C₉₋₁₁杂芳基,其可以是未被取代的或被1、2或3个基团取代,所述基团独立地选自-C₁₋₃烷基R⁹、-OCH₃、-OC₂₋₃烷基R⁹、卤素、氧代和氰基;或d) -(CH₂)_m-苯基;

R⁴是-H、C₁₋₄烷基、环丙基、-CH₂OR¹⁰或-CH₂CH₂OR¹⁰;

R⁵是-H或C₁₋₃烷基;

R⁶和R⁷各自独立地选自-H、C₁₋₃烷基、COC₁₋₃烷基和CO₂C₁₋₄烷基;或R⁶和R⁷可以与它们所连接的氮连接在一起以形成C₄₋₇杂环基,所述C₄₋₇杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自C₁₋₃烷基、-OH和氟的取代基取代;

R⁸是-NR¹¹R¹²、卤素、-CN、-CH₂CN、-CO₂R¹⁰、-C(O)C₁₋₃烷基、-OH、-OCHF₂、-OCF₃、-O-C₂₋₆烷基R⁹、-OCH₃、-CH₂CH₂NR¹¹R¹²、-C₁₋₆烷基R⁹、-OC₆杂环基、-OCH₂C₆杂环基、-CH₂C₆杂环基、-CH₂CH₂C₆杂环基、-CO₂CH₃、-NHC(O)R¹⁰、-SO₂R¹⁰或-SOR¹⁰;

R⁹是-H、-OR¹⁰或-NR¹¹R¹²;

R¹⁰是-H或C₁₋₃烷基;

R¹¹和R¹²各自独立地选自-H和C₁₋₃烷基;或R¹¹和R¹²可以与它们所连接的氮连接在一起以形成C₄₋₇杂环基,所述C₄₋₇杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自C₁₋₃烷基、-OH和氟的取代基取代;

n是选自0、1、2、3和4的整数;

m是选自1和2的整数;且

p是选自2和3的整数。

2. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中R¹是甲基。

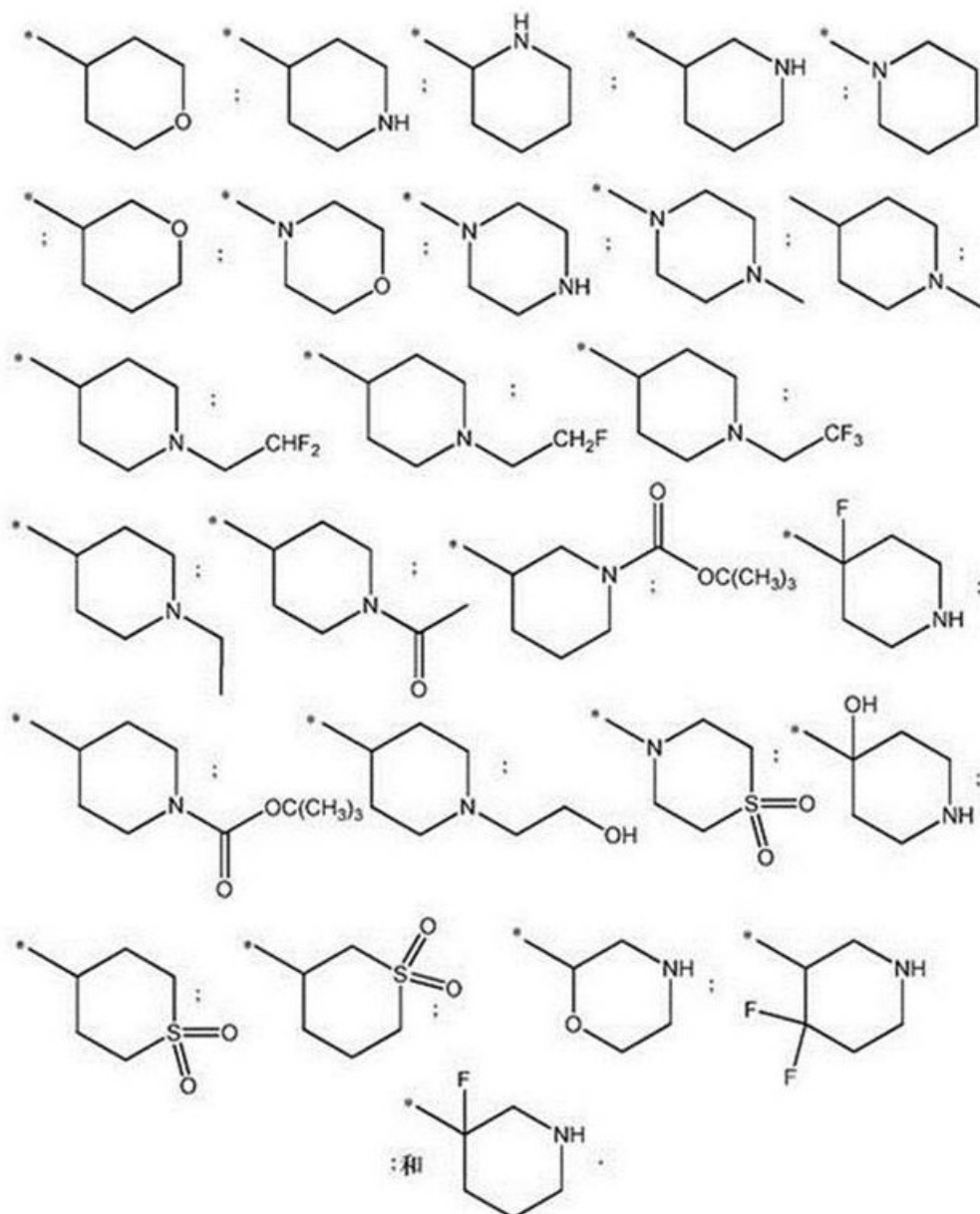
3. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中R²是-(CH₂)_n-C₄₋₁₀杂环基,且C₄₋₁₀

杂环基选自四氢-2H-吡喃基、哌啶基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢-2H-噻喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基和2-氧杂二环[4.2.0]辛烷基,其任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、苯基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCO_2C(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$ 。

4. 根据权利要求3的化合物或其盐,其中 R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基是哌啶基或吗啉基,其任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCO_2C(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$ 。

5. 根据权利要求4的化合物或其盐,其中哌啶基或吗啉基任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、甲基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 和 $-C(O)CH_3$ 。

6. 根据权利要求3的化合物或其盐,其中所述 C_{4-10} 杂环基选自:



其中* 表示连接点。

7. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中n是3。

8. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中R³是任选地被1或2个R⁸基团取代的苯基,所述R⁸基团独立地选自卤素、-C₂₋₆烷基R⁹和-C₁₋₆烷基R⁹。

9. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中R³是任选地被1或2个R⁸基团取代的苯基,所述R⁸基团独立地选自氟、-OCH₃、-OCH₂CH₂OH和甲基。

10. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中R³是未被取代的吡啶基。

11. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中R⁴是-H或甲基。

12. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中p是2。

13. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其盐,其中R⁵和R¹⁰各自独立地选自-H和甲基。

14. 化合物,其选自:

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;

4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N⁵-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)丙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(1-乙基哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(2-(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(2-氟苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N³-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N³-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-N³-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-N³-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(4-氟苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(2-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(2-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

N⁵-(氮杂环丁烷-3-基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(2-氧杂二环[4.2.0]辛烷-7-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-吗啉代丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-3-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(S)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N³-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-N³-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(4-羟基哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-(3-氟苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

3-(3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-3-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(4-氟哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-(3-(4-氟哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(4-甲基吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N⁵-(2-(4-乙酰基吗啉-2-基)乙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(吡咯烷-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N⁵-((1R,5S,6R)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N⁵-((1R,5S,6R)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(1R,5S,6S)-6-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯;

1-苄基-N⁵-((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-乙基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(1R,5S,6S)-6-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-1-苄基-N³-乙基-N⁵-(3-(3-氟哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-1-苄基-N³-乙基-N⁵-(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(R)-1-苄基-N³-乙基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

(2-((1R,5S,6S)-6-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((1R,5S,6S)-3-(2-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己

烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-乙酰氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

N⁵-(3-((2*R*,5*R*)-5-氨基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;和

1-苄基-N³-甲基-N⁵-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

或其盐。

15. 一种药物组合物,其包含在权利要求1-14中任一项中定义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。

16. 一种组合产品,其包含在权利要求1-14中任一项中定义的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种其它治疗活性剂。

17. 在权利要求1-14中任一项中定义的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。

18. 在权利要求1-14中任一项中定义的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。

19. 根据权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是急性或慢性自身免疫性和/或炎症性病症。

20. 根据权利要求18的用途,其中所述急性或慢性自身免疫性和/或炎症性病症是类风湿性关节炎。

21. 根据权利要求18-20中的任一项的用途,其中所述对象是人。

用于用作溴结构域抑制剂的吡啶酮二甲酰胺

发明领域

[0001] 本发明涉及为溴结构域(bromodomain)抑制剂的某些化合物、它们的制备方法、包含所述化合物的药物组合物以及所述化合物或所述组合物在多种疾病或病症的治疗中的用途。为溴结构域抑制剂的化合物可用于治疗多种疾病和病症,例如急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症、病毒感染和癌症。

[0002] 发明背景

[0003] 真核生物的基因组在细胞核内高度组织。双螺旋DNA的长链缠绕在组蛋白的八聚体(最通常包含两个拷贝的组蛋白H2A、H2B、H3和H4)周围以形成核小体。然后通过核小体的聚集和折叠进一步压缩该基本单元以形成高度凝聚的染色质结构。一系列不同状态的凝聚是可能的,并且这种结构的紧密度在细胞周期期间变化,在细胞分裂过程中是最紧凑的。染色质结构在调节基因转录中起着关键作用,该基因转录不能从高度凝聚的染色质中有效地发生。染色质结构受到对组蛋白(特别是组蛋白H3和H4)的一系列翻译后修饰的控制,并且最常见的是在延伸超过核心核小体结构的组蛋白尾部内的修饰。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化。这些表观遗传标记被特定的酶写入和清除,所述酶将标记置于组蛋白尾部内的特定残基内,从而形成表观遗传密码,其然后由细胞翻译以允许染色质结构和随后的转录的基因特异性调节。

[0004] 组蛋白乙酰化最通常与基因转录的激活相关,因为修饰通过改变静电学从而松弛DNA和组蛋白八聚体的相互作用。除了这种物理变化以外,特定蛋白质识别并结合组蛋白内的乙酰化的赖氨酸残基以读取表观遗传密码。溴结构域是在组蛋白的背景下通常但不是唯一地结合乙酰化的赖氨酸残基的蛋白质内的小的(~110个氨基酸)特殊结构域。已知有约50种含有溴结构域的蛋白质的家族,并且它们在细胞内具有一系列功能。

[0005] BET家族的含有溴结构域的蛋白质包含4种蛋白质(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT),其含有串联的溴结构域,所述串联的溴结构域能够结合两个紧密靠近的乙酰化的赖氨酸残基,增加了相互作用的特异性。从每个BET蛋白质的N-末端编号,串联的溴结构域通常被标记结合结构域1(BD1)和结合结构域2(BD2)(Chung等人, *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838)。

[0006] Chan等人报道,BET溴结构域抑制在人单核细胞中以基因特异性的方式遏制对细胞因子-Jak-STAT信号传导的转录应答,这提示BET抑制通过细胞因子活性的遏制而部分地减轻炎症(Chan等人, *Eur. J. Immunol.*, 2015, 45: 287-297)。

[0007] Klein等人报道,溴结构域蛋白抑制剂I-BET151在类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞中遏制炎症基因的表达和基质降解酶,这提示在类风湿性关节炎中靶向表现遗传读者蛋白(epigenetic reader proteins)的治疗潜力(Klein等人, *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 0: 1-8)。

[0008] Park-Min等人报道,靶向溴区和额外终端(BET)蛋白(其通过结合乙酰化组蛋白而‘读出’染色质状态)的I-BET151强烈地抑制骨诱导发生(Park-Min等人, *Nature Communications*, 2014, 5, 5418)。

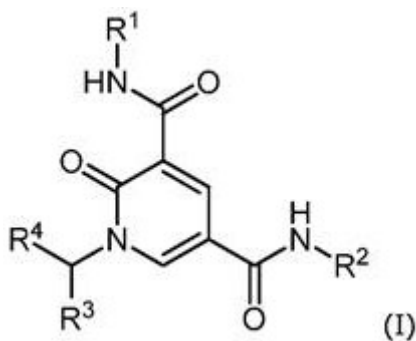
[0009] Funabashi等人描述了1,2,3,4,-四氢喹啉并进行了构型和构象分析(Funabashi等人, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1969, 42, 2885-2894)。

[0010] W02014/140076公开了2,3-二取代的1-酰基-4-氨基-1,2,3,4-四氢喹啉衍生物和它们作为溴结构域抑制剂的用途。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及式(I)的化合物或其盐

[0013]



[0014] 其中

[0015] R^1 是 C_{1-3} 烷基或环丙基;

[0016] R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基或 $-(CH_2)_p-O-C_{4-10}$ 杂环基,其中每个 C_{4-10} 杂环基任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-CH_2CH_2NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCOC(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$;

[0017] R^3 是a) 苯基(其可以是未被取代的或被1、2或3个 R^8 基团取代,所述 R^8 基团可以是相同的或不同的);b) C_{5-6} 杂芳基(其可以是未被取代的或被 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素取代);c) C_{9-11} 杂芳基(其可以是未被取代的或被1、2或3个基团取代,所述基团独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基 R^9 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 R^9 、卤素、氧代和氰基);或d) $-(CH_2)_m$ -苯基;

[0018] R^4 是 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、环丙基、 $-CH_2OR^{10}$ 或 $-CH_2CH_2OR^{10}$;

[0019] R^5 是 $-H$ 或 C_{1-3} 烷基;

[0020] R^6 和 R^7 各自独立地选自 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基、 COC_{1-3} 烷基和 CO_2C_{1-4} 烷基;或 R^6 和 R^7 可以与它们所连接的氮连接在一起以形成 C_{4-7} 杂环基,所述 C_{4-7} 杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自 C_{1-3} 烷基、 $-OH$ 和氟的取代基取代;

[0021] R^8 是 $-NR^{11}R^{12}$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基 R^9 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 R^9 、 $-OC_6$ 杂环基、 $-OCH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2CH_2C_6$ 杂环基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SOR^{10}$;

[0022] R^9 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$;

[0023] R^{10} 是 $-H$ 或 C_{1-3} 烷基;

[0024] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基;或 R^{11} 和 R^{12} 可以与它们所连接的氮连接在一起以形成 C_{4-7} 杂环基,所述 C_{4-7} 杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自 C_{1-3} 烷基、 $-OH$ 和氟的取代基取代;

[0025] n 是选自0、1、2、3和4的整数;

[0026] m 是选自1和2的整数;且

[0027] p是选自2和3的整数。

[0028] 已经证实本发明的某些化合物是溴结构域抑制剂,尤其是BD2选择性的,且可用于治疗多种疾病或病症,例如急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症,例如类风湿性关节炎。因此,本发明进一步涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本发明还进一步涉及使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗有关的疾病或病症的方法。本发明更进一步涉及用于制备本发明的化合物的方法。

[0029] 发明详述

[0030] 式(I)的化合物及其盐在本文中被称作“本发明的化合物”。

[0031] “BD2”表示BET家族的蛋白BRD2、BRD3、BRD4或BRDT中的任一个的结合结构域2。

[0032] “烷基”表示具有指定数目的碳原子的饱和烃链。例如,本文中使用的术语“C₁₋₆烷基”表示具有1-6个碳原子(例如1-3个碳原子)的直链或支链烷基。例如,术语“C₀₋₃烷基”表示具有0(即不存在)至3个碳原子(例如0-2个碳原子)的直链或支链烷基。代表性的支链烷基具有1、2或3个支链。“烷基”包括、但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、异丙基、叔丁基、戊基和己基。

[0033] “环烷基”表示饱和的烃环或饱和的螺-连接的二环烃环,其在环中具有指定数目的成员原子。例如,本文中使用的术语“C₃₋₄环烷基”表示具有3至4个成员原子(例如3个成员原子)的环烷基。C₃₋₄环烷基的例子包括、但不限于环丙基和环丁基。

[0034] “对映体过量”(ee)是表达为百分比的一种对映异构体超过其它对映异构体的过量。在外消旋变体中,由于两种对映异构体以相等的量存在,对映体过量为零(0%ee)。但是,如果一种对映异构体富集,以致其构成产物的95%,则对映体过量将为90%ee(富集的对映异构体的量,95%,减去其它对映异构体的量,5%)。

[0035] “对映异构地富集的”表示其对映体过量(ee)大于零的产物。例如,“对映异构地富集的”表示这样的产物,其对映体过量大于50%ee、大于75%ee和大于90%ee。

[0036] 本文中使用的“对映异构纯的”表示其对映体过量为99%或更大的产物。

[0037] “半衰期”表示在体外或在体内使一半量的物质转化成另一种化学上不同的物质所需要的时间。

[0038] “卤素”表示卤素残基,例如,氟、氯、溴或碘。

[0039] “杂芳基”表示具有指定数目的成员原子的环状或二环基团,其中所述基团的至少一部分是芳族的。与分子的其余部分的连接点可以通过任意合适的碳或氮原子。例如,本文中使用的术语“C₅₋₆杂芳基”表示具有5或6个成员原子(包括1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子)的杂芳基。“C₅₋₆元杂芳基”基团的例子包括、但不限于噻吩基、吡唑基和吡啶基。本文中使用的术语“C₉₋₁₁杂芳基”表示具有9、10或11个成员原子(包括1或2个独立地选自氮和氧的杂原子)的二环结构。“C₉₋₁₁杂芳基”基团的例子包括、但不限于:2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并咪唑基、苯并氮杂环庚三烯基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚三烯基、喹啉基、喹啉基、吲唑基、吲哚基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、异喹啉基和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0040] “杂原子”表示氮、硫或氧原子,例如氮原子或氧原子。

[0041] “杂环基”表示具有指定数目的成员原子的脂族环状基团。连接点可以通过任意

合适的碳或氮原子。例如本文中使用的术语“C₄₋₁₀杂环基”表示具有4、5、6、7、8、9或10个成员原子(包括1个选自氮、氧和硫的杂原子且任选地含有另一个选自氮和氧的杂原子)的杂环基。“C₄₋₁₀杂环基”基团的例子包括、但不限于:氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、硫代吗啉基、2-氧杂二环[4.2.0]辛烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂二环[3.1.0]己烷基、(1R,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷基、3-硫杂二环[3.1.0]己烷基和(1R,5S)-3-硫杂二环[3.1.0]己烷基。“C₄₋₇杂环基”基团的例子包括、但不限于氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基。“C₆杂环基”基团的例子包括、但不限于哌啶基、哌嗪基和吗啉基。“C₆杂环基”基团的另一个例子是1,3-二噁烷基。

[0042] “成员原子”表示形成链或环的一个或多个原子。在超过一个成员原子存在于链中和环内的情况下,每个成员原子在链或环中与相邻成员原子共价结合。在链或环上组成取代基的原子不是链或环中的成员原子。

[0043] 在表示基团时“取代”指示,在基团中连接至成员原子的氢原子被替代。应当理解,术语“取代”包括以下暗示性前提条件:这样的取代与被取代的原子和取代基所允许的化学价一致,且该取代导致稳定的化合物(即不会自发地经历转化(诸如重排、环化或消除)的化合物)。在某些实施方案中,单一原子可被多于一个的取代基取代,只要这样的取代与所述原子所允许的化学价一致即可。在本文中定义了每个取代的或任选地取代的基团的合适取代基。

[0044] “药学上可接受的”表示这样的化合物、材料、组合物和剂型:在合理的医学判断范围内,其适用于接触人类和动物的组织,没有过度的毒性、刺激或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0045] “药学上可接受的赋形剂”表示涉及给药物组合物提供形式或稠度的药学上可接受的材料、组合物或媒介物。当混合时,每种赋形剂必须与药物组合物中其它成分相容,从而避免当给患者施用实质降低式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的功效的相互作用和导致药学上不可接受的药物组合物的相互作用。另外,每种赋形剂当然必须是药学上可接受的,例如具有足够高的纯度。

[0046] “外消旋(*rac*)”表示式(I)的化合物的外消旋混合物。例如,“外消旋-(2S,3R,4R)”是指(2S,3R,4R)对映异构体和(2R,3S,4S)对映异构体的外消旋混合物。

[0047] 特定疾病或病症的“治疗”包括这样的疾病或病症的阻止或预防。

[0048] 贯穿说明书和随后的权利要求书,除非上下文另外要求,否则词语“包含”和变体诸如“包括”和“含有”将被理解为暗示包括所述的整数或步骤或整数的集合,但是排除任意其它整数或步骤或整数或步骤的集合。

[0049] 本发明的化合物可以以固体或液体形式存在。处于固体状态时,本发明的化合物可以以结晶或非结晶形式存在或作为它们的混合物存在。对于为结晶形式的本发明的化合物,技术人员会明白,可以形成药学上可接受的溶剂合物,其中溶剂分子在结晶过程中掺入晶格中。溶剂合物可以包含非水性溶剂诸如乙醇、异丙醇、二甲基亚砜(DMSO)、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯,或它们可以包含水作为掺入晶格中的溶剂。其中水是掺入晶格中的溶剂的溶剂合物通常被称作“水合物”。水合物包括化学计量的水合物,以及含可变量的水的组合物。

[0050] 还将认识到,以结晶形式存在的本发明的某些化合物(包括其多种溶剂合物)可以表现出同质多晶(即以不同结晶结构出现的能力)。这些不同的结晶形式通常被称为“多晶型物”。多晶型物具有相同的化学组成,但在结晶固体状态的堆积、几何排列和其它描述性特性方面存在差异。因此,多晶型物可以具有不同的物理性质,诸如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性质。多晶型物通常表现出可用于鉴定的不同熔点、IR谱和X-射线粉末衍射图样。应当理解,可以生产不同的多晶型物,例如,通过改变或调整用于制备化合物的反应条件或试剂。例如,温度、压力或溶剂的改变可以产生多晶型物。另外,在某些条件下,一种多晶型物可以自发地转化为另一种多晶型物。使用多种常规分析技术,包括、但不限于X-射线粉末衍射(XRPD)图样、红外(IR)谱、拉曼光谱、示差扫描量热法(DSC)、热重量分析法(TGA)和固态核磁共振(SSNMR),可以表征和鉴别式(I)的化合物的多晶型形式。

[0051] 式(I)的化合物可以含有一个或多个不对称中心(也被称作手性中心),且因此可以作为各对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式、或者作为其混合物存在。手性中心(诸如手性碳原子)也可以存在于取代基(诸如烷基)中。在没有指定存在于式(I)中或本文解释的任何化学结构中的手性中心的立体化学的情况下,该结构意图包括任何立体异构体及其所有混合物。因此,含有一个或多个手性中心的根据式(I)的化合物可以用作外消旋变体,包括外消旋混合物和外消旋体、对映异构地富集的混合物或作为对映异构纯的各立体异构体。因此,本发明包括式(I)的化合物的所有异构体,无论是诸如为了基本上不含有其它异构体(即纯的)而分离的单一异构体的形式,还是混合物(即外消旋体和外消旋混合物)的形式。可以分离诸如为了基本上不含有其它异构体(即纯的)而分离的单一异构体,使得存在小于10%、特别是小于约1%、例如小于约0.1%的其它异构体。

[0052] 具有单个立体中心的外消旋化合物用没有立体化学(单键)表示,或具有注解(±)或外消旋(rac)。具有两个或更多个立体中心(其中相对立体化学是已知的)的外消旋化合物用如在结构中绘制的顺式或反式表示。经拆分的具有未知绝对立体化学、但是具有已知相对立体化学的单一对映异构体用具有描绘的适当相对立体化学的(*R**或*S**)表示。

[0053] 在表示非对映异构体且仅提及相对立体化学的情况下,使用粗体或虚线键符号(—/.....)。在已知绝对立体化学且所述化合物是单一对映异构体的情况下,在适当时使用粗体或虚线楔形符号(—/.....)。

[0054] 通过本领域技术人员已知的方法,可以拆分含有一个或多个不对称中心的式(I)的化合物的各立体异构体。例如,这样的拆分可以如下进行:(1)通过形成非对映异构的盐、络合物或其它衍生物;(2)通过与立体异构体-特异性的试剂的选择性反应,例如通过酶促氧化或还原;或(3)通过在手性环境(例如,在手性支持物(诸如具有结合的手性配体的二氧化硅)上或在有手性溶剂存在下)中的气相-液相色谱法或液相色谱法。应当理解,在通过以上描述的分离方法之一将期望的立体异构体转化成另一种化学实体的情况下,需要再一个步骤以释放期望的形式。可替换地,通过使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂进行不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为其它对映异构体,可以合成特定立体异构体。

[0055] 应当理解,对于式(I)的化合物,可能观察到互变异构体。与互变异构体的生物活性有关的任何注解都应当认为包括两种互变异构体。

[0056] 应当理解,本文中对式(I)的化合物及其盐的提及覆盖作为游离碱或作为其盐(例

如作为其药学上可接受的盐)的式(I)的化合物。因而,在一个实施方案中,本发明涉及作为游离碱的式(I)的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其盐。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0057] 由于它们在药物中的潜在用途,式(I)的化合物的盐理想地是药学上可接受的。合适的药学上可接受的盐可以包括酸加成盐或碱加成盐。关于合适的药学上可接受的盐的综述,参见Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977)。通常,药学上可接受的盐可视情况通过使用所需的酸或碱而容易地制备。所得到的盐可从溶液中沉淀并通过过滤收集或可以通过溶剂蒸发而回收。

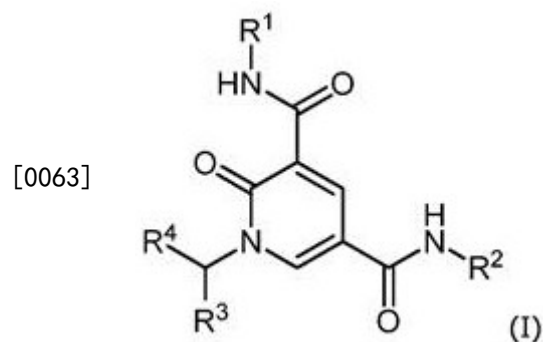
[0058] 药学上可接受的酸加成盐可以如下形成:使式(I)的化合物与合适的无机或有机酸(诸如氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、马来酸、乙酸、丙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、水杨酸、天冬氨酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸如2-萘磺酸、或己酸)任选地在合适的溶剂如有机溶剂中反应以得到盐,所述盐通常例如通过结晶和过滤或者通过蒸发、然后研磨而分离。式(I)的化合物的药学上可接受的酸加成盐可以包括或可以是,例如,氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乙酸盐、丙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)或己酸盐。

[0059] 其它非药学上可接受的盐,例如甲酸盐、草酸盐或三氟乙酸盐,可在例如式(I)的化合物的分离中使用,并包括在本发明的范围内。

[0060] 本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量形式的式(I)的化合物的盐。

[0061] 从上述内容应该理解,本发明包括式(I)的化合物的溶剂合物、异构体和多晶型形式及其盐。

[0062] 在第一方面,提供了式(I)的化合物或其盐:



[0064] 其中

[0065] R^1 是 C_{1-3} 烷基或环丙基;

[0066] R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基或 $-(CH_2)_p-O-C_{4-10}$ 杂环基,其中每个 C_{4-10} 杂环基任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-CH_2CH_2NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCO_2C(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$;

[0067] R^3 是a) 苯基(其可以是未被取代的或被1、2或3个 R^8 基团取代,所述 R^8 基团可以是相同的或不同的);b) C_{5-6} 杂芳基(其可以是未被取代的或被 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素取

代); c) C_{9-11} 杂芳基 (其可以是未被取代的或被1、2或3个基团取代, 所述基团独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基 R^9 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 R^9 、卤素、氧代和氰基); 或d) $-(CH_2)_m$ -苯基;

[0068] R^4 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、环丙基、 $-CH_2OR^{10}$ 或 $-CH_2CH_2OR^{10}$;

[0069] R^5 是 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0070] R^6 和 R^7 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-COC_{1-3}$ 烷基和 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基; 或 R^6 和 R^7 可以与它们所连接的氮连接在一起以形成 C_{4-7} 杂环基, 所述 C_{4-7} 杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 和氟的取代基取代;

[0071] R^8 是 $-NR^{11}R^{12}$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基 R^9 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 R^9 、 $-OC_6$ 杂环基、 $-OCH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2CH_2C_6$ 杂环基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SOR^{10}$;

[0072] R^9 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$;

[0073] R^{10} 是 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0074] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 $-H$ 和 $-C_{1-3}$ 烷基; 或 R^{11} 和 R^{12} 可以与它们所连接的氮连接在一起以形成 C_{4-7} 杂环基, 所述 C_{4-7} 杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 和氟的取代基取代;

[0075] n 是选自0、1、2、3和4的整数;

[0076] m 是选自1和2的整数; 且

[0077] p 是选自2和3的整数。

[0078] 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物, 其中

[0079] R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基或环丙基;

[0080] R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基或 $-(CH_2)_p-O-C_{4-10}$ 杂环基, 其中每个 C_{4-10} 杂环基任选地被1或2个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-4}$ 环烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-CH_2CH_2NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCO_2C(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$;

[0081] R^3 是a) 苯基 (其可以是未被取代的或被1、2或3个 R^8 基团取代, 所述 R^8 基团可以是相同的或不同的); b) C_{5-6} 杂芳基 (其可以是未被取代的或被 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基或卤素取代); c) C_{9-11} 杂芳基 (其可以是未被取代的或被1、2或3个基团取代, 所述基团独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基 R^9 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 R^9 、卤素、氧代和氰基); 或d) $-(CH_2)_m$ -苯基;

[0082] R^4 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、环丙基、 $-CH_2OR^{10}$ 或 $-CH_2CH_2OR^{10}$;

[0083] R^5 是 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0084] R^6 和 R^7 各自独立地选自 $-H$ 和 $-C_{1-3}$ 烷基; 或 R^6 和 R^7 可以与它们所连接的氮连接在一起以形成 C_{4-7} 杂环基, 所述 C_{4-7} 杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 和氟的取代基取代;

[0085] R^8 是 $-NR^{11}R^{12}$ 、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基 R^9 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 R^9 、 $-OC_6$ 杂环基、 $-OCH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2CH_2C_6$ 杂环基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 或 $-SOR^{10}$;

[0086] R^9 是 $-H$ 、 $-OR^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$;

[0087] R^{10} 是 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0088] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 $-H$ 和 $-C_{1-3}$ 烷基; 或 R^{11} 和 R^{12} 可以与它们所连接的氮连接在一

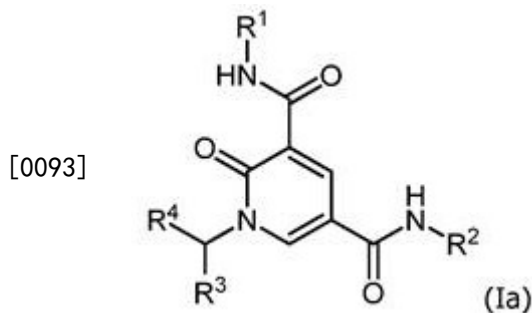
起以形成C₄₋₇杂环基,所述C₄₋₇杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子且任选地被1或2个独立地选自C₁₋₃烷基、-OH和氟的取代基取代;

[0089] n是选自0、1、2、3和4的整数:

[0090] m是选自1和2的整数;且

[0091] p是选自2和3的整数。

[0092] 在一个实施方案中,提供了式(Ia)的化合物或其盐:



[0094] 其中：

[0095] R¹是甲基或环丙基;

[0096] R²是-(CH₂)_n-C₄₋₁₀杂环基,其中C₄₋₁₀杂环基任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、甲基、乙基、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-OH、-CH₂CH₂OH、氧代、-CO₂C(CH₃)₃和-C(O)CH₃;

[0097] R³是a) 苯基(其可以是未被取代的或被1或2个R⁸基团取代,所述R⁸基团可以是相同的或不同的);或c) 未被取代的C₉₋₁₁杂芳基;

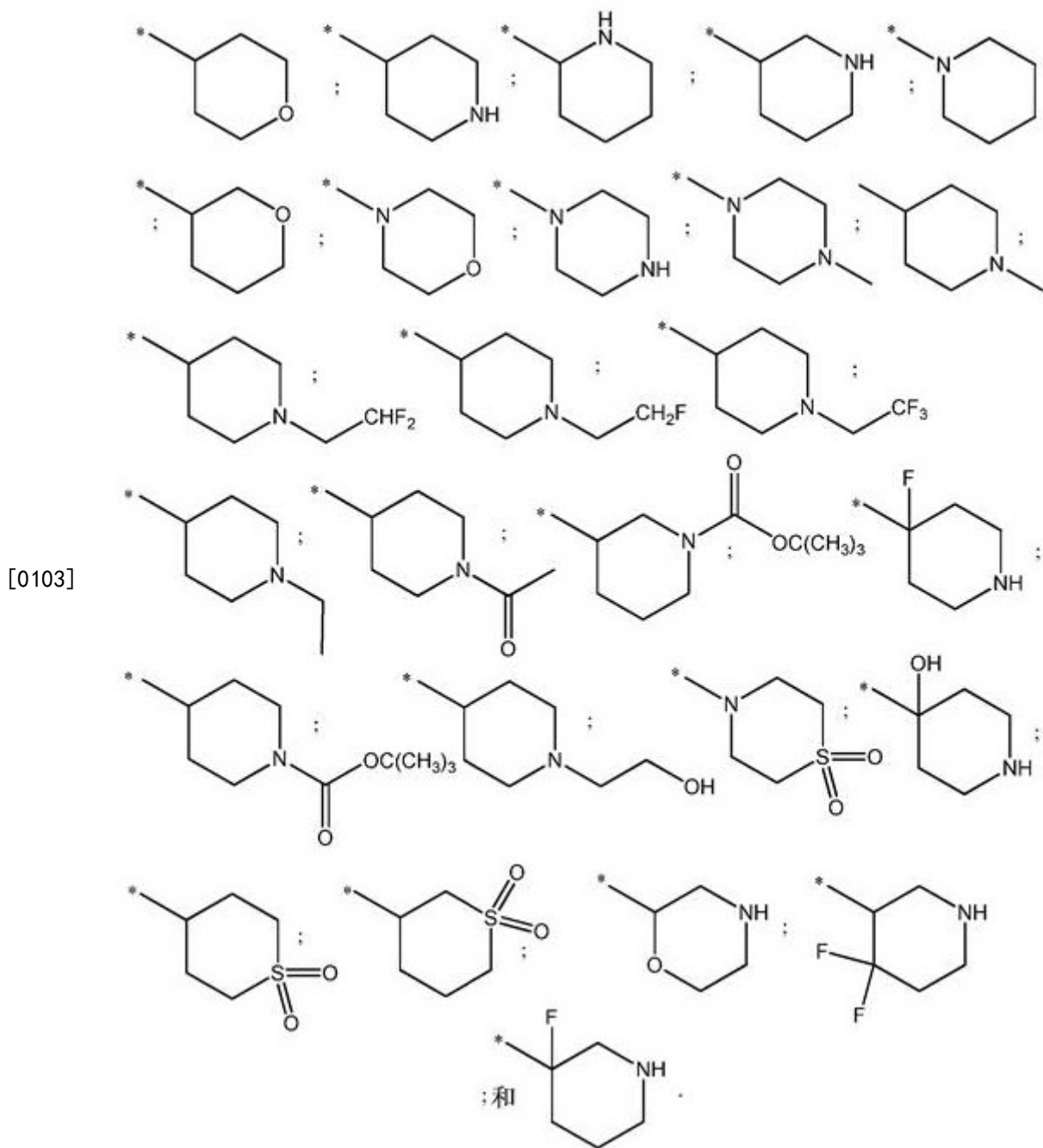
[0098] R^4 是 -H 或甲基;

[0099] R^8 是甲基、氟、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2OH$;且

[0100] n是选自0、1、2和3的整数:

[0101] 在一个实施方案中, R¹是甲基、乙基或环丙基。在另一个实施方案中, R¹是甲基。

[0102] 在一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基选自四氢-2H-吡喃基、哌啶基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢-2H-噻喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基和2-氧杂二环[4.2.0]辛烷基, 其任选地被1或2个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCOC(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$ 。在另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基是哌啶基或吗啉基, 其任选地被1或2个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OR^5$ 、 $-OCH_2CH_2OR^5$ 、 $-CH_2CH_2OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^5$ 、 $-NHCOC(CH_3)_3$ 、氧代、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 和 $-C(O)R^5$ 。在另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基是任选地被1或2个取代基取代的哌啶基或吗啉基, 所述取代基独立地选自氟、甲基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 和 $-C(O)CH_3$ 。在另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基是未被取代的哌啶基。在另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基是未被取代的吗啉基。在另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基, 其中所述 C_{4-10} 杂环基选自:

