(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114302884 B
(45)授权公告日 2024.06.04

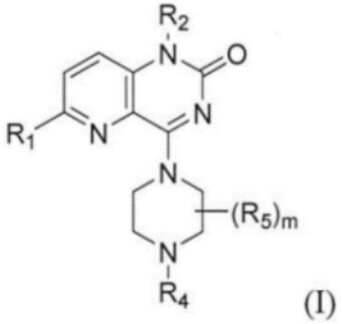
(21)申请号 202080060991.6
(22)申请日 2020.08.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114302884 A
(43)申请公布日 2022.04.08
(30)优先权数据
62/892,799 2019.08.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.02.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/048070 2020.08.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/041588 EN 2021.03.04
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 U·维拉帕蒂 R.E.奥尔森
C·P·达恩 B·达斯古塔
J·S·瓦里耶 H·拉哈曼
P·R·加拉甘 S·罗伊
D·C·格林菲尔德
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5386(2006.01)
(56)对比文件
CN 101466681 A,2009.06.24
US 2005266510 A1,2005.12.01
审查员 徐建国
权利要求书18页 说明书247页
序列表16页

(54)发明名称

可作为T细胞活化剂的经取代吡啶并嘧啶酮基化合物

(57)摘要

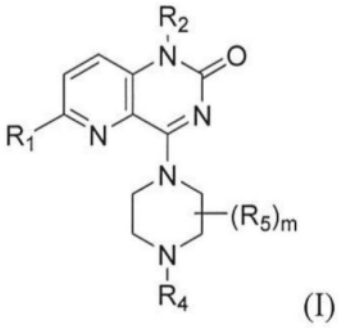
本发明公开式(I)化合物或其盐,其中:R_1、R_2、R_4、R_5及m在本文中定义。还公开使用此类化合物抑制二酰基甘油激酶α(DGKα)及二酰基甘油激酶ζ(DGKζ)中之一或两者的活性的方法,及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗病毒感染及增殖性病症,诸如癌症。



(I)

CN 114302884 B

1.一种式(I)化合物,



(I)

或其盐,其中:

R_1为Cl、-CN、-OH、$-CHF_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CH_2OCH_3$或$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$;

R_2为H、$-CH_3$或$-CD_3$;

R_4为$-CH_2R_{4a}$或$-CHR_{4a}R_{4b}$;

R_{4a}为环丙基、环丁基、环己基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、双环[1.1.1]戊基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基或氧代二氢苯并[d]噁唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2OH$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2Br$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHC(O)OCH_3$、$-C(CH_3)_2CN$、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_2CF_3$、$-OC(CH_3)_2CN$、$-OC(CH_3)_2CH_2OH$、$-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_3$、环丙基、氰基环丙基、甲基环丙基、-O(环丙基)、-O((乙氧基羰基)环丙基)、吗啉基、吡咯烷酮基、四氢吡喃基、二氧戊环基、$-CH_2$(吗啉基)、$-CH_2$(二氟吗啉基)、$-CH_2$(二甲基吗啉基)、$-CH_2$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、$-CH_2$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、$-CH_2$(甲基哌嗪酮基)、$-CH_2$(乙酰基哌嗪基)、$-CH_2$(哌啶基)、$-CH_2$(二氟哌啶基)、$-CH_2$(甲氧基哌啶基)、$-CH_2$(羟基哌啶基)、$-C(CH_3)_2$(吗啉基)、$-OCH_2$(环丙基)、$-OCH_2$(甲基环丙基)、$-OCH_2$(甲基氮杂环丁烷基)、$-OCH_2$(氧杂环丁烷基)、$-OCH_2$(四氢吡喃基)、$-OCH_2$(噻唑基)或$-OCH_2CH_2$(环丙基);

R_{4b}为:

(i)-CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$;或

(ii)苯基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基或三唑基,各自经零至3个独立地选自F、Cl、Br、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及环丙基的取代基取代;

各R_5独立地为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2N_3$或$-CH_2NHC(O)OCH_3$;及

m为2。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中:

R_2为$-CH_3$。

3.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中R_4为$-CH_2R_{4a}$。

4.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中:

R_4为$-CHR_{4a}R_{4b}$;

R_{4a}为苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基或氧代二氢苯并[d]噁唑基,各自经1至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2Br$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHC(O)OCH_3$、$-CF_3$、$-C(CH_3)_2CN$、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、-

$OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_2CF_3$、$-OC(CH_3)_2CN$、$-OC(CH_3)_2CH_2OH$、$-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_3$、环丙基、氰基环丙基、甲基环丙基、-O(环丙基)、-O((乙氧基羰基)环丙基)、$-OCH_2$(环丙基)、$-CH_2$(哌啶基)、吗啉基、吡咯烷酮基、四氢吡喃基、二氧戊环基、$-CH_2$(吗啉基)、$-CH_2$(二氟吗啉基)、$-CH_2$(二甲基吗啉基)、$-CH_2$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、$-CH_2$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、$-CH_2$(甲基哌嗪酮基)、$-CH_2$(乙酰基哌嗪基)、$-CH_2$(哌啶基)、$-CH_2$(二氟哌啶基)、$-CH_2$(甲氧基哌啶基)、$-CH_2$(羟基哌啶基)、$-C(CH_3)_2$(吗啉基)、$-OCH_2$(环丙基)、$-OCH_2$(甲基环丙基)、$-OCH_2$(甲基氮杂环丁烷基)、$-OCH_2$(氧杂环丁烷基)、$-OCH_2$(四氢吡喃基)、$-OCH_2$(噻唑基)或$-OCH_2CH_2$(环丙基);及

R_{4b}为-CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

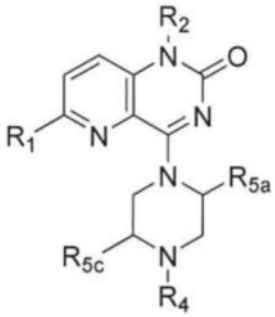
5.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其具有以下结构:

R_4为$-CHR_{4a}R_{4b}$;

R_{4a}为苯基、吡啶基或噁二唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2$(环丙基)及环丙基;及

R_{4b}为苯基、异噁唑基、噻唑基或三唑基,各自经0至3个独立地选自F、Cl、Br、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及环丙基的取代基取代。

6.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中该化合物具有以下结构:

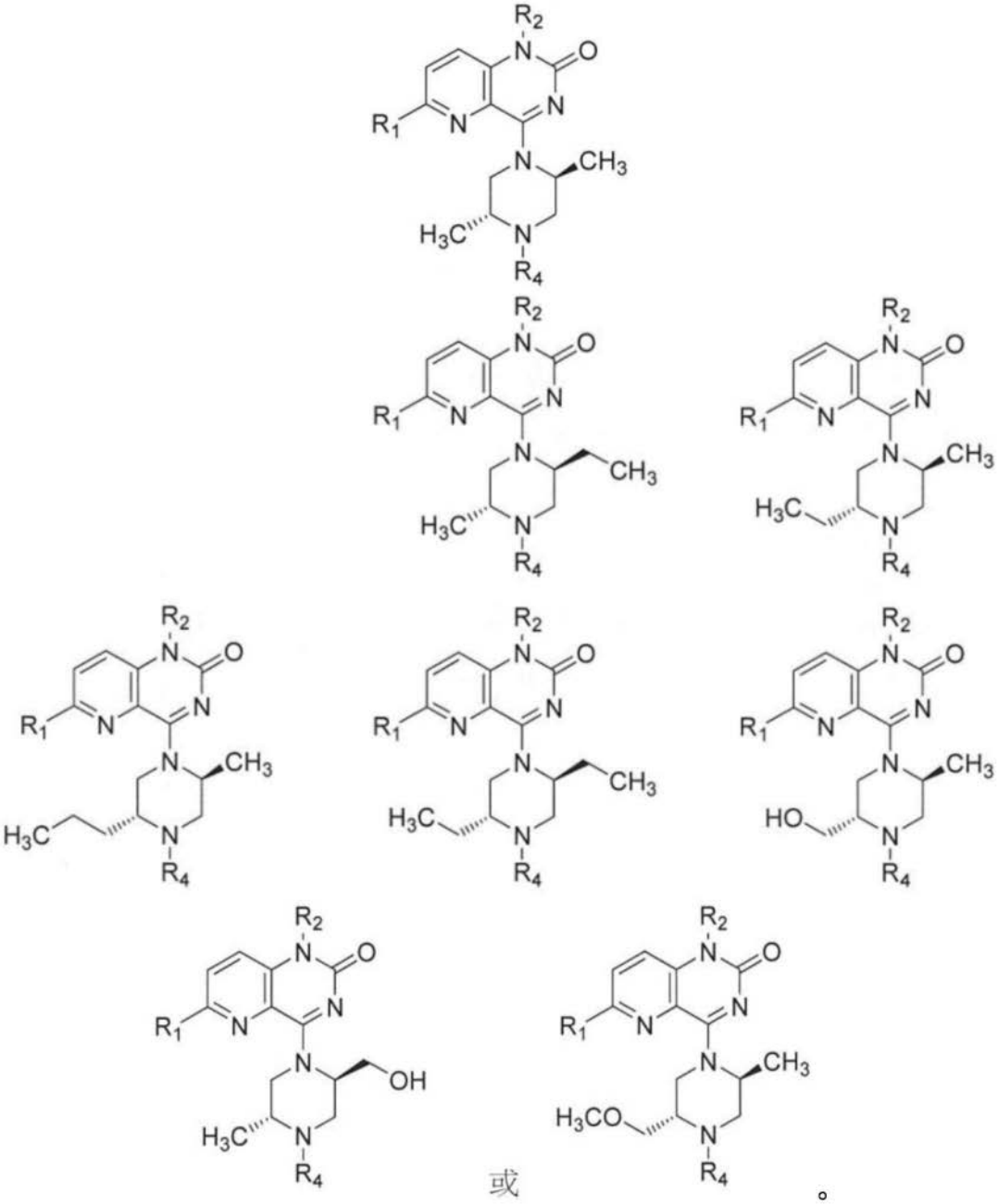


其中:

R_{5a}为$-CH_3$或$-CH_2CH_3$;及

R_{5c}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_3$。

7.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中该化合物具有以下结构:



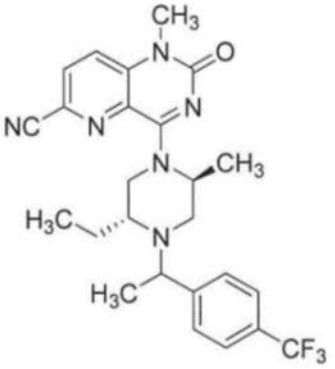
或。

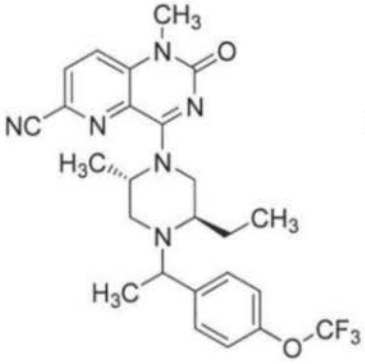
8.根据权利要求7所述的化合物或其盐,其中:

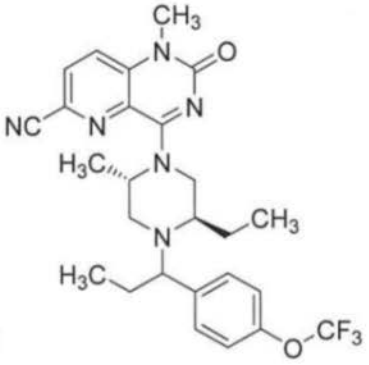
R_1为-CN;及

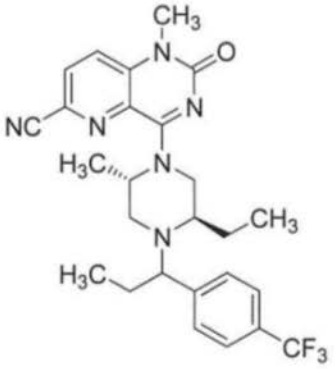
R_2为-CH_3。

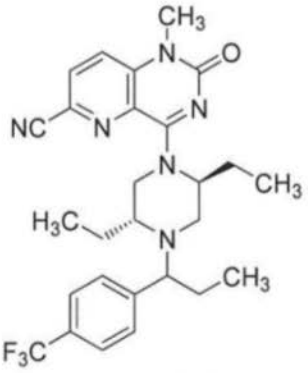
9.一种化合物或其盐,其中该化合物为:

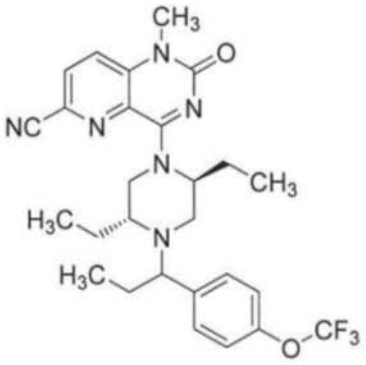


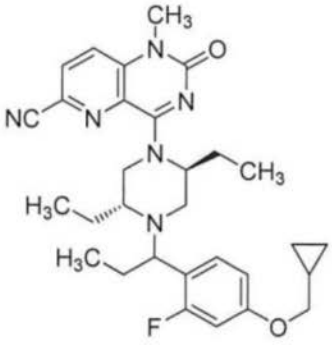


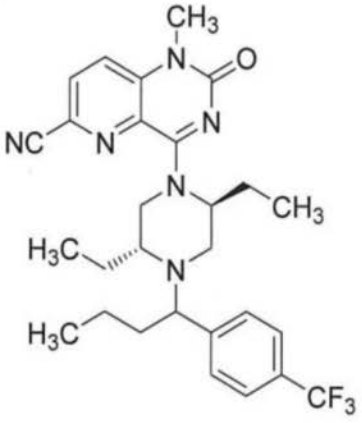


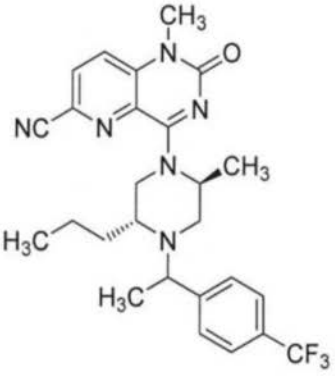


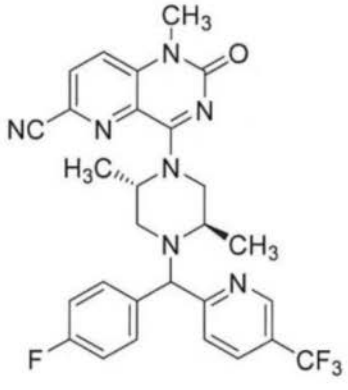


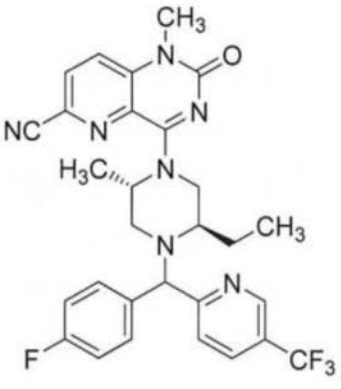


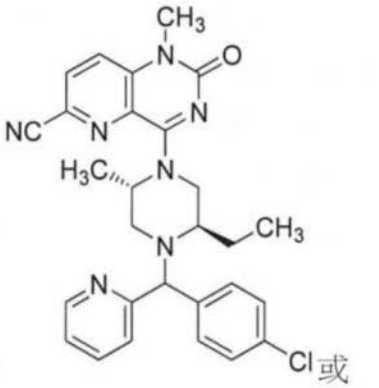


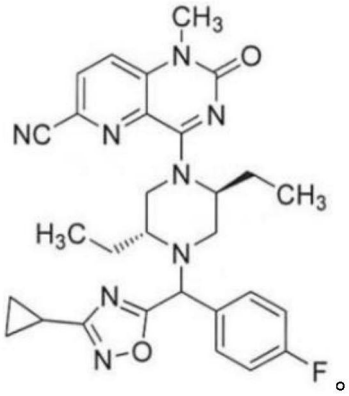






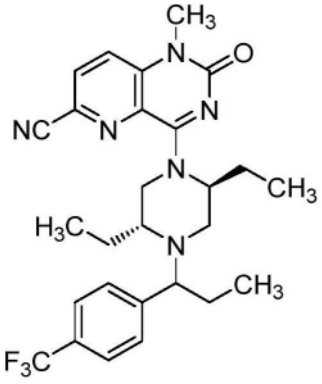






。

10.一种化合物或其盐,其中该化合物为:



。

11.一种化合物或其盐,其中该化合物为:4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

12.一种化合物或其盐,其中该化合物为:4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

13.一种化合物或其盐,其中该化合物为:

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2s,5r)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(异噁唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-环丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧

代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(异噁唑-3-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((5-环丙基吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(吡啶-2-基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((3-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(双(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-

基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3,4,5-三氟苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(3,4-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(2-氯-4,5-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(4-异丙基苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3,4,5-三氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-环丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(异噁唑-3-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(4-(环丙基甲氧基)苯甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧

代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-吗啉基嘧啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(1-甲基环丙基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-氧代吡咯啶-1-基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(对甲苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(4-环丙基-2-氟苯甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(2-环丙基苯并[d]噁唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙氧基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

(1S,2S)-2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯氧基)环丙烷-1-羧酸乙酯;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基环丙基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酸甲酯;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((N-吗啉基)甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲

基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4,4-二氟环己基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧杂-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(((R)-3-羟基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-乙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(4-乙氧基苯甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基环丙基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2,6-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-二氧戊环-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-环丙基乙氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(氧杂环丁-3-基甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-

基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基环丙基)甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-((N-吗啉基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-(哌啶-1-基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-氰基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(氨基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲基)氨基甲酸甲酯;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈;

6-氯-4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(双(4-氯苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-氰基苯基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氰基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧杂-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5S)-5-(乙氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-5-(氨基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2R,5R)-2-(羟基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-

甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2R,5R)-5-乙基-2-(羟基甲基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(羟基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(甲氧基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(二氟甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

6-(二氟甲基)-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(二氟甲氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮;

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物);

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-环丙基丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;

4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二氟环丁基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈;或

4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-二氟环己基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

14.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载剂。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗DGKα和/或DGKζ相关疾病的药物中的用途,其中该疾病为癌症或病毒感染。

16.根据权利要求15所述的用途,其中该癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病及黑素瘤。

17.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制有此需要的受试者的选自二酰基甘油激酶α(DGKα)及二酰基甘油激酶ξ(DGKζ)的至少一种二酰基甘油激酶的活性的药物中的用途。

可作为T细胞活化剂的经取代吡啶并嘧啶酮基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请案主张2019年8月28日提交的美国临时申请案第62/892,799号的权利,其以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上是关于活化T细胞、促进T细胞增殖和/或展现抗肿瘤活性的经取代吡啶并嘧啶酮基化合物。本文提供经取代吡啶并嘧啶酮基化合物、包含此类化合物的组合物,及其使用方法。本发明进一步关于包含至少一种本发明化合物的药物组合物,其可用于治疗诸如癌症的增殖性病症,及病毒感染。

现有技术

[0004] 人类癌症隐藏许多基因及表观遗传变异,其产生可被免疫系统潜在识别的新抗原(Sjoblom等人,(2006)Science 314:268-74)。由T及B淋巴细胞构成的适应性免疫系统具有强大的抗癌潜能,广泛能够对不同肿瘤抗原起反应且具有敏锐特异性。另外,免疫系统展现相当大的可塑性及记忆分量。适应性免疫系统的所有这些特质的成功利用将使得免疫疗法在所有癌症治疗模态之间为独特的。然而,尽管在临床前模型及患者中观测到针对癌症的内源免疫反应,但此反应的效率低,且已建立的癌症被免疫系统视为“自体”且被容忍。肿瘤可利用若干不同机制主动地破坏抗肿瘤免疫,促进此容忍状态。这些机制包括功能异常T细胞信号传导(Mizoguchi等人,(1992)Science258:1795-98)、抑制性调控细胞(Facciabene等人,(2012)Cancer Res.72:2162-71),及拉拢内源“免疫检查点”,此用于下调适应性免疫反应强度且保护正常组织以防肿瘤躲避免疫摧毁而带来之间接伤害(Topalian等人,(2012)Curr.Opin.Immunol.24:1-6;Mellman等人(2011)Nature 480:480-489)。

[0005] 二酰基甘油激酶(DGK)为脂质激酶,其介导二酰基甘油转化为磷脂酸,由此终止经由TCR信号传导路径传播的T细胞功能。因此,DGK充当细胞内检查点且预计抑制DGK可增强T细胞信号传导途径及T细胞活化。支持性证据包括基因剔除的DGKα或DGKζ小鼠模型,其展现出高反应T细胞表型及改善的抗肿瘤免疫活性(Riese M.J.等人,Journal of Biological Chemistry,(2011)7:5254-5265;Zha Y等人,Nature Immunology,(2006)12:1343;Olenchock B.A.等人,(2006)11:1174-81)。另外,观测到自人类肾细胞癌患者分离的肿瘤浸润性淋巴球过度表达DGKα,导致T细胞功能被抑制(Prinz,P.U.等人,J Immunology(2012)12:5990-6000)。因此,DGKα及DGKζ被视为癌症免疫疗法的目标(Riese M.J.等人,Front Cell Dev Biol.(2016)4:108;Chen,S.S.等人,Front Cell Dev Biol.(2016)4:130;Avila-Flores,A.等人,Immunology and Cell Biology(2017)95:549-563;Noessner,E.,Front Cell Dev Biol.(2017)5:16;Krishna,S.,等人,Front Immunology(2013)4:178;Jing,W.等人,Cancer Research(2017)77:5676-5686。

[0006] 仍需要可用作DGKα及DGKζ中之一或两者的抑制剂的化合物。另外,仍需要可作为DGKα与DGKζ中之一或两者的抑制剂的化合物,所述化合物对DGKα及DGKζ的选择性超过其他

二酰基甘油激酶、蛋白激酶和/或其他脂质激酶。

[0007] 因此,在恢复T细胞活化、降低抗原临限值、增强抗肿瘤功能和/或克服一或多种内源免疫检查点(诸如PD-1、LAG-3及TGFβ)的抑制效应方面安全且有效的药剂对于治疗患有增殖性病症(诸如癌症)以及病毒感染的患者而言将具有重要的相加作用。

发明内容

[0008] 申请人已发现具有DGKα及DGKζ中之一或两者的抑制剂活性的化合物。另外,申请人已发现具有DGKα及DGKζ中之一或两者的抑制剂活性且选择性超过其他二酰基甘油激酶、蛋白激酶和/或其他脂质激酶的化合物。这些化合物适用作具有对于其可用药性重要的所需稳定性、生物可用性、治疗指数及毒性值的药剂。

[0009] 本发明提供式(I)的经取代吡啶并嘧啶酮基化合物,其适用作DGKα、DGKζ或DGKα及DGKζ的抑制剂,包括其盐及前药。

[0010] 本发明亦提供药物组合物,其包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐;及药学上可接受的载剂。

[0011] 本发明亦提供一种治疗与DGKα、DGKζ或DGKα及DGKζ活性有关的疾病或病症的方法,该方法包含向哺乳动物患者施用式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐。

[0012] 本发明亦提供用于制备式(I)化合物和/或其盐的方法及中间体。

[0013] 本发明亦提供一种供疗法中使用的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐。

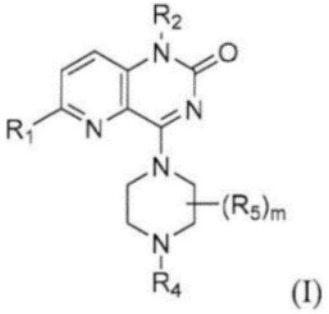
[0014] 本发明亦提供式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造供治疗增殖性病症(诸如癌症)及病毒感染用的药剂。

[0015] 式(I)化合物及包含式(I)化合物的组合物可用于治疗、预防或治愈病毒感染及各种增殖性病症,诸如癌症。包含这些化合物的药物组合物在多个治疗领域中可用于治疗、预防或减缓疾病或病症(诸如病毒感染及癌症)进展。

[0016] 本发明的这些及其他特点随着本发明继续而将以扩展形式阐述。

具体实施方式

[0017] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)化合物:

[0018] 

(I)

[0019] 或其盐,其中:

[0020] R_1为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷基、经零至4个R_{1a}取代的C_{3-4}环烷基、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷氧基、$-NR_aR_a$、$-S(O)_nR_e$或$-P(O)R_eR_e$;

[0021] 各R_{1a}独立地为F、Cl、-CN、-OH、$-OCH_3$或$-NR_aR_a$;

[0022] 各R_a独立地为H或C_{1-3}烷基;

[0023] 各R_e独立地为经零至4个R_{1a}取代的C_{3-4}环烷基或C_{1-3}烷基;

[0024] R_2为H、经零至4个R_{2a}取代的C_{1-3}烷基或经零至4个R_{2a}取代的C_{3-4}环烷基;

[0025] 各R_{2a}独立地为F、Cl、-CN、-OH、-O(C_{1-2}烷基)、C_{3-4}环烷基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基;

[0026] R_4为$-CH_2R_{4a}$、$-CH_2CH_2R_{4a}$、$-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$、$-CHR_{4a}R_{4b}$或$-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$;

[0027] R_{4a}及R_{4b}独立地为:

[0028] (i)-CN或经零至4个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基:F、Cl、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-SCH_3$、C_{1-3}氟烷氧基、$-NR_aR_a$、$-S(O)_2R_e$或$-NR_aS(O)_2R_e$;

[0029] (ii)C_{3-8}碳环基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羟基烷基、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-O(C_{1-4}羟基烷基)、$-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、-C(O)($C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-C(O)O($C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-CH_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-P(O)(C_{1-3}$烷基$)_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(吗啉基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟吗啉基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基吗啉基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌嗪酮基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(羟基哌啶基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$环烷基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基环丙基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$((乙氧基羰基)环丙基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(氧杂环丁烷基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基氮杂环丁烷基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(四氢吡喃基)、$-O(CR_xR_x)_{1-2}$(吗啉基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基、二氧戊环基、吡咯烷酮基及R_d;或