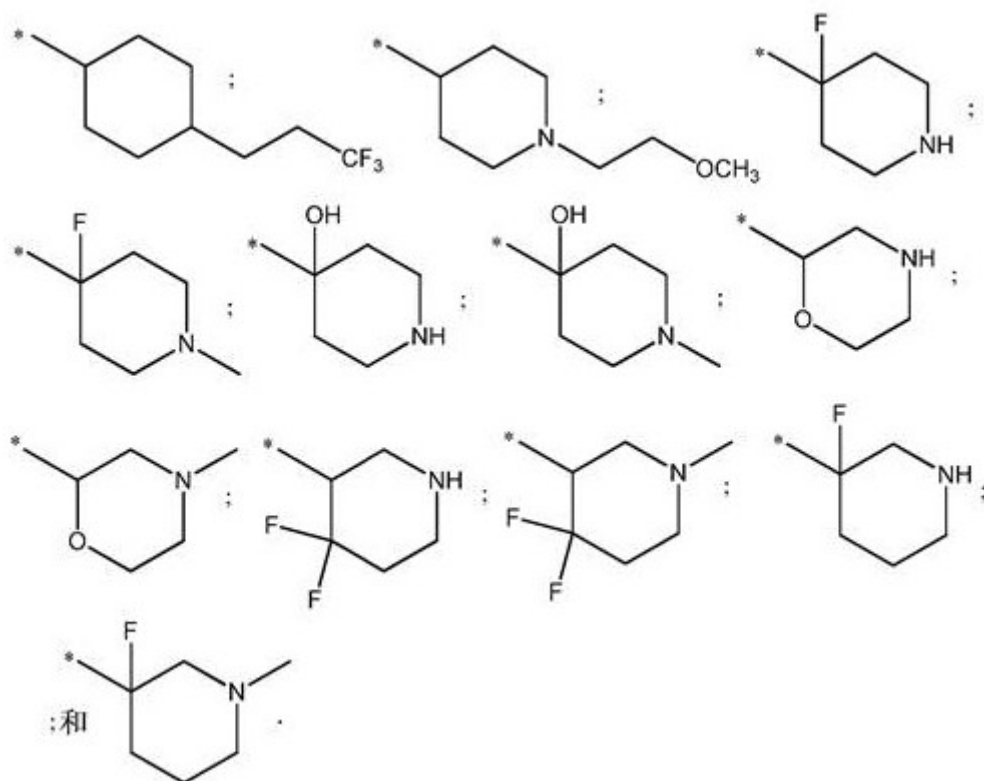


[0104] 其中* 表示连接点。

[0105] 应当理解,当连接点是经由C₄₋₁₀杂环基的氮原子时,那么n是2、3或4。

[0106] 在另一个实施方案中, R²是-(CH₂)_n-C₄₋₁₀杂环基, 其中C₄₋₁₀杂环基选自:

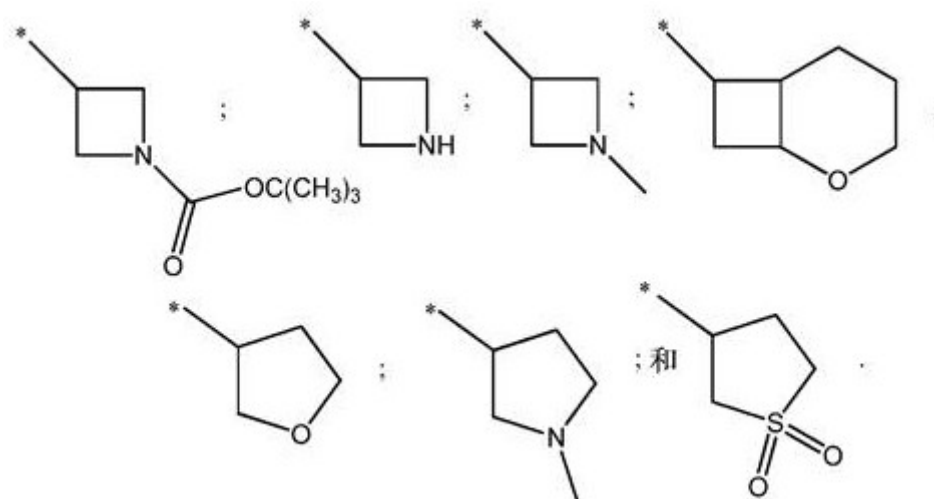
[0107]



[0108] 其中* 表示连接点。

[0109] 在另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基, 其中 C_{4-10} 杂环基选自:

[0110]



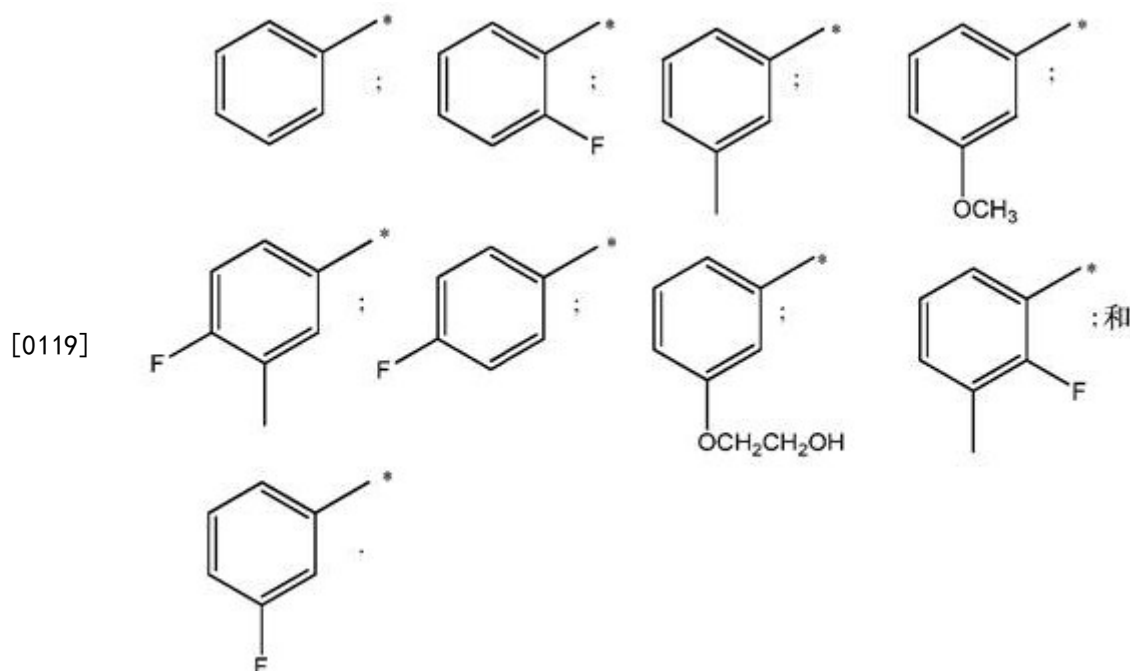
[0111] 其中* 表示连接点。

[0112] 在一个实施方案中, n 是 2 或 3。在另一个实施方案中, n 是 3。[0113] 在一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_p-C_{4-10}$ 杂环基且 C_{4-10} 杂环基是任选地被甲基取代的氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基。[0114] 在一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基, 其中 n 是 0 且所述 C_{4-10} 杂环基是 3-氧杂二环[3.1.0]己烷基或是任选地被 $-CO_2C(CH_3)_3$ 或 $-C(O)Me$ 取代的 3-氮杂双环[3.1.0]己烷基。[0115] 在一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ 杂环基, 其中所述 C_{4-10} 杂环基是任选地被 $-NR^6R^7$ 取代的 1,3-二噁烷基。

[0116] 在一个实施方案中, p 是 2。

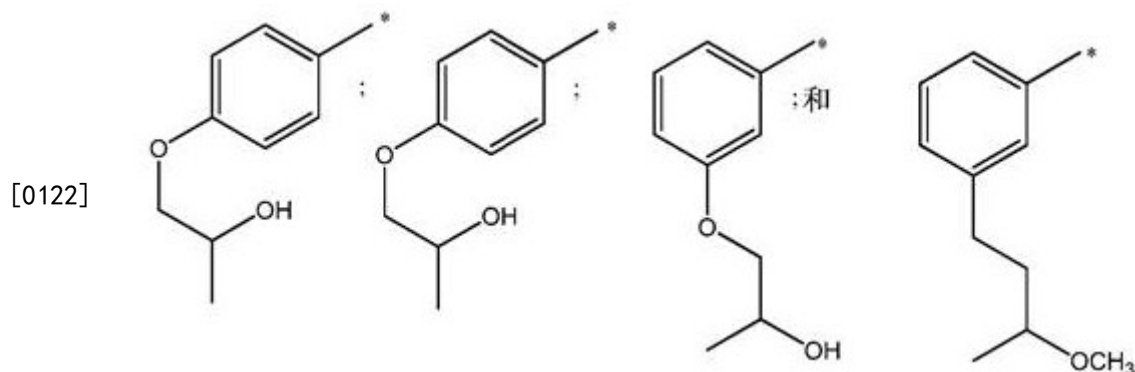
[0117] 在一个实施方案中, R^3 是苯基或吡啶基, 其中每个任选地被 1 或 2 个 R^8 基团取代, 所述 R^8 基团选自甲基、氟、氧代、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C_6$ 杂环基、 $-CH_2CH_2C_6$ 杂环基和 $-OC_6$ 杂环基。在另一个实施方案中, R^3 是苯基或吡啶基, 其中每个任选地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自甲基、氟、氧代、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2$ 吗啉基、 $-CH_2CH_2$ 吗啉基和 $-O$ 哌啶基。在另一个实施方案中, R^3 是任选地被 1 或 2 个 R^8 基团取代的苯基, 所述 R^8 基团独立地选自卤素、 $O-C_{1-6}$ 烷基 R^9 和 $-C_{1-6}$ 烷基 R^9 。在另一个实施方案中, R^3 是任选地被 1 或 2 个 R^8 基团取代的苯基, 所述 R^8 基团独立地选自氟、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 和甲基。在另一个实施方案中, R^3 是未被取代的吡啶基。

[0118] 在另一个实施方案中, R^3 选自



[0120] 其中* 表示与烷基残基的连接点。

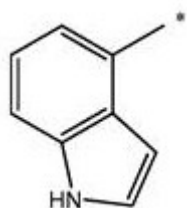
[0121] 在另一个实施方案中, R^3 选自



[0123] 其中* 表示与烷基残基的连接点。

[0124] 在另一个实施方案中, R^3 是

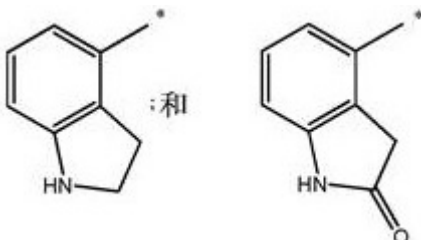
[0125]



[0126] 其中* 表示与烷基残基的连接点。

[0127] 在另一个实施方案中, R³选自

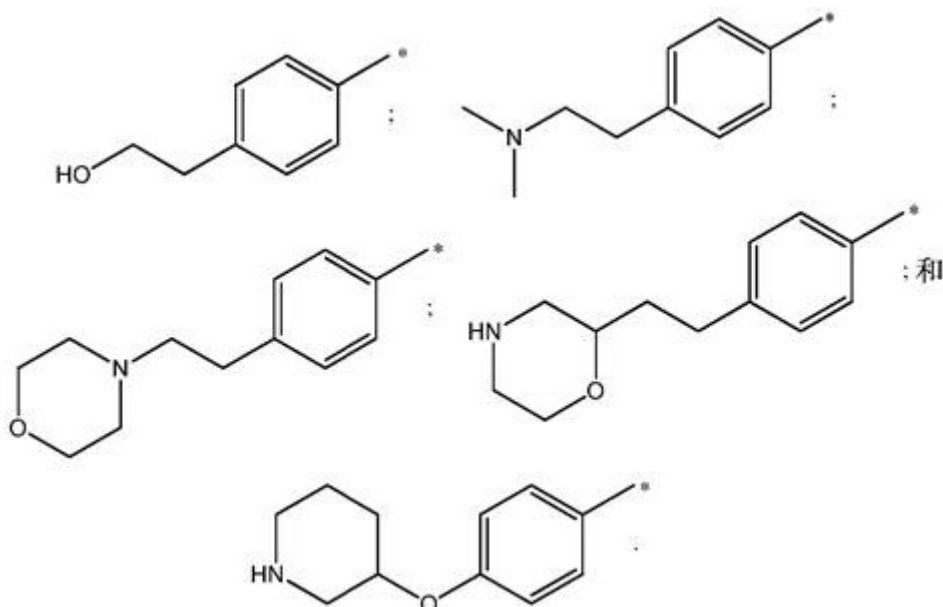
[0128]



[0129] 其中* 表示与烷基残基的连接点。

[0130] 在另一个实施方案中, R³选自

[0131]



[0132] 其中* 表示与烷基残基的连接点。

[0133] 在一个实施方案中, m是2。

[0134] 在一个实施方案中, p是1。在另一个实施方案中, p是2。

[0135] 在一个实施方案中, R⁵和R¹⁰各自独立地选自 -H和甲基。[0136] 在一个实施方案中, R⁴是H。在另一个实施方案中, R⁴是甲基。[0137] 在一个实施方案中, R⁶和R⁷各自独立地选自 -H和甲基。

[0138] 在另一个实施方案中, R⁶和R⁷与它们所连接的氮原子一起连接以形成选自氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基的C₄₋₇杂环基, 其任选地被1或2个独立地选自C₁₋₃烷基、-OH和氟的取代基取代。

[0139] 在一个实施方案中, R⁹是-H。在另一个实施方案中, R⁹是-OR¹⁰或-NR¹¹R¹²。[0140] 在一个实施方案中, R¹¹和R¹²各自独立地选自 -H和甲基。

[0141] 在另一个实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起连接以形成选自氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基的 C_{4-7} 杂环基, 其任选地被 1 或 2 个独立地选自 C_{1-3} 烷基、-OH 和氟的取代基取代。

[0142] 应当理解, 本发明涵盖在上文中描述的取代基的所有组合。

[0143] 本发明的化合物包括实施例 1-91 的化合物及其盐。

[0144] 在一个实施方案中, 提供了实施例 1-61 的化合物及其盐。

[0145] 在一个实施方案中, 所述式 (I) 的化合物是

[0146] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0147] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0148] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0149] 3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;

[0150] 4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0151] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0152] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0153] N^5 -(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)丙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0154] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0155] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0156] 1-苄基- N^5 -(3-(1-乙基哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0157] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0158] 1-苄基- N^5 -(2-(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0159] 1-(2-氟苄基)- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0160] N^3 -甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0161] N^3 -甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代- N^5 -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0162] (R)-N³-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0163] (R)-N³-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0164] 1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0165] 1-(3-甲氧基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0166] 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0167] 1-(4-氟苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0168] 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0169] 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0170] 1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0171] 1-(2-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0172] 1-(2-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0173] 1-苄基-N⁵-(3-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0174] 1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0175] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0176] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0177] 4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0178] N⁵-(氮杂环丁烷-3-基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0179] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0180] 1-苄基-N⁵-(2-氧杂二环[4.2.0]辛烷-7-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0181] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0182] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-吗啉代丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0183] 3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0184] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0185] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0186] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0187] 1-苄基-N⁵-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-3-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0188] 1-苄基-N⁵-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0189] 1-苄基-N⁵-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0190] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0191] (R)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0192] (S)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0193] 1-苄基-N⁵-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0194] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0195] 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0196] 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0197] 1-苄基-N⁵-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0198] 1-苄基-N⁵-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0199] N³-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0200] (R)-N³-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0201] 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

- [0202] 1-苄基- N^5 -(3-(4-羟基哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0203] 1-(3-氟苄基)- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0204] 3-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0205] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-3-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0206] 1-苄基- N^5 -(3-(4-氟哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0207] 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0208] 1-苄基- N^5 -(3-(4-氟哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0209] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(2-(4-甲基吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0210] N^5 -(2-(4-乙酰基吗啉-2-基)乙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0211] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0212] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(吡咯烷-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0213] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(哌啶-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0214] 1-苄基- N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0215] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(3-(1-甲基哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0216] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(3-(1-甲基哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0217] N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1-(3-甲氧基苄基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0218] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0219] 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;
- [0220] (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯;
- [0221] 1-苄基- N^5 -((1*R*,5*S*,6*s*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-

二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0222] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0223] 1-苄基- N^3 -乙基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0224] (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯;

[0225] 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -(1*R*,5*S*,6*s*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0226] 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -(1*R*,5*S*,6*s*)-3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0227] (*R*)-1-苄基- N^3 -乙基- N^5 -(3-(3-氟哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0228] (*R*)-1-苄基- N^3 -乙基- N^5 -(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0229] (*R*)-1-苄基- N^3 -乙基- N^5 -(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0230] (2-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0231] 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0232] 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-乙酰氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0233] N^5 -(3-((2*r*,5*r*)-5-氨基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0234] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0235] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;和

[0236] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0237] 或其盐。

[0238] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0239] 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0240] 1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0241] 1-苄基- N^5 -(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺;

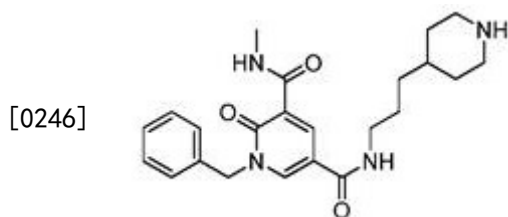
[0242] 1-苄基- N^5 -(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-

3,5-二甲酰胺;

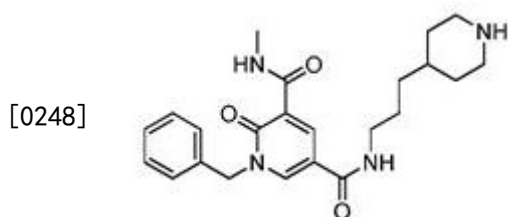
[0243] 或其盐。

[0244] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物或其盐是1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐。

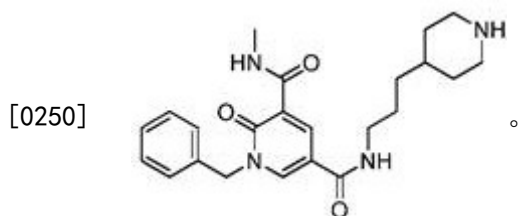
[0245] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是



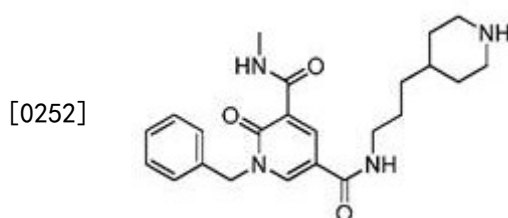
[0247] 或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是



[0249] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是



[0251] 在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

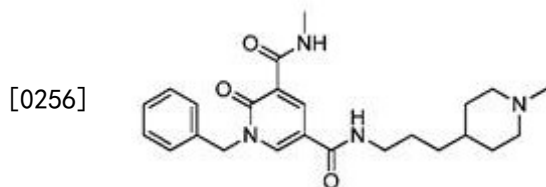


[0253] 的药学上可接受的盐。

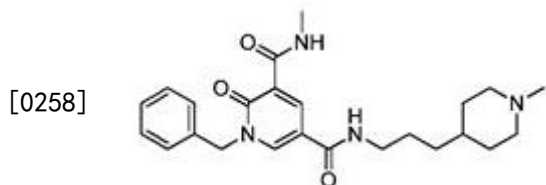
[0254] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-

3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。

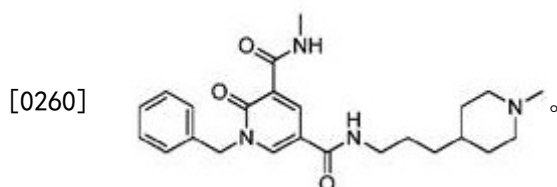
[0255] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是



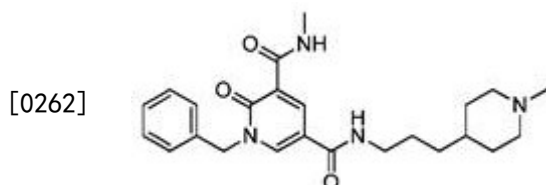
[0257] 或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是



[0259] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是



[0261] 在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

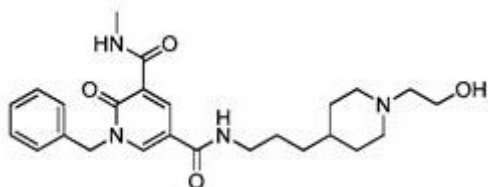


[0263] 的药学上可接受的盐。

[0264] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。

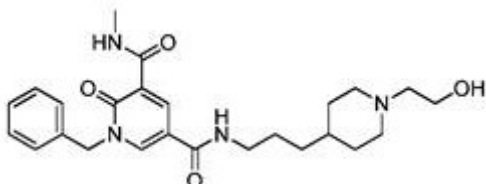
[0265] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0266]



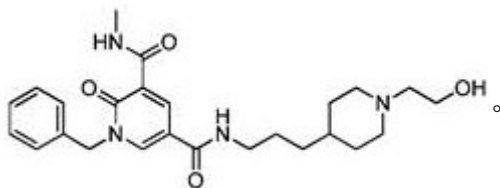
[0267] 或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0268]



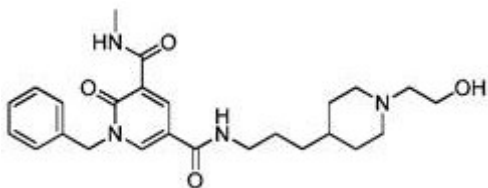
[0269] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0270]



[0271] 在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0272]

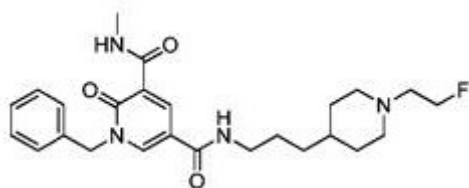


[0273] 的药学上可接受的盐。

[0274] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物或其盐是1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺甲酸盐。

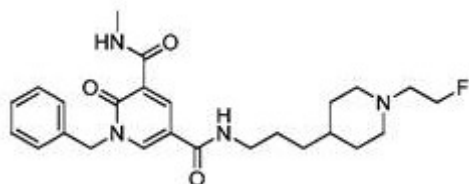
[0275] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0276]



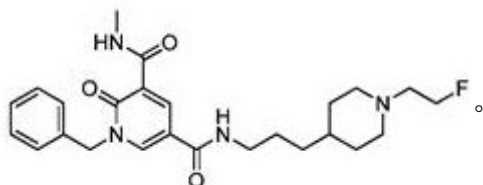
[0277] 或其盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0278]



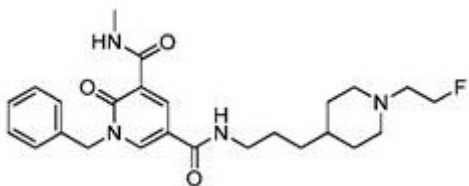
[0279] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0280]



[0281] 在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是

[0282]



[0283] 的药学上可接受的盐。

[0284] 在本发明的第二方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)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。

[0285] 在本发明的第三方面,提供了用于治疗中、尤其是治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0286] 在本发明的第四方面,提供了一种在对此需要的对象中治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0287] 在本发明的第五方面,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。

[0288] 用途的描述

[0289] 式(I)的化合物及其盐是溴结构域抑制剂,且因而被认为在溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的治疗中具有潜在效用。

[0290] 据信溴结构域抑制剂可用于治疗多种与全身或组织炎症、对感染或缺氧的炎症反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化有关的疾病或病症,并可用于预防和治疗病毒感染。

[0291] 溴结构域抑制剂可用于治疗多种急性或慢性自身免疫性和/或炎症病症诸如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、急性痛风、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、炎性肠病(克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮炎(包括特应性皮炎)、秃头症、白癜风、大疱性皮肤病、肾炎、血管炎、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、欧文-加斯综合征(Irvine-Gass syndrome;白内障后和手术后)、色素性视网膜炎、扁平部睫状体炎、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、视网膜前膜、囊性黄斑水肿、旁中心凹毛细血管扩张(parafoveal

telangiectasis)、牵引性黄斑病、玻璃体黄斑牵引综合征、视网膜脱落、视神经视网膜炎、特发性黄斑水肿、视网膜炎、干眼症(干燥性角膜结膜炎)、春季角膜结膜炎、特应性角膜结膜炎、葡萄膜炎(诸如前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、后葡萄膜炎、葡萄膜炎相关的黄斑水肿)、巩膜炎、糖尿病性视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、年龄相关性黄斑营养不良、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、下垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、II型糖尿病、巨细胞动脉炎、肾炎(包括狼疮肾炎)、涉及器官的血管炎(诸如肾小球性肾炎)、血管炎(包括巨细胞动脉炎)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安氏动脉炎(Takayasu's Arteritis)、坏疽性脓皮病、涉及器官的血管炎和急性移植器官排斥。

[0292] 在一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症是通过APO-A1的调节介导的脂类代谢的障碍,诸如高胆固醇血症、动脉粥样硬化或阿尔茨海默氏病。

[0293] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症是呼吸障碍诸如哮喘或慢性阻塞性气道疾病。

[0294] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症是全身性炎症性障碍诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化或炎性肠病(克罗恩氏病或溃疡性结肠炎)。

[0295] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症是多发性硬化。

[0296] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症是I型糖尿病。

[0297] 在另一个实施方案中,所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症是类风湿性关节炎。

[0298] 溴结构域抑制剂可用于治疗抑郁症。

[0299] 溴结构域抑制剂可用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫感染或其毒素的炎症反应的疾病或病症,诸如败血症、急性败血症、脓毒症综合征、感染性休克、内毒素血症、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征、毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、暴发型肝炎、烧伤、急性胰腺炎、手术后综合征、肉状瘤病、赫克斯海默反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾和与病毒感染(诸如流感、带状疱疹、单纯疱疹和冠状病毒)相关的SIRS。在一个实施方案中,涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫感染或其毒素的炎症反应的疾病或病症是急性败血症。

[0300] 溴结构域抑制剂可用于治疗与缺血再灌注损伤相关的病症,诸如心肌梗塞、脑血管缺血(中风)、急性冠状动脉综合征、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心肺转流术(cardio-pulmonary bypass procedures)、肺、肾、肝、胃肠或四肢栓塞。

[0301] 溴结构域抑制剂可用于治疗心血管疾病诸如冠状动脉疾病(例如,咽喉炎或心肌梗塞)、脑血管缺血(中风)、高血压心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤或外周动脉疾病。

[0302] 溴结构域抑制剂可用于治疗纤维化病症,诸如特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病(包括硬斑病)或心脏纤维化。

[0303] 溴结构域抑制剂可用于治疗病毒感染,诸如单纯疱疹感染和再活化、唇疱疹、带状疱疹(herpes zoster)感染和再活化、水痘、带状疱疹(shingles)、人类乳头状瘤病毒

(HPV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、宫颈肿瘤、腺病毒感染(包括急性呼吸疾病)、痘病毒感染诸如牛痘或天花或非洲猪瘟病毒。在一个实施方案中,病毒感染是皮肤或宫颈上皮的HPV感染。在另一个实施方案中,病毒感染是潜伏HIV感染。

[0304] 溴结构域抑制剂可用于治疗多种骨障碍诸如骨质疏松症、骨质减少、骨关节炎和强直性脊柱炎。

[0305] 溴结构域抑制剂可用于治疗癌症,包括血液学癌症(诸如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤)、上皮癌(包括肺癌、乳腺癌或结肠癌)、中线癌或间叶性肿瘤、肝、肾或神经学肿瘤。

[0306] 溴结构域抑制剂可用于治疗一种或多种选自以下的癌症:脑癌(神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病(Cowden disease)、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、炎性乳腺癌、结肠直肠癌、肾母细胞瘤(Wilm's tumor)、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、混合谱系白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、泌尿道上皮癌、外阴癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口癌、GIST(胃肠道间质瘤)、NUT-中线癌和睾丸癌。

[0307] 在一个实施方案中,癌症为白血病,例如选自急性单核细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和混合谱系白血病(MLL)的白血病。在另一个实施方案中,癌症为NUT-中线癌。在另一个实施方案中,癌症为多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症为肺癌,诸如小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施方案中,癌症为成神经细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为伯基特氏淋巴瘤。在另一个实施方案中,癌症为子宫颈癌。在另一个实施方案中,癌症为食道癌。在另一个实施方案中,癌症为卵巢癌。在另一个实施方案中,癌症为乳腺癌。在另一个实施方案中,癌症为结肠直肠癌。

[0308] 溴结构域抑制剂可用于治疗与全身炎症反应综合征相关的疾病,例如败血症、烧伤、胰腺炎、严重创伤、出血和缺血。在该实施方案中,将在诊断点施用溴结构域抑制剂以降低SIRS、休克发作、多器官功能障碍综合征(其包括急性肺损伤、ARDS、急性肾、肝、心脏或胃肠道损伤的发作)的发生率和死亡率。在另一个实施方案中,溴结构域抑制剂将在与败血症、出血、广泛的组织损伤、SIRS或MODS(多器官功能障碍综合征)的高风险相关的手术或其它程序之前施用。在一个具体实施方案中,溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症是败血症、脓毒症综合征、感染性休克和内毒素血症。在另一个实施方案中,溴结构域抑制剂适用于治疗急性或慢性胰腺炎。在另一个实施方案中,溴结构域抑制剂适用于治疗烧伤。

[0309] 本发明因而提供了用于用在治疗中的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。式(I)的化合物或其药用盐可以用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。

[0310] 本发明因而提供了用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了用于治疗急性或慢性自身免疫性和/

或炎性病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了用于治疗类风湿性关节炎的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫感染或其毒素的炎性反应的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗与缺血-再灌注损伤有关的病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗心血管疾病的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗纤维化病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗病毒感染的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗骨障碍的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗与全身性炎症反应综合征有关的疾病的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0311] 还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症。在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症。在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗类风湿性关节炎。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫感染或其毒素的炎性反应的疾病或病症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗与缺血-再灌注损伤有关的病症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗心血管疾病。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗纤维化病症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗病毒感染。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗癌症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗与全身性炎症反应综合征有关的疾病。

[0312] 还提供了在有此需要的对象中治疗溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫感染或其毒素的炎性反应的疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗与缺血-再灌注损伤有关的病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗心血管疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗纤维化病症

的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗病毒感染的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有此需要的对象中治疗与全身性炎症反应综合征有关的疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0313] 适当地,有此需要的对象是哺乳动物,特别是人。

[0314] 本发明还提供了用于抑制溴结构域的方法,所述方法包括使溴结构域与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0315] 药物组合物/施用途径/剂量

[0316] 组合物

[0317] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以作为原料化学品施用,尽管其用于治疗是可能的,但通常将活性成分作为药物组合物呈现。在施用给患者之前,通常、但不一定将式(I)的化合物及其药学上可接受的盐配制成药物组合物。因此,在另一个方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)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。式(I)的化合物和药学上可接受的盐是如上所述。所述赋形剂就与组合物的其它成分相容且对其接受者无害而言必须是可接受的。根据本发明的另一个方面,还提供了一种制备药物组合物的方法,其包括:使式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂混合。所述药物组合物可用于治疗本文所述的任何病症。

[0318] 在另一个方面本发明涉及用于治疗或预防溴结构域抑制剂所适应的疾病或病症的药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0319] 由于式(I)的化合物旨在用于药物组合物中,容易理解,它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少85%纯,尤其是至少98%纯(按重量计算的重量%)。

[0320] 药物组合物可以以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂量形式呈现。优选的单位剂量组合物是含有活性成分的日剂量或亚剂量或其适当的部分的那些。因此,这样的单位剂量可以每天多于一次地施用。优选的单位剂量组合物为含有本文如上所述的日剂量或亚剂量(用于一天施用多于一次)、或其适当部分的活性成分的那些。

[0321] 药物组合物可适于通过任何适当的途径,例如通过口服(包括含服或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括含服、舌下或透皮)、眼部(包括局部、眼内、结膜下、巩膜上、眼球筋膜囊下(sub-Tenon))、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)途径施用。这样的组合物可以通过药学领域已知的任何方法,例如通过使活性成分与一种或多种载体或赋形剂混合制备。

[0322] 可以以散装原料药形式(in bulk form)制备和包装本发明的药物组合物,其中可以提取安全和有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,然后将其以例如粉剂或糖浆剂施用给患者。可替换地,可以以单位剂型制备和包装本发明的药物组合物,其中各个物理上离散的单位含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。当以单位剂型制备时,本发明的药物组合物通常可以含有,例如,从0.25mg至1g、或从0.5mg至500mg、或从1mg至100mg式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0323] 本发明的药物组合物通常含有一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0324] 通常将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂配制成适合通过期望的施用途施用给患者的剂型。例如,剂型包括适合于以下施用途的那些剂型:(1)口服施用,例如片剂、胶囊剂、囊片、丸剂、糖锭、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、药囊剂和扁囊剂;(2)胃肠外施用,例如用于重构的无菌溶液、混悬液和粉剂;(3)透皮施用,例如透皮贴剂;(4)直肠施用,例如栓剂;(5)吸入,例如气雾剂、溶液剂和干粉剂;和(6)局部施用,例如乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0325] 合适的药学上可接受的赋形剂将根据所选择的特定剂型而变化。另外,可以为了特定功能选择合适的药学上可接受的赋形剂,它们可以在组合物中起作用。例如,可以选择某些药学上可接受的赋形剂,因为它们能够促进均一剂型的生产。可以选择某些药学上可接受的赋形剂,因为它们能够促进稳定剂型的生产。可以选择某些药学上可接受的赋形剂,因为它们在施用给对象后能够促进一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐从身体的一个器官或部分携带或转运到身体的另一个器官或部分。可以选择某些药学上可接受的赋形剂,因为它们能够增强对象顺应性。

[0326] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、气味遮蔽剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。专业技术人员会明白,某些药学上可接受的赋形剂可以提供超过一种功能,并可以起替代功能,这取决于多少赋形剂存在于制剂中和哪些其它赋形剂存在于制剂中。

[0327] 专业技术人员拥有本领域的知识和技能,以使它们能够选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。另外,专业技术人员可得到描述药学上可接受的赋形剂并可以用于选择合适的药学上可接受的赋形剂的多种资源。例子包括:*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited), 和 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0328] 使用本领域技术人员已知的技术和方法,制备本发明的药物组合物。在 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company) 中描述了一些本领域中常用的方法。

[0329] 因此,在另一个方面,本发明涉及制备包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的方法,该方法包括混合诸成分。通过例如在环境温度和大气压下混合,可以制备包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0330] 在一个实施方案中,所述药物组合物适合用于胃肠外施用,特别是静脉内施用。

[0331] 在一个实施方案中,所述药物组合物适合用于口服施用。

[0332] 在一个实施方案中,所述药物组合物适合用于局部施用。

[0333] 适合于胃肠外施用的药物组合物包括水性的和非水性的无菌注射溶液(其可以含

有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述组合物与预期接受者的血液等渗的溶质)和水性的和非水性的无菌混悬液(其可以包括助悬剂和增稠剂)。所述组合物可以呈现在单位剂量或多次剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中,并可以储存于冷冻干燥(低压冻干)条件中,仅需要在临用之前加入无菌液体载体,例如注射用水。可以从无菌的粉剂、颗粒剂和片剂制备即用型注射溶液和混悬液。

[0334] 适合于口服施用的药物组合物可以呈现为离散单元诸如胶囊剂或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬液;可食用的泡沫或搅打物(whip);或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0335] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用而言,可以将活性药物组分与口服的、无毒的药学上可接受的惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。适合用于掺入片剂或胶囊中的粉末可以如下制备:将所述化合物减小至合适的细小尺寸(例如通过微粉化),并与类似地制备的药用载体(诸如可食用的碳水化合物,例如,淀粉或甘露醇)混合。调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂也可以存在。

[0336] 胶囊可以通过如上所述制备粉末混合物并填充形成的明胶壳来制备。在填充操作之前,可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,例如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。还可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改善胶囊摄入时药物的可利用性。

[0337] 此外,当期望或需要时,还可以将合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、香料、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如通过制备粉末混合物,造粒或重压,加入润滑剂和崩解剂并压制成片剂来配制片剂。通过将适当地粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合,并任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶解阻滞剂如石蜡,再吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。粉末混合物可以通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并强制通过筛网而造粒。作为造粒的替代方案,可以将粉末混合物运行通过压片机,并且结果是不完全形成的块破碎成颗粒。可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油的手段来润滑颗粒,以防止粘附到片剂成型模具上。然后将润滑的混合物压成片剂。式(I)的化合物及其药学上可接受的盐也可以与自由流动的惰性载体组合并直接压制成片剂,而不经造粒或压块步骤。可以提供透明或不透明的保护性包衣,其由虫胶的密封包衣、糖或聚合物材料的包衣和蜡的抛光包衣组成。染料可以添加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0338] 口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以以剂量单位形式制备,使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中制备,而酏剂通过使用无毒的含醇媒介物制备。可以通过将化合物分散在无毒的媒介物中来配制混悬液。还可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、风味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人造甜味剂等。

[0339] 用于口服施用的组合物可以设计成提供改良的释放特性,以便维持或以其它方式

控制治疗活性剂的释放。

[0340] 适当时,用于口服施用的剂量单位组合物可以微胶囊化。可以将组合物制备成延长或维持释放,例如通过将微粒材料涂覆或包埋在聚合物、蜡等中。

[0341] 对于适合和/或适于口服施用的组合物,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以呈减小了颗粒尺寸的形式例如通过微粉化得到。减小尺寸(例如微粉化)的化合物或盐的优选颗粒尺寸由约0.5至约10微米的 D_{50} 值(例如使用激光衍射测量)限定。

[0342] 还可以以脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。脂质体可以由多种磷脂(诸如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱)形成。

[0343] 适于局部施用的药物组合物可以配制成软膏剂、乳膏剂、混悬液、乳液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、泡沫、喷雾剂、气雾剂或油。这样的药物组合物可以包括常规的添加剂,其包括但不限于防腐剂、辅助药物渗透的溶剂、共溶剂、润肤剂、推进剂、粘度调节剂(胶凝剂)、表面活性剂和载体。在一个实施方案中,提供了适于局部施用的药物组合物,其按组合物的重量计包含0.01 - 10%或0.01 - 1%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0344] 对于眼睛或其他外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,组合物优选作为局部软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂或泡沫剂施用。当配制成软膏剂时,活性成分可以与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。可替代地,活性成分可以用水包油乳膏剂基质或油包水基质配制在乳膏剂中。

[0345] 适合于局部施用至眼睛的药物组合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体(特别是水性溶剂)中。要施用于眼睛的组合物具有眼睛适合的pH和渗透压摩尔浓度。可以在本发明的组合物中包括一种或多种眼睛可接受的pH调节剂和/或缓冲剂,包括:酸例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、醋酸钠和乳酸钠;和缓冲剂例如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。可以以将组合物的pH维持在眼睛可接受的范围内所需的量,包括这样的酸、碱和缓冲剂。可以以足以使所述组合物的渗透压摩尔浓度达到眼睛可接受的范围内的量,在所述组合物中包括一种或多种眼睛可接受的盐。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐。

[0346] 眼递送装置可设计用来在多种限定的释放速率和维持剂量动力学和渗透性下控制释放一种或多种治疗剂。控释可如下获得:设计掺入不同选择和性质的可生物降解的/可生物侵蚀的聚合物(例如聚(乙烯-醋酸乙烯)(EVA)、超水解PVA)、羟烷基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚己内酯、聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、聚酸酐的聚合基质、聚合物分子量、聚合物结晶性、共聚物比、加工条件、表面光洁度、几何形状、赋形剂添加和增强药物扩散、侵蚀、溶出度和渗透性的聚合物包衣。

[0347] 用于眼递送的药物组合物还包括可原位胶凝的水性组合物。这样的组合物包含在与眼睛或泪液接触后有效促进胶凝的浓度的胶凝剂。合适的胶凝剂包括、但不限于热固性聚合物。本文使用的术语“可原位胶凝的”不仅包括在与眼睛或泪液接触后形成凝胶的低粘度液体,而且包括在施用到眼睛后表现出明显增加的粘度或凝胶刚度的更粘稠的液体(例如半流体和触变凝胶)。参见,例如,Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639,该文献通过引用并入本文中,用于教导眼药物递送所用的聚合物的例子。

[0348] 用于鼻或吸入施用的剂型可方便地配制成气雾剂、溶液、混悬液、凝胶或干粉。

[0349] 对于适合和/或适于吸入施用的组合物,优选的是,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐呈减小了颗粒尺寸的形式例如通过微粉化得到。减小尺寸(例如微粉化)的化合物或盐的优选颗粒尺寸由约0.5至约10微米的 D_{50} 值(例如使用激光衍射测量)限定。

[0350] 气雾剂制剂(例如用于吸入施用)可以包含活性物质在药学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细混悬液。气雾剂制剂可以以单剂量或多剂量以无菌形式存在于密闭容器中,所述密闭容器可以采用药盒或再填充的形式用于与雾化装置或吸入器一起使用。可替换地,所述密闭容器可以是单元分配装置,诸如单剂量鼻吸入器或配备有计量阀的气雾剂分配器(计量剂量吸入器),其意图在所述容器的内容物已经耗尽后丢弃。

[0351] 在剂型包含气雾剂分配器的情况下,它优选地含有合适的加压推进剂,诸如压缩空气、二氧化碳或有机推进剂诸如氢氟烃(HFC)。合适的HFC推进剂包括1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷和1,1,1,2-四氟乙烷。气雾剂剂型也可采用泵喷雾器的形式。加压气雾剂可以含有活性化合物的溶液或混悬液。这可能需掺入另外的赋形剂(例如共溶剂和/或表面活性剂)以改善混悬液制剂的分散特征和同质性。溶液制剂也可能需要添加共溶剂诸如乙醇。

[0352] 对于适合和/或适于吸入施用的药物组合物,所述药物组合物可为干粉可吸入组合物。这样的组合物可包含粉末基质诸如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露醇或淀粉、式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(优选以颗粒尺寸减小的形式,例如以微粉化形式)和任选的性能修饰剂诸如L-亮氨酸或另一种氨基酸和/或硬脂酸金属盐诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙。优选地,所述干粉可吸入组合物包含乳糖例如乳糖一水合物和式(I)的化合物或其盐的干粉掺合物。使用合适的装置诸如DISKUS[®]装置可以将这样的组合物施用给患者,所述装置由GlaxoSmithKline销售,其例如描述在GB 2242134 A中。

[0353] 可以将式(I)的化合物及其药学上可接受的盐配制成液体制剂用于从流体分配器递送,例如具有分配喷嘴或分配孔口的流体分配器,在向流体分配器的泵机构施加使用者应用的力后,穿过所述分配喷嘴或分配孔口分配计量剂量的流体制剂。通常给这样的流体分配器提供多计量剂量的流体制剂的储库,所述剂量在连续泵致动后可分配。可以将分配喷嘴或孔口构造成用于插进使用者的鼻孔中,用于将流体制剂喷雾分配进入鼻腔中。在WO-A-2005/044354中描述和解释了前述类型的流体分配器。

[0354] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量将取决于许多因素,包括例如患者的年龄和重量、需要治疗的准确病症及其严重程度、制剂的性质和施用途径,并将最终由主治医师或兽医决定。在药物组合物中,用于口服或胃肠外施用的每个剂量单位优选地含有0.01 mg至3000 mg、更优选地0.5 mg至1000 mg的以游离碱计算的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。用于鼻或吸入施用的每个剂量单位优选地含有0.001 mg至50 mg、更优选地0.01 mg至5 mg的以游离碱计算的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0355] 可以以日剂量(对于成年患者)施用药学上可接受的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,例如,以游离碱计算的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的0.01 mg至3000 mg/天、0.5 mg至1000 mg/天或100 mg至2500 mg/天的口服或胃肠外剂量,或0.001 mg至50 mg/天或0.01 mg至5 mg/天的鼻或吸入剂量。该量可以以每天单个剂量施用,或更常见地以每天多个(诸如2、3、4、5或6个)亚剂量施用,使得总每日剂量是相同的。其盐的有效量可以确定为式(I)的化合物本身的有效量的比例。

[0356] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以单独使用或与其它治疗剂联合使用。因此,根据本发明的联合治疗包括:施用至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并使用至少一种其它治疗活性剂。优选地,根据本发明的联合治疗包括:施用至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗活性剂。式(I)的化合物及其药学上可接受的盐以及其它治疗活性剂可以在单一药物组合物中一起施用或单独施用,且当单独施用时,这可同时发生或以任何顺序依次发生。为了实现希望的组合治疗效果,将选择式(I)的化合物及其药学上可接受的盐以及其它治疗活性剂的量和施用的相对时机。因此,在另一个方面,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种其它治疗活性剂的组合产品。

[0357] 因此,在一个方面,根据本发明的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以与一种或多种其它治疗剂联合使用,或者包括一种或多种其它治疗剂,所述其它治疗剂例如选自抗生素、抗病毒剂、糖皮质激素、毒蕈碱拮抗剂、 β -2激动剂和维生素D3类似物。在另一个实施方案中,可以将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与适合用于治疗癌症的其它治疗剂联合使用。这样的其它治疗剂的例子描述在以下文献中:Cancer Principles and Practice of Oncology,V.T. Devita和S. Hellman (编者),第6版(2001),Lippincott Williams & Wilkins Publishers。本领域普通技术人员基于药物的特定特征和涉及的癌症能够辨别哪种药剂的组合产品将是有益的。要与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐联合使用的其它治疗剂包括、但不限于:抗微管剂(诸如二萜类化合物和长春花生物碱);铂配位络合物;烷化剂(诸如氮芥类、氧氮磷环类、烷基磺酸盐(alkylsulphonates)、亚硝基脲类和三氮烯类);抗生素剂(诸如蒽环类、放线菌素类和博来霉素类);拓扑异构酶II抑制剂(诸如表鬼臼毒素类);抗代谢药(诸如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物);拓扑异构酶I抑制剂(诸如喜树碱类;激素和激素类似物);信号转导途径抑制剂(诸如酪氨酸受体抑制剂);非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促细胞凋亡剂;表现遗传的或转录的调节剂(诸如组蛋白脱乙酰基酶抑制剂)和细胞周期信号传递抑制剂。

[0358] 应当理解,当式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与通常通过吸入、静脉内、口服或鼻内途径施用的其它治疗剂联合施用时,得到的药物组合物可以通过相同途径来施用。可替换地,所述组合物的各个组分可以通过不同途径施用。

[0359] 本发明的一个实施方案包括包含一种或两种其它治疗剂的组合产品。

[0360] 本领域技术人员将显而易见,在适当的情况下,可以以盐(例如作为碱金属盐或铵盐或作为酸加成盐)、或前药、或酯(例如低级烷基酯)、或溶剂合物(例如水合物)的形式使用其它治疗成分,以优化所述治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,例如溶解性。还应当清楚的是,在适当的情况下,所述治疗成分可以以光学纯的形式使用。

[0361] 以上涉及到的组合产品可以方便地呈现用于以药物组合物的形式使用,且因而包含上面定义的组合产品以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物代表本发明的另一个方面。

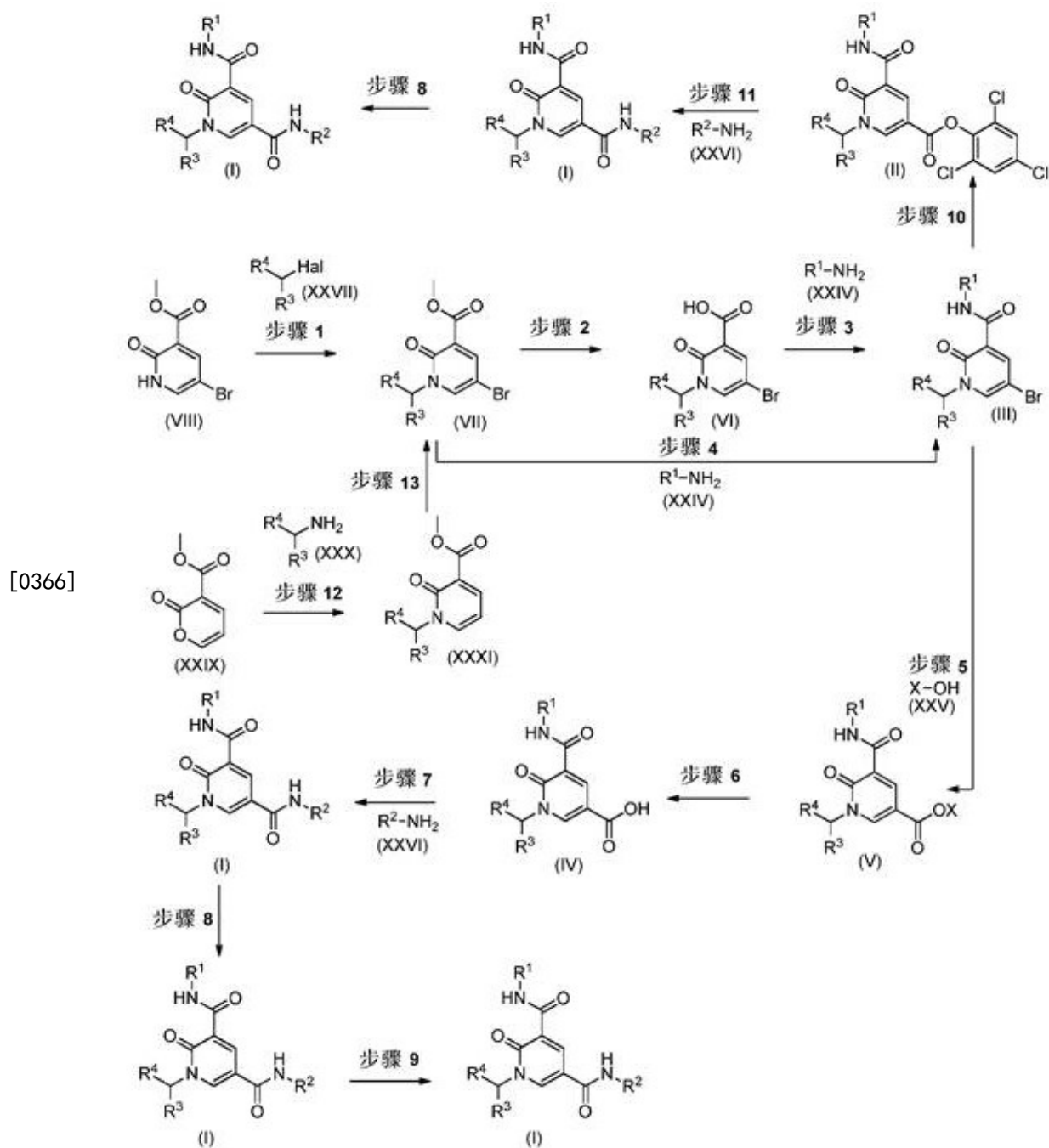
[0362] 一般合成途径

[0363] 通过包括标准化学法在内的多种方法,可以制备本发明的化合物。除非另外指出,否则任何前面定义的变量将继续具有前面定义的含义。示例性的一般合成方法阐述在下述

方案中,并且可以容易地改进以制备本发明的其它化合物。在实施例部分中制备本发明的具体化合物。

[0364] 可以如在以下任意方案中所述制备式(I)的化合物:

[0365] 方案1:



[0367] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述, Hal是氯或溴且X是 C_{1-6} 烷基。

[0368] 关于上面方案1中所示的步骤,可以利用以下反应条件:

[0369] 步骤1: 是烷基化且可以在有无机碱(诸如氢化钠)存在下在合适的溶剂(优选非质子溶剂,诸如DMF、THF或2-MeTHF)中在合适的温度(诸如 0°C)使用式 $R^4\text{CH(R}^3\text{)Hal}$ 的烷基或苄基卤化物(诸如式 $R^4\text{CH(R}^3\text{)Br}$ 的烷基溴化物)实现。

[0370] 步骤2: 是碱水解且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如甲醇和THF的混合物)

中在合适的温度(诸如室温)使用任意合适的无机碱(诸如LiOH)实现。

[0371] 步骤3: 是由两个步骤组成的酰胺偶联反应。生成酰基氯的步骤3a可以在有合适的催化剂(诸如DMF)存在下在合适的溶剂(诸如DCM)中在合适的温度(诸如室温)使用氯化剂(诸如草酰氯)实现。步骤3b可以任选地在有叔胺(诸如三乙胺)存在下、在合适的溶剂(诸如THF)中、在合适的温度(诸如0℃)使用胺试剂 R^1-NH_2 实现。

[0372] 步骤4: 是胺置换反应且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如水和甲醇的混合物)中、在合适的温度(诸如50℃)使用胺试剂 R^1-NH_2 实现。

[0373] 步骤5: 是羰基化反应且可以在有叔胺(诸如三乙胺)存在下、在有钯催化剂(诸如乙酸钯)存在下、在有膦配位体(诸如dppb)存在下、在有一氧化碳存在下、在合适的溶剂(诸如DMSO)中、在合适的温度(诸如100℃)使用醇试剂XOH (X是 C_{1-6} 烷基)实现。

[0374] 步骤6: 是水解步骤且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如甲醇和THF)中在合适的温度(诸如室温)使用无机碱(诸如NaOH或LiOH)实现。

[0375] 步骤7: 是酰胺偶联反应且可以在有合适的叔胺(诸如三乙胺或DIPEA)存在下、在有合适的酰胺偶联反应物(诸如HATU)存在下、在合适的溶剂(诸如DCM或DMF)中、在合适的温度(诸如室温)使用胺试剂(R^2-NH_2)实现。

[0376] 步骤8: 是用于除去保护基(诸如BOC)的任选的去保护步骤且可以在有合适的溶剂(诸如DCM)存在下、在合适的温度(诸如室温)使用酸(诸如TFA)实现。

[0377] 步骤9: 是任选的盐形成且可以在合适的溶剂(诸如甲醇)中、在合适的温度(诸如室温)使用酸(诸如1M的盐酸在乙醚中的溶液)实现。

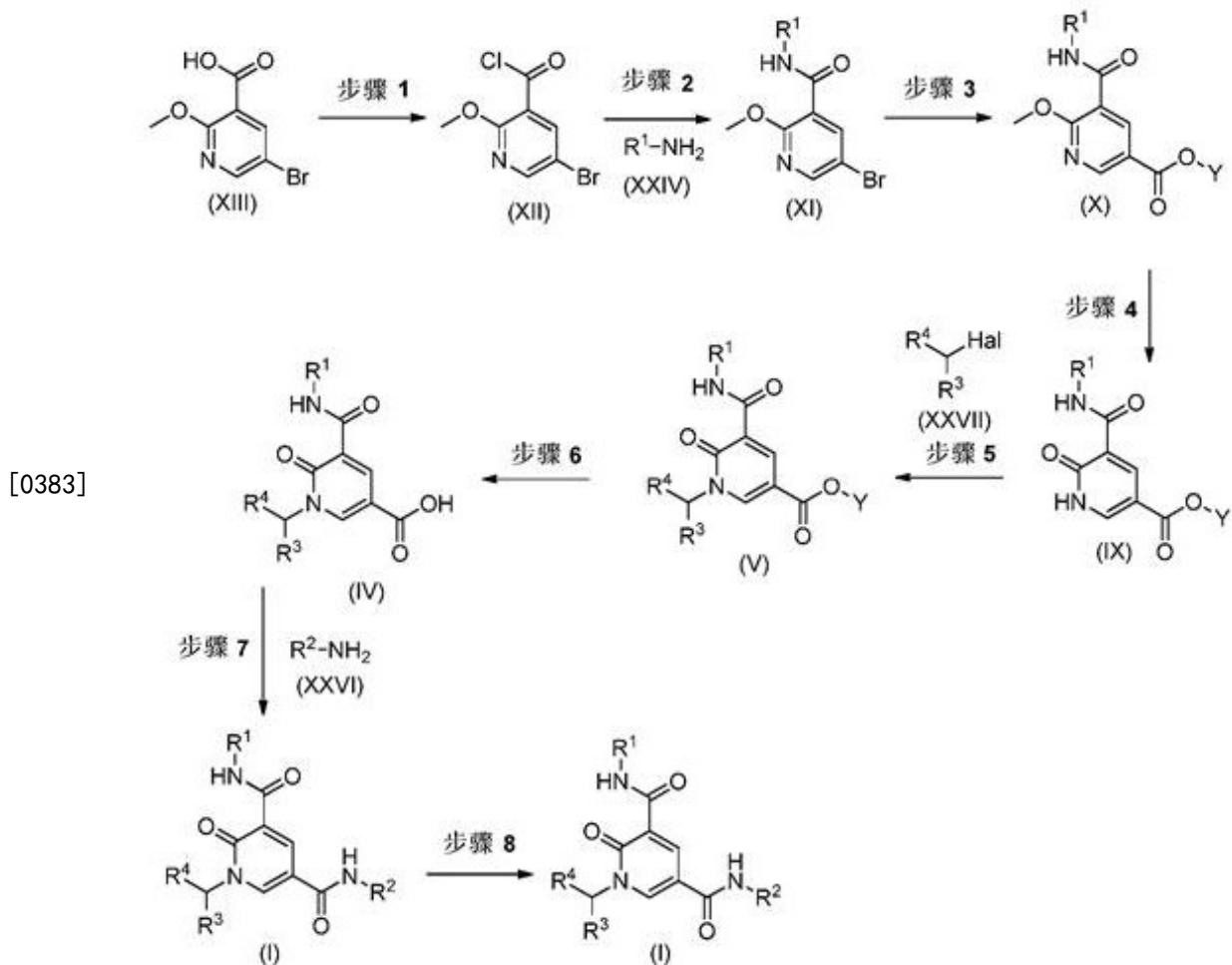
[0378] 步骤10: 是羰基化反应且可以在有膦配位体(诸如Xantphos)存在下、在有合适的钯催化剂(诸如乙酸钯(II))存在下、在有亲核催化剂(诸如DMAP)存在下、在有合适的溶剂(诸如THF)存在下、在合适的温度(诸如80℃)使用金属羰基络合物(诸如八羰基二钴)实现。

[0379] 步骤11: 是置换反应且可以在有亲核催化剂(诸如DMAP)存在下、在有叔胺(诸如三乙胺)存在下、在有合适的溶剂(诸如THF)存在下、在合适的温度(诸如45℃)使用胺试剂 R^2-NH_2 实现。

[0380] 步骤12: 是吡啶酮形成且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如DMF和THF)中、在加入合适的酰胺偶联剂(诸如EDC)、合适的亲核催化剂(诸如DMAP)的条件下和在合适的温度(诸如室温)使用烷基或苄基胺(诸如 $R^4CH(R^3)NH_2$)实现。

[0381] 步骤13: 是溴化反应且可以在合适的溶剂(诸如2-MeTHF)中、在合适的温度(诸如室温)使用合适的溴化反应物(诸如NBS)实现。

[0382] 方案2:



[0384] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述，Y是 C_{1-6} 烷基且Hal是溴或氯。

[0385] 关于上面方案2中所示的步骤，可以利用以下反应条件：

[0386] **步骤1：**是酰基氯形成，且可以在有合适的催化剂（诸如DMF）存在下、在合适的溶剂（诸如DCM）中、在合适的温度（诸如室温）使用氯化剂（诸如草酰氯）实现。

[0387] **步骤2：**是胺置换反应，且可以在有叔胺（诸如三乙胺）存在下、在合适的溶剂（诸如THF）中、在合适的温度（诸如0℃）使用胺试剂 R^1-NH_2 实现。

[0388] **步骤3：**是羰基化反应且可以在有叔胺（诸如三乙胺）存在下、在有钯催化剂（诸如乙酸钯（II））存在下、在有膦配位体（诸如dppb）存在下、在有一氧化碳存在下、在合适的溶剂（诸如DMSO）中、在合适的温度（诸如100℃）使用醇试剂YOH（Y是 C_{1-6} 烷基）实现。

[0389] **步骤4：**是脱甲基化反应且可以在合适的溶剂（诸如乙腈）中、在合适的温度（诸如室温）使用脱甲基化剂诸如NaI与TMS-Cl实现。

[0390] **步骤5：**是烷基化且可以在有无机碱（诸如碳酸钾）存在下、在合适的溶剂（诸如DMF）中、在合适的温度（诸如90℃）使用烷基或苄基卤化物（诸如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ ）实现。

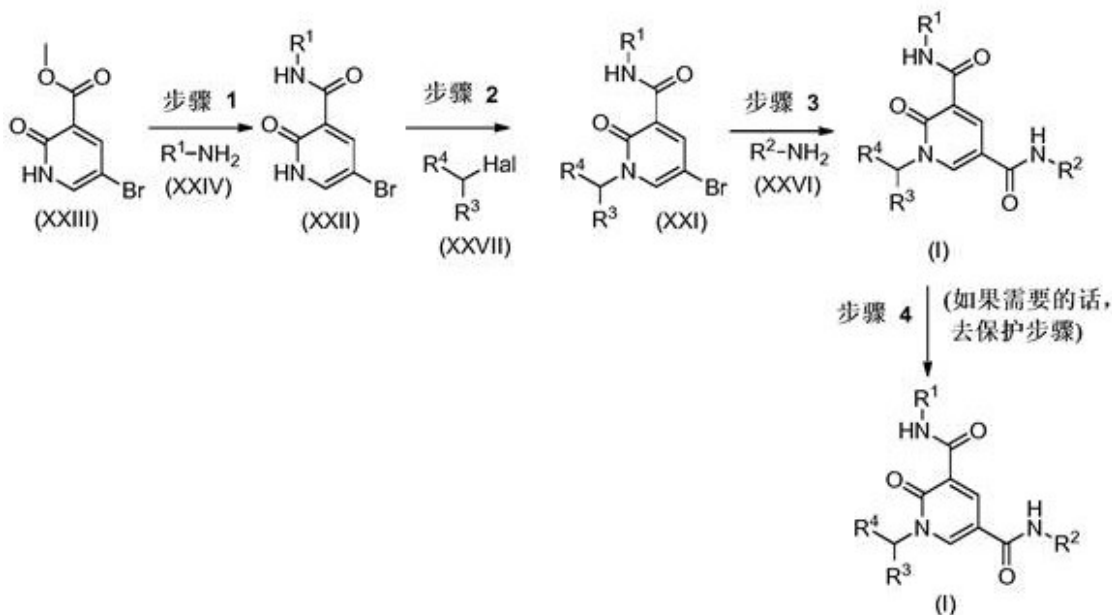
[0391] **步骤6：**是水解步骤且可以在合适的溶剂或溶剂混合物（诸如甲醇和THF或1,4-二噁烷和水）中、在合适的温度（诸如室温）使用无机碱（诸如NaOH或LiOH）实现。

[0392] **步骤7：**是酰胺偶联反应且可以在有合适的叔胺（诸如三乙胺或DIPEA）存在下、在有酰胺偶联反应物（诸如HATU）存在下、在合适的溶剂（诸如DCM或DMF）中、在合适的温度（诸如

如室温)使用胺试剂 R^2-NH_2 实现。

[0393] 步骤8:是用于除去保护基(诸如BOC)的任选的去保护步骤且可以使用酸(诸如TFA)、在有合适的溶剂(诸如DCM)存在下、在合适的温度(诸如室温)实现。

[0394] 方案3:



[0395]

[0396] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述且Hal是氯或溴。

[0397] 关于上面方案3中所示的步骤,可以利用以下反应条件:

[0398] 步骤1:是胺置换反应且可以在合适的溶剂(诸如THF)中、在合适的温度(诸如在回流下)使用胺试剂 R^1-NH_2 实现。

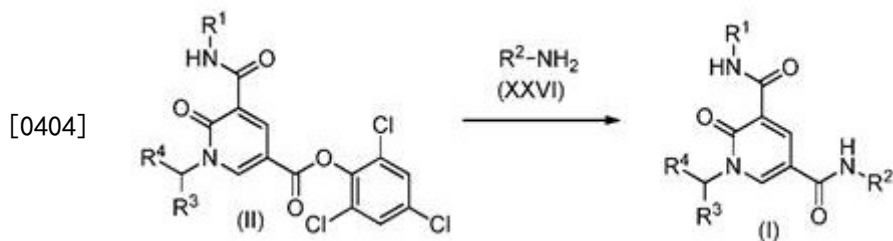
[0399] 步骤2:是烷基化且可以在有无机碱(诸如碳酸钾)存在下、在合适的溶剂(诸如甲醇或DMF)中、在合适的温度(诸如65℃或90℃)使用烷基或苄基卤化物(诸如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$)实现。

[0400] 步骤3:是氨基羰基化反应且可以在有膦配位体(诸如Xantphos或Catacxium A)存在下、在有合适的钯催化剂(诸如乙酸钯(II))存在下、在有合适的亲核催化剂(诸如DMAP)存在下、在有合适的溶剂(诸如1,4二噁烷或THF)存在下、在合适的温度(诸如80℃)使用胺试剂(诸如 R^2-NH_2)、金属羰基络合物(诸如八羰基二钴)实现。

[0401] 步骤4:是用于除去保护基(诸如BOC)的任选的去保护步骤且可以在有合适的溶剂(诸如DCM)存在下、在合适的温度(诸如室温)使用合适的酸(诸如TFA)实现。

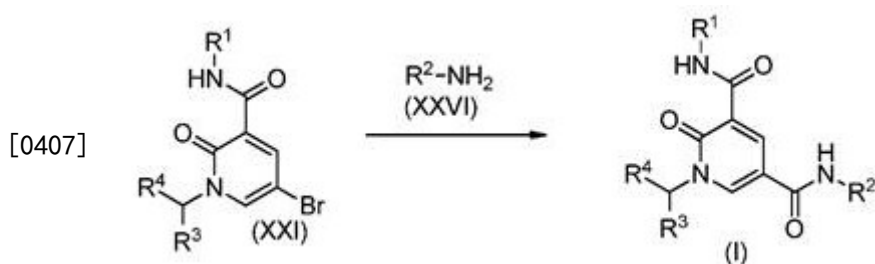
[0402] 式(VIII)、(XIII)、(XXIII)和(XXIX)的化合物可商购得自,例如,Sigma Aldrich、Fluorochem、Apollo Scientific或CombiBlocks。式(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)和(XXX)的化合物可商购得自上述供应商或可以通过本领域众所周知的或本文描述的方法制备。

[0403] 因此,在一个实施方案中,提供了通过在有亲核催化剂(诸如DMAP)存在下、在有叔胺(诸如三乙胺)存在下、在有合适的溶剂(诸如THF)存在下、在合适的温度(诸如45℃)使式(II)的化合物与式(XXVI)的胺反应来制备式(I)的化合物的方法



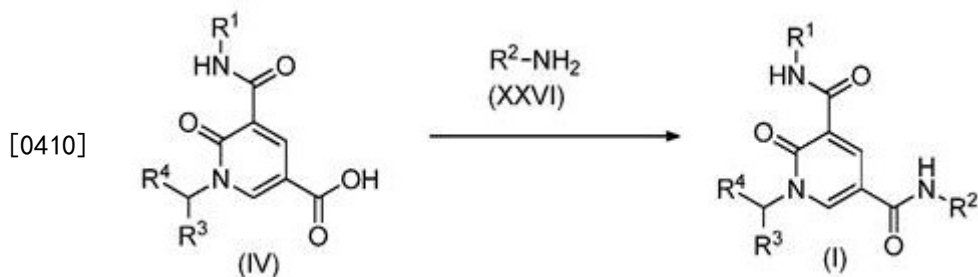
[0405] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话),然后是盐的制备(如果需要的话)。

[0406] 在第二个实施方案中,提供了通过在有金属羰基络合物(诸如八羰基二钴)存在下、在有膦配位体(诸如Xantphos或Catacxium A)存在下、在有合适的亲核催化剂(诸如DMAP)存在下、在有合适的溶剂(诸如1,4二噁烷或THF)存在下、在合适的温度(诸如80℃)使式(XXI)的化合物与式(XXVI)的胺反应来制备式(I)的化合物的方法



[0408] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话),然后是盐的制备(如果需要的话)。

[0409] 在第三个实施方案中,提供了通过在有酰胺偶联剂(诸如HATU)、叔胺(诸如三乙胺或DIPEA)存在下、在有合适的溶剂(诸如DCM或DMF)存在下、在合适的温度(诸如室温)使式(IV)的化合物与式(XXVI)的胺反应来制备式(I)的化合物的方法



[0411] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话),然后是盐的制备(如果需要的话)。

[0412] 本领域技术人员将理解,可能有利的是保护上述化合物的一个或多个官能团。保护基的例子及其除去方式可以参见T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (第4版, J. Wiley和Sons, 2006),通过引用并入本文(当它涉及这样的程序时)。

[0413] 合适的胺保护基包括酰基(例如乙酰基)、氨基甲酸酯(例如2', 2', 2'-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基或叔丁氧基羰基)和芳基烷基(例如苄基),其可在适当时通过酸介导的裂解(例如使用酸诸如盐酸在二噁烷中的溶液或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液)或通过还原方式(例如苄基或苄氧基羰基的氢解,或使用在乙酸中的锌还原性除去2', 2', 2'-三氯乙氧基

基羰基)除去。其它合适的胺保护基包括三氟乙酰基(-C(O)CF₃),其可以通过碱催化的水解除去。

[0414] 应当理解,在上述的任意途径中,将各个基团和部分引入分子中的合成步骤的精确顺序可以变化。确保在所述方法的一个阶段中引入的基团或部分不会被随后的转化和反应影响,并相应地选择合成步骤的顺序,是在本领域技术人员的技能范围内。

[0415] 上述的某些中间体化合物形成本发明的另一个方面。

[0416] 关于在上文中描述的反应或方法中的任一种,可以使用加热和冷却的常规方法,分别例如控温油浴或控温热块和冰/盐浴或干冰/丙酮浴。可以使用常规分离方法,例如从水性或非水性溶剂中萃取或萃取进水性或非水性溶剂中。可以使用干燥有机溶剂、溶液或萃取物的常规方法,诸如与无水硫酸镁或无水硫酸钠一起摇动,或穿过疏水玻璃料。根据需要可以使用常规纯化方法,例如结晶和色谱法,例如二氧化硅色谱法或反相色谱法。使用常规溶剂诸如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或其含水混合物,可以进行结晶。应当理解,通常可以通过反应监测技术(例如薄层色谱法和LC-MS)来确定具体的反应时间和温度。

实施例

[0417] 一般方法

[0418] 一般实验细节

[0419] 提及的所有温度是以℃为单位。

[0420] 如在本文中使用的,用于这些方法、方案和实施例中的符号和惯例,与在当代科学文献(例如,*Journal of the American Chemical Society*)中使用的那些一致。除非另外指出,否则所有起始原料均从商业供应商得到,并未经进一步纯化而使用。具体地,以下缩写可用于实施例和整个说明书中:

[0421] 缩写

[0422]	AcOH	乙酸
[0423]	BBr ₃	三溴化硼
[0424]	BOC/Boc	叔丁基氧基羰基
[0425]	BuLi	丁基锂
[0426]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0427]	CHCl ₃	氯仿
[0428]	羰基钴	八羰基二钴
[0429]	CV	柱体积
[0430]	DMSO- d ₆	氘化的二甲基亚砷
[0431]	DCM	二氯甲烷
[0432]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0433]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0434]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0435]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0436]	DMF	二甲基甲酰胺
[0437]	DMSO	二甲基亚砷

[0438]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0439]	dppb	1,4-双(二苯基膦基)丁烷
[0440]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0441]	Et ₃ N	三乙胺
[0442]	EtOAc	乙酸乙酯
[0443]	h	小时
[0444]	HATU	<i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0445]	HCl	盐酸
[0446]	HCO ₂ H	甲酸
[0447]	IPA	异丙醇
[0448]	Isolera	Biotage Flash纯化系统
[0449]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0450]	KOH	氢氧化钾
[0451]	LCMS	液相色谱法-质谱法
[0452]	LiOH	氢氧化锂
[0453]	M	摩尔(浓度)
[0454]	MDAP	质量定向的autoprep
[0455]	MeCN	乙腈
[0456]	MeI	碘代甲烷
[0457]	MeOH	甲醇
[0458]	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
[0459]	MgSO ₄	硫酸镁
[0460]	min	分钟
[0461]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0462]	N	标准(浓度)
[0463]	N ₂	氮气
[0464]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0465]	NaI	碘化钠
[0466]	NaH	氢化钠
[0467]	NaOH	氢氧化钠
[0468]	Na(OAc) ₃ BH	三乙酰氧基硼氢化钠
[0469]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0470]	NBS	<i>N</i> -溴琥珀酰亚胺
[0471]	NEt ₃	三乙胺
[0472]	NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮
[0473]	NUT	睾丸中的核蛋白
[0474]	Pd/C	炭载钯
[0475]	PPh ₃	三苯基膦
[0476]	RBF	圆底烧瓶