[0030] (iii)经一个选自以下的环状基团取代的C_{1-4}烷基:C_{3-6}环烷基、4元至10元杂环基、单环或双环芳基或5元至10元杂芳基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}环烷基;

[0031] 或R_{4a}与R_{4b}连同其所连接的碳原子一起形成各自经零至3个R_f取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0032] 各R_f独立地为F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或选自以下的环状基团:C_{3-6}环烷基、3元至6元杂环基、苯基、单环杂芳基及双环杂芳基,各环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基及$-NR_cR_c$;

[0033] R_{4c}为各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基:F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN;

[0034] R_{4d}为$-OCH_3$;

[0035] 各R_c独立地为H或C_{1-2}烷基;

[0036] R_d为经零至1个选自以下的取代基取代的苯基:F、Cl、-CN、$-CH_3$及$-OCH_3$;

[0037] 各R_5独立地为-CN、经零至4个R_g取代的C_{1-6}烷基、经零至4个R_g取代的C_{2-4}烯基、经零至4个R_g取代的C_{2-4}炔基、经零至4个R_g取代的C_{3-4}环烷基、经零至4个R_g取代的苯基、经零至3

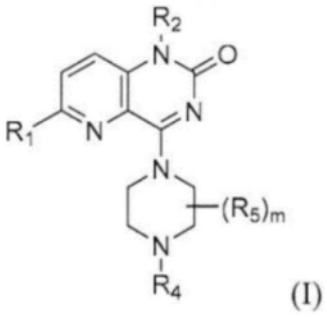
个R_g取代的噁二唑基、经零至4个R_g取代的吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(经零至4个R_g取代的4元至10元杂环基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)O(C_{3-4}环烷基)、-C(O)NR_aR_a或-C(O)NR_a(C_{3-4}环烷基)；

[0038] 各R_g独立地为F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-O$(CH_2)_{1-2}$O(C_{1-2}烷基)或-NR_cR_c；

[0039] m为零、1、2或3；及

[0040] n为零、1或2。

[0041] 本发明的第二方面提供至少一种式(I)化合物：

[0042] 

(I)

[0043] 或其盐，其中：

[0044] R_1为H、F、Cl、Br、-CN、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷基、经零至4个R_{1a}取代的C_{3-4}环烷基、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-S(O)$_nR_e$或-P(O)R_eR_e；

[0045] 各R_{1a}独立地为F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3或-NR_aR_a；

[0046] 各R_a独立地为H或C_{1-3}烷基；

[0047] 各R_e独立地为经零至4个R_{1a}取代的C_{3-4}环烷基或C_{1-3}烷基；

[0048] R_2为H、经零至4个R_{2a}取代的C_{1-3}烷基或经零至4个R_{2a}取代的C_{3-4}环烷基；

[0049] 各R_{2a}独立地为F、Cl、-CN、-OH、-O(C_{1-2}烷基)、C_{3-4}环烷基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；

[0050] R_4为-CH_2R_{4a}、-$CH_2CH_2R_{4a}$、-$CH_2CHR_{4a}R_{4d}$、-$CHR_{4a}R_{4b}$或-$CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$；

[0051] R_{4a}及R_{4b}独立地为：

[0052] (i)经零至4个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-S(O)$_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$；

[0053] (ii)C_{3-6}环烷基、杂环基、苯基或杂芳基，其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟基烷基、-$(CH_2)_{1-2}$O(C_{1-3}烷基)、C_{1-4}烷氧基、-O(C_{1-4}羟基烷基)、-O$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-O$(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$(C_{3-6}环烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及R_d；或

[0054] (iii)经一个环状基团取代的C_{1-4}烷基，该环状基团选自C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基及杂芳基，该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}

烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)及C_{3-6}环烷基;

[0055] 或R_{4a}与R_{4b}连同其所连接的碳原子一起形成各自经零至3个R_f取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0056] 各R_f独立地为F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c或选自以下的环状基团:C_{3-6}环烷基、3元至6元杂环基、苯基、单环杂芳基及双环杂芳基,各环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_cR_c;

[0057] R_{4c}为各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基:F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN;

[0058] R_{4d}为-OCH_3;

[0059] 各R_c独立地为H或C_{1-2}烷基;

[0060] R_d为经零至1个选自以下的取代基取代的苯基:F、Cl、-CN、-CH_3及-OCH_3;

[0061] 各R_5独立地为-CN、经零至4个R_g取代的C_{1-6}烷基、经零至4个R_g取代的C_{2-4}烯基、经零至4个R_g取代的C_{2-4}炔基、经零至4个R_g取代的C_{3-4}环烷基、经零至4个R_g取代的苯基、经零至3个R_g取代的噁二唑基、经零至4个R_g取代的吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(经零至4个R_g取代的4元至10元杂环基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、-$C(O)$(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O$(C_{1-4}烷基)、-$C(O)O$(C_{3-4}环烷基)、-$C(O)NR_aR_a$或-$C(O)NR_a$(C_{3-4}环烷基);

[0062] 各R_g独立地为F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}O$(C_{1-2}烷基)或-NR_cR_c;

[0063] m为零、1、2或3;及

[0064] n为零、1或2。

[0065] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷基、经零至3个R_{1a}取代的环丙基、经零至3个R_{1a}取代的C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$;R_2为H或经零至2个R_{2a}取代的C_{1-2}烷基;各R_{2a}独立地为F、Cl、-CN、-OH、-$O(C_{1-2}$烷基)、环丙基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基;R_{4a}及R_{4b}独立地为:(i)-CN或独立地选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_aR_a;(ii)C_{3-6}碳环基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-2}羟基烷基、-$CH_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-4}$烷氧基、-$O(C_{1-4}$羟基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$C_{1-3}$氰基烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-$C(O)$($C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O$($C_{1-4}$烷基)、-$NR_cR_c$、-$NR_aS(O)_2$($C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)$($C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O$($C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-2}$烷基$)_2$、-$S(O)_2$($C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}$($C_{3-4}$环烷基)、-$CR_xR_x$(吗啉基)、-$CR_xR_x$(二氟吗啉基)、-$CR_xR_x$(二甲基吗啉基)、-$CR_xR_x$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、-$CR_xR_x$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-$CR_xR_x$(甲基哌嗪酮基)、-$CR_xR_x$(乙酰基哌嗪基)、-$CR_xR_x$(哌啶基)、-$CR_xR_x$(二氟哌啶基)、-$CR_xR_x$(甲氧基哌啶基)、-$CR_xR_x$(羟基哌啶基)、-$O(CH_2)_{0-2}$($C_{3-4}$环烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基环丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$((乙氧基羰基)环丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(氧杂环丁烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基氮杂环丁烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(吗啉基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(四氢吡喃基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环

丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、二氧戊环基、吡咯烷酮基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及R_d;或(iii)经一个环状基团取代的C_{1-3}烷基,该环状基团选自C_{3-6}环烷基、4元至10元杂环基、苯基及杂芳基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-4}环烷基;或R_{4a}与R_{4b}连同其所连接的碳原子一起形成各自经零至3个R_f取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;各R_f独立地为F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或选自以下的环状基团:C_{3-6}环烷基、3元至6元杂环基、苯基、单环杂芳基及双环杂芳基,各环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及$-NR_cR_c$;R_{4c}为各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基:F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN;各R_5独立地为-CN、经零至4个R_g取代的C_{1-5}烷基、经零至4个R_g取代的C_{2-3}烯基、经零至4个R_g取代的C_{2-3}炔基、经零至4个R_g取代的C_{3-4}环烷基、经零至3个R_g取代的苯基、经零至3个R_g取代的噁二唑基、经零至3个R_g取代的吡啶基、$-(CH_2)_{1-2}$(经零至4个R_g取代的4元至10元杂环基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)O(C_{3-4}$环烷基)、$-C(O)NR_aR_a$或$-C(O)NR_a(C_{3-4}$环烷基);

[0066] 各R_x独立地为H或$-CH_3$;及m为1、2或3。

[0067] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为H、F、Cl、Br、-CN、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷基、经零至3个R_{1a}取代的环丙基、经零至3个R_{1a}取代的C_{1-3}烷氧基、$-NR_aR_a$、$-S(O)_nCH_3$或$-P(O)(CH_3)_2$;各R_{1a}独立地为F、Cl或-CN;各R_a独立地为H或C_{1-3}烷基;R_2为H或经零至2个R_{2a}取代的C_{1-2}烷基;各R_{2a}独立地为F、Cl、-CN、-OH、$-O(C_{1-2}$烷基)、环丙基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基;R_{4a}及R_{4b}独立地为:(i)独立地选自以下的零至4个取代基取代的C_{1-4}烷基:F、Cl、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-SCH_3$、C_{1-3}氟烷氧基及$-NR_aR_a$;(ii)C_{3-6}环烷基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、$-O(C_{1-4}$羟基烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-P(O)(C_{1-2}$烷基)$_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}$(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及R_d;或(iii)经一个选自C_{3-6}环烷基、杂环基、苯基及杂芳基的环状基团取代的C_{1-3}烷基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-4}环烷基;或R_{4a}与R_{4b}连同其所连接的碳原子一起形成各自经零至3个R_f取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;各R_f独立地为F、Cl、Br、-OH、-CN、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或选自C_{3-6}环烷基、3元至6元杂环基、苯基、单环杂芳基及双环杂芳基的环状基团,各环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-