- [0477] Rt 保留时间
- [0478] rt 室温
- [0479] sat 饱和的
- [0480] SCX Isolute强阳离子交换吸附剂SPE
- [0481] SiO₂ 二氧化硅
- [0482] SNAP Biotage (二氧化硅)快速色谱柱
- [0483] SP4 Biotage Flash纯化系统
- [0484] SPE 固相萃取
- [0485] TBME 叔丁基甲基醚
- [0486] Tf₂O 三氟甲烷磺酸酐
- [0487] TFA 三氟乙酸
- [0488] THF 四氢呋喃
- [0489] TMSCl/TMS-Cl 三甲基甲硅烷基氯
- [0490] TLC 薄层色谱法
- [0491] Ts 甲苯磺酰基
- [0492] UPLC 超高效液相色谱法
- [0493] Xantphos 1,1'-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双[1,1-二苯基膦。
- [0494] 已经使用化合物命名程序“ACD Name Pro 6.02”或使用ChemDraw Ultra 12.0的命名功能得到以下化合物的名称。
- [0495] LCMS方法
- [0496] 甲酸方法。
- [0497] LC条件
- [0498] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50 mm x 2.1 mm内径,1.7μm填充直径)上在40℃进行UPLC分析。
- [0499] 采用的溶剂是:
- [0500] A = 0.1%v/v的甲酸在水中的溶液
- [0501] B = 0.1%v/v的甲酸在乙腈中的溶液。
- [0502] 采用的梯度是:
- [0503]
- | 时间 (min) | 流速 (mL/min) | %A | %B |
|----------|-------------|----|----|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 1.5 | 1 | 5 | 95 |
| 1.9 | 1 | 5 | 95 |
| 2.0 | 1 | 97 | 3 |
- [0504] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。
- [0505] MS条件
- [0506] MS:Waters ZQ
- [0507] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾
- [0508] 扫描范围:100 - 1000 AMU
- [0509] 扫描时间:0.27秒

[0510] 扫描间延迟:0.10秒。

[0511] 高pH方法

[0512] LC条件

[0513] 在Acquity UPLC CSH C18柱 (50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填充直径) 上在40℃进行UPLC分析。

[0514] 采用的溶剂是:

[0515] A = 10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调至pH10

[0516] B = 乙腈。

[0517] 采用的梯度是:

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[0519] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0520] MS条件

[0521] MS : Waters ZQ

[0522] 电离模式: 交替扫描正性和负性电喷雾

[0523] 扫描范围: 100-1000 AMU

[0524] 扫描时间: 0.27秒

[0525] 扫描间延迟: 0.10秒。

[0526] TFA方法

[0527] LC条件

[0528] 在Acquity UPLC CSH C18柱 (50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填充直径) 上在40℃进行UPLC分析。

[0529] 采用的溶剂是:

[0530] A = 0.1%v/v的三氟乙酸在水中的溶液

[0531] B = 0.1%v/v的三氟乙酸在乙腈中的溶液。

[0532] 采用的梯度是:

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B
0	1	95	5
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	95	5

[0534] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0535] MS条件

[0536] MS : Waters ZQ

[0537] 电离模式: 交替扫描正性和负性电喷雾

[0538] 扫描范围: 100-1000 AMU

[0539] 扫描时间: 0.27秒

[0540] 扫描间延迟: 0.10秒。

[0541] 一般MDAP纯化方法

[0542] 下面列出了已经用在或可以用在化合物纯化中的质量定向的自动制备型色谱法(MDAP)方法的例子。

[0543] MDAP (高pH)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径, 5 μ m填充直径)上在环境温度进行HPLC分析, 用10 mM碳酸氢铵水溶液(其用氨溶液调至pH 10) (溶剂A) 和乙腈(溶剂B) 使用0-100%溶剂B的洗脱梯度历时15或25分钟洗脱。

[0544] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾, 在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0545] MDAP (甲酸)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径, 5 μ m填充直径)上在环境温度进行HPLC分析, 用0.1%的甲酸在水中的溶液(溶剂A) 和0.1%的甲酸在乙腈中的溶液(溶剂B) 使用0-100%溶剂B的洗脱梯度历时15或25分钟洗脱。

[0546] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾, 在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0547] MDAP (TFA)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径, 5 μ m填充直径)上在环境温度进行HPLC分析, 用0.1%v/v的三氟乙酸在水中的溶液(溶剂A) 和0.1%v/v的三氟乙酸在乙腈中的溶液(溶剂B) 使用0-100%溶剂B的洗脱梯度历时15或25分钟洗脱。

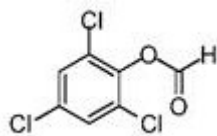
[0548] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾, 在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0549] NMR

[0550] 在400 MHz或600 MHz NMR仪器上在302 K或对于VT谱在392-393 K运行谱。

[0551] 中间体1: 甲酸2,4,6-三氯苯酯

[0552]

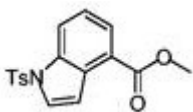


[0553] 将甲酸(57.3 mL, 1519 mmol)和乙酸酐(115 mL, 1216 mmol)搅拌并加热至60°C保持1.5 h, 然后将其冷却至环境温度。将得到的溶液倒入含有2,4,6-三氯苯酚(30 g, 152 mmol, 可商购得自, 例如, Sigma-Aldrich)和醋酸钠(12.46 g, 152 mmol)的烧瓶中。将混合物搅拌3.5 h, 用甲苯(300 mL)稀释, 用水(2 x 200 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空中蒸发至干燥以得到白色针样晶体(32.45 g)。

[0554] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.15$ min, $[M+Na]^+ = 249.8$ 。

[0555] 中间体2: 1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

[0556]

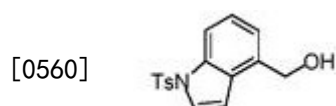


[0557] 在0°C在氮气下将1H-吡啶-4-甲酸甲酯(750 mg, 4.28 mmol, 可商购得自, 例如, Sigma-Aldrich)溶解在DMF (13.591 mL)中。分份加入氢化钠(205 mg, 5.14 mmol, 60%的

在矿物油中的分散体)。将反应物在0℃搅拌10 min,然后温热至室温并搅拌30 min。加入甲苯磺酰氯(979 mg, 5.14 mmol),并将反应混合物在室温搅拌10 min。将反应物冷却至0℃并通过逐滴加入水(3.86 mL, 214 mmol)进行淬灭,然后倒入饱和氯化锂水溶液(140 mL)。将产物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取,并将合并的有机部分穿过疏水玻璃料干燥和在真空中蒸发以得到粗产物(2056 mg)。将残余物干负载到50 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法纯化,用0-25%乙酸乙酯/环己烷洗脱。将有关的级分合并和在真空中蒸发以得到作为白色固体的纯产物-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1039 mg, 3.15 mmol, 73.7%收率)。

[0558] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.29$ min, $[MH]^+ = 330.0$ 。

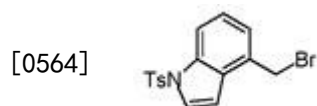
[0559] 中间体3: (1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基) 甲醇



[0561] 将1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1016 mg, 3.08 mmol)在DCM (30.361 mL)中的溶液冷却至-78℃并历时1 h逐滴加入DIBAL-H (1M在甲苯中, 13.57 mL, 13.57 mmol)。将反应混合物搅拌另外1.5 h,随后搅拌另外40 min。将反应物当还在-78℃时用甲醇(0.125 mL, 3.08 mmol)淬灭,并然后将其温热至环境温度。将反应物用饱和的Rochelles盐溶液(60 mL)稀释并搅拌16 h。分离各层,并将水相用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层穿过疏水玻璃料干燥和在真空中蒸发以得到粗产物(913 mg)。将残余物在二氯甲烷中负载到50 g SNAP柱上并通过Biotage SP4纯化,用15-75%乙酸乙酯/环己烷洗脱。将有关的级分合并和在真空中蒸发以得到作为白色固体的纯产物- (1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基) 甲醇(901 mg, 2.84 mmol, 92%收率)。

[0562] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.07$ min, $[M+Na]^+ = 324.0$ 。

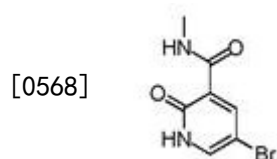
[0563] 中间体4: 4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶



[0565] 将(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基) 甲醇(500 mg, 1.659 mmol)和HBr (3995μL, 48%在水中, 33.2 mmol)在80℃加热4 h。将反应混合物倒在水(10 mL)上并将产物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。将合并的有机部分穿过疏水玻璃料干燥和在真空中蒸发以得到作为紫色固体的粗产物- 4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(564 mg, 1.316 mmol, 79%收率),将其不经进一步纯化地使用。

[0566] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.35$ min, $[M-H]^- = 362.0, 364.0$ 。

[0567] 中间体5: 5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

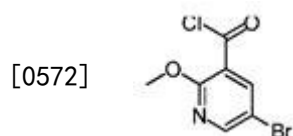


[0569] 将5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(2 g, 8.62 mmol, 可商购得自,例如,CombiBlocks)和2M甲胺在THF中的溶液(13 mL, 26.0 mmol)在N₂下回流。4 h以后,白色

沉淀物已经形成。加入THF (15 mL), 并将溶液回流1 h。加入2M甲胺在THF中的溶液 (13 mL, 26.0 mmol), 并将反应物回流2 h。加入另外2M甲胺在THF中的溶液 (22 mL, 44.0 mmol) 并将反应物回流过夜。将溶液浓缩以得到黄色固体。将其转移至2个含有2M甲胺在THF中的溶液 (15 mL, 30.0 mmol) 和THF (15 mL) 的20 mL微波小瓶, 并将二者在80℃加热1 h。将来自第一个微波小瓶的混悬液浓缩, 并从乙醚研磨以得到5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (880 mg)。将来自第二个微波小瓶的混悬液浓缩, 并从乙醚研磨以得到另外5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (880 mg)。

[0570] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.50$ min, $[MH]^+ = 231.0, 233.0$ 。

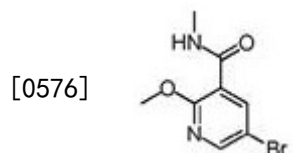
[0571] 中间体6: 5-溴-2-甲氧基烟酰基氯



[0573] 将5-溴-2-甲氧基烟酸 (15 g, 64.6 mmol, 可商购得自, 例如Apollo Scientific) 悬浮于DCM (100 mL) 中, 然后加入草酰氯 (16.98 mL, 194 mmol), 随后加入DMF (5.01 mL, 64.6 mmol), 将混合物在室温搅拌18 h。将溶剂在真空中蒸发, 并将残余物再溶解在DCM (100 mL) 中并蒸发至干燥以得到5-溴-2-甲氧基烟酰基氯 (16.33 g, 65.2 mmol, 101%收率), 将其立即用于下一步。

[0574] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.49 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.44 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H)。

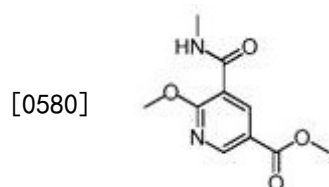
[0575] 中间体7: 5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺



[0577] 将5-溴-2-甲氧基烟酰基氯 (16 g, 63.9 mmol) 溶解在2-甲基四氢呋喃 (100 mL) 中并加入 Et_3N (8.90 mL, 63.9 mmol), 随后加入甲胺 (31.9 mL, 2M的在THF中的溶液, 63.9 mmol), 并将混合物在室温搅拌3 h, 然后加入水 (200 mL) 中, 并用 $EtOAc$ (200 mL) 萃取。将有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 干燥并在真空中蒸发以得到作为淡黄色固体的5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (14.8 g, 60.4 mmol, 95%收率)。

[0578] LCMS (2 min高pH): $R_t = 0.83$ min, $[MH]^+ = 245.1, 247.1$ 。

[0579] 中间体8: 6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基)烟酸甲酯



[0581] 将一氧化碳在5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (10.6 g, 43.3 mmol)、Xantphos (1.502 g, 2.60 mmol)、三乙胺 (12.06 mL, 87 mmol)、乙酸钯(II) (0.486 g, 2.163 mmol) 和甲醇 (17.50 mL, 433 mmol) 于DMF (150 mL) 中的混合物中轻轻鼓泡, 直到产生黄

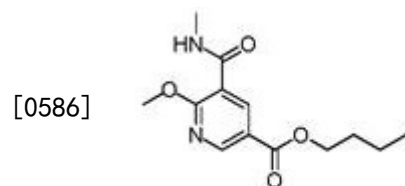
色/绿色混悬液。将混悬液保持在一氧化碳的气球下并加热至60℃保持5 h。LCMS表明大量SM, 所以将反应物放置过夜(16 h)。然后将反应混合物冷却至室温。将溶液用水(300 mL)稀释, 并用EtOAc (3 x 300 mL)萃取, 并将合并的有机层用盐水(3 x 100 mL)反萃取。然后将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)和在真空中蒸发为棕色固体。将残余物溶解在DCM中, 加载到340 g Biotage二氧化硅SNAP柱上并用20 → 80%EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发为黄色固体- 6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基)烟酸甲酯(4 g, 17.84 mmol, 41.2%收率)。

[0582] 由于收率低于预期值, 将残余的水层通过LCMS进行分析并发现含有另外的产物。因此将其用DCM (3 x 100 mL)进一步萃取, 将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩(延长的时间段以除去DMF)。将水层通过LCMS重新分析并发现不再含有产物。将来自有机相的粗产物(黄色固体)溶解于DCM中并加入到SNAP二氧化硅柱(100 g)中并用20 → 80% EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发为黄色固体- 6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基)烟酸甲酯(1.9 g, 8.47 mmol, 19.59%收率)。

[0583] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.67$ min, $[\text{MH}]^+ = 225.1$ 。

[0584] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.30 (br. d, $J=3.9$ Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H)。

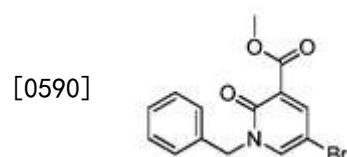
[0585] 中间体9: 6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基)烟酸丁酯



[0587] 将(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦) (2.479 g, 4.28 mmol)、三乙胺(18.58 g, 184 mmol)、二乙酰氧基钯(0.962 g, 4.28 mmol)和5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺(15 g, 61.2 mmol)组合在500 mL RBF中, 然后加入DMF (100 mL)和1-丁醇(28.0 mL, 306 mmol), 并将混合物用一氧化碳净化10 min, 然后加入含有约1.5升CO的气球, 并将混合物在90℃加热过夜。然后将混合物冷却, 用水(500 mL)稀释, 并用EtOAc (2 x 500 mL)萃取。将有机物用水(200 mL)洗涤, 干燥并在真空中蒸发, 并将得到的黑色油通过色谱法在340 g二氧化硅柱上纯化, 用0-100%EtOAc/环己烷洗脱, 以得到作为淡黄色结晶固体的6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基)烟酸丁酯(11 g, 41.3 mmol, 67.5%收率)。

[0588] LCMS (2 min高pH): $R_t = 1.04$ min, $[\text{MH}]^+ = 267.2$ 。

[0589] 中间体10: 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



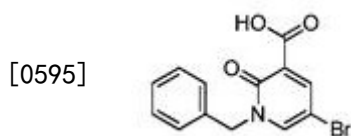
[0591] 在0℃将氢化钠(5.17 g, 60%的在矿物油中的分散体, 129 mmol)加入5-溴-2-氧代-1,2-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(25 g, 108 mmol, 可商购得自, 例如, Fluorochem)在DMF (200 mL)和THF (200 mL)中的溶液中, 并将混合物搅拌30 min, 得到稠密的混悬液。加入苄

基溴 (14.10 mL, 119 mmol), 并将混合物搅拌另外 2 h, 将其温热至室温, 然后将得到的澄清棕色溶液加入水 (400 mL) 中, 并用 EtOAc (2 x 300 mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2 x 200 mL) 洗涤, 干燥并在真空中蒸发以得到作为米色固体的 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (31 g, 96 mmol, 89% 收率)。将该物质不经纯化地用于下一步。

[0592] LCMS (2 min 高 pH): $R_t = 0.98$ min, $[MH]^+ = 322.0$ & 324.1 。

[0593] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 8.16 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H)。

[0594] 中间体 11: 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸

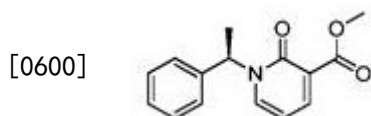


[0596] 将氢氧化锂 (6.91 g, 289 mmol) 在水 (200 mL) 中的溶液加入 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (31 g, 96 mmol)、THF (200 mL) 和甲醇 (200 mL) 的混合物中, 并将所述混合物在室温搅拌 2 h, 然后在真空中蒸发至约一半体积, 得到稠密的混悬液。将其用水 (200 mL) 稀释并用乙酸酸化至 pH 5, 然后用 EtOAc (2 x 300 mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥和在真空中蒸发以得到灰白色固体。将产物悬浮于乙醚 (200 mL) 中, 声处理, 用环己烷 (100 mL) 稀释并通过过滤进行收集以得到 1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸 (23 g, 74.6 mmol, 78% 收率)。

[0597] LCMS (2 min 甲酸): $R_t = 1.01$ min, $[MH]^+ = 308.0$ & 310.1 。

[0598] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 14.02 (br. s., 1 H) 8.55 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H)。

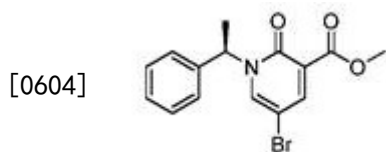
[0599] 中间体 12: (R)-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0601] 将 (R)-1-苯基乙胺 (8.93 mL, 70.2 mmol) 加入 2-氧代-2H-吡喃-3-甲酸甲酯 (10.3 g, 66.8 mmol, 可商购得自, 例如, Sigma-Aldrich) 在干燥 DMF (43 mL) 和干燥 THF (173 mL) 的混合物中的搅拌溶液中。将得到的暗红色溶液在 N_2 下搅拌 30 min。加入 EDC (16.66 g, 87 mmol) 和 DMAP (0.506 g, 4.14 mmol), 并将得到的混悬液搅拌度过周末。将反应混合物在真空中蒸发为棕色浆。将残余物在 EtOAc 和水之间分配并将水层除去。将有机层洗涤 (3x 2 M 的 HCl 水溶液, 1x 盐水), 经 $MgSO_4$ 干燥并穿过二氧化硅过滤, 用 EtOAc 洗脱。将滤液在真空中蒸发以得到作为棕色油的产物 (12.94 g)。

[0602] LCMS (2 min TFA): $R_t = 0.84$ min, $[MH]^+ = 258.1$ 。

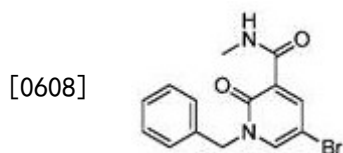
[0603] 中间体 13: (R)-5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0605] 将NBS (10.74 g, 60.4 mmol)一次性加入(R)-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(12.94 g, 50.3 mmol)的深棕色溶液中。最初的混悬液变成浅棕色溶液并搅拌15 min,此后它为深棕色溶液。将反应混合物洗涤[3x饱和NaHCO₃水溶液(40 mL)、1x的10%硫代硫酸钠水溶液(20 mL)、1x盐水(10 mL)],经MgSO₄干燥和在真空中蒸发为黑色油。将残余物溶解在甲苯(40 mL)中,穿过硅藻土过滤,用甲苯(80 mL)洗涤和在真空中蒸发以得到作为黑色油的产物(19.62 g)。

[0606] LCMS (2 min TFA): Rt = 1.02 min, [MH]⁺ = 336.0 & 337.9。

[0607] 中间体14: 1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

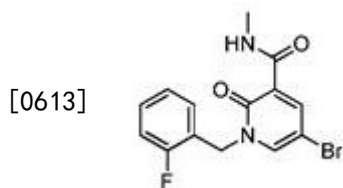


[0609] 将1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(28 g, 91 mmol)悬浮于DCM (300 mL)中并加入草酰氯(23.86 mL, 273 mmol)和DMF (0.352 mL, 4.54 mmol),然后将混合物在室温搅拌2 h。将溶剂在真空中蒸发以得到棕色残余物,然后将其溶解在THF (300 mL)中并加入Et₃N (12.67 mL, 91 mmol)。将混合物在冰浴中冷却,然后历时30 min逐滴加入甲酰胺(91 mL, 2M的在THF中的溶液,182 mmol),并将混合物在0℃搅拌另外1 h。将溶剂在真空中蒸发,并将固体残余物在水(300 mL)和DCM (300 mL)之间分配,将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发以得到作为棕色固体的1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(27.6 g, 86 mmol, 95%收率)。

[0610] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.97 min, [MH]⁺ = 321.0 & 323.1。

[0611] ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H) 8.60 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 3.00 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[0612] 中间体15: 5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

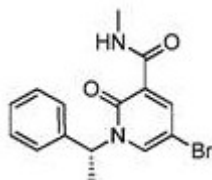


[0614] 将1-(溴甲基)-2-氟苯(0.392 mL, 3.25 mmol)加入5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(500 mg, 2.164 mmol)和碳酸钾(598 mg, 4.33 mmol)在DMF (8 mL)中的混悬液中。将反应混合物在室温在氮气下搅拌2 h,在乙酸乙酯和水之间分配,并将有机层用2x水洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并在减压下除去溶剂。将黄色油溶解在DCM中并加载到50 g Biotage SNAP柱上,将其在环己烷: 乙酸乙酯(0 - 75%)中洗脱。将含有产物的级分合并,并在减压下除去溶剂。将产物在真空中干燥过夜以得到作为淡黄色固体的产物(536.3 mg)。

[0615] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.98 min, [MH]⁺ = 338.9 & 340.9。

[0616] 中间体16: (R)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0617]

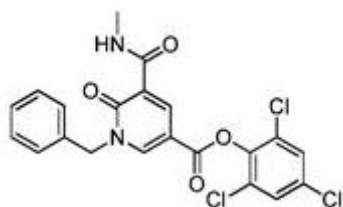


[0618] 将甲胺溶液 (74 mL, 40%aq., 855 mmol) 加入 (R)-5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (19.2 g, 40.0 mmol) 在甲醇 (133 mL) 中的溶液中。在将气球安装至冷凝器顶部的情况下,将得到的溶液加热至50℃。将反应混合物搅拌90 min。将反应混合物在真空中蒸发为黑色胶质,将其悬浮于EtOAc中。将混悬液穿过二氧化硅过滤,用EtOAc洗脱,并将滤液蒸发以得到作为棕色胶质的产物 (13.1 g)。

[0619] LCMS (2 min TFA): $R_t = 1.01$ min, $[MH]^+ = 335.1$ & 337.1。

[0620] 中间体17: 1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯

[0621]

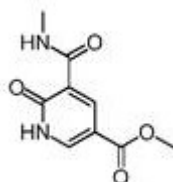


[0622] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (2 g, 6.23 mmol)、Xantphos (0.360 g, 0.623 mmol)、乙酸钯 (0.070 g, 0.311 mmol) 和 Et_3N (1.302 mL, 9.34 mmol) 在配有滴液漏斗和冷凝器 (在顶部具有氮起泡器) 的三颈烧瓶中组合。加入甲苯 (30 mL), 并将混合物在80℃在氮气下加热20 min, 然后历时30 min逐滴加入甲酸2,4,6-三氯苯酯 (2.106 g, 9.34 mmol) 在甲苯 (20 mL) 中的溶液, 并继续加热2 h。将反应混合物用EtOAc (50 mL) 稀释, 并用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥并在真空中蒸发以得到橙色油。将其溶解在DCM (10 mL) 中并加载到50 g二氧化硅柱上, 然后用0-50%EtOAc/环己烷洗脱, 并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到作为米色固体的1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯 (2.52 g, 5.41 mmol, 87%收率)。

[0623] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.36$ min, $[MH]^+ = 465, 467$ 。

[0624] 中间体18: 5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0625]



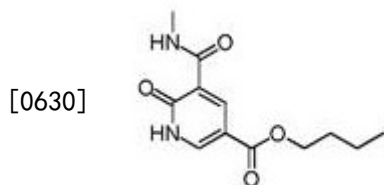
[0626] 将碘化钠 (4.88 g, 32.6 mmol) 加入6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基) 烟酸甲酯 (3.65 g, 16.28 mmol) 在乙腈 (100 mL) 中的溶液中, 并将该溶液在氮气下搅拌10 min。逐滴加入TMS-Cl (10.40 mL, 81 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应物用水 (100 mL) 淬灭, 并将混合物用DCM/MeOH的混合物萃取5次, 并将合并的有机相在疏水玻璃料上干燥和在真空中蒸发。将粗制物质溶解在DCM中并加载到100 g SNAP二氧化硅柱上, 并用0-100%的乙醇在EtOAc中的溶液洗脱。将适当的级分在真空中蒸发, 并得到期望产物- 5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯。

基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g, 7.14 mmol, 43.8%收率)。

[0627] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.47$ min, $[MH]^+ = 211.1$ 。

[0628] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.25 (br. s, 1 H) 9.55 (br. d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H)。

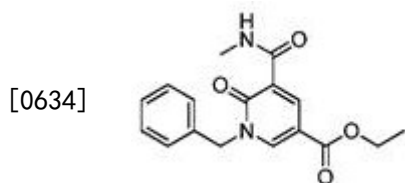
[0629] 中间体19: 5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯



[0631] 在室温将TMSCl (15.84 mL, 124 mmol) 和碘化钠(18.58 g, 124 mmol) 加入6-甲氧基-5-(甲基氨甲酰基)烟酸丁酯(11 g, 41.3 mmol) 在乙腈(200 mL) 中的溶液中, 并将混合物搅拌1 h, 然后在真空中蒸发, 并将残余物在EtOAc (200 mL) 和饱和硫代硫酸钠溶液(200 mL) 之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥并在真空中蒸发以得到作为淡黄色固体的5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(6.5 g, 25.8 mmol, 62.4%收率)。

[0632] LCMS (2 min高pH): $R_t = 0.66$ min, $[MH]^+ = 253.2$ 。

[0633] 中间体20: 1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯



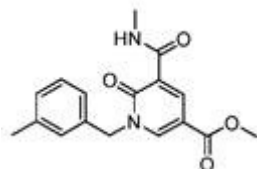
[0635] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(23 g, 71.6 mmol)、DMSO (60 mL)、乙醇(70 g, 1519 mmol)、 Et_3N (19.96 mL, 143 mmol)、dppb (3.05 g, 7.16 mmol) 和乙酸钡(1.608 g, 7.16 mmol) 放在钢制Parr容器中, 然后将其通过填充至50 psi用一氧化碳净化, 然后释放压力, 然后重新填充至50 psi并在100°C加热过夜。将混合物用水(200 mL) 稀释, 并用EtOAc (2 x 300 mL) 萃取, 将有机层用水(2 x 300 mL) 洗涤, 然后干燥并在真空中蒸发, 并将残余物与乙醚(200 mL) 一起研磨, 并将固体通过过滤进行收集以得到1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(21.2 g, 67.4 mmol, 94%收率)。

[0636] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.99$ min, $[MH]^+ = 315.2$ 。

[0637] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ - d) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H) 9.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 4.35 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.99 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H) 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

[0638] 中间体21: 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0639]

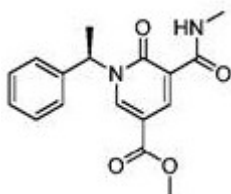


[0640] 将5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(500.2 mg, 2.380 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲基苯(0.354 mL, 2.62 mmol)和碳酸钾(140 mg, 1.013 mmol)在无水DMF (10 mL)中在室温在氮气下搅拌4 h。将反应混合物在真空中浓缩,然后在水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)之间分配。将水相用另外的乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取,并将合并的有机相通过穿过配有疏水玻璃料的柱过滤进行干燥。将溶剂蒸发并在真空中干燥以得到作为淡黄色胶质的期望产物(588.2 mg)。将产物不经进一步纯化地用在后续反应中。

[0641] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.00$ min, $[MH]^+ = 315.2$ 。

[0642] 中间体22: (R)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0643]

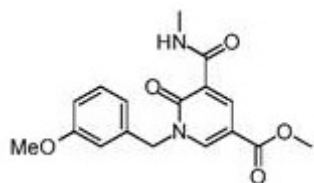


[0644] 将Xantphos (1.65 g, 2.85 mmol)和乙酸铯(II) (0.877 g, 3.91 mmol)加入(R)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(13.1 g, 39.1 mmol)、三乙胺(16.34 mL, 117 mmol)和甲醇(15.81 mL, 391 mmol)在DMF (220 mL)中的溶液中。用一氧化碳在混合物中鼓泡直到形成棕色混悬液。将反应物保持在一氧化碳气球下并加热至60℃保持4 h。将反应混合物冷却至室温并用 N_2 鼓泡以除去任何残余的一氧化碳。将反应混合物穿过硅藻土过滤,用EtOAc冲洗,并将滤液在真空中蒸发为黑色浆。将残余物在EtOAc (350 mL)和水(100 mL)之间分配。将水层除去,将有机层洗涤(2x水[50 mL], 1x盐水[50 mL]),经 $MgSO_4$ 干燥和在真空中蒸发为黑色胶质。将胶质溶解在甲苯(60 mL)中并加载到Biotage 340 g二氧化硅柱上。将柱用环己烷:EtOAc (20 -> 66%)洗脱。将含有产物的级分蒸发以得到作为棕色胶质的产物(7.43 g)。

[0645] LCMS (2 min TFA): $R_t = 0.94$ min, $[MH]^+ = 315.2$ 。

[0646] 中间体23: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0647]



[0648] 将5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(580 mg, 2.76 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.580 mL, 4.14 mmol)、碳酸钾(770 mg, 5.57 mmol)和DMF (5 mL)在90℃搅拌1 h。将其用饱和LiCl水溶液(20 mL)洗涤,在EtOAc (40 mL)和水(40 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取,在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到无色油。将

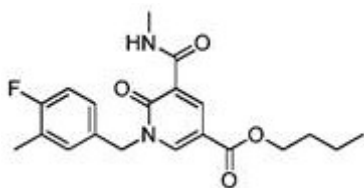
其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩以得到作为白色固体的1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(683 mg, 1.861 mmol, 67.4%收率)。

[0649] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]⁺ = 331.0。

[0650] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (br. d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.92 (m, J=1.7 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H)。

[0651] 中间体24: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0652]

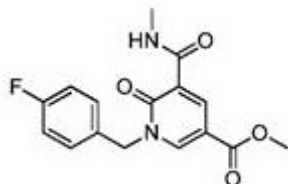


[0653] 将4-(溴甲基)-1-氟-2-甲基苯(0.805 g, 3.96 mmol)加入5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(1 g, 3.96 mmol)和碳酸钾(1.096 g, 7.93 mmol)在DMF(20 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM(20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空下浓缩,加载到DCM(3 mL)中并使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度通过Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化硅快速色谱法纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为白色固体的产物(900 mg)。

[0654] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.24分钟, [MH]⁺ = 375.1

[0655] 中间体25: 1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0656]

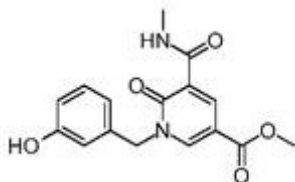


[0657] 将1-(溴甲基)-4-氟苯(0.207 mL, 1.665 mmol)加入5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(350 mg, 1.665 mmol)和碳酸钾(460 mg, 3.33 mmol)在DMF(15 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM(20 mL)和水(20 mL)之间分离。将有机溶液在真空下浓缩,加载到DCM(3 mL)中并使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度通过Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化硅快速色谱法纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为白色固体的产物(428 mg)。

[0658] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.92分钟, [MH]⁺ = 319.0

[0659] 中间体26: 1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0660]



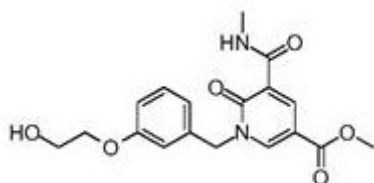
[0661] 在 N_2 下将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(0.990 g, 3.00 mmol)在DCM (5 mL)中的溶液冷却至0℃,并逐滴加入 BBr_3 (15 mL, 1 M在DCM中的溶液,15 mmol),并将反应物搅拌1.5 h。将反应物用水(30 mL)淬灭,用DCM (2 x 30 mL)萃取,然后将水层用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。将合并的有机层在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到675 mg黄色固体。将其通过在 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用40-100%EtOAc/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩以得到作为白色固体的1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(473 mg, 1.346 mmol, 44.9%收率)。

[0662] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.74$ min, $[MH]^+ = 317.0$ 。

[0663] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.46 (br. s, 1 H) 9.23 (br. d, $J=4.6$ Hz, 1 H) 8.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 6.65 - 6.76 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 3.78 - 3.90 (m, 3 H) 2.82 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H)。

[0664] 中间体27: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0665]



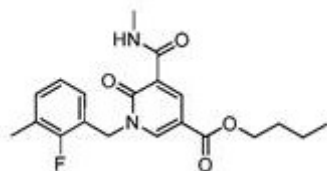
[0666] 将1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(450 mg, 1.423 mmol)、1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(475 mg, 5.39 mmol)、碳酸钾(600 mg, 4.34 mmol)和DMF (10 mL)在90℃加热5 h。将溶液在EtOAc (40 mL)和饱和LiCl水溶液(40 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取,在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到900 mg黄色油。将其通过 SiO_2 上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%(25%的EtOH在EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩以得到作为无色油的1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(446 mg, 1.114 mmol, 78%收率)。

[0667] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.74$ min, $[MH]^+ = 361.1$ 。

[0668] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.22 (br. q, $J=4.9, 4.9, 4.9$ Hz, 1 H) 8.94 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.82 - 6.94 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.81 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 3.95 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.69 (q, $J=5.3$ Hz, 2 H) 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H)。

[0669] 中间体28: 1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0670]

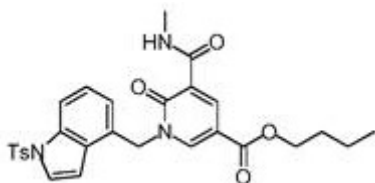


[0671] 在室温向5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(695.9 mg, 2.76 mmol)和碳酸钾(769.4 mg, 5.57 mmol)在DMF (4 mL)中的搅拌混悬液中加入1-(溴甲基)-2-氟-3-甲基苯(607.4 mg, 2.99 mmol)在DMF (6 mL)中的溶液。将混合物在室温在氮气下搅拌73 h,然后在水(20 mL)和乙酸乙酯(25 mL)之间分配。将有机相用另外的水(20 mL)洗涤,并将合并的水相用乙酸乙酯(25 mL)反萃取。将合并的有机相通过穿过配有疏水玻璃料的柱过滤进行干燥,并将溶剂在真空中蒸发以得到淡黄色油,其在静置过夜后结晶为淡黄色固体。将固体通过再溶解在二氯甲烷(约5 mL)中进行纯化,并应用于50 g SNAP二氧化硅柱,将其用20-60%的乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。将需要的级分合并和在真空中蒸发以得到作为白色固体的期望产物(958.7 mg)。

[0672] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.26 \text{ min}$, $[MH]^+ = 375.2$ 。

[0673] 中间体29: 5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0674]

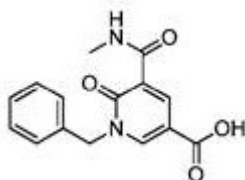


[0675] 向5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(447 mg, 1.772 mmol)在DMF (11.8 mL)中的溶液中加入碳酸钾(490 mg, 3.54 mmol)和4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶(1033 mg, 2.84 mmol)。将混合物在室温搅拌2 h。将反应物用水(1.596 mL, 89 mmol)淬灭并倒在水(100 mL)和饱和氯化锂水溶液(20 mL)上。将水相用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,穿过疏水玻璃料干燥和在真空中蒸发以得到粗产物(1.74 g)。将残余物在二氯甲烷中负载到50 g SNAP二氧化硅柱上并通过Biotage SP4快速色谱法纯化,从20 - 100%乙酸乙酯/环己烷洗脱。将有关的级分合并和在真空中蒸发以得到作为白色固体的纯产物- 5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(907 mg, 1.609 mmol, 91%收率)。

[0676] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.34 \text{ min}$, $[MH]^+ = 536.1$ 。

[0677] 中间体30: 1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0678]



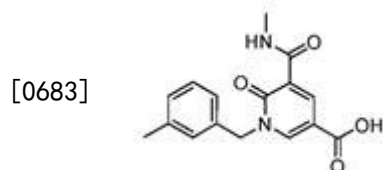
[0679] 将氢氧化钠(99 mL, 199 mmol)加入1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(20.8 g, 66.2 mmol)在甲醇(100 mL)和THF (100 mL)的混合物中的溶液中,并将得到的溶液在室温搅拌2 h,然后在真空中蒸发至大约100 mL体积。将混合物

用水 (200 mL) 稀释, 然后过滤以除去深灰色固体, 将滤液用 MTBE (200 mL) 洗涤, 然后用 2M HCl 酸化至 pH 4, 并将得到的混悬液搅拌 2 h, 然后过滤, 并将产物用水洗涤, 然后在真空干燥箱中干燥以得到 1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (15.2 g, 53.1 mmol, 80% 收率)。

[0680] LCMS (2 min 高 pH): $R_t = 0.58$ min, $[MH]^+ = 287.2$ 。

[0681] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.19 (br. s., 1 H) 9.14 - 9.34 (m, 1 H) 8.88 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 5.33 (s, 2 H) 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H)。

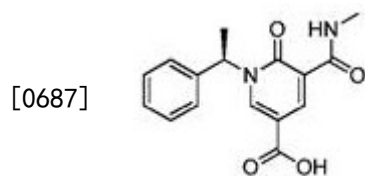
[0682] 中间体 31: 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



[0684] 将 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (583.9 mg, 1.858 mmol) 和氢氧化锂 (92.4 mg, 3.86 mmol) 在 THF (10 mL) 和水 (5.00 mL) 中的混合物在室温在氮气下搅拌 16.75 h。然后将混合物用 2M 盐酸溶液 (2 mL) 酸化至 pH 0。加入水 (30 mL), 并将得到的沉淀物用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。分离各层并将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 进一步萃取。将有机层合并和穿过含有疏水玻璃料的柱过滤, 然后在真空中浓缩。将残余物作为在乙酸乙酯中的混悬液应用于 25 g SNAP 二氧化硅柱。将残余在柱顶上的沉淀物除去并作为期望产物的部分保留。将所述柱用 0-7.5% 乙醇 (含有 0.3% 乙酸) 在乙酸乙酯中的梯度洗脱。将需要的级分与以前得到的固体合并, 蒸发并在真空中干燥以得到作为白色固体的期望产物 (355.4 mg)。

[0685] LCMS (2 min 甲酸): $R_t = 0.88$ min, $[MH]^+ = 301.2$ 。

[0686] 中间体 32: (R)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

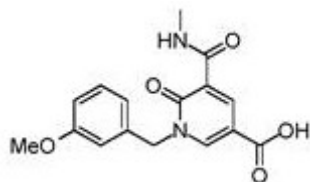


[0688] 将氢氧化钠 (1.891 g, 47.3 mmol) 加入 (R)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (7.43 g, 23.64 mmol) 在甲醇 (70 mL) 中的溶液中。将水加入搅拌混悬液中并将得到的溶液搅拌过夜。将反应混合物在真空中蒸发为淡棕色固体, 并用 2M 的 HCl 水溶液 (100 mL) 酸化。加入丙酮 (10 mL), 并将混悬液搅拌 15 min 和过滤。将滤饼洗涤 [水: 丙酮 (1:1, 20 mL), 丙酮 (20 mL)] 并在真空中干燥以得到作为米色固体的产物 (6.40 g)。

[0689] LCMS (2 min TFA): $R_t = 0.82$ min, $[MH]^+ = 301.0$ 。

[0690] 中间体 33: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0691]



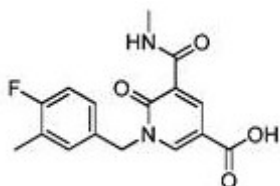
[0692] 将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (670 mg, 2.028 mmol)、氢氧化锂 (146 mg, 6.08 mmol)、1,4-二噁烷 (3 mL) 和水 (3 mL) 在室温搅拌30 min。加入乙酸 (1 mL, 17.47 mmol), 并将溶液在EtOAc (20 mL) 和水 (20 mL) 之间分配, 将水相用EtOAc (2 x 20 mL) 萃取, 在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到作为白色固体的1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (641 mg, 1.824 mmol, 90%收率)。

[0693] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.81$ min, $[MH]^+ = 317.0$ 。

[0694] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.09 (br. s, 1 H) 9.26 (br. q, $J = 4.4, 4.4, 4.4$ Hz, 1 H) 8.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H) 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 3 H)。

[0695] 中间体34: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0696]

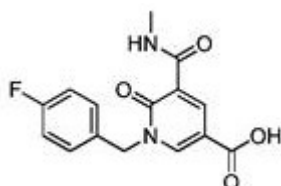


[0697] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯 (900 mg, 2.404 mmol) 溶解于THF (10 mL) 和水 (10 mL) 中。将氢氧化锂 (115 mg, 4.81 mmol) 加入溶液中, 并将反应物在室温搅拌过夜。加入2M的HCl水溶液 (3.61 mL, 7.21 mmol), 并将得到的固体用水洗涤以得到作为白色固体的产物 (1 g)。

[0698] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.91$ 分钟, $[MH]^+ = 319.0$ 。

[0699] 中间体35: 1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0700]

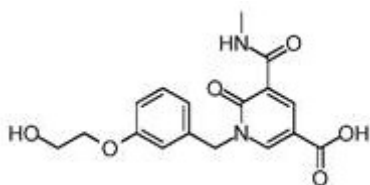


[0701] 将1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (330 mg, 1.037 mmol) 溶解于THF (4 mL) 和水 (4.00 mL) 中。将氢氧化锂 (49.7 mg, 2.074 mmol) 加入溶液中并将反应物在室温搅拌过夜。加入2M的HCl水溶液 (1.555 mL, 3.11 mmol), 并将反应混合物在水 (10 mL) 和10%MeOH/DCM (10 mL) 之间分配。将水层用10%MeOH/DCM (2 x 10 mL) 进一步洗涤。将有机层合并, 穿过疏水玻璃料并在真空下浓缩以得到作为白色固体的产物 (123.5 mg)。

[0702] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.82$ 分钟, $[MH]^+ = 305.0$ 。

[0703] 中间体36: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0704]



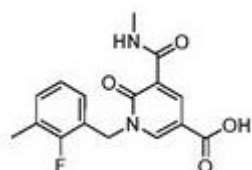
[0705] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(440 mg, 1.221 mmol)、氢氧化锂(86 mg, 3.59 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)和水(3 mL)在室温搅拌1 h。加入乙酸(1 mL, 17.47 mmol)并将溶液在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到作为白色固体的1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(343 mg, 0.891 mmol, 73.0%收率)。

[0706] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.66$ min, $[MH]^+ = 347.0$ 。

[0707] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.27 (br. q, $J=4.2, 4.2, 4.2$ Hz, 1 H) 8.85 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.27 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.82 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H) 3.96 (app. t, $J=5.0$ Hz, 2 H) 3.70 (ABq, $J=5.1$ Hz, 2 H) 2.83 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H)。

[0708] 中间体37: 1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0709]

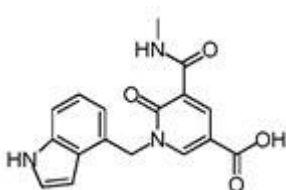


[0710] 在氮气下向1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(953.7 mg, 2.55 mmol)在乙腈(10 mL)和THF (10 mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(1.0 M水溶液) (5.1 mL, 5.10 mmol),并将混合物在室温搅拌2.5 h。将挥发物在真空中从所述混合物蒸发并将残余物在真空中干燥,然后在2 M盐酸水溶液(20 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配[固体难溶于两个相]。将水相用另外的乙酸乙酯(75 mL)萃取,并将合并的有机相用水(20 mL)和饱和盐水溶液(30 mL)洗涤。将有机相通过穿过配有疏水玻璃料的柱过滤进行干燥,并将溶剂在真空中蒸发。将固体残余物与甲醇(10 mL + 5 mL)一起研磨2次,并将固体在真空中干燥以得到作为白色固体的期望产物(621.7 mg)。

[0711] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.90$ min, $[MH]^+ = 319.1$ 。

[0712] 中间体38: 1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

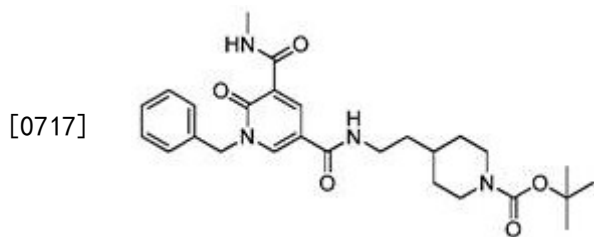
[0713]



[0714] 向在氮气下在室温搅拌的5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(821 mg, 1.533 mmol)在甲醇(1.703 mL)和THF (3.406 mL)中的溶液中一次性加入固体碳酸铯(3995 mg, 12.26 mmol)。将反应混合物在70℃搅拌3 h。将反应混合物在真空中浓缩,然后用1,4-二噁烷(1.703 mL)和水(1.703 mL)稀释。将混合物在70℃搅拌4.5 h。将反应混合物倒在饱和碳酸氢钠(30 mL)上,并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将水相用2M HCl酸化,并用乙酸乙酯(8 x 30 mL)萃取。萃取以后,固体沉淀物残余在有机相中,将其滤出以得到一些期望的粗产物(251 mg)。将来自后处理的滤液穿过疏水玻璃料干燥和在真空中蒸发以得到棕色固体。将固体与乙醚(30 mL)一起研磨并过滤以得到另外的产物(539 mg)。将该残余物悬浮于水(20 mL)中并用2M HCl调至pH 4。将混悬液过滤,用水(2 x 5 mL)和乙醚(2 x 10 mL)洗涤。将收集的固体(213 mg)悬浮于二氯甲烷(10 mL)中并与前一批粗产物组合。将合并的混悬液声处理并在氮气流下吹扫和在真空中干燥以得到终产物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(432 mg, 1.222 mmol, 80%收率)。

[0715] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.77$ min, $[MH]^+ = 326.2$ 。

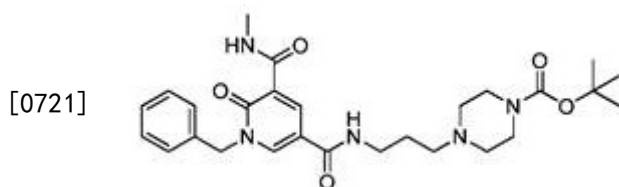
[0716] 中间体39: 4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0718] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(81 mg, 0.174 mmol)、4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.078 mL, 0.348 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(5 mg, 0.041 mmol)、三乙胺(0.073 mL, 0.522 mmol)和THF (1 mL)在45℃搅拌1 h。将溶液浓缩以得到233 mg无色油,将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩以得到作为灰白色固体的4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.129 mmol, 74.1%收率)。

[0719] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.14$ min, $[MH]^+ = 497$ 。

[0720] 中间体40: 4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

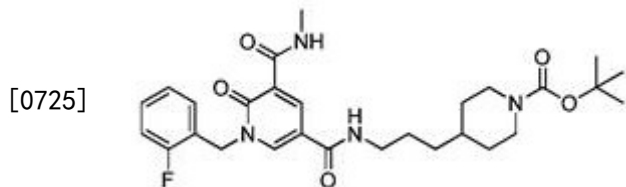


[0722] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(205 mg, 0.716 mmol)、HATU(412 mg, 1.084 mmol)、DIPEA(0.38 mL, 2.176 mmol)、4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(344 mg, 1.414 mmol)和DMF (4 mL)在室温在N₂下搅拌1 h。将溶液浓缩

以得到1.18 g红色油,将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-50% (20% (2M的氨在MeOH中的溶液)在DCM中的溶液)/DCM洗脱)纯化。将适当的级分浓缩以得到作为粉红色固体的4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(497 mg)。

[0723] LCMS (2 min甲酸): Rt=0.66 min, [MH]⁺ = 512。

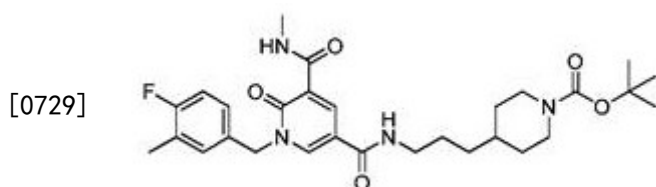
[0724] 中间体41: 4-(3-(1-(2-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0726] 将5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(100 mg, 0.295 mmol)、羰基钴(25.2 mg, 0.074 mmol)、DMAP (72.0 mg, 0.590 mmol)、乙酸钯(II) (3.31 mg, 0.015 mmol)、4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(71.5 mg, 0.295 mmol)和 xantphos (8.53 mg, 0.015 mmol)加入微波小瓶中。将小瓶密封并加入THF (2.5 mL),并将反应物在Biotage Initiator微波中在80℃加热30 min。将反应混合物在Biotage Initiator微波中在80℃加热另外30 min。将得到的混合物用水(20 mL)稀释,并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空下浓缩并使用0-60%环己烷/乙酸乙酯的梯度通过Biotage Isolera SNAP 10 g二氧化硅快速色谱法纯化。将含有产物的级分合并和在真空下浓缩以得到作为白色固体的产物(30 mg)。

[0727] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.19 min, [MH]⁺ = 529.2。

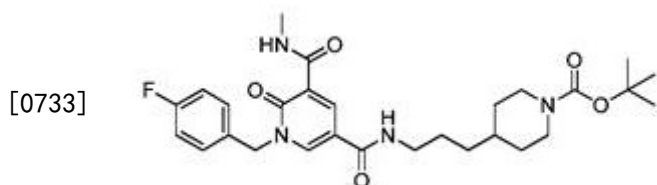
[0728] 中间体42: 4-(3-(1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0730] 将1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.314 mmol)加入HATU (119 mg, 0.314 mmol)和DIPEA (0.055 mL, 0.314 mmol)在DMF (3 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌5 min。将4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(76 mg, 0.314 mmol)加入反应混合物中,然后将其在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空下浓缩,加载在DCM (3 mL)中,并使用0-100%环己烷/乙酸乙酯的梯度通过Biotage Isolera SNAP 10 g二氧化硅快速色谱法纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为黄色固体的产物(172 mg)。

[0731] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.25 min, [MH]⁺ = 543.3。

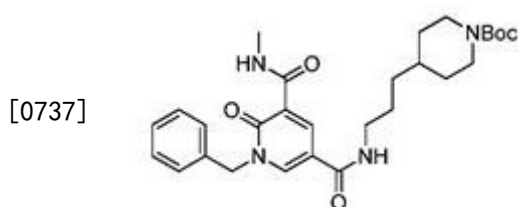
[0732] 中间体43: 4-(3-(1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0734] 将1-(4-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.329 mmol)加入HATU (125 mg, 0.329 mmol)和DIPEA (0.057 mL, 0.329 mmol)在DMF (3 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌5 min。将4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.329 mmol)加入反应混合物中,然后将其在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层在真空下浓缩,加载在DCM (3 mL)中并使用0-100%环己烷/乙酸乙酯的梯度通过Biotage Isolera SNAP 10 g二氧化硅快速色谱法纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为黄色固体的产物(195 mg, 0.369 mmol, 定量收率)。

[0735] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.19$ min, $[MH]^+ = 529.2$ 。

[0736] 中间体44: 4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



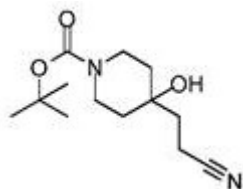
[0738] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(2.2 g, 7.68 mmol)悬浮于DCM (50 mL)中,然后加入 Et_3N (1.285 mL, 9.22 mmol)和HATU (3.51 g, 9.22 mmol),并将混合物搅拌10 min,然后加入4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.862 g, 7.68 mmol, 可商购得自,例如,Milestone PharmTech)。将得到的溶液在室温搅拌2 h,然后用水(50 mL)、0.5 M NaOH (50 mL)和0.5 M HCl (50 mL)洗涤。将溶剂干燥和在真空中蒸发,并将残余物与乙醚(20 mL)一起研磨,过滤并将固体在真空中干燥以得到4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.43 g, 6.72 mmol, 87%收率)

[0739] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.20$ min, $[MH]^+ = 511$ 。

[0740] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.37 (br. q, $J=4.4, 4.4, 4.4$ Hz, 1 H) 8.82 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.55 (br. t, $J=5.4, 5.4$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 5.30 (s, 2 H) 3.91 (br. d, $J=12.5$ Hz, 2 H) 3.21 (br. q, $J=6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 2 H) 3.08 (br. q, $J=6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 2 H) 2.83 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H) 1.62 (br. d, $J=12.5$ Hz, 2 H) 1.52 (br. dt, $J=15.0, 7.4, 7.4$ Hz, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 10 H) 1.19 - 1.27 (m, 2 H) 0.94 (br. qd, $J=12.2, 12.2, 12.2, 4.2$ Hz, 2 H)。

[0741] 中间体45: 4-(2-氰基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0742]

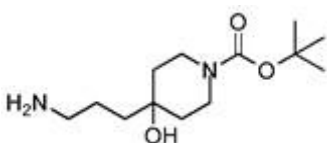


[0743] 历时5min向在N₂下在-78℃搅拌的MeCN (0.551 mL, 10.55 mmol) 在四氢呋喃 (8 mL) 中的溶液中逐滴加入BuLi (1.6M在己烷类中) (6.59 mL, 10.55 mmol) (形成浅橙色沉淀物)。将反应混合物在-78℃搅拌30min以后, 历时5min逐滴加入1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(可商购得自例如Manchester Organics, 1500 mg, 7.03 mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌1小时, 然后将其温热至室温(反应混合物变成暗红色溶液, 然后变成暗红色混悬液)。将反应混合物放置过周末(w/e), 其变成棕色固体。将其再溶解在乙酸乙酯中并用饱和氯化铵溶液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄) 并在减压下浓缩以得到~2.19g粗制的棕色油。将该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用1320mL的5-70%乙酸乙酯/环己烷洗脱以得到作为黄色油的标题化合物(1.65 g, 5.51 mmol, 78%收率)。

[0744] ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 3.79 (d, J=13.20 Hz, 2H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

[0745] 中间体46: 4-(3-氨基丙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0746]

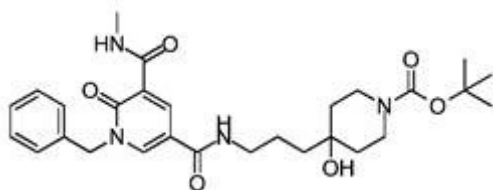


[0747] 将4-(2-氰基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.786 mmol) 溶解在四氢呋喃(3 mL) 中并在冰浴中在N₂下冷却。加入硼烷四氢呋喃络合物(1M在THF中的溶液)(1.573 mL, 1.573 mmol), 并将反应混合物回流加热1.5小时, 并然后冷却至室温。加入另一部分的硼烷四氢呋喃络合物(1M在THF中的溶液)(1.573 mL, 0.786 mmol), 并将反应混合物回流加热。另外2小时以后, 将反应混合物冷却至室温, 并用氯化铵和饱和NaHCO₃溶液的混合物淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层干燥(Na₂SO₄) 并在减压下浓缩以得到173mg白色油状固体。将该粗产物加载到5g SCX柱(用MeOH预调节) 上, 并用MeOH(40mL) 洗涤, 随后用2M的NH₃在MeOH中的溶液(40mL) 洗涤。将氨级分合并并在减压下浓缩以得到作为淡黄色油的标题化合物(108 mg)。

[0748] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.44 min, [MH]⁺ = 259。

[0749] 中间体47: 4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0750]

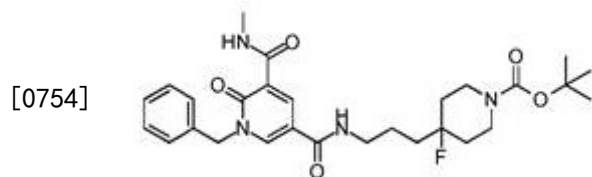


[0751] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.175 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(2 mL) 中的溶液中加入HATU (100 mg, 0.262 mmol), 随后加入

4-(3-氨基丙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(54 mg, 0.209 mmol)和DIPEA (0.122 mL, 0.699 mmol)。将得到的反应混合物在室温在 N_2 下搅拌(形成黄色溶液)。将粗制的反应混合物组合,在乙酸乙酯和饱和LiCl溶液之间分配。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯进一步萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)和浓缩以得到~258mg粗制的橙色残余物。将其通过色谱法纯化,用10-65%的(25%的乙醇在乙酸乙酯中的溶液)/乙酸乙酯洗脱以得到作为无色油的标题化合物(159 mg, 0.272 mmol)。将产物不经进一步纯化用在后续反应中。

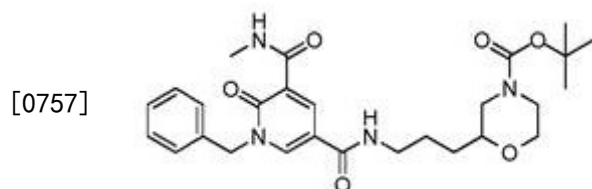
[0752] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.00$ min, $[MH]^+ = 527$ 。

[0753] 中间体48: 4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0755] 向冷却至 $-78^\circ C$ 的4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(79 mg, 0.150 mmol)在干燥二氯甲烷(4 mL)中的溶液中加入DAST (0.040 mL, 0.300 mmol)。将反应混合物缓慢地温热至室温。2小时以后反应温度为 $0^\circ C$,在此时将反应物在室温搅拌另外1.5h。将反应混合物通过加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液进行淬灭,并将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以得到76mg粗制的白色固体。将粗产物通过HPLC纯化,用0.1%TFA酸在水中的溶液/0.1%TFA酸在乙腈中的溶液溶剂系统洗脱。将产物再溶解在MeOH (3 mL)中,浓缩,并干燥以得到作为白色固体的标题化合物(76 mg, 0.072 mmol, 47.9%收率)。LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.15$ min, $[MH]^+ = 529$ 。

[0756] 中间体49: 2-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

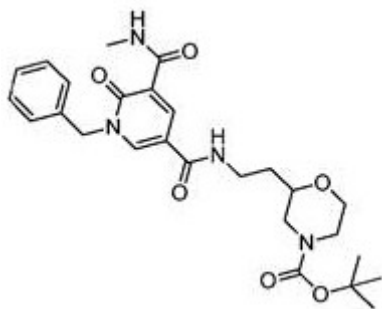


[0758] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(25.7 mg, 0.055 mmol)、2-(3-氨基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(18 mg, 0.037 mmol)、DMAP (0.450 mg, 3.68 μ mol)、三乙胺(10.3 μ L, 0.074 mmol)和四氢呋喃(2 mL)在 $45^\circ C$ 在 N_2 下搅拌2 h。将反应物浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,用0-50%25%的乙醇在乙酸乙酯中的溶液/环己烷洗脱。将期望的级分浓缩以得到作为无色油的2-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(8 mg, 0.012 mmol, 33.9%收率)。

[0759] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.07$ min, $[MH]^+ = 513.5$ 。

[0760] 中间体50: 2-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0761]

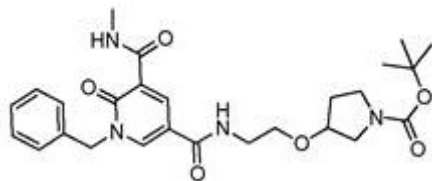


[0762] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (56 mg, 0.196 mmol) 和HATU (90.4 mg, 0.238 mmol) 中加入(±)-2-(2-氨基乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.217 mmol; 关于制备, 参见W003097618) 在DMF (1.5 mL) 中的溶液。加入DIPEA (0.068 mL, 0.391 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌1.25小时。将混合物在氮气流下浓缩, 然后用DMSO补充至3 mL, 并通过MDAP (高pH) 直接纯化。将需要的级分在氮气流下浓缩, 然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物 (6 mL) 中, 在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为白色固体的期望产物 (75 mg, 0.150 mmol, 77%收率)。

[0763] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.04$ min, $[MH]^+ = 499$ 。

[0764] 中间体51: 3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

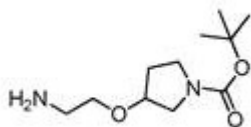
[0765]



[0766] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (92.5 mg, 0.323 mmol)、HATU (161 mg, 0.423 mmol) 和粗制的3-(2-氨基乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (74 mg, 0.321 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.112 mL, 0.643 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌7小时, 然后在氮气流下浓缩。将残余物用二甲基亚砜补至6 mL, 并通过MDAP (高pH) 直接纯化。将需要的级分合并, 在氮气流下浓缩并在真空中干燥成作为奶油色固体的3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (79.3 mg, 0.159 mmol, 49.5%收率)。LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.04$ min, $[MH]^+ = 499.4$ 。

[0767] 中间体52: 3-(2-氨基乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0768]



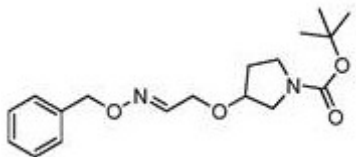
[0769] 将3-(2-((苄氧基)亚氨基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (140.9 mg, 0.421 mmol) 的溶液溶解在乙醇 (2 mL) 中, 并使用H-cube设备和拉尼镍催化剂柱在50℃和40个大气压氢化。将得到的溶液在氮气流下浓缩以得到粗制的棕色油, 将其再溶解在乙醇 (2 mL) 中, 并使用H-cube设备和拉尼镍催化剂柱在75℃和80个大气压氢化2次, 并将得到的溶液在氮气流下浓缩以得到橙色油。将其溶解在甲醇中并加载到2g SCX柱上, 将其用甲醇 (3 x 5

mL) 洗脱,随后用2M的氨在甲醇中的溶液(4 x 5 mL)洗脱。将氨级分在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为琥珀色油的3-(2-氨基乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(74.1 mg, 0.322 mmol, 76%收率),将其不经进一步纯化地使用。

[0770] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.04 (m, $J=3.4$ Hz, 1 H) 3.33 - 3.60 (m, 6 H) 2.86 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H) 2.80 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H) 1.96 (d, $J=13.7$ Hz, 2 H) 1.49 - 1.56 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H)。

[0771] 中间体53: (E)-3-(2-((苄氧基)亚氨基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0772]

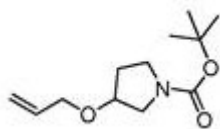


[0773] 向高碘酸钠(552.7 mg, 2.58 mmol)在水(0.25 mL)中的混悬液中加入四氧化锇(2.3 mg, 9.05 μmol)在水(0.75 mL)中的混悬液。加入3-(烯丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(146.9 mg, 0.646 mmol)在乙醚(1.0 mL)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌6.5小时。加入甲醇(2.0 mL),并将反应混合物穿过硅藻土柱过滤,并用甲醇(3 x 3 mL)洗涤穿过。将合并的级分在真空中浓缩,然后溶解在乙醇(3.0 mL)中。加入吡啶(1.5 mL, 18.55 mmol)和O-苄基羟基胺盐酸盐(237.1 mg, 1.485 mmol),并将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物在真空中浓缩,然后在水(25 mL)和二氯甲烷(25 mL)之间分配。分离各相,并将水相用二氯甲烷(2 x 25 mL)进一步萃取。将有机相合并和穿过含有疏水玻璃料的柱过滤,然后在真空中浓缩以得到棕色油。将其溶解在二氯甲烷(4 mL)中并加载到25 g SNAP二氧化硅柱上,将其用0-100%乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。将需要的级分合并,并在真空中浓缩,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(6 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为橙色油的3-(2-((苄氧基)亚氨基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(177.1 mg, 0.530 mmol, 82%收率)。

[0774] LCMS (2 min高pH): R_t = 1.28 min, 1.30min, $[\text{MH}]^+ = 335.3$ 。

[0775] 中间体54: 3-(烯丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

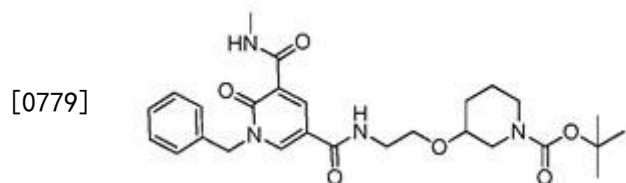
[0776]



[0777] 向3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(284 mg, 1.517 mmol, 可商购得自,例如,Sigma Aldrich)在N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中的溶液中加入3-溴丙-1-烯(0.130 mL, 1.502 mmol)。将溶液在室温在氮气下搅拌10分钟,然后加入分成小份的氢化钠(作为60wt%在矿物油中的分散体)(92.5 mg, 2.313 mmol),并将反应混合物在室温搅拌21小时。加入饱和氯化铵溶液和水的1:1混合物(10 mL),并将反应混合物用乙醚(10 mL)萃取。分离各层,并将水层用另外的乙醚(2 x 10 mL)萃取。将合并的有机相用饱和氯化铵溶液和水的1:1混合物(2 x 10 mL)洗涤,然后穿过含有疏水玻璃料的柱过滤并在真空中浓缩,然后溶解在二氯甲烷(5 mL)中并在氮气流下浓缩以得到无色油,大约335 mg。将其溶解在二氯甲烷(1.5 mL)中并加载到25 g SNAP二氧化硅柱上,将其用0-50%的乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。将需要的级分合并,在真空中浓缩,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(6 mL)中,在氮气

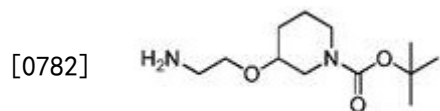
流下浓缩并在真空中干燥以得到作为无色油的3-(烯丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(152.7 mg, 0.672 mmol, 44.3%收率)。LCMS (2 min高pH): $R_t = 1.08$ min, $[MH]^+ = 228.3$ 。

[0778] 中间体55: 3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0780] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(44.5 mg, 0.155 mmol)、HATU (77.2 mg, 0.203 mmol)和粗制的3-(2-氨基乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(37.5 mg, 0.153 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.054 mL, 0.307 mmol),并将反应混合物在室温搅拌7小时,然后在氮气流下浓缩。将残余物用二甲基亚砜补充至3 mL,并通过质量MDAP (高pH)直接纯化。将需要的级分在氮气流下分别浓缩,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(2 x 4 mL)中,在氮气流下分别浓缩并在真空中干燥以得到作为奶油色固体的3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(33.5 mg, 0.065 mmol, 42.6%收率)。LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.10$ min, $[MH]^+ = 513.4$ 。

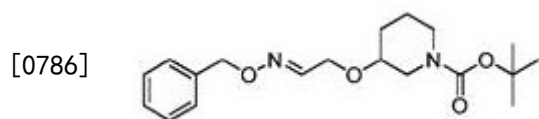
[0781] 中间体56: 3-(2-氨基乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0783] 将3-(2-((苄氧基)亚氨基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(95 mg, 0.273 mmol)的溶液溶解在乙醇(2 mL)中,并使用H-cube设备和拉尼镍催化剂柱在75℃和80个大气压氢化。将得到的溶液在氮气流下浓缩以得到黄色油,将其再溶解在乙醇(2 mL)中,并使用H-cube设备和拉尼镍催化剂柱在75℃和80个大气压重新氢化。将得到的溶液在氮气流下浓缩以得到黄色油,将其溶解在甲醇中并加载到2g SCX柱上并用甲醇(3 x 5 mL)洗脱。然后将柱用2M的氨在甲醇中的溶液(4 x 5 mL)洗脱。将氨级分在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为琥珀色油的3-(2-氨基乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(37.8 mg, 0.155 mmol, 56.7%收率)。

[0784] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.83 (m, $J=10.5$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.69 (m, 3 H) 3.24 - 3.37 (m, 1 H) 2.92 - 3.15 (m, 2 H) 2.74 - 2.89 (m, 2 H) 1.85 - 2.02 (m, 1 H) 1.75 (dtd, $J=12.8, 6.4, 6.4, 3.3$ Hz, 1 H) 1.49 - 1.61 (m, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.37 - 1.44 (m, 1 H)。

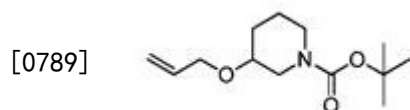
[0785] 中间体57: (E)-3-(2-((苄氧基)亚氨基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0787] 向高碘酸钠(351.2 mg, 1.642 mmol)在水(0.25 mL)中的混悬液中加入四氧化锇(2.3 mg, 9.05 μmol)在水(0.75 mL)中的混悬液。加入3-(烯丙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

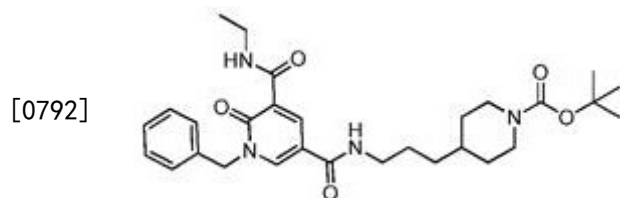
(98.2 mg, 0.407 mmol) 在乙醚 (1.000 mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 6.5 小时。加入甲醇 (2.000 mL), 并将反应混合物穿过硅藻土柱过滤, 并用甲醇 (3 x 3 mL) 洗涤穿过。将合并的级分在真空中浓缩, 然后溶解在乙醇 (3.000 mL) 中。加入吡啶 (1 mL, 12.36 mmol) 和 0-苄基羟基胺盐酸盐 (151.5 mg, 0.949 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物在真空中浓缩, 然后在水 (25 mL) 和二氯甲烷 (25 mL) 之间分配。分离各相, 并将水相用二氯甲烷 (2 x 25 mL) 进一步萃取。将有机相合并和穿过含有疏水玻璃料的柱过滤, 然后在真空中浓缩以得到大约 225 mg 深橙色油。将其溶解在二氯甲烷 (4 mL) 中并加载到 25 g SNAP 二氧化硅柱上, 将其用 0-100% 乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。将需要的级分合并, 并在真空中浓缩, 然后溶解在二氯甲烷/甲醇的 1:1 混合物 (6 mL) 中, 在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为橙色油的 3-(2-((苄氧基)亚氨基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (108 mg, 0.310 mmol, 76% 收率)。LCMS (2 min 高 pH): $R_t = 1.36 \text{ min}$, 1.37 min , $[\text{MH}]^+ = 349.3$ 。

[0788] 中间体 58: 3-(烯丙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0790] 向 3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (304 mg, 1.510 mmol, 可商购得自, 例如, Apollo Scientific) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的溶液中加入 3-溴丙-1-烯 (0.130 mL, 1.502 mmol)。将溶液在室温在氮气下搅拌 10 分钟, 然后加入分成小份的氢化钠 (作为 60wt% 在矿物油中的分散体) (90.2 mg, 2.255 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 21.5 小时。加入饱和氯化铵溶液和水的 1:1 混合物 (10 mL), 并将反应混合物用乙醚 (10 mL) 萃取。分离各层, 并将水层用另外的乙醚 (2 x 10 mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化铵溶液和水的 1:1 混合物 (2 x 10 mL) 洗涤, 穿过含有疏水玻璃料的柱过滤, 并在真空中浓缩, 然后溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中并在氮气流下浓缩以得到大约 350 mg 无色油。将其溶解在二氯甲烷 (1.5 mL) 中并加载到 25 g SNAP 二氧化硅柱上, 将其用 0-50% 的乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。将需要的级分合并, 并在真空中浓缩, 然后溶解在二氯甲烷/甲醇的 1:1 混合物 (6 mL) 中, 在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为无色油的 3-(烯丙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (105 mg, 0.435 mmol, 28.8% 收率)。LCMS (2 min 高 pH): $R_t = 1.18 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 242.2$ 。

[0791] 中间体 59: 4-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0793] 向冷却至 0°C 的 1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (200 mg, 0.666 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.233 mL, 1.332 mmol)、HATU (380 mg, 0.999 mmol), 随后在 0°C 缓慢地加入 4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.161 mL, 0.666 mmol, 可商购得自, 例如, Fluorochem)。将反应混合物在室温搅

拌3小时。加入水,并用乙酸乙酯(2 x 75 mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将其通过柱色谱法(硅胶100-200柱)纯化,并用18%的EtOAc在正己烷中的溶液洗脱,将收集的纯级分在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的4-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180 mg, 0.341 mmol, 51.2%收率)。

[0794] LCMS (10 min RND-FA-10-MIN=REV): Rt = 5.67 min, [MH]⁺ = 525.1。

[0795] LCMS条件: RND-FA-10-MIN:

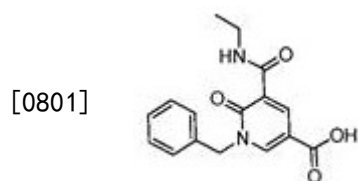
[0796] 柱:Acquity BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7μm)

[0797] 流动相: A: 0.05%的甲酸在ACN中的溶液; B: 0.05%的甲酸在水中的溶液

[0798] 时间(min)/%B: 0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

[0799] 柱温度: 35°C, 流速: 0.45 mL/min。

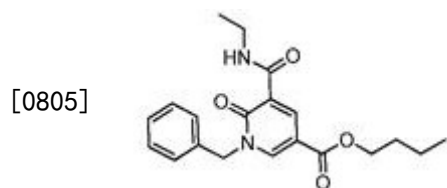
[0800] 中间体60: 1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸



[0802] 将1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(2.4600 g, 6.90 mmol)溶解于四氢呋喃(12 mL)和水(12.00 mL)中。加入氢氧化锂(0.165 g, 6.90 mmol),并将反应物在室温搅拌3h。加入另一部分的氢氧化锂(0.083 g, 3.45 mmol),并将反应混合物搅拌过夜。加入2M HCl(水溶液)(5.18 mL, 10.35 mmol),并将反应混合物在室温搅拌10分钟,然后将反应混合物用EtOAc萃取3次,并将合并的有机相经硫酸镁干燥,然后将溶剂在真空中除去以得到标题化合物(2.0773 g, 6.57 mmol, 95%收率)。

[0803] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.89 min, [MH]⁺ = 301.1。

[0804] 中间体61: 1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

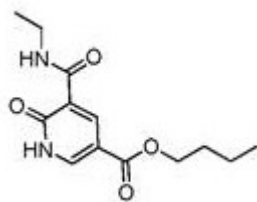


[0806] 在0°C向5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(1.998g, 7.50 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(25 mL)中的溶液中加入(溴甲基)苯(0.97 mL, 8.16 mmol)和K₂CO₃(2.093 g, 15.14 mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。加入水,并用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。将有机相用饱和LiCl溶液洗涤,然后经硫酸镁干燥并在真空下浓缩以得到粗产物。然后将其通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40%的乙酸乙酯/环己烷洗脱。将合并的期望级分在真空中浓缩以得到作为淡黄色固体的标题化合物(2.4600 g, 6.56 mmol, 87%收率)。

[0807] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.24 min, [MH]⁺ = 357.3。

[0808] 中间体62: 5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0809]



[0810] 向冷却至0℃的5-(乙基氨甲酰基)-6-甲氧基烟酸丁酯(5.55g, 18.57mmol)在乙腈(100 mL)中的溶液中加入碘化钠(8.35 g, 55.7 mmol),随后缓慢地加入TMSCl (7.12 mL, 55.7 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应物用饱和硫代硫酸钠淬灭并加入水以后,用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。将有机相用饱和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到粗产物,将其用正戊烷(2 x 25 mL)洗涤以得到作为灰白色固体的纯化合物5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(5.15 g, 18.63 mmol, 100%收率)。

[0811] LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN): Rt = 1.82 min, [MH]⁺ = 267.2。

[0812] LCMS条件: RND-FA-4.5-MIN

[0813] 柱:Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7μm)

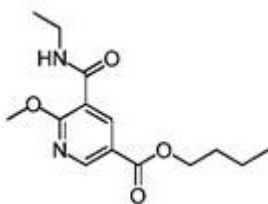
[0814] 流动相: A: 0.05%的甲酸在水中的溶液; B: 0.05%的甲酸在ACN中的溶液

[0815] 时间(min)/%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

[0816] 柱温度: 35℃, 流速: 0.6 mL/min。

[0817] 中间体63: 5-(乙基氨甲酰基)-6-甲氧基烟酸丁酯

[0818]



[0819] 在钢制反应釜中向5-溴-N-乙基-2-甲氧基烟酰胺(11 g, 41.0 mmol)在DMF (100 mL)中的溶液中加入三乙胺(17.16 mL, 123 mmol)、1-丁醇(11.98 mL, 205 mmol)和xantphos (1.662 g, 2.87 mmol)。将反应混合物用氩气脱气10 min。然后加入乙酸钯(II) (0.921 g, 4.10 mmol),并将反应物在一氧化碳气氛下在室温搅拌。然后将钢制反应釜封闭,并将反应物在一氧化碳气氛(100 psi)下在110℃搅拌18 h。冷却后,将反应混合物穿过硅藻土垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在乙酸乙酯和冷水之间分配。将有机相用饱和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶100-200柱上的柱色谱法纯化,将其用25%EtOAc/正己烷洗脱。将收集的纯级分在减压下浓缩以得到期望产物- 5-(乙基氨甲酰基)-6-甲氧基烟酸丁酯(4.4 g, 12.57 mmol, 30.6%收率)。

[0820] LCMS (10 min RND-ABC-10-MIN-V): Rt = 4.70 min, [MH]⁺ = 281.1。

[0821] LCMS条件: RND-ABC-10-MIN-V

[0822] 柱:Xbridge C18 (50 mm x 4.6 mm, 2.5 μm),

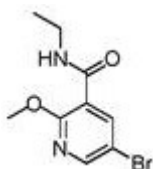
[0823] 流动相: A: 5 mM碳酸氢铵水溶液(pH 10); B: ACN

[0824] 时间(min)/%ACN: 0/5, 0.5/5, 1/15, 6/98, 9/98, 9.5/5, 10/5

[0825] 柱温度: 35℃, 流速: 1.3 mL。

[0826] 中间体64: 5-溴-N-乙基-2-甲氧基烟酰胺

[0827]



[0828] 向冷却至0℃的5-溴-2-甲氧基烟酸(15 g, 64.6 mmol, 可商购得自,例如, Combiblocks)在DCM (100 mL)中的溶液中加入草酰氯(16.98 mL, 194.0 mmol),随后在0℃缓慢加入DMF (5.01 mL, 64.6 mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌18 h。取反应混合物的小等分试样并用MeOH淬灭,TLC显示SM的完全转化。然后将反应混合物浓缩,并再溶解在DCM (150 mL)中和用盐酸乙胺(7.91 g, 97 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌3 h。反应以后,加入水并将有机物用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶100-200柱上的柱色谱法纯化并用16%EtOAc/正己烷洗脱。将收集的纯级分在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的期望产物5-溴-N-乙基-2-甲氧基烟酰胺(11 g, 41.0 mmol, 64%收率)。

[0829] LCMS (10 min RND-FA-10-MIN): Rt = 4.22 min, [MH]⁺ = 261。

[0830] LCMS条件: RND-FA-10-MIN:

[0831] 柱:Acquity BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7μm)

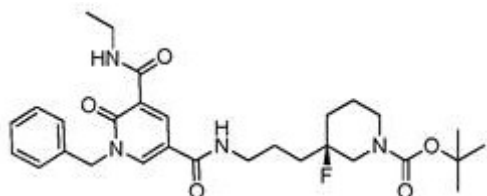
[0832] 流动相: A: 0.05%的甲酸在ACN中的溶液; B: 0.05%的甲酸在水中的溶液

[0833] 时间(min)/%B: 0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

[0834] 柱温度: 35℃, 流速: 0.45 mL/min。

[0835] 中间体65: (S)-3-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0836]

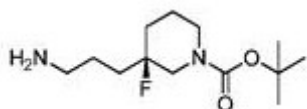


[0837] 向1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(47.9 mg, 0.160 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8 mL)中的溶液中加入HATU (91 mg, 0.239 mmol),随后加入(S)-3-(3-氨基丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(41.5 mg, 0.160 mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.10 mL, 0.573 mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物通过MDAP (高pH)直接纯化。将含有期望产物的级分在真空中浓缩以得到作为无色油的(S)-3-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(105 mg, 0.155 mmol, 97%收率)。

[0838] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.21 min, [MH]⁺ = 543.3。

[0839] 中间体66: (S)-3-(3-氨基丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0840]

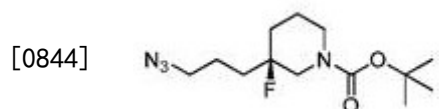


[0841] 将(R)-3-(3-叠氮基丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0 g, 17.46 mmol)溶解在

THF (50 mL) 中并加入 PPh_3 (5.50 g, 20.95 mmol), 然后将混合物在室温搅拌度过周末。加入水 (50 mL), 并将混合物剧烈搅拌 2 h, 然后用 EtOAc (100 mL) 和盐水 (50 mL) 稀释, 并将有机层分离, 干燥并在真空中蒸发以得到淡黄色油。将粗产物溶解在 DCM (20 mL) 中并加载到 100 g 二氧化硅柱上, 然后用 0-20% 2M 氨的甲酸溶液/DCM 洗脱, 并将含有产物的级分 (通过茛三酮可视化) 在真空中蒸发以得到作为无色油的 (S)-3-(3-氨基丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.0 g, 15.36 mmol, 88% 收率)。

[0842] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 - 4.02 (m, 2 H) 2.89 - 3.12 (m, 2 H) 2.72 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 1.72 - 1.85 (m, 1 H) 1.48 - 1.70 (m, 6 H) 1.46 (s, 9 H)。

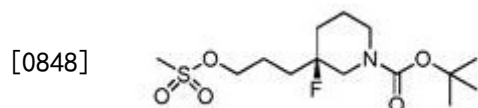
[0843] 中间体67: (R)-3-(3-叠氮基丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0845] 将叠氮化钠 (2.68 g, 41.2 mmol) 加入 (R)-3-氟-3-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7 g, 20.62 mmol) 在 DMF (50 mL) 中的溶液中, 并将混合物在 70°C 加热 2 h, 然后用水 (200 mL) 稀释, 并用 EtOAc (2 x 100 mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2 x 100 mL) 洗涤, 干燥并在真空中蒸发以得到作为无色油的粗产物。将粗产物溶解在 DCM (10 mL) 中并加载到 100 g 二氧化硅柱上, 然后用 0-50% EtOAc/环己烷洗脱并将含有产物的级分 (通过茛三酮可视化) 在真空中蒸发以得到作为无色油的 (R)-3-(3-叠氮基丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.2 g, 18.16 mmol, 88% 收率), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0846] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.69 - 3.99 (m, 2 H) 3.33 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H) 2.96 - 3.17 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 1.58 - 1.83 (m, 6 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.47 (s, 9 H)。

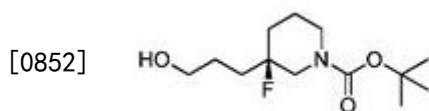
[0847] 中间体68: (R)-3-氟-3-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0849] 将 (R)-3-氟-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6 g, 22.96 mmol) 溶解在 DCM (100 mL) 中, 加入 Et_3N (4.80 mL, 34.4 mmol), 并将混合物在冰浴中冷却, 然后逐滴加入 Ms-Cl (2.326 mL, 29.8 mmol) (放热!) 并将混合物搅拌 2 h, 将其温热至室温。将溶液用水 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤。将有机层干燥并在真空中蒸发以得到作为无色油的 (R)-3-氟-3-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7.2 g, 21.21 mmol, 92% 收率), 将其用在下一步中。

[0850] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.20 - 4.32 (m, 2 H) 3.70 - 3.96 (m, 2 H) 3.68 (s, 1 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.00 - 3.03 (m, 3 H) 1.88 - 1.99 (m, 3 H) 1.49 - 1.83 (m, 5 H) 1.43 - 1.48 (m, 9 H)。

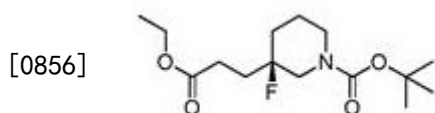
[0851] 中间体69: (R)-3-氟-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0853] 将 LiBH_4 (2.046 g, 94 mmol)加入(R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.5 g, 31.3 mmol)在THF (100 mL)中的溶液中,并将混合物在室温在 N_2 下搅拌48 h,然后在冰浴中冷却并通过非常小心地开始逐滴加入氯化铵溶液(100 mL)进行淬灭(在加入时强烈泡腾!),然后将混合物搅拌20 min,用EtOAc (100 mL)稀释并将合并的有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥和在真空中蒸发以得到淡黄色油。将粗制物质溶解在DCM中并加载到100 g二氧化硅柱上,然后用0-100%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到(R)-3-氟-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0 g, 22.96 mmol, 73.3%收率),将其立即用于下一步。

[0854] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.61 - 3.93 (m, 4 H) 2.94 - 3.14 (m, 2 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 1.48 - 1.86 (m, 7 H) 1.45 (s, 9 H)。

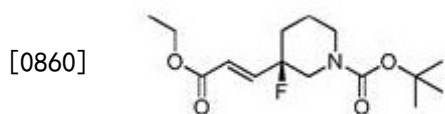
[0855] 中间体70: (R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0857] 在 N_2 下将(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(10 g, 33.2 mmol)溶解在EtOH (100 mL)中并加入5%Pd-C (2 g, 18.79 mmol)中,然后将混合物在大气压下氢化6 h,得到预期的氢吸收。将混合物在 N_2 下穿过Celite®过滤,并将滤液在真空中蒸发以得到作为淡黄色油的(R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.5 g, 31.3 mmol, 94%收率)。

[0858] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.05 - 4.22 (m, 2 H) 3.66 - 4.01 (m, 2 H) 2.88 - 3.23 (m, 2 H) 2.47 (t, $J=8.1$ Hz, 2 H) 1.84 - 2.12 (m, 3 H) 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 1.47 - 1.71 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.21 - 1.32 (m, 3 H)。

[0859] 中间体71: (R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

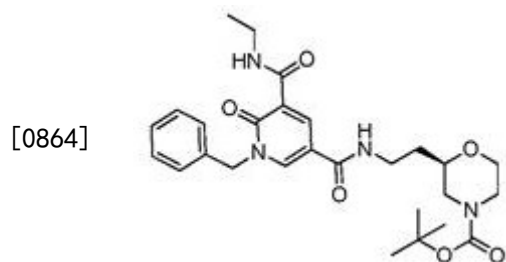


[0861] 将(S)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10 g, 42.9 mmol, 制备描述在文献:Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 7, 865-871中))溶解在DCM (60 mL)中并加入戴斯-马丁过碘烷(23.64 g, 55.7 mmol),并将混合物在室温搅拌18 h,然后用水洗涤,并将有机层经 Na_2SO_4 干燥和倾析进干净的干燥烧瓶中。加入2-(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(19.41 g, 55.7 mmol),并将混合物搅拌过夜,然后用水洗涤,并将有机层干燥和在真空中蒸发。将残余物在50 g二氧化硅柱上纯化,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到作为无色油的(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.5 g, 34.8 mmol, 81%收率)。

[0862] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.89 (dd, $J=19.6, 15.7$ Hz, 1 H) 6.15 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 4.13 - 4.28 (m, 2 H) 3.80 - 4.10 (m, 2 H) 2.86 - 3.25 (m, 2

H) 1.52 - 2.04 (m, 4 H) 1.46 (s, 9 H) 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)。

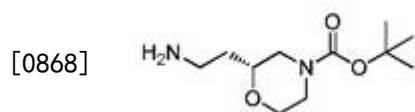
[0863] 中间体72: (R)-2-(2-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0865] 向1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(75 mg, 0.250 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8 mL)中的溶液中加入HATU (142 mg, 0.375 mmol),随后加入(R)-2-(2-氨基乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(86 mg, 0.375 mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.10 mL, 0.573 mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物通过MDAP (高pH)直接纯化。将含有期望产物的级分在真空中浓缩以得到作为无色油的(R)-2-(2-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(125 mg, 0.232 mmol, 93%收率)。

[0866] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.12$ min, $[MH]^+ = 513.2$ 。

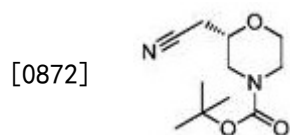
[0867] 中间体73: (R)-2-(2-氨基乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0869] 将(R)-2-(氰基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.39 g, 10.56 mmol)溶解于THF (20 mL)中并在室温搅拌,历时10 min加入 $BH_3 \cdot THF$ (1M的在THF中的溶液,15.84 mL, 15.84 mmol),并将反应物在室温搅拌2 h。将反应物通过小心地加入MeOH进行淬灭,直到所有泡腾已经停止。将反应物浓缩并用MeOH稀释并用1M NaOH (50 mL)处理,并在室温搅拌2 h,产生沉淀物。将反应物浓缩以除去MeOH并用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,使用疏水玻璃料干燥,并浓缩以得到作为无色油的粗产物。将其使用SNAP 50 g Si柱使用SP4快速色谱法进一步纯化,并用0-8%2M的 NH_3 在MeOH中的溶液:DCM洗脱,以得到作为无色油的(R)-2-(2-氨基乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(965 mg, 4.19 mmol, 39.7%收率)。

[0870] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 3.56 - 3.90 (m, 3 H) 3.23 - 3.46 (m, 2 H) 2.01 - 3.11 (obs m, 6 H) 1.28 - 1.62 (m, 11 H)。

[0871] 中间体74: (S)-2-(氰基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

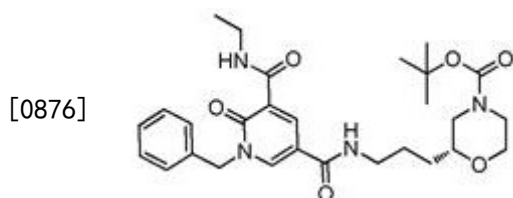


[0873] 将(R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(4 g, 13.54 mmol, 可商购得自,例如,Matrix Scientific)、KCN (0.926 g, 14.22 mmol)和KI (3.37 g, 20.31 mmol)在80℃在DMSO (30 mL)中搅拌4 h,并然后在100℃搅拌3 h。将反应物用水稀释并用EtOAc萃取,将有机层用水和盐水洗涤,使用疏水玻璃料干燥,并浓缩为黄色油。将该油使用

50g二氧化硅柱纯化,用0-50%EtOAc:环己烷洗脱。将适当的级分收集并在真空中浓缩以得到作为白色固体的(S)-2-(氰基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.693 g, 11.90 mmol, 88%收率)。

[0874] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.78 - 3.92 (m, 2 H) 3.70 (br. d, $J=13.4$ Hz, 1 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.45 (td, $J=11.6, 2.9$ Hz, 1 H) 2.80 - 2.92 (m, 2 H) 2.73 (dd, $J=17.1, 7.1$ Hz, 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H)。

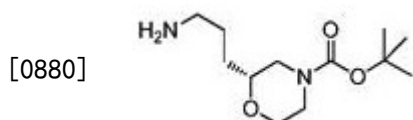
[0875] 中间体75: (R)-2-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0877] 向1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(65 mg, 0.216 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8 mL)中的溶液中加入HATU (123 mg, 0.325 mmol),随后加入(R)-2-(3-氨基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(79 mg, 0.325 mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.10 mL, 0.573 mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物通过MDAP (高pH)直接纯化。将含有期望产物的级分在真空中浓缩以得到作为无色油的(R)-2-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.169 mmol, 78%收率)。

[0878] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 1.15$ min, $[\text{MH}]^+ = 527.2$ 。

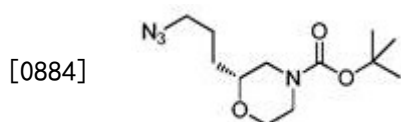
[0879] 中间体76: (R)-2-(3-氨基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0881] 将(R)-2-(3-叠氮基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0.96 g, 3.55 mmol)溶解在EtOH (30 mL)中并在H-Cube中以完全模式以1 mL/min流速在Pd/C催化剂柱(cat cart)上面氢化。将洗脱剂在真空中蒸发以得到(R)-2-(3-氨基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0.81 g, 3.32 mmol, 93%收率)。

[0882] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 3.70 - 4.00 (m, 3 H) 3.41 - 3.56 (m, 1 H) 3.23 - 3.40 (m, 2 H) 2.79 - 3.12 (m, 2 H) 2.47 - 2.69 (m, 1 H) 1.80 - 1.98 (m, 1 H) 1.25 - 1.72 (m, 12 H)。

[0883] 中间体77: (R)-2-(3-叠氮基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

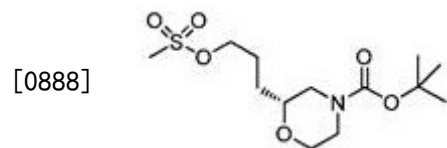


[0885] 将(R)-2-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.2 g, 3.71 mmol)溶解在DMF (5 mL)中并加入叠氮化钠(0.724 g, 11.13 mmol),然后将混合物在80℃加热2 h。将混合物用水(20 mL)稀释,并用EtOAc (20 mL)萃取。将有机层用水(2 x 10 mL)洗涤,

干燥并在真空中蒸发以得到作为无色胶质的 (*R*)-2-(3-叠氮基丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.96 g, 3.55 mmol, 96%收率)。

[0886] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.12 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.97 (m, 3 H) 3.49 (td, $J=11.7, 2.8$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.41 (m, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 2.59 (br. s., 1 H) 1.60 - 1.85 (m, 2 H) 1.49 - 1.56 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H)。

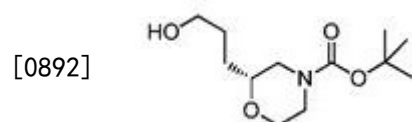
[0887] 中间体78: (*R*)-2-(3-(甲基磺酰基)氧基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0889] 将 (*R*)-2-(3-羟丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (1.34 g, 5.46 mmol) 溶解在DCM (10 mL) 中并加入 Et_3N (1.142 mL, 8.19 mmol) 和 Ms-Cl (0.553 mL, 7.10 mmol)。将溶液搅拌 2 h, 然后用水洗涤, 并将有机层干燥和在真空中蒸发以得到淡黄色油。将其通过50 g二氧化硅柱上的色谱法纯化, 用0-100% EtOAc /环己烷洗脱, 并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到 (*R*)-2-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (1.22 g, 3.77 mmol, 69.1%收率)。

[0890] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.21 - 4.35 (m, 2 H) 3.76 - 3.95 (m, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.55 - 2.66 (m, 1 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 1.52 - 1.65 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H)。

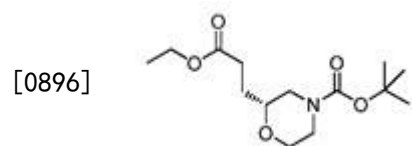
[0891] 中间体79: (*R*)-2-(3-羟丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0893] 在0℃将 LiBH_4 (0.121 g, 5.57 mmol) 加入 (*S*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.40 g, 1.392 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液中, 然后将混合物搅拌过夜, 将其温热至室温。将反应混合物通过非常小心地加入氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 并用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。将合并的有机层干燥并在真空中蒸发以得到 (*S*)-2-(3-羟丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.30 g, 1.223 mmol, 88%收率)。

[0894] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.32 (s, 1 H) 3.88 (br. s., 3 H) 3.75 - 3.80 (m, 1 H) 3.67 (br. d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 3.53 (td, $J=11.0, 3.0$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 1 H) 1.71 (q, $J=6.6$ Hz, 2 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H)。

[0895] 中间体80: (*R*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

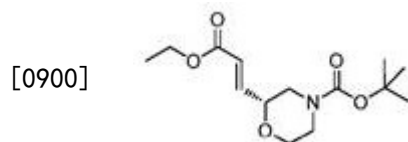


[0897] 将 (*R,E*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (1.8 g, 6.31 mmol) 溶解在 EtOH (60 mL) 中并在H-Cube中以完全模式以1 mL/min流速在Pd/C催化剂柱

(cat cart)上面氢化。将洗脱剂在真空中蒸发以得到作为无色胶质的 (*R*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.7 g, 5.92 mmol, 94%收率)。

[0898] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.73 - 3.95 (m, 3 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 2.44 (spt, $J=7.5$ Hz, 2 H) 1.72 - 1.82 (m, 2 H) 1.44 - 1.48 (m, 9 H) 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)。

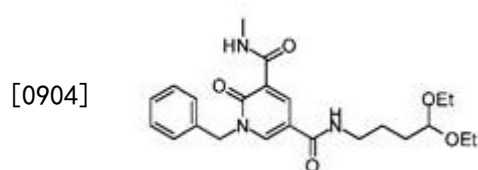
[0899] 中间体81: (*R,E*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯



[0901] 将(*S*)-2-(羟基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(5 g, 23.01 mmol, 可商购得自,例如, AOK Chem)溶解在DCM (10 mL)中并加入戴斯-马丁过碘烷(11.71 g, 27.6 mmol),然后将溶液在室温搅拌2 h。将混合物用 NaHCO_3 溶液(20 mL)洗涤,并将有机层干燥和蒸发以得到无色固体。NMR显示期望的醛的存在。将粗制的中间体溶解在甲苯(20 mL)中并加入2-(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(10.42 g, 29.9 mmol),然后将混合物在90°C加热过夜。将得到的混悬液过滤并将滤液用水洗涤,然后将有机层干燥和在真空中蒸发。将残余物通过25 g二氧化硅柱上的色谱法纯化,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到作为无色胶质的 (*R,E*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.9 g, 6.66 mmol, 28.9%收率)。

[0902] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.84 (dd, $J=15.9$, 4.2 Hz, 1 H) 6.02 - 6.24 (m, 1 H) 4.15 - 4.34 (m, 2 H) 4.02 - 4.12 (m, 1 H) 3.80 - 3.99 (m, 2 H) 3.49 - 3.67 (m, 1 H) 2.98 (t, $J=10.6$ Hz, 1 H) 2.70 (br. s., 1 H) 1.49 (s, 9 H) 1.26 - 1.36 (m, 4 H)。

[0903] 中间体82: 1-苄基- N^5 -(4,4-二乙氧基丁基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

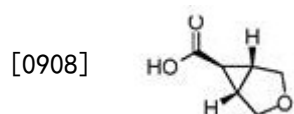


[0905] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(350 mg, 1.22 mmol)和HATU (511 mg, 1.35 mmol)在DMF (7 mL)中的溶液中加入DIPEA (0.427 mL, 2.45 mmol),随后加入4,4-二乙氧基丁-1-胺(0.232 mL, 1.35 mmol)。将得到的溶液在室温搅拌30 min,此后加入饱和LiCl水溶液(20 mL)、饱和 Na_2CO_3 水溶液(1 mL)和乙酸乙酯(20 mL),并分离各层。将水层用另外的乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。将有机层合并,用水(2 x 10 mL)反萃取,并穿过配有疏水玻璃料的柱过滤。将滤液在真空中蒸发以得到橙色结晶固体。将其再溶解在DCM中并直接应用于25 g SNAP二氧化硅柱的顶部和通过SP4快速柱色谱法纯化。将所述柱用40-80%乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。将适当的级分收集并在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的产物- 1-苄基- N^5 -(4,4-二乙氧基丁基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-

二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (448 mg, 1.04 mmol, 85%收率)。

[0906] LCMS (2 min高pH): $R_t = 0.99$ min, $[M-H]^- = 428.4$ 。

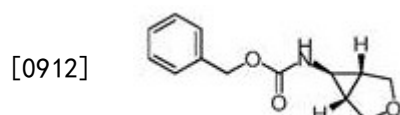
[0907] 中间体83: (1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酸



[0909] 在室温将LiOH (751 mg, 31.4 mmol) 加入(1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(1000 mg, 6.27 mmol, 可商购得自,例如,Pharmablock)在水(10 mL)、THF (10 mL)和MeOH (10 mL)中的溶液中。将得到的混悬液搅拌3 h。对于后处理,将混合物蒸发,将剩余的粗制固体溶解在最小量的水中,并用HCl (5 mL, 25%w/m) 淬灭,并用MeOH/DCM溶剂萃取4次,将合并的有机相在疏水玻璃料上干燥,在真空中蒸发,以得到期望的化合物(1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酸(750 mg, 5.85 mmol, 93%收率)

[0910] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.13 (s, 1 H) 3.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 3.62 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 2 H) 1.32 (t, $J=3.1$ Hz, 1 H)。

[0911] 中间体84: (1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄酯

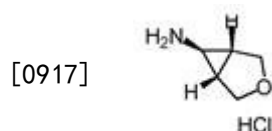


[0913] 将(1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酸(340 mg, 2.65 mmol)溶解在甲苯(12 mL)中,然后加入 Et_3N (1.110 mL, 7.96 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.686 mL, 3.18 mmol)和苯甲醇(0.552 mL, 5.31 mmol),并将混合物回流加热2 h。将溶液用EtOAc (10 mL)稀释,并用水(10 mL)和 NaHCO_3 溶液(10 mL)洗涤,将有机层干燥和蒸发,并将残余物通过25 g二氧化硅柱上的色谱法纯化,用0-50%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到作为白色固体的(1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄酯(460 mg, 1.972 mmol, 74.3%收率)。

[0914] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.83$ min, $[\text{MH}]^+ = 234.3$ 。

[0915] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 5.11 (br. s., 2 H) 4.86 (br. s., 1 H) 3.98 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 3.72 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 1 H) 1.80 (br. s, 2 H)。

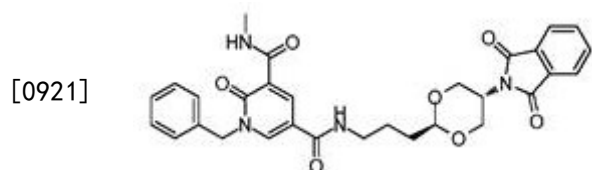
[0916] 中间体85: (1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-胺, 盐酸盐



[0918] 将(1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄酯(460 mg, 1.972 mmol)溶解在EtOH (20 mL)中,并将反应物使用H-cube (设置:室温,1巴,1 mL/min流速)和10%Pd/C CatCart 30(作为催化剂)氢化。将反应物在H-Cube中循环1.5 h,然后将混合物用HCl (7M水溶液,1.332 mL, 9.86 mmol)酸化,并在真空中蒸发以得到油状固体。将固体在真空中干燥2天以得到作为灰白色固体的期望产物(1*R*,5*S*,6*r*)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-胺, 盐酸盐(262 mg, 1.836 mmol, 93%收率)。

[0919] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (br. s., 3 H) 3.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 3.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 2.24 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H) 2.07 (t, $J=2.6$ Hz, 2 H)。

[0920] 中间体86: 1-苄基- N^5 -(3-((2*r*,5*r*)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

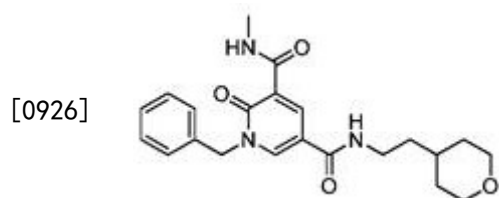


[0922] 向1-苄基- N^5 -(4,4-二乙氧基丁基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (200 mg, 0.47 mmol) 在甲苯 (4 mL) 中的溶液中加入2-(1,3-二羟基丙烷-2-基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (103 mg, 0.466 mmol, 其制备描述在专利W0 2015011252中) 和对甲苯磺酸一水合物 (17.7 mg, 0.09 mmol)。将得到的混悬液在90℃在氮气下搅拌2 h, 此后, 将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯 (30 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 之间分配, 并分离各层。将水相用另外的乙酸乙酯 (2 x 30 mL) 萃取和将有机相合并, 干燥 (Na_2SO_4) 并穿过疏水玻璃料过滤。将滤液在氮气流下蒸发以得到黄色结晶固体。将其再溶解在DMSO (3 mL) 中并通过MDAP (3 x 1 mL注射, 高pH) 纯化。将需要的级分合并和在真空中蒸发以得到期望产物- 1-苄基- N^5 -(3-((2*r*,5*r*)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (117 mg, 0.21 mmol, 45%收率)。

[0923] LCMS (2 min高pH): $R_t = 1.04$ min, $[\text{MH}]^+ = 559.3$ 。

[0924] 实施例:

[0925] 实施例1: 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

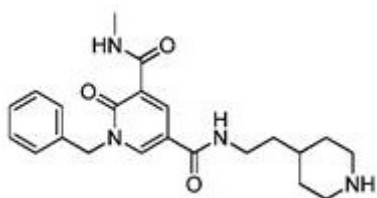


[0927] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯 (61 mg, 0.131 mmol)、2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基) 乙胺 (33.8 mg, 0.262 mmol)、 N,N -二甲基吡啶-4-胺 (4 mg, 0.033 mmol)、三乙胺 (0.05 mL, 0.359 mmol) 和THF (1 mL) 在45℃搅拌4 h。将形成的白色沉淀物过滤以得到31 mg白色固体。将其通过 SiO_2 上的色谱法 (Biotage SNAP 10 g柱, 用0-100%乙酸乙酯/(25%的乙醇在乙酸乙酯中的溶液) 洗脱) 纯化。将适当的级分收集并浓缩以得到作为白色固体的1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (9 mg, 0.020 mmol, 15.56%收率)。

[0928] LCMS (2min甲酸): $R_t=0.89$ min, $[\text{MH}]^+ = 398$ 。

[0929] 实施例2: 1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0930]

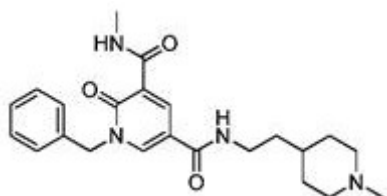


[0931] 将4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(76 mg, 0.153 mmol)溶解在DCM (5 mL)中。加入TFA (1 mL, 12.98 mmol),并将反应物在N₂下在室温搅拌3 h。将反应混合物浓缩并加载到2 g SCX柱(用MeOH预调节)上和用MeOH (40 mL)洗脱,随后用2M的NH₃在MeOH中的溶液(40 mL)洗脱。将含有产物的氨级分合并和浓缩以得到作为白色固体的1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(52 mg, 0.118 mmol, 77%收率)。

[0932] LCMS (2min甲酸): Rt=0.56 min, [MH]⁺ = 397。

[0933] 实施例3: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0934]

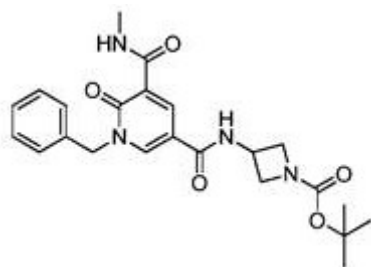


[0935] 将1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.126 mmol)、甲酸(0.01 mL, 0.261 mmol)、37%的甲醛在水中的溶液(0.05 mL, 0.672 mmol)和甲醇(2 mL)在N₂下回流2 h。加入另外的甲酸(0.013 mL, 0.348 mmol)、37%的甲醛在水中的溶液(0.05 mL, 0.672 mmol)和甲醇(2 mL),并将反应物搅拌过夜。将溶液浓缩以得到58 mg无色油。加入碳酸氢钠溶液(30 mL),并将反应混合物用DCM (3 x 40 mL)萃取,在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到73 mg灰白色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱)纯化,将柱用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱,随后用0-100%乙酸乙酯/(25%的EtOH在乙酸乙酯中的溶液)洗脱。然后将柱用20% (2M的NH₃在MeOH中的溶液)在DCM中的溶液冲洗。将适当的级分浓缩以得到作为无色油的1-苄基-N3-甲基-N5-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(39 mg, 0.086 mmol, 67.8%收率)。

[0936] LCMS (2min甲酸): Rt=0.56 min, [MH]⁺ = 411。

[0937] 实施例4: 3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

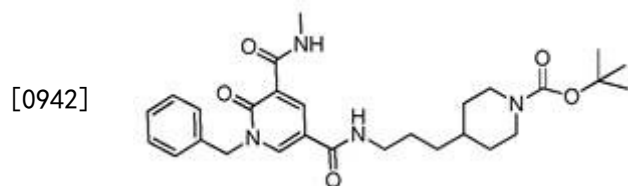
[0938]



[0939] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(196 mg, 0.421 mmol)、3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯盐酸盐(180 mg, 0.863 mmol, 可商购得自,例如,Acesys Pharmatech)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(10 mg, 0.082 mmol)和三乙胺(0.24 mL, 1.722 mmol)在THF (4 mL)中在45℃搅拌5 h。将形成的白色沉淀物在抽吸下过滤以得到白色固体。将滤液和固体合并和浓缩以得到500 mg灰白色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将期望的级分浓缩以得到作为无色油的3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(155 mg, 0.317 mmol, 75%收率)。