NR_cR_c;R_{4c}为各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基:F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN;各R_5独立地为-CN、经零至4个R_g取代的C_{1-5}烷基、经零至4个R_g取代的C_{2-3}烯基、经零至4个R_g取代的C_{2-3}炔基、经零至4个R_g取代的C_{3-4}环烷基、经零至3个R_g取代的苯基、经零至3个R_g取代的噁二唑基、经零至3个R_g取代的吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(经零至4个R_g取代的杂环基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)O(C_{3-4}环烷基)、-C(O)NR_aR_a或-C(O)NR_a(C_{3-4}环烷基);及m为1、2或3。

[0068] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为Cl或-CN;R_2为-CH_3;R_4为-CH_2R_{4a}或-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为环丙基、环丁基、环己基、双环[1.1.1]戊基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基或氧代二氢苯并[d]噁唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-OCH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2(环丙基)及环丙基;R_{4b}为:(i)-CH_3及-CH_2CH_3;或(ii)苯基、异噁唑基、噁二唑基或噻唑基,各自经零至3个独立地选自F、Cl、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CF_3、-OCF_3及环丙基的取代基取代;各R_5独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH或-CH_2OCH_3;且m为2。

[0069] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为Cl、-CN、-OH、-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCHF_2$、-$OCH_2CH_2OCH_3$或-$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$;R_2为H、-CH_3或-CD_3;R_4为-CH_2R_{4a}或-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为环己基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基或氧代二氢苯并[d]噁唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-CH_2OH、-CHF_2、-CF_3、-CH_2Br、-CH_2NH_2、-$CH_2NHC(O)OCH_3$、-$C(CH_3)_2CN$、-OCH_3、-OCD_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$OCH_2CH_2CF_3$、-$OC(CH_3)_2CN$、-$OC(CH_3)_2CH_2OH$、-$OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)OCH_3$、环丙基、氰基环丙基、甲基环丙基、-O(环丙基)、-O((乙氧基羰基)环丙基)、吗啉基、吡咯烷酮基、四氢吡喃基、二氧戊环基、-CH_2(吗啉基)、-CH_2(二氟吗啉基)、-CH_2(二甲基吗啉基)、-CH_2(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、-CH_2(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-CH_2(甲基哌嗪酮基)、-CH_2(乙酰基哌嗪基)、-CH_2(哌啶基)、-CH_2(二氟哌啶基)、-CH_2(甲氧基哌啶基)、-CH_2(羟基哌啶基)、-$C(CH_3)_2$(吗啉基)、-OCH_2(环丙基)、-OCH_2(甲基环丙基)、-OCH_2(甲基氮杂环丁烷基)、-OCH_2(氧杂环丁烷基)、-OCH_2(四氢吡喃基)、-OCH_2(噻唑基)或-OCH_2CH_2(环丙基);R_{4b}为:(i)-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$或-$CH(CH_3)_2$;或(ii)苯基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基或三唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CF_3、-OCF_3及环丙基;各R_5独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CH_3$、-CH_2NH_2、-CH_2N_3或-$CH_2NHC(O)OCH_3$;且m为2。

[0070] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷基、经零至3个R_{1a}取代的环丙基、经零至3个R_{1a}取代的C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为Cl、-CN、-OH、-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCHF_2$、-$OCH_2CH_2OCH_3$或-$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$。

[0071] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为H、F、Cl、Br、-CN、经零至4个R_{1a}取代的C_{1-3}烷基、经零至3个R_{1a}取代的环丙基、经零至3个R_{1a}取代的C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为H、F、Cl、Br、-CN、-CH_3、环丙基、-OCH_3或-NH_2。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_1为Cl或-CN。此

外,此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN。

[0072] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_2为H、经零至4个R_{2a}取代的C_{1-2}烷基或经零至2个R_{2a}取代的C_{3-4}环烷基。此实施方案包括如下的化合物,其中R_2为H或经零至2个R_{2a}取代的C_{1-2}烷基。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_2为H或-CH_3。此外,此实施方案中包括其中R_1为-CH_3的化合物。另外,此实施方案包括其中R_2为H、-CH_3或-CD_3的化合物。

[0073] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_2为H。

[0074] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_2为-CH_3。

[0075] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_2为-CD_3。

[0076] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-CH_2R_{4a}或-$CH_2CH_2R_{4a}$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_4为-CH_2R_{4a}或-CD_2R_{4a}。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_{4a}为苯基、吡啶基、四氢吡喃基、苯并噁嗪基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并噁嗪酮基、吲唑基、吲哚基或喹啉基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$C(O)CH_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基环丙基及苯基。此外,此实施方案中包括如下的化合物,其中R_{4a}为苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-OCH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2(环丙基)及环丙基。

[0077] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-CH_2R_{4a}。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_{4a}为苯基、吡啶基、四氢吡喃基、苯并噁嗪基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并噁嗪酮基、吲唑基、吲哚基或喹啉基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$C(O)CH_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基环丙基及苯基。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_{4a}为苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-OCH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2(环丙基)及环丙基。

[0078] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-CH_2R_{4a};且R_{4a}为C_{3-8}碳环基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羟基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-$O(C_{1-4}$羟基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$NR_cR_c$、-$CH_2NR_aR_a$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷基$)_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(吗啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟吗啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基吗啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌嗪酮基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(羟基哌啶基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$环烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基环丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$((乙氧基羰基)环丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(氧杂环丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基氮杂环丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(四氢吡喃基)、-

O(CRxRx)1-2(吗啉基)、-O(CRxRx)0-2(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基、二氧戊环基、吡咯烷酮基及Rd。

[0079] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CH2R4a;及R4a为C3-6环烷基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-2溴烷基、C1-2氰基烷基、C1-2羟基烷基、-CH2NRaRa、-(CH2)1-2O(C1-2烷基)、-(CH2)1-2NRxC(O)O(C1-2烷基)、C1-4烷氧基、-O(C1-4羟基烷基)、-O(CRxRx)1-2O(C1-2烷基)、C1-3氟烷氧基、C1-3氰基烷氧基、-O(CH2)1-2NRcRc、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-C(O)(C1-4烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C1-4烷基)、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)、-P(O)(C1-2烷基)2、-S(O)2(C1-3烷基)、-(CH2)1-2(C3-4环烷基)、-CRxRx(吗啉基)、-CRxRx(二氟吗啉基)、-CRxRx(二甲基吗啉基)、-CRxRx(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、-CRxRx(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-CRxRx(甲基哌嗪酮基)、-CRxRx(乙酰基哌嗪基)、-CRxRx(哌啶基)、-CRxRx(二氟哌啶基)、-CRxRx(甲氧基哌啶基)、-CRxRx(羟基哌啶基)、-O(CH2)0-2(C3-4环烷基)、-O(CH2)0-2(甲基环丙基)、-O(CH2)0-2((乙氧基羰基)环丙基)、-O(CH2)0-2(氧杂环丁烷基)、-O(CH2)0-2(甲基氮杂环丁烷基)、-O(CH2)1-2(吗啉基)、-O(CH2)0-2(四氢吡喃基)、-O(CH2)0-2(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、二氧戊环基、吡咯烷酮基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及Rd。此实施方案中包括如下的化合物,其中R4a为环已基、苯基或苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基,各自经1至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CH(CH3)2、-CF3、-OCH2CH3、-OCF3、环丙基及-OCH2(环丙基)。

[0080] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CHR4aR4b;R4a为:(i)C3-6环烷基、杂环基、苯基或杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-4羟基烷基、-(CH2)1-2O(C1-3烷基)、C1-4烷氧基、-O(C1-4羟基烷基)、-O(CH2)1-3O(C1-3烷基)、C1-3氟烷氧基、-O(CH2)1-3NRcRc、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-C(O)(C1-4烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C1-4烷基)、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)、-P(O)(C1-3烷基)2、-S(O)2(C1-3烷基)、-O(CH2)1-2(C3-6环烷基)、-O(CH2)1-2(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及Rd;或(ii)经一个环状基团取代的C1-4烷基,该环状基团选自C3-6环烷基、杂环基、芳基及杂芳基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-3烷氧基、C1-3氟烷氧基、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)及C3-6环烷基;且R4b为苯基或杂芳基,各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-4羟基烷基、-(CH2)1-2O(C1-3烷基)、C1-4烷氧基、-O(C1-4羟基烷基)、-O(CH2)1-3O(C1-3烷基)、C1-3氟烷氧基、-O(CH2)1-3NRcRc、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-C(O)(C1-4烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C1-4烷基)、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)、-P(O)(C1-3烷基)2、-S(O)2(C1-3烷基)、-O(CH2)1-2(C3-6环烷基)、-O(CH2)1-2(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基及甲基哌啶基。此实施方案中包括如下的化合物,其中R4a为(i)C3-6环烷基、杂