[0940] LCMS (2min甲酸): Rt=1.04 min, [MH]⁺ = 441。

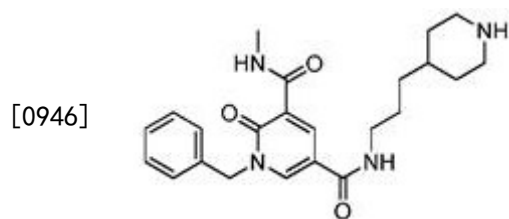
[0941] 实施例5: 4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0943] 将1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(250 mg, 0.873 mmol)溶解于DMF (4 mL)中,并加入HATU (365 mg, 0.961 mmol),随后加入DIPEA (0.302 mL, 1.747 mmol)。将反应混合物搅拌5 min,然后加入4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(233 mg, 0.961 mmol, 可商购得自,例如,Milestone PharmTech),并将反应物搅拌1 h。将溶液在真空中浓缩并再溶解在乙酸乙酯(15 mL)中,并用柠檬酸(1 M, 3 x 10 mL)、饱和NaHCO₃ (3 x 10 mL)、水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将溶液干燥并在真空中浓缩以得到期望产物(456 mg, 0.893 mmol, 定量收率)。

[0944] LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.18 min, [MH]⁺ = 511。

[0945] 实施例6a: 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



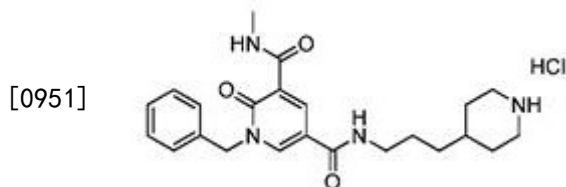
[0947] 将4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.43 g, 6.72 mmol)溶解在DCM (10 mL)和TFA (5 mL)中,并将混合物搅拌2 h,然后在真空中蒸发。将残余物溶解在甲醇(30 mL)中并加载到20 g SCX2柱上,并将其用甲醇(50 mL)洗涤,然后将产物用2M氨的甲醇溶液(100 mL)洗脱,并将洗脱液在真空中蒸发以得到作为淡黄色固体的1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(2.7 g, 6.58 mmol, 98%收率)。

[0948] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.56 min, [MH]⁺ = 411。

[0949] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.37 (br. q, J=4.6, 4.6, 4.6 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.55 (br. t, J=5.5, 5.5 Hz, 1

H) 7.27 - 7.40 (m, 5 H) 5.30 (s, 2 H) 3.18 - 3.25 (m, 2 H) 2.93 (br. d, J=12.0 Hz, 2 H) 2.83 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 1.59 (br. d, J=11.0 Hz, 2 H) 1.51 (br. dt, J=14.9, 7.6, 7.6 Hz, 2 H) 1.25 - 1.40 (m, 1 H) 1.16 - 1.24 (m, 2 H) 1.00 (br. qd, J=12.1, 12.1, 12.1, 3.9 Hz, 2 H)。

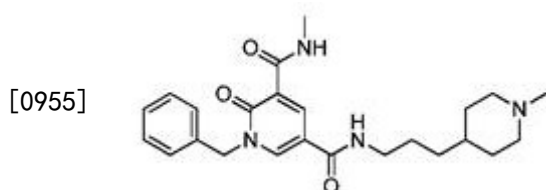
[0950] 实施例6b: 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐



[0952] 将1 M的HCl在乙醚中的溶液(134μL, 0.134 mmol)加入1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.122 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液中,并将反应物放置10 min。将溶剂在吹扫单元中除去以得到作为黄色固体的产物(35 mg)。

[0953] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.56 min, [MH]⁺ = 411.2。

[0954] 实施例7: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[0956] 将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(230 mg, 0.560 mmol)溶解在甲醇溶液(4 mL)中。将甲酸(0.043 mL, 1.121 mmol)和甲醛(0.077 mL, 35%在水中, 0.979 mmol)加入该溶液,将其在45℃搅拌2天。使反应温度升高至65℃并加入甲醛(0.077 mL, 35%在水中, 0.979 mmol)和甲酸(0.043 mL, 1.121 mmol)。将混合物搅拌24 h。将混合物在真空下浓缩,在DCM (30 mL)和碳酸氢钠(30 mL)之间分配。将水层用DCM (2 x 20 mL)萃取并将有机层合并和在真空下浓缩。将固体加载到DCM中并通过MDAP (高pH)纯化。将含有产物的级分合并和在真空下浓缩以得到作为白色固体的产物(92 mg)。

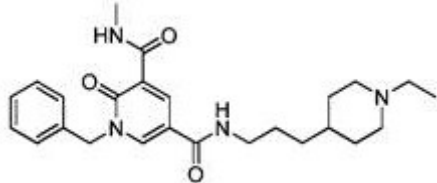
[0957] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.56 min, [MH]⁺ = 425.2。

[0958] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.37 (br. q, J=4.6, 4.6, 4.6 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.54 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 5 H) 5.30 (s, 2 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 2.83 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 2.71 (br. d, J=11.7 Hz, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 1.74 - 1.83 (m, 2 H) 1.59 (br. d, J=11.7 Hz, 2 H) 1.51 (br. quin, J=7.3, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2 H) 1.03 - 1.26 (m, 5 H)。

[0959] 实施例8: N⁵-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)丙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

吡啶-3,5-二甲酰胺

[0972]

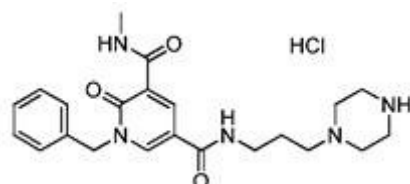


[0973] 将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.122 mmol)、乙醛(0.034 mL, 0.609 mmol)、甲醇(1 mL)和乙酸(0.100 mL)的溶液在室温搅拌1 h。加入2-甲基吡啶硼烷络合物(14.33 mg, 0.134 mmol),并将反应物在室温搅拌2 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将含有产物的级分合并和在真空下浓缩以得到作为白色固体的产物(25 mg)。

[0974] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.58$ min, $[MH]^+ = 439.3$ 。

[0975] 实施例12: 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐

[0976]

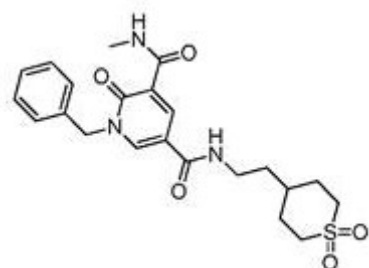


[0977] 将4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(495 mg, 0.968 mmol)和TFA (1 mL, 12.98 mmol)在室温在DCM (4 mL)中搅拌1 h。将反应混合物浓缩,并加载到2 g SCX柱(用MeOH预调节)上,并用MeOH (40 mL)洗脱,随后用2M的NH₃在MeOH中的溶液(40 mL)洗脱。将含有产物的氨级分组合并浓缩以得到作为橙色固体的1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(304 mg)。将其溶解在MeOH (1 mL)中并加入HCl (0.12 mL, 0.120 mmol, 1 M的在乙醚中的溶液)和吹扫以得到作为粉红色固体的1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐(55 mg, 0.104 mmol, 10.79%收率)。

[0978] LCMS (2 min甲酸): $R_t=0.42$ min, $[MH]^+ = 412$ 。

[0979] 实施例13: 1-苄基-N⁵-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0980]

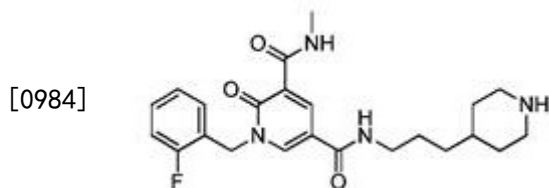


[0981] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(51.9 mg, 0.181 mmol)、4-(2-氨基乙基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物盐酸盐(78.8 mg, 0.369 mmol, 可商购得自,例如,Alfa Aesar)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基

异脲鎓六氟磷酸盐(V) (HATU) (84 mg, 0.221 mmol)在DMF (1 mL)中的溶液中加入DIPEA (0.127 mL, 0.725 mmol)。将混合物在室温搅拌1.5 h,然后在氮气流下浓缩。将溶液用DMSO补充至2 mL,并通过MDAP (甲酸)直接纯化。将需要的级分在氮气流下单独蒸发,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(2 x 4 mL)中,组合,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为白色固体的期望产物- 1-苄基-N5-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(73.4 mg, 0.165 mmol, 91%收率)。

[0982] LCMS (2 min甲酸) Rt = 0.81 min, $[MH]^+ = 446.3$ 。

[0983] 实施例14: 1-(2-氟苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[0985] 将4-(3-(1-(2-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(28 mg, 0.053 mmol)溶解在2M的HCl在IPA中的溶液(0.8 mL 1.600 mmol)中。将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH)纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为无色残余物的产物(8 mg)。

[0986] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.57 min, $[MH]^+ = 429.2$ 。

[0987] 实施例15-16:1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0988] 单体

实施例编号	试剂名称	结构	分子量	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
[0989]	15	4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	242.36	0.0291	-	0.120
	16	4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	228.33	0.0274	-	0.120

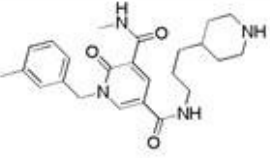
[0990] 向1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(300 mg, 1.0 mmol)和HATU (380 mg, 1.0 mmol)溶解在DMF (5 mL)中的储备溶液中加入DIPEA (520μL, 3.0 mmol)。将混合物摇动和声处理以辅助分散。将该混合物的一个等分试样(0.5 mL)加入小瓶内的适当胺(0.12 mmol)中,随后将其密封。将每个小瓶摇动,然后将其在室温静置18 h。

[0991] (注:向用于制备实施例15的含有单体胺的反应物中加入另外的HATU (0.038 g, 0.100 mmol)和DIPEA (0.052 mL, 0.300 mmol),然后将该混合物在室温静置1 h。将样品原样注射,并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在平板吹扫设备中在氮气流下干燥。将源自用于制备实施例15和16的胺单体的产物溶解在DCM (0.5 mL)中。加入TFA (0.5 mL),并给小

瓶盖帽和声处理以辅助分散。将每种混合物在室温静置2 h。然后将溶剂浓缩至干燥,并将残余物再溶解在MeOH (0.5 mL)中和应用于SCX-2 SPE柱(100 mg, 用MeOH (1 mL)预处理)的顶部。将每个柱用另外的MeOH (1 mL)洗脱,随后用2M NH_3 /MeOH (1 mL)洗脱。将溶剂除去至干燥以得到如下表中所示的所需产物。

[0992] 实施例

[0993]

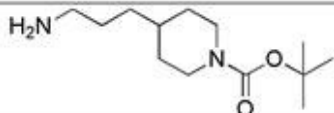
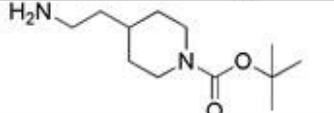
实施例编号	名称	结构	质量 (mg)	收率(%)	[MH] ⁺	Rt (min)*
15	N ³ -甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		6.5	11.5	425	0.59
16	N ³ -甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		11.9	22	411	0.57

[0994] * 使用2 min甲酸进行所有LCMS。

[0995] 实施例17-18: (R)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0996] 向(R)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(30 mg, 0.1 mmol)和HATU (380 mg)在DMF (5 mL)中的储备溶液中加入DIPEA (520 μL)。将混合物摇动和声处理以辅助分散。取混合物的等分试样(0.5 mL)至一组在micronic小瓶中的预先称重的胺(0.100 mmol)中。将这些盖帽和摇动并在室温静置18 h。将样品通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。将实施例17和18溶解在DCM (0.5 mL)中并用TFA (0.5 mL)处理,并将溶液在盖帽的小瓶中在室温静置2 h。将反应混合物蒸发,并将残余物溶解在MeOH (0.5 mL)中。将溶液应用于MeOH-预处理的100 mg SCX-2柱,然后将其用MeOH (1 mL)洗涤,随后用2M的氨在MeOH中的溶液(1 mL)洗涤。将碱性洗液蒸发至干燥以得到作为游离碱的最终的去保护的化合物。

[0997]

实施例编号	试剂名称	结构	分子量	试剂质量(g)	试剂体积 (mL)	mmol
17	4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		242.36	0.024		0.100
18	4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		228.33	0.023		0.100

[0998]

实施例编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)
17	(R)-N ³ -甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N ⁶ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.3	7.0	425.0	0.57
18	(R)-N ³ -甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N ⁶ -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		5.3	11.6	411.0	0.56

[0999] 使用2 min甲酸方法进行所有LCMS。

[1000] 实施例19-20: 1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

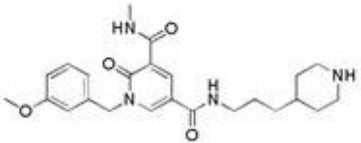
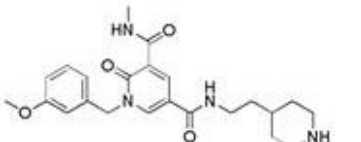
[1001] 向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (316 mg, 1 mmol) 和HATU (380 mg) 在DMF (5 mL) 中的储备溶液中加入DIPEA (520 μL)。将混合物摇动和声处理以辅助分散。取混合物的等分试样 (0.55 mL) 至一组预先称重的胺 (如在下表中所示) 中。将这些盖帽, 并摇动和在室温静置18 h。将样品通过 MDAP (高pH) 纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。将实施例19和20溶解在DCM (0.5 mL) 中并用TFA (0.5 mL) 处理, 并将溶液在盖帽的小瓶中在室温静置2 h。将反应混合物蒸发, 并将残余物溶解在MeOH (0.5 mL) 中。将溶液应用于MeOH-预处理的100 mg SCX-2柱, 然后将其用MeOH (1 mL) 洗涤, 随后用2M的氨在MeOH中的溶液 (1 mL) 洗涤。将碱性洗液蒸发至干燥以得到作为游离碱的最终的去保护的化合物 (如在下表中所示)。

单体

[1002]

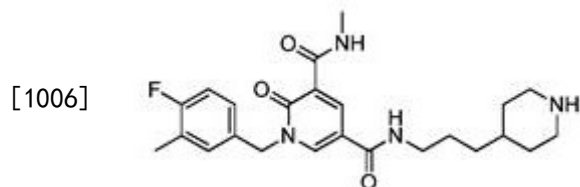
实施例编号	试剂名称	结构	分子量	试剂质量(g)	试剂体积 (mL)	mmol
19	4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		242.36	0.029	-	0.120
20	4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		228.33	0.027	-	0.120

实施例

实施例编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)
[1003] 19	1-(3-甲氧基苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		9.5	19.4	441	0.57
20	1-(3-甲氧基苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		6.9	14.6	427	0.55

[1004] 使用2 min甲酸方法进行所有LCMS。

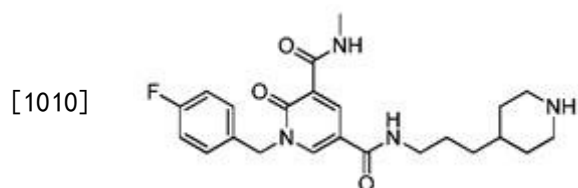
[1005] 实施例21: 1-(4-氟-3-甲基苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1007] 将4-(3-(1-(2-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (28 mg, 0.053 mmol) 溶解在2M的HCl在IPA中的溶液 (0.8 mL, 1.600 mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为无色残余物的产物 (60 mg)。

[1008] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.64 min, [MH]⁺ = 443.2。

[1009] 实施例22: 1-(4-氟苄基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



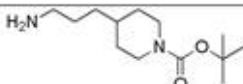
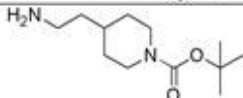
[1011] 将4-(3-(1-(2-氟苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (28 mg, 0.053 mmol) 溶解在2M的HCl在IPA中的溶液 (0.8 mL, 1.600 mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌1 h。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将适当的级分合并,并在真空下浓缩以得到作为无色残余物的产物 (87 mg, 0.428 mmol, 54.8%收率)。

[1012] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.58 min, [MH]⁺ = 429.2。

[1013] 实施例23-24: 1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

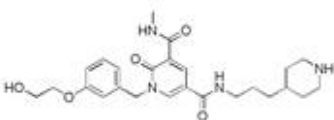
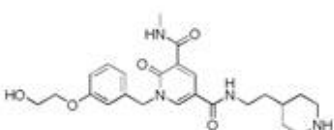
[1014] 向1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(337 mg, 0.97 mmol)和HATU (374 mg)在DMF (5.5 mL)中的储备溶液中加入DIPEA (550 μ L)。将溶液摇动和声处理以辅助分散并取等分试样(0.55 mL)至一组预先称重的胺(如下表中所示)中。将样品原样注射,并通过MDAP (高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。将实施例23和24溶解在DCM (0.5 mL)中并用TFA (0.5 mL)处理,并将溶液在盖帽的小瓶中在室温静置2 h。将反应混合物蒸发,并将实施例23和24溶解在MeOH (0.5 mL)中。将溶液应用于MeOH-预处理的100 mg SCX-2柱,然后将其用MeOH (1 mL)洗涤,随后用2M的氨在MeOH中的溶液(1 mL)洗涤。将碱性洗液蒸发至干燥以得到作为游离碱的最终的去保护的化合物(如下表中所示)。将实施例24通过MDAP (高pH)重纯化。将溶剂在氮气流下干燥以得到所需的产物。

单体

实施 例编 号	试剂名称	结构	分子量	试剂质量 (g)	试剂体积 (mL)	mmol
23	4-(3-氨基丙基)哌啶 -1-甲酸叔丁酯		242.36	0.028	-	0.114
24	4-(2-氨基乙基)哌啶 -1-甲酸叔丁酯		228.33	0.026	-	0.114

[1015]

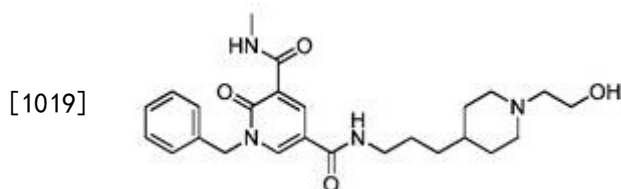
实施例

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率 (%)	[MH] ⁺	Rt (min)
23	1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.6	7.7	471	0.49
24	1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		6.2	13.7	457	0.47

[1016]

[1017] 使用2 min甲酸方法进行所有LCMS。

[1018] 实施例25: 1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



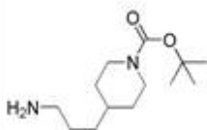
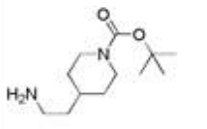
[1020] 将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(99 mg, 0.241 mmol)、1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(120 mg, 1.363 mmol)、碳酸钾(136 mg, 0.984 mmol)和DMF (2mL)在90℃在N₂下加热过夜。将溶液在EtOAc (10 mL)和水(10 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取,并将合并的有机层经疏水玻璃料干燥和浓缩以得到143 mg黄色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱)纯化,用0-

100% (25%的EtOH在EtOAc中的溶液) / 环己烷洗脱, 随后用20%的 (2M的NH₃在MeOH中的溶液) / DCM洗脱。将适当的级分浓缩以得到作为无色油的1-苄基-N5-(3-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (19 mg, 0.038 mmol, 15.60%收率)。

[1021] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.56 min, [MH]⁺ = 455。

[1022] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.84 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 5 H) 5.32 (s, 2 H) 3.71 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 3.31 - 3.36 (obs., 2 H) 3.06 (br. d, J=11.7 Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.63 (t, J=5.9 Hz, 2 H) 2.22 (br. t, J=11.2, 11.2 Hz, 2 H) 1.76 (br. d, J=12.2 Hz, 2 H) 1.62 (br. dt, J=14.7, 7.4, 7.4 Hz, 2 H) 1.23 - 1.42 (m, 5 H)。

[1023] 实施例26-27: 1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

单体						
实施例编号	试剂名称	结构	分子量	试剂质量 (g)	试剂体积 (mL)	mmol
[1024]	26 4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		242.36	0.0291	-	0.120
	27 4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		228.33	0.0274	-	0.120

[1025] 向1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (350 mg, 1.1 mmol) 溶解在DMF (5.5 mL) 中的储备溶液中加入HATU (502 mg, 2.13 mmol) 和DIPEA (570 μL, 3.3 mmol)。将混合物声处理以辅助分散并加入另外的DMF (5.5 mL)。将该混合物的一个等分试样 (1.0 mL) 加入小瓶内适当胺 (0.12 mmol) 在DMF (0.3 mL) 中的溶液中, 随后将其密封, 声处理和室温静置3 h。将样品减少至1 mL, 然后原样注射并通过MDAP (高pH) 纯化。将溶剂使用板式干燥器除去以得到所需的产物。

[1026] 将DCM (0.5 mL) 和TFA (0.5 mL) 加入从用于制备实施例26和27的胺单体衍生出的产物, 并将小瓶盖帽和在室温静置2 h。将溶剂使用板式干燥器除去。将残余物再溶解在MeOH (0.5 mL) 中并应用于SCX-2 SPE柱 (1 g, 用MeOH (1 mL) 预处理)。将每个柱用另外的MeOH (1 mL) 洗脱, 随后用2 M NH₃/MeOH (1 mL) 洗脱。将溶剂在氮气流下从每个样品蒸发。将残余物各自溶解在DCM (1 mL) 中并应用于氨基丙基柱 (100 mg) (用CHCl₃预处理), 并用另外的CHCl₃ (1 mL) 洗脱。将从用于制备实施例26和27的胺单体衍生出的产物通过溶解在DMSO (1 mL) 中并通过MDAP (高pH) 纯化而进一步纯化。将溶剂使用板式干燥器除去以得到如下表中所示的所需产物。

[1027] 实施例

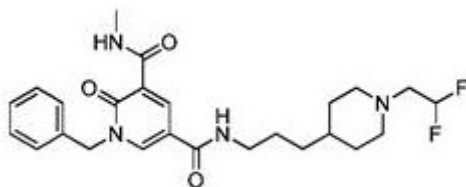
[1028]

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率(%)	[MH] ⁺	Rt (min)*
26	1-(2-氟-3-甲基苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.5	5.9	443	0.62
27	1-(2-氟-3-甲基苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		3.1	5.4	429	0.59

[1029] 使用2 min甲酸方法进行所有LCMS。

[1030] 实施例28: 1-苄基-N⁵-(3-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

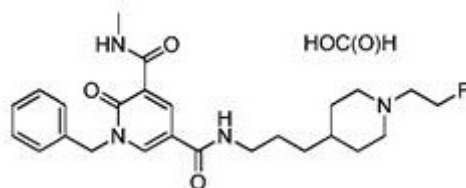
[1031]



[1032] 在0℃将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(125 mg, 0.304 mmol)和碳酸铯(202 mg, 0.620 mmol)溶解在DMF (3 mL)中,并加入2-溴-1,1-二氟乙烷(53 mg, 0.366 mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1 h,并然后将其温热至室温和搅拌另外1 h。加入另一部分的2-溴-1,1-二氟乙烷(88 mg, 0.609 mmol),并将反应物在90℃加热2 h。将溶液在EtOAc (10 mL)和水(10 mL)之间分配。将水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取,并将合并的有机层在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到160 mg橙色固体。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 25 g柱)纯化,用0-100%(25%的EtOH在EtOAc中的溶液)/环己烷洗脱。将适当的级分浓缩以得到111 mg淡棕色固体。将其通过MDAP (甲酸)进一步纯化。将适当的级分浓缩以得到作为白色固体的1-苄基-N⁵-(3-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(47 mg, 0.089 mmol, 29.3%收率)。

[1033] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.59 min, [MH]⁺ = 475。[1034] 实施例29: 1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 甲酸盐

[1035]



[1036] 在90℃将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(100 mg, 0.244 mmol)和碳酸铯(155 mg, 0.476 mmol)溶解在DMF (2 mL)中,

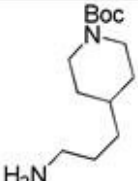
并加入1-溴-2-氟乙烷(41 mg, 0.323 mmol)。将反应混合物在90℃搅拌1 h。将得到的混悬液浓缩以得到300 mg橙色固体。将其在EtOAc (20 mL) 和水(20 mL) 之间分配。将水相用EtOAc (2 x 10 mL) 萃取, 并将合并的有机层在疏水玻璃料上干燥并浓缩以得到120 mg奶油色固体。将其通过MDAP (甲酸) 纯化。将适当的级分浓缩以得到作为无色油的1-苄基-N5-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)丙基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(30 mg, 0.056 mmol, 22.93%收率)。

[1037] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.58$ min, $[MH]^+ = 457$ 。

[1038] 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 9.78 (br. d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 8.83 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 5 H) 5.32 (s, 2 H) 4.72 - 4.89 (obs, 2 H) 3.52 (br. d, $J=12.2$ Hz, 2 H) 3.33 - 3.46 (m, 4 H) 2.88 - 3.01 (m, 5 H) 1.97 (br. d, $J=13.9$ Hz, 2 H) 1.55 - 1.70 (m, 3 H) 1.32 - 1.53 (m, 4 H)。

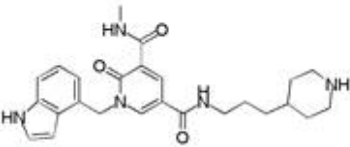
[1039] 实施例30: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[1040] 单体

实施例编号	试剂名称	结构	分子量	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
[1041] 30	4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		242.36	0.029	-	0.120

[1042] 与HATU (502 mg) 和DIPEA (0.57 mL) 一起, 在DMF (7.7 mL) 中制备1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(358 mg) 的储备溶液, 然后盖帽和声处理, 然后取等分试样(0.7 mL) 进含有列出的胺单体(0.12 mmol) 的小瓶中。将其密封和声处理, 然后将其在室温静置18 h。然后将样品直接注射并通过MDAP (高pH) 纯化。将溶剂使用板式干燥器除去以得到所需的Boc-保护的中间体。将其溶解在DCM (0.5 mL) 中, 并将HCl在二噁烷中的溶液(4M, 0.5 mL) 加入样品中。将其密封和声处理, 然后静置2 h。将溶剂使用吹扫单元除去, 通过LCMS发现样品是不纯的。将样品溶解在DMSO (1 mL) 中并通过MDAP (甲酸) 纯化。将溶剂使用板式干燥器除去以得到如在实施例表中指示的要求的实施例30。

[1043] 实施例

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	收率(%)	$[MH]^+$	R_t (min)*
[1044] 30	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		5.7	11	450	0.55

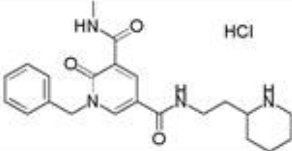
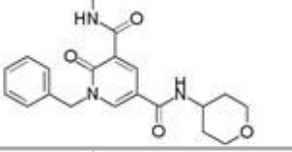
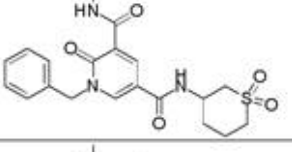
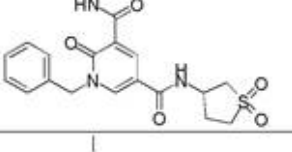
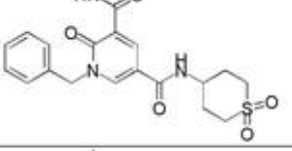
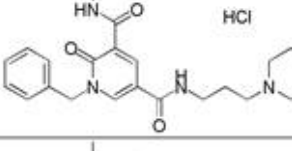
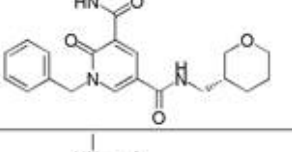
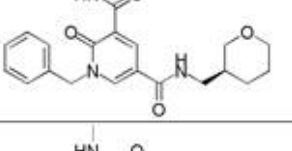
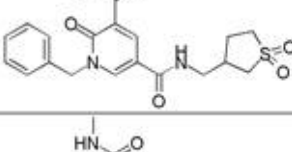
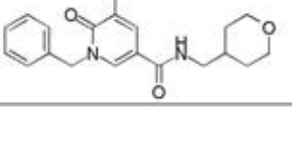
[1045] * 使用2 min甲酸进行所有LCMS。

[1046] 实施例31 - 61:

[1047] 以与以前实施例类似的方式制备实施例31-61。

[1048]

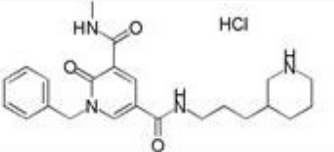
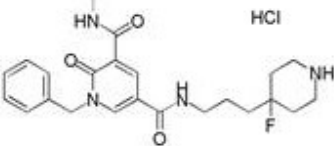
实施例编号	名称	结构	[MH] ⁺	Rt (min) ^a
31	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		398.1 (甲酸)	0.91
32	4-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		497.3 (甲酸)	1.14
33	N ⁵ -(氮杂环丁烷-3-基)-1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		341.0 (甲酸)	0.53
34	1-苄基-N ³ -甲基-N ⁵ -(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		355.0 (甲酸)	0.51
35	1-苄基-N ⁵ -(2-氧杂二环[4.2.0]辛烷-7-基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		396.1 (甲酸)	0.87
36	1-苄基-N ³ -甲基-N ⁵ -(2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		397.3 (甲酸)	0.53
37	1-苄基-N ³ -甲基-N ⁵ -(3-吗啉代丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		413.2 (甲酸)	0.52
38	3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		397.2 (甲酸)	1.18
39	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐		397.2 (甲酸)	0.54

40	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		397.2 (甲酸)	0.56
41	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.3 (甲酸)	0.81
42	1-苄基-N ⁵ -(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-3-基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		418.3 (甲酸)	0.79
43	1-苄基-N ⁵ -(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		404.2 (甲酸)	0.78
44	1-苄基-N ⁵ -(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		418.3 (甲酸)	0.77
45	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		411.3 (甲酸)	0.56
46	(R)-1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.2 (甲酸)	0.85
47	(S)-1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.2 (甲酸)	0.85
48	1-苄基-N ⁵ -((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		418.3 (甲酸)	0.77
49	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		384.3 (高 pH)	0.85

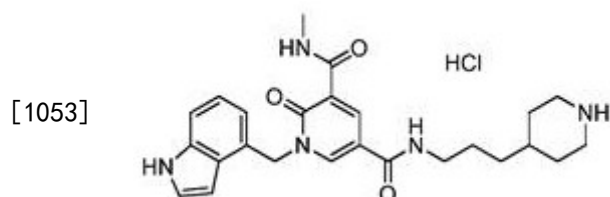
[1049]

[1050]

50	1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(四氢-2H-吡喃-3-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		370.2 (甲酸)	0.84
51	1-苄基-N ³ -甲基-N ⁵ -(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		426.3 (甲酸)	0.44
52	1-苄基-N ⁵ -(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		461.2 (甲酸)	0.59
53	1-苄基-N ⁵ -((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		432.3 (甲酸)	0.78
54	N ³ -甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		425.4 (甲酸)	0.61
55	(R)-N ³ -甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		425.4 (甲酸)	0.60
56	1-((1H-吡咯-4-基)甲基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		435.9 (甲酸)	0.53
57	1-苄基-N ⁵ -(3-(4-羟基哌啶-4-基)丙基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		427.3 (甲酸)	0.56
58	1-(3-氟苄基)-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		429.2 (甲酸)	0.58
59	3-(3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯		511.2 (甲酸)	1.20

[1051]	60 1-苄基-N ³ -甲基-2-氧代-N ⁵ -(3-(哌啶-3-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		411.2 (甲酸)	0.57
	61 1-苄基-N ⁵ -(3-(4-氟哌啶-4-基)丙基)-N ³ -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		429.2 (甲酸)	0.56

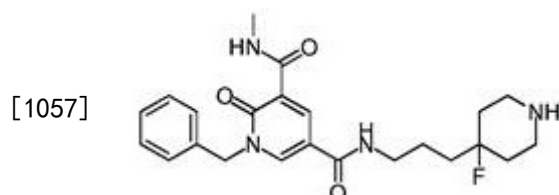
[1052] 实施例62: 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐



[1054] 将4-(3-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(283 mg, 0.52 mmol)溶解于DCM (5 mL)中并加入TFA (1 mL, 12.98 mmol)。将反应物在室温搅拌2 h。在真空中除去溶剂并将残余物在最小量的MeOH中应用于2g SCX柱。将所述柱用MeOH、然后用2N NH₃在MeOH中的溶液(各20mL)洗脱,并将氨级分在真空中浓缩以得到黄色油。将其通过MDAP (高pH)纯化。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为黄色油的1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(110 mg, 0.23 mmol, 45%收率)。将85 mg该物质溶解于最小量的DCM中并加入2N HCl在Et₂O中的溶液(104μL, 1.1当量)。将溶剂在氮气流下除去以得到作为奶油色固体的1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐(77 mg, 0.15 mmol, 29%收率)。

[1055] LCMS (2 min高pH): Rt = 0.77 min, [MH]⁺ = 450.4。

[1056] 实施例63: 1-苄基-N⁵-(3-(4-氟哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

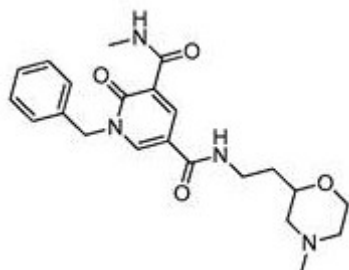


[1058] 向4-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(76 mg, 0.144 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入TFA (0.5 mL, 6.49 mmol),并将反应混合物在N₂下在室温搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到59mg粗制的淡粉红色油。将其加载到1g SCX柱(用MeOH预调节)上,并用MeOH (40mL)、随后用2M的NH₃在MeOH中的溶液(40mL)洗脱。将氨级分合并和浓缩以得到作为灰白色固体的标题化合物(20 mg, 0.042 mmol, 29.2%收率)。

[1059] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.56 min, [MH]⁺ = 429。

[1060] 实施例64: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(4-甲基吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

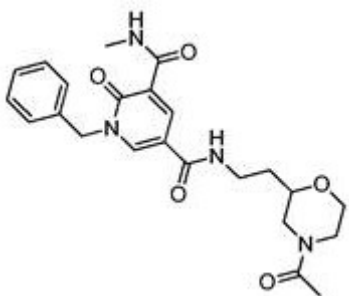
[1061]



[1062] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (59.6 mg, 0.208 mmol)、HATU (98.7 mg, 0.260 mmol) 和(±)-2-(4-甲基吗啉-2-基)乙胺, 二盐酸盐 (52.2 mg, 0.240 mmol;可商购得自Aurora Building blocks的游离碱) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的混悬液中加入DIPEA (0.145 mL, 0.833 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.25小时,然后在氮气流下浓缩并用DMSO补充至6 mL,并通过MDAP (高pH) 直接纯化。将需要的级分在氮气流下分别浓缩,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物 (2 x 6 mL) 中,合并,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为白色固体的期望产物 (88 mg, 0.213 mmol, 102% 收率)。LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.52 min, [MH]⁺ = 413。

[1063] 实施例65: N⁵-(2-(4-乙酰基吗啉-2-基)乙基)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

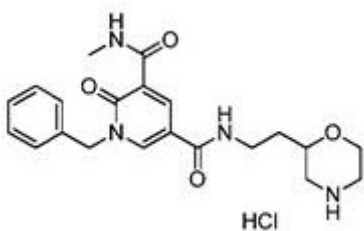
[1064]



[1065] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (73.7 mg, 0.257 mmol) 和HATU (117 mg, 0.309 mmol) 中加入(±)-1-(2-(2-氨基乙基)吗啉代)乙酮 (54 mg, 0.314 mmol;可商购得自Aurora Building blocks) 在DMF (2 mL) 中的溶液。加入DIPEA (0.090 mL, 0.515 mmol),并将反应混合物在室温搅拌17小时。将反应混合物在氮气流下浓缩,然后用二甲基亚砜补充至3 mL,并通过MDAP (高pH) 直接纯化。将需要的级分在氮气流下浓缩,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为淡黄色固体的期望产物 (42.5 mg, 0.096 mmol, 37.5%收率)。LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.76 min, [MH]⁺ = 441。

[1066] 实施例66: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐

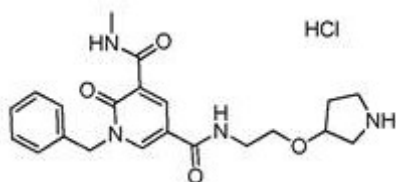
[1067]



[1068] 向(±)-2-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(71.6 mg, 0.144 mmol)在1,4-二噁烷(1 mL)中的溶液中加入氯化氢(4M的在1,4-二噁烷中的溶液)(1.5 mL, 6.00 mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.25小时。将混合物在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为黄色固体的期望产物(65.2 mg, 0.150 mmol, 104%收率)。LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.51$ min, $[MH]^+ = 399$ 。

[1069] 实施例67: 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(吡咯烷-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐

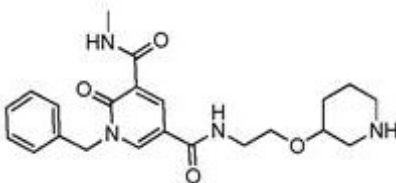
[1070]



[1071] 向(±)-3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(79.3 mg, 0.159 mmol)在1,4-二噁烷(1.5 mL)中的溶液中加入氯化氢(4M的在1,4-二噁烷中的溶液)(1.5 mL, 6.00 mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5小时。将反应混合物在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为黄色固体的(±)-1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(吡咯烷-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺, 盐酸盐(60.7 mg, 0.140 mmol, 88%收率)。LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.51$ min, $[MH]^+ = 399.4$ 。

[1072] 实施例68: 1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

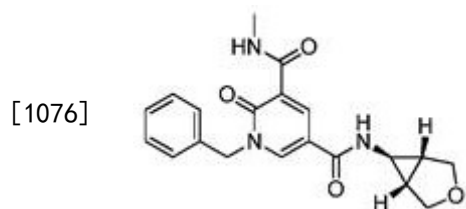
[1073]



[1074] 向(±)-3-(2-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(32.2 mg, 0.063 mmol)在1,4-二噁烷(0.5 mL)中的混悬液中加入氯化氢(4M的在1,4-二噁烷中的溶液)(0.75 mL, 3.00 mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5小时。将反应混合物在氮气流下浓缩,然后用甲醇补充至1 mL和通过MDAP (甲酸)直接纯化。将需要的级分在氮气流下浓缩,然后溶解在二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(6 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥。将残余物溶解在甲醇中并加载到SCX柱上,将其用甲醇(3 x 3 mL)洗脱。将这些洗液抛弃。然后将柱用氨的甲醇溶液(2M)(4 x 3 mL)洗脱。将这些洗液组合,在氮气流下浓缩并在真空中干燥以得到作为白色固体的1-苄基-N³-甲

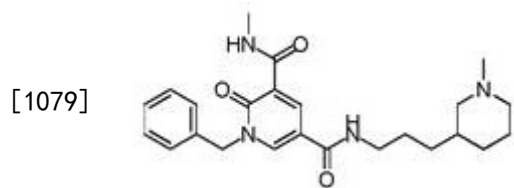
基-2-氧代-N⁵-(2-(哌啶-3-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(11.6 mg, 0.028 mmol, 44.8%收率)。LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.52 min, [MH]⁺ = 413.4。

[1075] 实施例69: 1-苄基-N⁵-((1R,5S,6r)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1077] 将DIPEA (0.099 mL, 0.566 mmol)、HATU (86 mg, 0.226 mmol) 和(1R,5S,6r)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-胺(22.44 mg, 0.226 mmol)接连地加入1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(54 mg, 0.189 mmol)在DMF (1 mL)中的溶液中。搅拌10 min以后,将反应混合物通过MDAP (甲酸)直接纯化,并将适当的级分合并和在真空中蒸发,以得到期望的化合物(9 mg, 0.024 mmol, 12.99%收率)。LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.79 min, [MH]⁺ = 368.3。

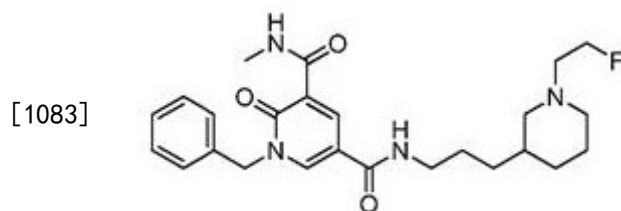
[1078] 实施例70: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1080] 将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-3-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(42 mg, 0.102 mmol)在干燥甲醇(2 mL)中的溶液用低聚甲醛(7 mg, 0.233 mmol)和甲酸(8.33μL, 0.217 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌10min,并然后加入氰基硼氢化钠(14 mg, 0.223 mmol)。然后将反应混合物在室温在N₂下搅拌过夜。加入另外部分的低聚甲醛(7 mg, 0.233 mmol)和甲酸(8.33μL, 0.217 mmol),随后在30min以后加入三乙酰氧基硼氢化钠(44 mg, 0.208 mmol)。将反应混合物在室温静置另外9天。将反应混合物浓缩并在饱和NaHCO₃溶液(10 mL)和DCM之间分配。将有机层分离,并将水层用DCM (2 x 10mL)进一步萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)和浓缩以得到38mg粗残余物。将其通过硅胶色谱法纯化,用0-10%的2M的氨在MeOH中的溶液在DCM中的溶液/DCM(用120 mL)洗脱以得到作为白色固体的标题化合物(23 mg, 0.049 mmol, 47.7%收率)。

[1081] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.57 min, [MH]⁺ = 425.3。

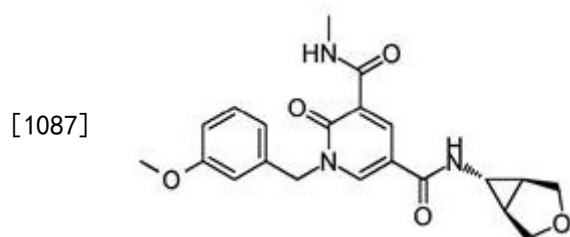
[1082] 实施例71: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(1-甲基哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1084] 在90℃将1-苄基-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-3-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(46 mg, 0.112 mmol)和碳酸铯(73.0 mg, 0.224 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中,并加入1-溴-2-氟乙烷(20 mg, 0.158 mmol)。将得到的混合物在该温度搅拌2.5 h,然后将混悬液浓缩并在EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间分配,将水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到~75 mg粗制固体。将其通过硅胶色谱法纯化,用0-100%的25%的乙醇在乙酸乙酯中的溶液/乙酸乙酯(用120 mL)洗脱以得到作为白色固体的1-苄基-N⁵-(3-(1-(2-氟乙基)哌啶-3-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(28 mg, 0.055 mmol, 49.3%收率)。

[1085] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.58 min, [MH]⁺ = 457.5。

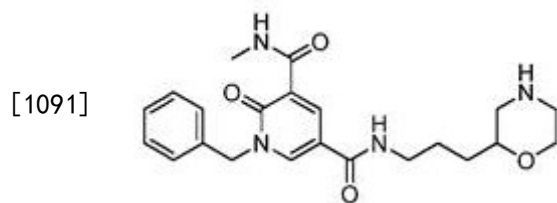
[1086] 实施例72: N5-((1R,5S,6r)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1088] 向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(80 mg, 0.253 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中的溶液中加入HATU (144 mg, 0.379 mmol),随后加入(1R,5S,6r)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐(64 mg, 0.472 mmol)和DIPEA (0.221 mL, 1.265 mmol)。将得到的反应混合物在室温在N₂下搅拌4 h(形成黄色溶液)。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,并将水层用更多的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)和浓缩以得到~180mg粗残余物。将其通过SiO₂上的色谱法(Biotage SNAP 10g柱,用120mL的0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱,然后用120 mL的10%的EtOH在乙酸乙酯中的溶液洗脱)纯化以得到作为无色油的标题化合物(96 mg, 0.217 mmol, 86%收率)。

[1089] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.80 min, [MH]⁺ = 398.4。

[1090] 实施例73: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

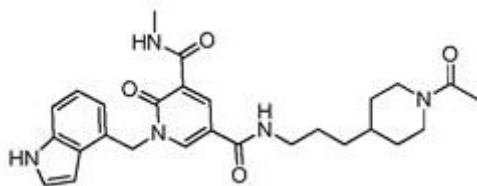


[1092] 将2-(3-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(11 mg, 0.017 mmol)和TFA (0.1 mL, 1.298 mmol)在室温在二氯甲烷(0.4 mL)中搅拌30 min。然后将反应混合物浓缩并加载到500 mg SCX柱(用MeOH预调节)上和用MeOH (4个柱体积)洗脱,随后用2M的NH₃在MeOH中的溶液(4个柱体积)洗脱。将含有产物的氨级分合并和浓缩以得到15 mg无色油。将该油通过MDAP (高pH)纯化。将适当的级分浓缩以得到作为白色固体的1-苄基-N3-甲基-N5-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二

氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (2 mg, 4.36 μ mol, 25.4%收率)。LCMS (2 min甲酸): R_t = 0.54 min, $[MH]^+$ = 413.5。

[1093] 实施例74: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)丙基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1094]

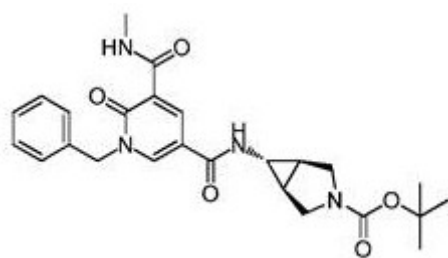


[1095] 将1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N³-甲基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (25 mg, 0.056 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中。加入Et₃N (0.016 mL, 0.111 mmol), 然后加入AcCl (4.35 μ L, 0.061 mmol), 并将反应物在室温搅拌2小时。将反应物用DCM (10mL) 稀释, 并用饱和NaHCO₃ (15mL) 洗涤, 然后穿过疏水玻璃料洗脱并在真空中浓缩以得到澄清油。将粗产物在最小量的DCM中应用于10g SNAP柱, 并用1%2M NH₃的甲醇溶液在DCM中的溶液洗脱2个CV, 然后用1-10%2M NH₃的甲醇溶液在DCM中的溶液洗脱10个CV, 然后在10%保持5个CV。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的标题化合物 (21.5 mg, 0.042 mmol, 74.7%收率)。

[1096] LCMS (2 min高pH): R_t = 0.86 min, $[MH]^+$ = 492.4。

[1097] 实施例75: (1R,5S,6s)-6-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1098]

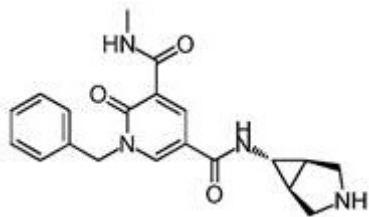


[1099] 向1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯 (450mg, 0.966 mmol) 在四氢呋喃 (5 mL) 中的溶液中加入 (1R,5S,6s)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 (230 mg, 1.160 mmol), 随后加入Et₃N (0.269 mL, 1.933 mmol) 和DMAP (11.80 mg, 0.097 mmol)。将得到的反应混合物在45℃在N₂下搅拌。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离, 并将水层用更多的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 和浓缩以得到~714 mg粗制的奶油色泡沫。将其通过硅胶色谱法纯化, 用330 mL的0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱以得到作为白色固体的标题化合物 (402 mg, 0.776 mmol, 80%收率)。

[1100] LCMS (2 min甲酸): R_t = 1.03 min, $[MH]^+$ = 467.5。

[1101] 实施例76: 1-苄基-N⁵-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1102]

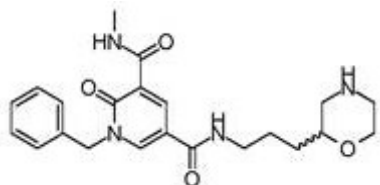


[1103] 向(1R,5S,6S)-6-(1-苄基-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(381 mg, 0.817 mmol)在DCM (5 mL)中的溶液中加入TFA (1 mL, 12.98 mmol),并将反应混合物在N₂下在室温搅拌1 h,然后将反应混合物浓缩,并加载到5g SCX柱(用MeOH预调节)上,并用MeOH (30 mL)洗脱,随后用2M的NH₃在MeOH中的溶液(30 mL)洗脱。将含有产物的氨级分合并,并在减压下浓缩以得到作为淡黄色固体的标题化合物(294 mg, 0.722 mmol, 88%收率)。

[1104] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.51 min, [MH]⁺ = 367.5。

[1105] 实施例77: 1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(未知构型的单一对映异构体)

[1106]



[1107] 对(±)-1-苄基-N³-甲基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(23 mg)进行手性分离。将外消旋体(23 mg)溶解在EtOH (1.5 mL)中。注射: 将1.5 mL溶液注射到柱(80%EtOH (+ 0.2%异丙胺)/庚烷(+ 0.2%异丙胺), 流速= 30 mL/min, 检测波长= 215 nm, 4. Ref 550, 100, 柱30 mm x 25 cm Chiralpak IA (5μm), 批号IA11157-01)上。注射总数= 1。将来自13.5-16.5 min的级分合并(bulked)并标记为峰1。将来自20-28 min的级分合并(bulked)并标记为峰2。将合并(bulked)的级分在真空中浓缩,并然后转移至称重的烧瓶。将最终的化合物从DCM和庚烷回收以便得到固体。

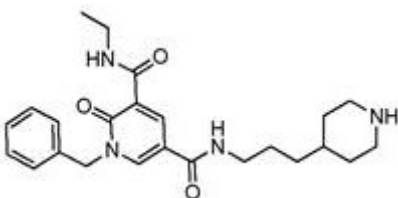
[1108] 收集与峰1对应的级分以得到作为灰白色固体的标题化合物(8 mg)。

[1109] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.55 min, [MH]⁺ = 413.3。

[1110] 收集与相反对映异构体对应的级分,但是发现具有对于筛选而言不足够的纯度。

[1111] 实施例78: 1-苄基-N³-乙基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1112]



[1113] 将4-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(160 mg, 0.303 mmol)放入圆颈RB中,并在室温加入HCl (18.44 μL, 0.607 mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空中在减压下蒸发以得到粗产物,将其用正戊烷(2 x 10 mL)洗涤以得到1-苄基-N³-乙基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)

基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐 (110 mg, 0.238 mmol, 78%收率)。然后将其溶解在甲醇中并吸附到SCX柱上。然后用水 (5 mL)、分成四份的20 mL的MeOH/NH₄OH (19:1)洗脱。将适当的级分浓缩。然后将得到的残余物溶解在ACN/水 (1:1 1mL) 中,并低压冻干以得到作为灰白色固体的1-苄基-N³-乙基-2-氧代-N⁵-(3-(哌啶-4-基)丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (68 mg, 0.160 mmol, 67.3%收率)。

[1114] LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN): $R_t = 1.60$ min, $[MH]^+ = 425.4$ 。

[1115] LCMS条件: RND-FA-4.5-MIN

[1116] 柱:Acquity BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m)

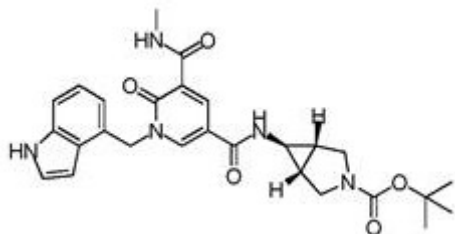
[1117] 流动相: A: 0.05%的甲酸在水中的溶液; B: 0.05%的甲酸在ACN中的溶液

[1118] 时间(min)/%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

[1119] 柱温度: 35°C, 流速: 0.6 mL/min。

[1120] 实施例79: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

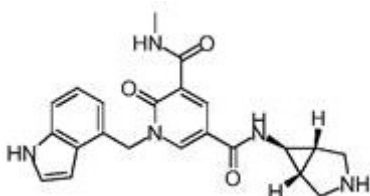
[1121]



[1122] 将1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 (200 mg, 0.62 mmol) 溶解于DMF (2 mL) 中。加入DIPEA (0.322 mL, 1.84 mmol), 然后加入HATU (351 mg, 0.92 mmol), 并将反应物在室温搅拌5 min。加入(1*R*,5*S*,6*s*)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 (146 mg, 0.74 mmol, 可商购得自, 例如, Fluorochem), 并将反应物在室温搅拌过夜。将反应物在真空中浓缩, 并将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液 (各20 mL) 之间分配。将有机层用盐水 (20 mL) 洗涤并穿过疏水玻璃料洗脱, 然后在真空中浓缩以产生橙色油。将粗产物在最小量的DCM中应用于25 g SNAP柱, 并通过快速色谱法纯化, 用5-50% (3:1 EtOAc:EtOH) 在环己烷中的溶液洗脱。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 (324 mg, 0.61 mmol, 99%收率)。LCMS (2 min高pH): $R_t = 1.01$ min, $[MH]^+ = 506.4$ 。

[1123] 实施例80: 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(1*R*,5*S*,6*s*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1124]

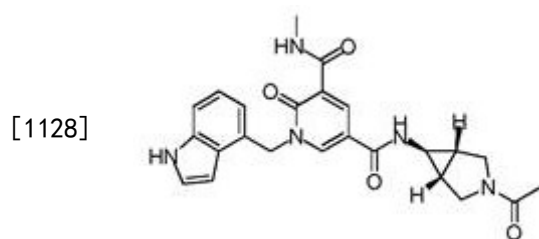


[1125] 将(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 (324 mg, 0.64 mmol) 溶解于DCM (4.5 mL) 中并加入TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)。将反应物在室温搅拌并通过LCMS监

测。2 h以后,在真空中除去溶剂并将残余物在最小量的MeOH中应用于5 g SCX柱。将所述柱用MeOH洗脱,然后用2N NH_3 在MeOH中的溶液(各30 mL)洗脱。将氨级分在真空中浓缩以得到作为紫色油的1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(211 mg, 0.49 mmol, 77%收率),其固化为淡紫色固体。

[1126] LCMS (2 min高pH): $R_t = 0.72 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 406.4$ 。

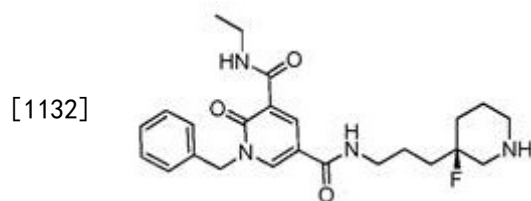
[1127] 实施例81: 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1129] 将1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.123 mmol)悬浮于DCM. Et_3N (34 μL , 0.25 mmol)中,然后加入乙酰氯(9.7 μL , 0.14 mmol),反应物变成澄清的橙色油。将反应物搅拌1 h,然后用DCM (10 mL)稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)洗涤,然后穿过疏水玻璃料洗脱并在真空中浓缩以得到橙色固体。将粗产物通过MDAP (高pH)纯化。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(24.4 mg, 0.05 mmol, 42%收率)。

[1130] LCMS (2 min高pH): $R_t = 0.76 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 448.4$ 。

[1131] 实施例82: (*R*)-1-苄基- N^3 -乙基- N^5 -(3-(3-氟哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

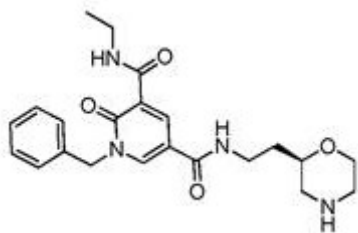


[1133] 向(*S*)-3-(3-(1-苄基-5-(乙基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(105 mg, 0.193 mmol)在二氯甲烷(DCM) (1 mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(0.2 mL, 2.60 mmol)并将反应混合物搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩。通过SCX 2g (洗脱液2M的 NH_3 在MeOH中的溶液)纯化。将期望的级分合并和在真空中浓缩以得到(*R*)-1-苄基- N^3 -乙基- N^5 -(3-(3-氟哌啶-3-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(84 mg, 0.171 mmol, 88%收率)。

[1134] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.62 \text{ min}$, $[\text{MH}]^+ = 443.2$ 。

[1135] 实施例83: (*R*)-1-苄基- N^3 -乙基- N^5 -(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

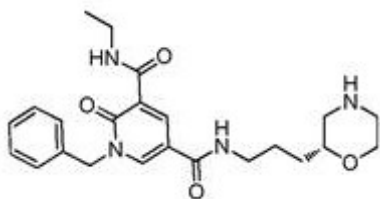
[1136]



[1137] 向(R)-2-(2-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(125 mg, 0.244 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(0.2 mL, 2.60 mmol)并将反应混合物搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩。通过SCX 2g (洗脱液2M的NH₃在MeOH中的溶液)纯化。将期望的级分合并和在真空中浓缩以得到(R)-1-苄基-N³-乙基-N⁵-(2-(吗啉-2-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(80 mg, 0.175 mmol, 71.6%收率)。LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.59 min, [MH]⁺ = 413.2。

[1138] 实施例84: (R)-1-苄基-N³-乙基-N⁵-(3-(吗啉-2-基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[1139]

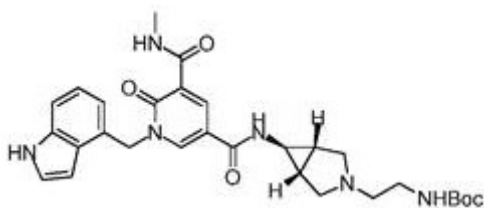


[1140] 向(R)-2-(3-(1-苄基-5-(乙基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.190 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(0.15 mL, 1.947 mmol)并将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩。通过SCX 2g (洗脱液2M的NH₃在MeOH中的溶液)纯化。将期望的级分合并和在真空中浓缩以得到标题化合物(77.5 mg, 0.164 mmol, 86%收率)。

[1141] LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.62 min, [MH]⁺ = 427.3。

[1142] 实施例85: (2-((1R,5S,6S)-6-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

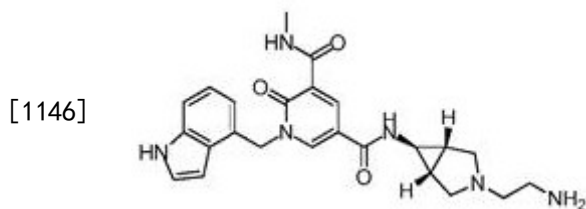
[1143]



[1144] 将1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N⁵-(1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N³-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(50 mg, 0.123 mmol)和(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(29.4 mg, 0.19 mmol, 可商购得自,例如,Sigma-Aldrich)组合在DCM (2 mL)中并在室温搅拌30 min。加入三乙氧基硼氢化钠(39.2 mg, 0.19 mmol),并继续在室温搅拌过夜。将反应物用饱和NaHCO₃水溶液(5 mL)淬灭,并然后搅拌20 min。将混合物用DCM (10 mL x 2)萃取,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料洗脱,然后在真空中浓缩成澄清油。将粗产物在最小量的DCM中应用于10 g SNAP柱并用5-50% (3:1 EtOAc:EtOH) 在环己烷中的

溶液洗脱。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的 (2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (10 mg, 0.02 mmol, 14% 收率)。观察到一些混合级分,并将这些通过干燥负载到二氧化硅上和使用与上面相同的柱条件重新装柱,但是还是没有看到分离,所以将粗产物通过MDAP (高pH) 纯化。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的另外的 (2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (4.1 mg, 7.10 μmol, 5.76% 收率)。LCMS (2 min 高pH): $R_t = 1.00$ min, $[MH]^+ = 549.2$ 。

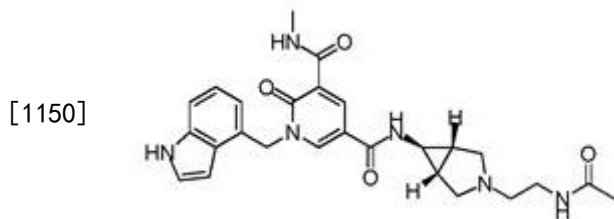
[1145] 实施例86: 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1147] 将 (2-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基氨甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (83 mg, 0.151 mmol) 溶解于DCM (5 mL) 中并加入TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)。将反应物在室温搅拌 2.5 h,并然后在真空中浓缩。将粗产物通过MDAP (高pH) 纯化。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (19.7 mg, 0.04 mmol, 28% 收率)。

[1148] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.79$ min, $[MH]^+ = 449.4$ 。

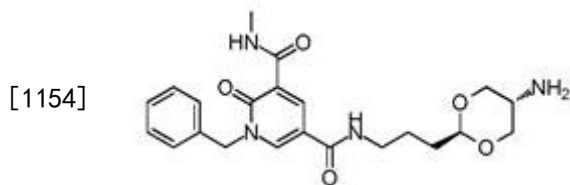
[1149] 实施例87: 1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-乙酰氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1151] 将1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (12 mg, 0.03 mmol) 悬浮于DCM (2 mL) 中。加入 Et_3N (7.5 μL, 0.05 mmol),然后加入AcCl (2.3 μL, 0.03 mmol),并将反应物在室温搅拌 4 h。将反应物浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将适当的级分在真空中浓缩以得到作为奶油色固体的1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-乙酰氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺 (7.8 mg, 0.02 mmol, 57% 收率)。

[1152] LCMS (2 min 高pH): $R_t = 0.76$ min, $[MH]^+ = 491.4$ 。

[1153] 实施例88: N^5 -(3-((2*r*,5*r*)-5-氨基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺



[1155] 向1-苄基- N^5 -(3-((2*r*,5*r*)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)丙基)- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(117 mg, 0.21 mmol)在乙醇(1 mL)中的混悬液中加入水合肼(0.030 mL, 0.628 mmol)。将得到的混悬液在室温搅拌2 h。加入另外的乙醇(3 mL)以辅助搅拌,并加入另外的水合肼(0.030 mL, 0.628 mmol)。将反应物搅拌另外~2 h,并然后搅拌过夜。然后将反应物在40℃加热共计~7.5 h。将反应混合物冷却,此后将它过滤并将固体用乙醇(3 x 5 mL)洗涤。将滤液在真空中蒸发以得到白色固体。将其再溶解在DMSO (1.8 mL)中并通过MDAP (2 x 1 mL注射,甲酸)直接纯化。将需要的级分穿过20 g NH_2 SPE柱并用MeOH洗脱。将滤液在真空中蒸发以得到难溶性的白色固体,将其溶解于10%MeOH/DCM (10 mL)中并用水(20 mL)分配。分离各层,并将水层用另外的10% MeOH/DCM (2 x 10 mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩以得到作为白色固体的期望产物- N^5 -(3-((2*r*,5*r*)-5-氨基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(40 mg, 0.09 mmol, 45%收率)

[1156] LCMS (2 min甲酸): $R_t = 0.54$ min, $[MH]^+ = 429.4$ 。

实施例 编号	名称	结构	质量 (mg)	收率(%)	$[MH]^+$	R_t (min)*
89	1-苄基- N^3 -甲基-2-氧代- N^5 -(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺盐酸盐		2.2	100	413	0.52
[1157] 90	1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		53.8	89	342	0.75
91	1-苄基- N^3 -甲基- N^5 -(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		68.0	92	419	0.80

[1158] 生物学数据

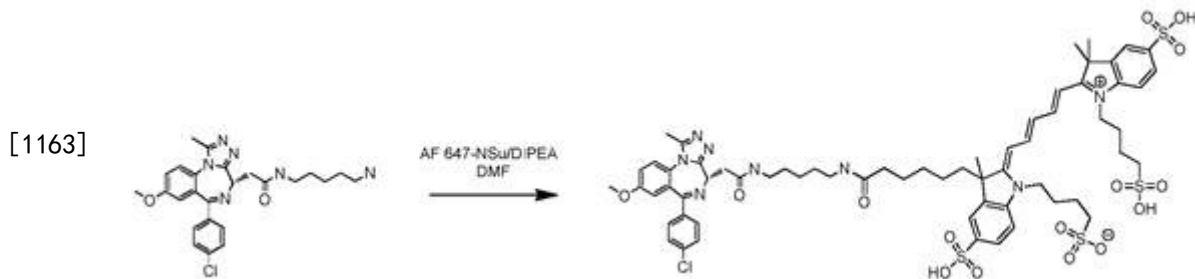
[1159] 可以在一个或多个下述测定中试验式(I)的化合物:

[1160] 时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定

[1161] 利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)竞争测定来评估溴结构域结合。为了实现该方案,将一种已知的、高亲和力的、pan-BET相互作用小分子用Alexa Fluor® 647标记,所述Alexa Fluor® 647是一种远红外-荧光染料(参照化合物X)。参照化合物X充当溴结

构域结合的报道分子,并且是TR-FRET对的受体荧光团组分。将与抗-6*His抗体缀合的铈螯合物用作TR-FRET对中的供体荧光团。抗-6*His抗体选择性地结合被添加至在该研究中使用的每个BET串联溴结构域蛋白构建体的氨基端的6组氨酸纯化表位。当供体和受体荧光团紧密靠近(在20-80Å之间)时,产生TR-FRET信号,这在该测定中通过参照化合物X与溴结构域蛋白的结合而实现。

[1162] 参照化合物X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂草-4-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-6-氧代己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺基丁基)-3H-吡啶-1-鎓-2-基)戊-2,4-二烯-1-亚基)-3-甲基-5-磺基吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸盐)



[1164] 向N-(5-氨基戊基)-2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂草-4-基)乙酰胺(对于制备,参见参照化合物J, W02011/054848A1, 1.7 mg, 3.53 μmol)于DMF(40 μl)中的溶液中加入AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg, 1.966 μmol)同样于DMF(100 μl)中的溶液。将混合物用DIPEA (1 μl , 5.73 μmol)碱化并在涡旋混合器上搅动过夜。

[1165] 将反应混合物蒸发至干。将固体溶解于乙腈/水/乙酸(5/4/1, <1ml)中,过滤并施加于Phenomenex Jupiter C18制备型柱上并用以下梯度洗脱(A = 0.1%三氟乙酸的水溶液, B= 0.1%TFA/90%乙腈/10%水): 流速 = 10ml/min., AU = 20/10 (214nm):

[1166] 5-35%, t=0min: B = 5%; t=10min: B = 5%; t=100min: B = 35%; t=115min: B = 100%(Sep. grad: 0.33%/min)。

[1167] 主要的组分经范围26-28%B洗脱,但似乎由两个峰构成。将应当含有“两种”组分的中间级分(F1.26)通过分析型HPLC (Sphersisorb ODS2, 1-35%经60min)分析: 单一组分在28%B洗脱。

[1168] 合并级分 F1.25/26&27并蒸发至干。用DMF转移,蒸发至干,用干燥的乙醚研磨并将蓝色固体在<0.2mbar干燥过夜: 1.54mg。

[1169] 分析型HPLC (Sphersisorb ODS2, 1-35%B经60min): MSM10520-1: $[\text{M}+\text{H}]^+$ (obs): 661.8/-与M-29相应。其等价于1320.984的计算质量(其为M-29)的 $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$ 。这是Alexa Fluor 647染料的标准出现并表示在质谱仪条件下的两个亚甲基基团的理论损失。

[1170] 测定原理:为了产生TR-FRET信号,将供体荧光团用在 $\lambda 337 \text{ nm}$ 的激光激发,随后将其引导至在 $\lambda 618 \text{ nm}$ 的发射。如果受体荧光团紧密靠近,那么可以发生能量转移,其导致Alexa Fluor® 647在 $\lambda 665 \text{ nm}$ 的发射。在有竞争化合物存在下,参照化合物X可以从与溴结构域结合而置换。如果置换发生,受体荧光团不再靠近供体荧光团,这会阻止荧光能量转移,且随后是在 $\lambda 665 \text{ nm}$ 的Alexa Fluor® 647发射的丧失。

[1171] 使用跨溴结构域1 (BD1) 和溴结构域2 (BD2) 的蛋白截短体评估式(I) 的化合物与参照化合物X竞争结合BET家族 (BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)。为了监测与BD1或BD2的差别结合,在乙酰基赖氨酸结合槽中做出关键酪氨酸向丙氨酸的单残基突变。为了验证该方案,针对每个BET家族成员生产双残基突变体串联的结构域蛋白。利用荧光偏振方案,确定单一和双重突变体中的每一种对参照化合物X的结合亲和力。与非突变的野生型串联BET蛋白相比,双重突变体串联蛋白对参照化合物X的亲和力极大地下降 (K_d 的>1000倍下降)。单突变的溴结构域串联蛋白对参照化合物X的亲和力与对应的非突变的BET蛋白等效。这些数据证实,酪氨酸向丙氨酸的单突变会使突变的溴结构域和参照化合物X之间的相互作用的 K_d 减小> 1000倍。在TR-FRET竞争测定中,使用的参照化合物X的浓度等同于非突变的溴结构域的 K_d ,这会确保不检测到在突变的溴结构域处的结合。

[1172] 蛋白质产生: 将重组人溴结构域[(BRD2 (1-473) (Y113A) 和 (Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A) 和 (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) 和 (Y390A) 和BRDT (1-397) (Y66A) 和 (Y309A)]在大肠杆菌 (*E. coli*) 细胞中表达 (对于BRD2/3/4, 于pET15b载体中表达并且对于BRDT, 于pET28a载体中表达) (在N-末端处具有6-His标记)。将His-标记的溴结构域沉淀 (pellet) 再悬浮于50mM HEPES (pH7.5), 300mM NaCl, 10mM咪唑& 1 μ l/ml蛋白酶抑制剂混合物中并使用声处理从大肠杆菌细胞中萃取并使用nickel琼脂糖高效柱纯化,洗涤蛋白质,然后用0-500mM咪唑的线性梯度 (含有缓冲剂50mM HEPES (pH7.5), 150mM NaCl, 500mM咪唑) 经20个柱体积洗脱。通过Superdex 200制备级尺寸排阻柱完成最终的纯化。将纯化的蛋白质在-80 $^{\circ}$ C于20mM HEPES pH 7.5和100mM NaCl中储存。通过肽质量指纹图谱确认蛋白质身份并通过质谱法确认预测的分子量。

[1173] 溴结构域BRD2、3、4和T、BD1 + BD2突变体TR-FRET竞争测定的方案: 将所有测定组分溶解在由50 mM HEPES pH7.4、50mM NaCl、5%甘油、1mM DTT和1mM CHAPS组成的测定缓冲液中。将参照化合物X在含有20 nM单一突变体串联溴结构域蛋白的测定缓冲液中稀释至等于该溴结构域的2* K_d 的浓度。将含有溴结构域和参照化合物X的溶液加入在Greiner 384孔黑色低容量微量滴定板内的试验化合物或DMSO媒介物的剂量响应稀释液中 (在该测定中使用0.5%DMSO的最大值), 并随后在室温温育30分钟。将等体积的3 nM抗-6*His辅螯合物加入所有孔,随后在室温温育另外30分钟。使用Perkin Elmer Multimode平板读数器如下检测TR-FRET: 在 λ 337 nm激发供体荧光团,并随后,在延迟50微秒后,测量供体和受体荧光团分别在 λ 615 nm和 λ 665 nm的发射。为了对照这些测定,在每个微量滴定板上包括未抑制的 (DMSO媒介物) 和抑制的 (10*W0 2011/054846A1的实施例11的 IC_{50} 浓度) TR-FRET测定中的每一个的16个副本。

[1174] 然后应用下述形式的cA四参数曲线拟合:

[1175]
$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^{-x} / 10^{-c})^d))$$

[1176] 其中 'a' 是最小值, 'b' 是Hill斜率, 'c' 是 pIC_{50} , 且 'd' 是最大值。

[1177] 在上述的BRD4 BD1和BRD4 BD2 TR-FRET测定中分别试验所有化合物 (实施例1 - 61)。

[1178] 发现所有化合物在至少一个测定中具有 ≥ 4.5 的 pIC_{50} 。

[1179] 发现实施例34、35、38、39、42、48和53在BRD4 BD2测定中具有 ≥ 4.0 且 < 6.0 的 pIC_{50} 。

[1180] 发现实施例1、4、5、8、9、13、20、27、31、32、33、36、37、40、41、43-47、49-52、59、64-68、78、83和89-91在BRD4 BD2测定中具有 ≥ 6.0 且 < 7.0 的 pIC_{50} 。

[1181] 发现实施例2、3、6a、6b、7、10、11、12、14-19、21-26、28-30、54-58、60-63、69-77、79-82和84-88在BRD4 BD2测定中具有 ≥ 7.0 的 pIC_{50} 。

[1182] 所选实施例的具体数据显示在下表中：

[1183]

实施例编号	BRD4 BD2 IC_{50} (平均值)	N (记录的值的总数)
6a	7.5	8
7	7.5	6
23	7.3	2
25	7.4	6
29	7.6	3
30	8	3
56	7.8	3
88	7.3	2

[1184] 本领域技术人员会认识到,关于功能活性的体外结合测定和基于细胞的测定具有实验变异性。因此,应当理解,上面给出的 pIC_{50} 值仅仅是示例性的。

[1185] BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性的计算

[1186] 如下计算BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性：

[1187] 选择性= BRD4 BD2 pIC_{50} - BRD4 BD1 pIC_{50}

[1188] 将 pIC_{50} 值表达为 \log_{10} 单位。

[1189] 除了实施例33、34、38和39以外,发现所有试验的化合物在至少一个上述TR-FRET测定中具有 $\geq 1 \log$ 单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性,因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少10倍的选择性。

[1190] 发现实施例1-30和54-88在至少一个上述TR-FRET测定中具有 $\geq 2 \log$ 单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性,因此对BRD4 BD2相对于BRD4 BD1具有至少100倍的选择性。