环基、苯基或杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、$-O(C_{1-4}$羟基烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)OH$、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-P(O)(C_{1-2}$烷基)$_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}$(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及R_d;或(ii)经一个选自C_{3-6}环烷基、杂环基、苯基及杂芳基的环状基团取代的C_{1-3}烷基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-4}环烷基;及R_{4b}为苯基、异噁唑基、噁二唑基或噻唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及环丙基。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_{4a}为苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2$(环丙基)及环丙基;及R_{4b}为苯基、异噁唑基、噁二唑基或噻唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及环丙基。

[0081] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为$-CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为:(i)C_{3-6}碳环基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羟基烷基、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、$-O(C_{1-4}$羟基烷基)、$-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)OH$、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-CH_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-P(O)(C_{1-3}$烷基)$_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(吗啉基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟吗啉基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基吗啉基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌嗪酮基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、$-(CR_xR_x)_{1-2}$(羟基哌啶基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$环烷基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基环丙基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$((乙氧基羰基)环丙基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(氧杂环丁烷基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基氮杂环丁烷基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(四氢吡喃基)、$-O(CR_xR_x)_{1-2}$(吗啉基)、$-O(CR_xR_x)_{0-2}$(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基、二氧戊环基、吡咯烷酮基及R_d;或(ii)经一个环状基团取代的C_{1-4}烷基,该环状基团选自C_{3-6}碳环基、4元至10元杂环基、6元至10元芳基或5元至10元杂芳基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}环烷基;和R_{4b}为苯基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基或三唑基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及环丙基。

[0082] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为$-CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为(i)

C_{3-6}环烷基、杂环基、苯基或杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-O(C_{1-4}羟基烷基)、-O$(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-O$(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$环烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及R_d;或(ii)经一个环状基团取代的C_{1-4}烷基,该环状基团选自C_{3-6}环烷基、杂环基、单环或双环芳基及杂芳基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}环烷基;且R_{4b}为C_{1-6}烷基,其经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_{4a}为C_{3-6}环烷基、杂环基、苯基或杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2OH、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-O(C_{1-4}羟基烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-O$(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-P(O)(C_{1-2}烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$(吗啉基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及R_d;或(ii)经一个选自C_{3-6}环烷基、杂环基、苯基及杂芳基的环状基团取代的C_{1-3}烷基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-4}环烷基;且R_{4b}为C_{1-4}烷基,其经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_aR_a。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_{4a}为苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基,各自经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-OCH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2(环丙基)及环丙基;且R_{4b}为-CH_3及-CH_2CH_3。

[0083] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为(i)C_{3-8}碳环基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羟基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-O(C_{1-4}羟基烷基)、-O$(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-O$(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_cR_c、-$CH_2NR_aR_a$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-P(O)($C_{1-3}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$环烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(吗啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟吗啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基吗啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌嗪酮基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙酰基哌嗪基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(羟

基哌啶基)、-O(CRxRx)0-2(C3-6环烷基)、-O(CRxRx)0-2(甲基环丙基)、-O(CRxRx)0-2((乙氧基羰基)环丙基)、-O(CRxRx)0-2(氧杂环丁烷基)、-O(CRxRx)0-2(甲基氮杂环丁烷基)、-O(CRxRx)0-2(四氢吡喃基)、-O(CRxRx)1-2(吗啉基)、-O(CRxRx)0-2(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基、二氧戊环基、吡咯烷酮基及Rd;或(ii)经一个选自以下的环状基团取代的C1-4烷基:C3-6环烷基、4元至10元杂环基、单环或双环芳基或5元至10元杂芳基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-3烷氧基、C1-3氟烷氧基、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)及C3-6环烷基;且R4b为-CN或C1-6烷基,其经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-OH、-OCH3、-SCH3、C1-3氟烷氧基、-NRaRa、-S(O)2Re或-NRaS(O)2Re。此实施方案中包括如下的化合物,其中R4a为(i)C3-6碳环基、4元至10元杂环基、苯基或5元至10元杂芳基,其各自经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-CN、-OH、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-2溴烷基、C1-2氰基烷基、C1-2羟基烷基、-CH2NRaRa、-(CH2)1-2O(C1-2烷基)、-(CH2)1-2NRxC(O)O(C1-2烷基)、C1-4烷氧基、-O(C1-4羟基烷基)、-O(CRxRx)1-2O(C1-2烷基)、C1-3氟烷氧基、C1-3氰基烷氧基、-O(CH2)1-2NRcRc、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-C(O)(C1-4烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C1-4烷基)、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)、-P(O)(C1-2烷基)2、-S(O)2(C1-3烷基)、-(CH2)1-2(C3-4环烷基)、-CRxRx(吗啉基)、-CRxRx(二氟吗啉基)、-CRxRx(二甲基吗啉基)、-CRxRx(氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基)、-CRxRx(氧杂氮杂螺[3.3]庚基)、-CRxRx(甲基哌嗪酮基)、-CRxRx(乙酰基哌嗪基)、-CRxRx(哌啶基)、-CRxRx(二氟哌啶基)、-CRxRx(甲氧基哌啶基)、-CRxRx(羟基哌啶基)、-O(CH2)0-2(C3-4环烷基)、-O(CH2)0-2(甲基环丙基)、-O(CH2)0-2((乙氧基羰基)环丙基)、-O(CH2)0-2(氧杂环丁烷基)、-O(CH2)0-2(甲基氮杂环丁烷基)、-O(CH2)1-2(吗啉基)、-O(CH2)0-2(四氢吡喃基)、-O(CH2)0-2(噻唑基)、环丙基、氰基环丙基、甲基氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷基、二氧戊环基、吡咯烷酮基、三唑基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吩基、甲基哌啶基及Rd;或(ii)经一个选自C3-6环烷基、4元至10元杂环基、单环或双环芳基或5元至10元杂芳基的环状基团取代的C1-3烷基,该环状基团经零至3个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、C1-3烷基、C1-2氟烷基、C1-3烷氧基、C1-2氟烷氧基、-OCH2CH=CH2、-OCH2C≡CH、-NRcRc、-NRaS(O)2(C1-3烷基)、-NRaC(O)(C1-3烷基)、-NRaC(O)O(C1-4烷基)及C3-4环烷基;且R4b为-CN或C1-4烷基,其经零至4个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、-CN、-OH、-OCH3、-SCH3、C1-3氟烷氧基及-NRaRa。

[0084] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CHR4aR4b;且R4b为-CN、-CH3、-CH2CH3、-CH2CH2CH3或-CH(CH3)2。

[0085] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CHR4aR4b;且R4b为-CN、-CH3或-CH2CH3。

[0086] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CHR4aR4b;且R4b为-CN。

[0087] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CHR4aR4b;且R4b为-CH3或-CH2CH3。

[0088] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R4为-CHR4aR4b;且R4b为-

CH_3。

[0089] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4b}为-CH_2CH_3。

[0090] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:m为1、2或3;且各R_5独立地为-CN、经零至4个R_g取代的C_{1-5}烷基、经零至4个R_g取代的C_{2-3}烯基、经零至4个R_g取代的C_{2-3}炔基、经零至4个R_g取代的C_{3-4}环烷基、经零至3个R_g取代的苯基、经零至3个R_g取代的噁二唑基、经零至3个R_g取代的吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(经零至4个R_g取代的4元至10元杂环基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)O(C_{3-4}环烷基)、-C(O)NR_aR_a或-C(O)NR_a(C_{3-4}环烷基)。此实施方案中包括如下的化合物,其中各R_5独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH或-CH_2OCH_3。

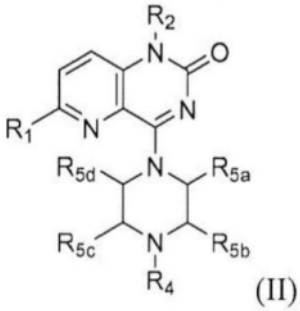
[0091] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:m为零。

[0092] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:m为1、2或3。此实施方案中包括如下的化合物,其中m为1或2。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中m为1。

[0093] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:m为2或3。此实施方案中包括如下的化合物,其中m为2。

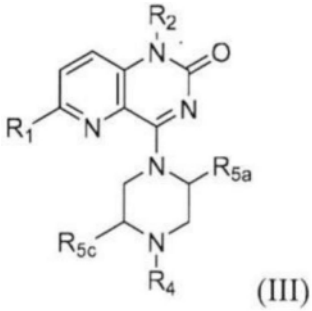
[0094] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:m为3。

[0095] 在一个实施方案中,提供一种具有式(II)结构的式(I)化合物或其盐:

[0096] 
(II)

[0097] 其中R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之一者、两者或三者各自为R_5且R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中的其余部分各自为氢。此实施方案中包括如下的化合物,其中各R_5独立地为-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CHC(CH_3)_2$、-CH_2F、-$C(CH_3)_2F$、-$CF(CH_3)CH(CH_3)_2$、-CH_2OH、-$C(CH_3)_2OH$、-$C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$、-CH_2OCH_3、-C(O)$C(CH_3)_2$、-C(O)OH、-C(O)OCH_3、-C(O)$OC(CH_3)_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(环丙基)、-C(O)O(环丙基)、环丙基、苯基、甲基噁二唑基或甲基吡啶基。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中各R_5独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CH_3$、-CH_2NH_2、-CH_2N_3或-$CH_2NHC(O)OCH_3$。

[0098] 在一个实施方案中,提供一种具有式(III)结构的式(I)化合物或其盐:

[0099] 
(III)

[0100] 其中R_{5a}及R_{5c}各自为R_5且R_{5b}及R_{5d}各自为氢。此实施方案中包括如下的化合物,其中(i)R_{5a}为-CH_3或-CH_2CH_3及R_{5c}为-CH_3或-CH_2CH_3;或(ii)R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_2OH或-CH_2OCH_3。

[0101] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_3。

[0102] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_2CH_3。

[0103] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_2CH_3及R_{5c}为-CH_3。

[0104] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_2CH_3及R_{5c}为-CH_2CH_3。

[0105] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_2OH。

[0106] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_2OCH_3。

[0107] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-$CH_2OCH_2CH_3$。

[0108] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-$CH_2CH_2CH_3$。

[0109] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_2N_3。

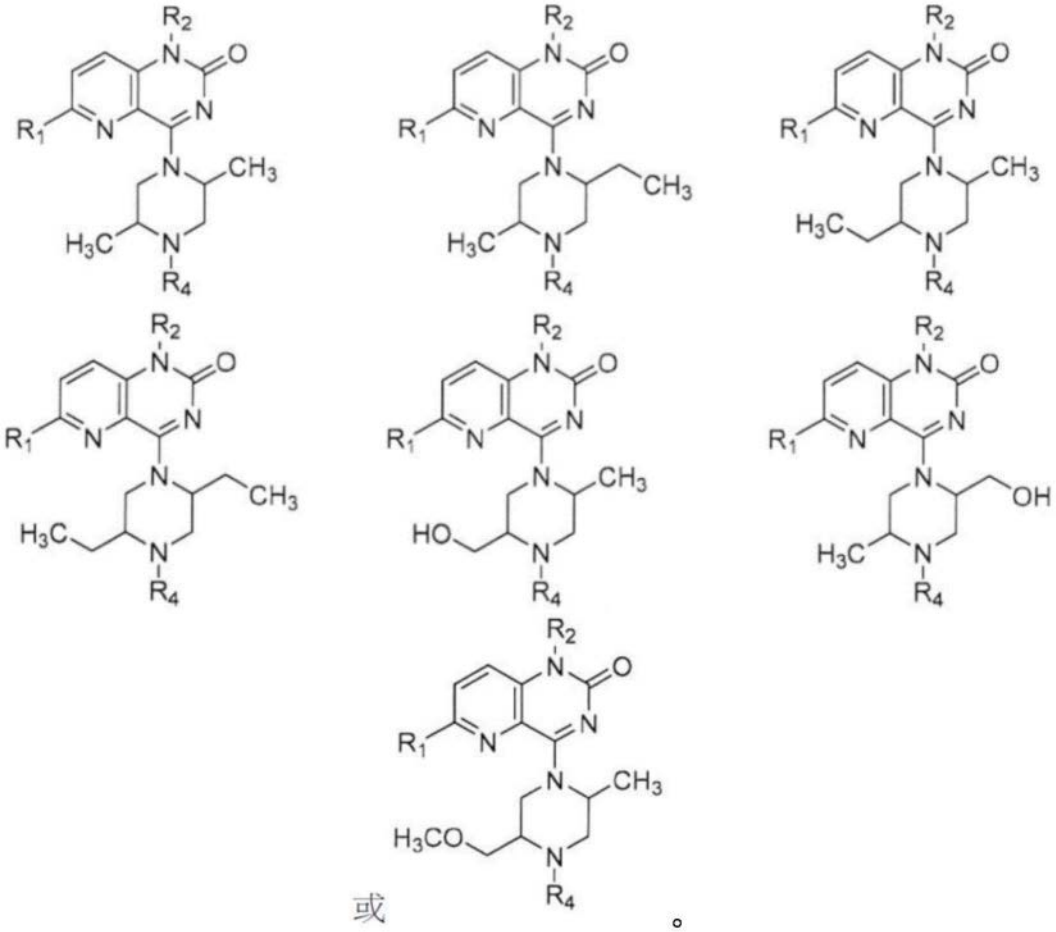
[0110] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-CH_2NH_2。

[0111] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_3及R_{5c}为-$CH_2NHC(O)OCH_3$。

[0112] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_2OH及R_{5c}为-CH_3。

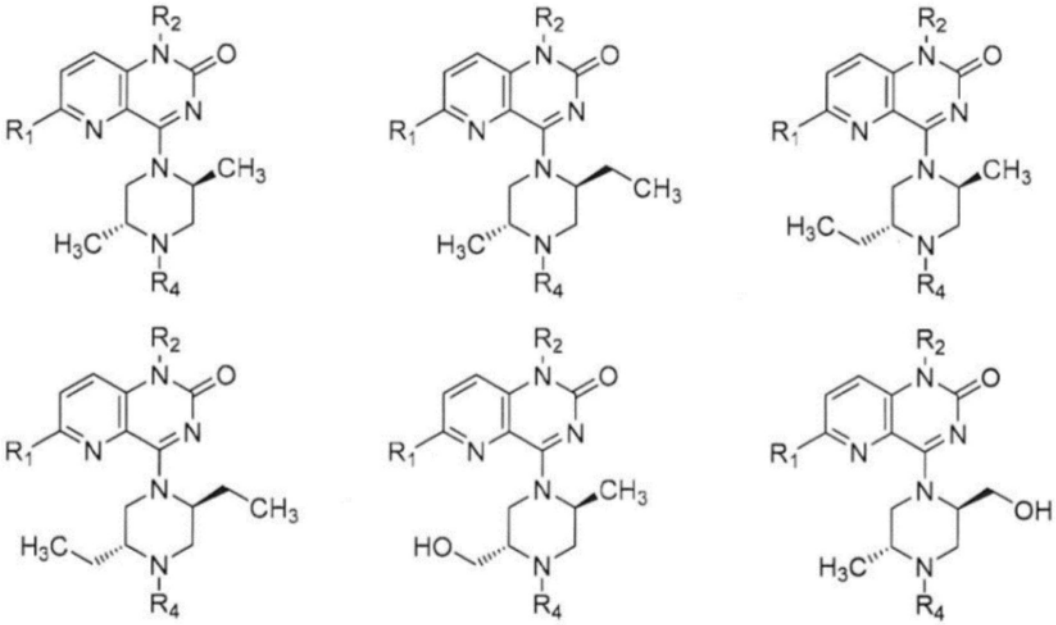
[0113] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_{5a}为-CH_2OCH_3及R_{5c}为-CH_3。

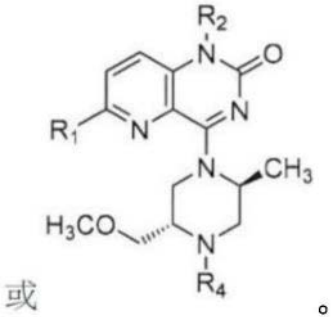
[0114] 在一个实施方案中,提供一种具有以下结构的式(I)化合物或其盐:

[0115] 

或 。

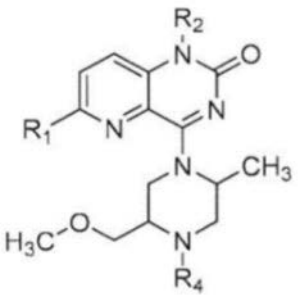
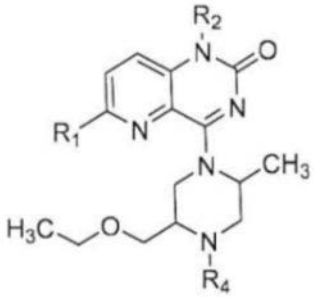
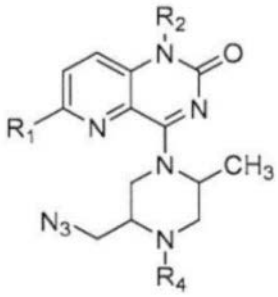
[0116] 在一个实施方案中,提供一种具有以下结构的式(I)化合物或其盐:

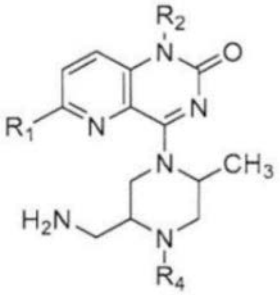
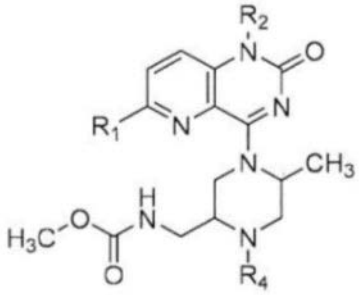
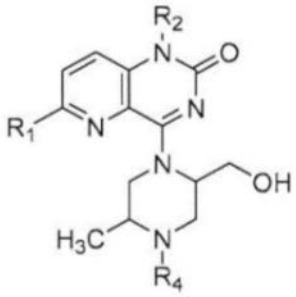
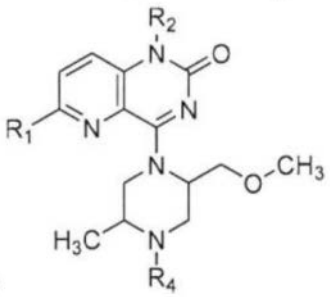
[0117] 

[0118] 

或 。

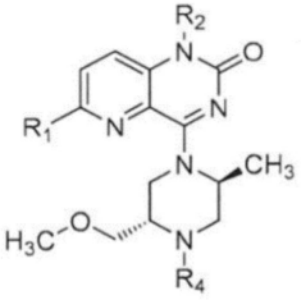
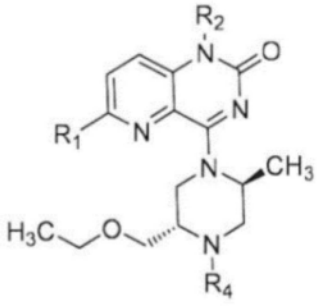
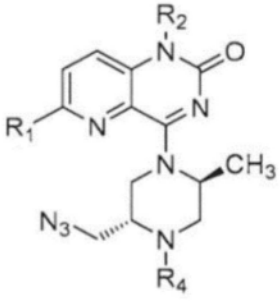
[0119] 在一个实施方案中,提供一种具有以下结构的式(I)化合物或其盐:

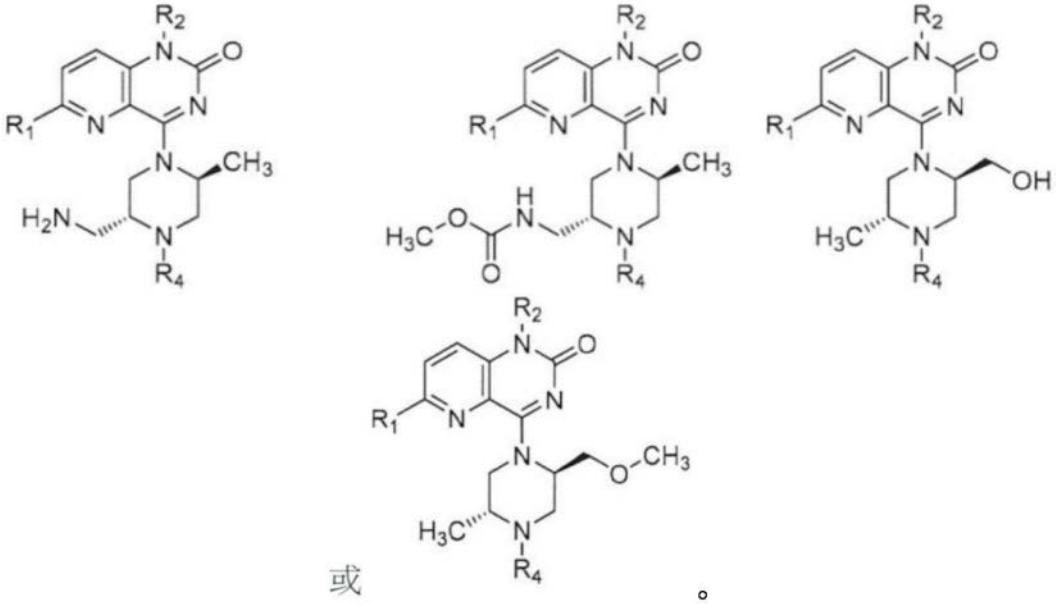




[0120] 




或 。

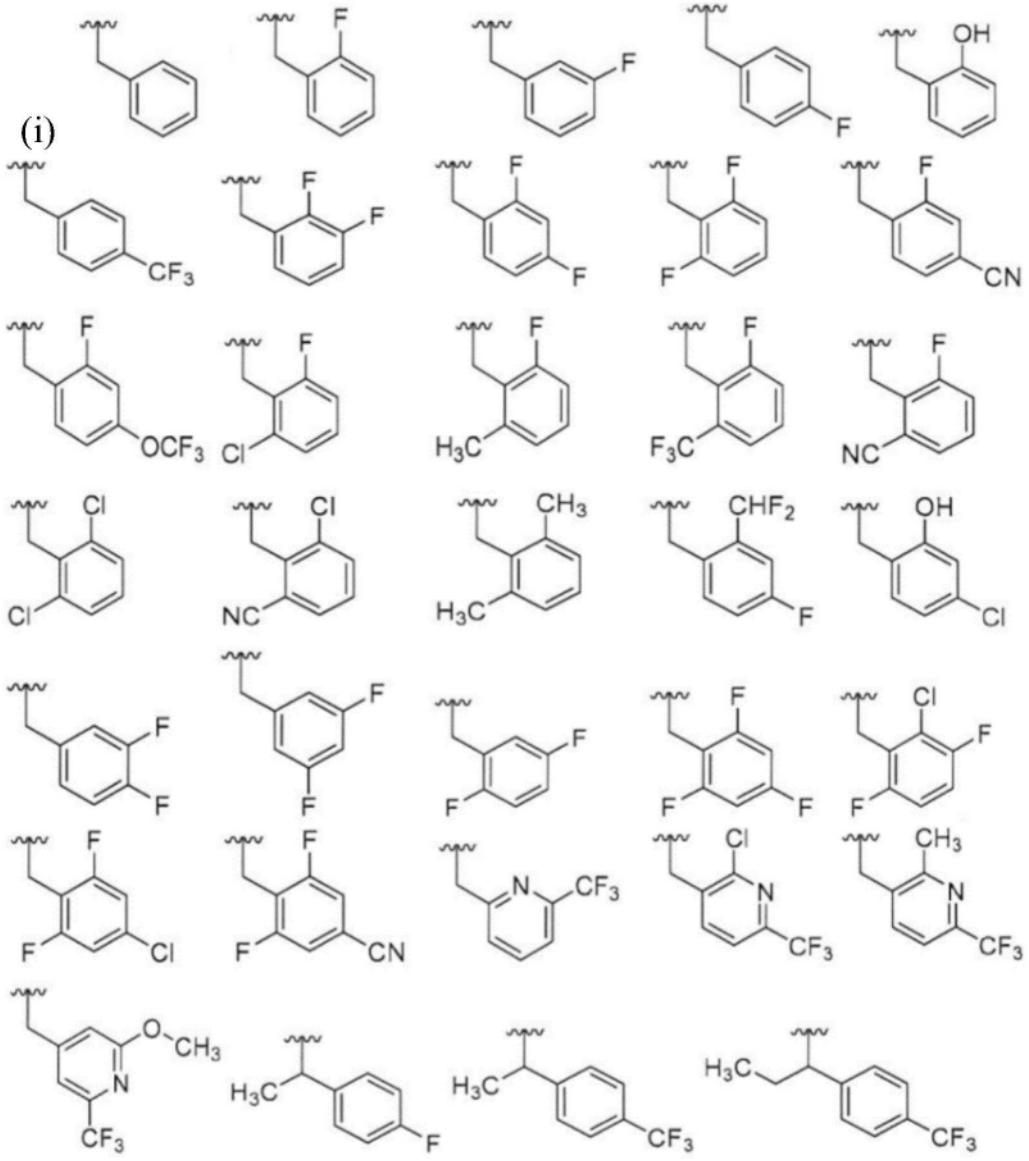
[0121] 在一个实施方案中,提供一种具有以下结构的式(I)化合物或其盐:

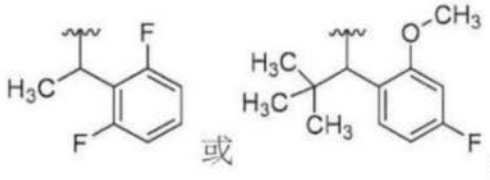
[0122] 



[0123] 

或 。

[0124] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中R_4为:

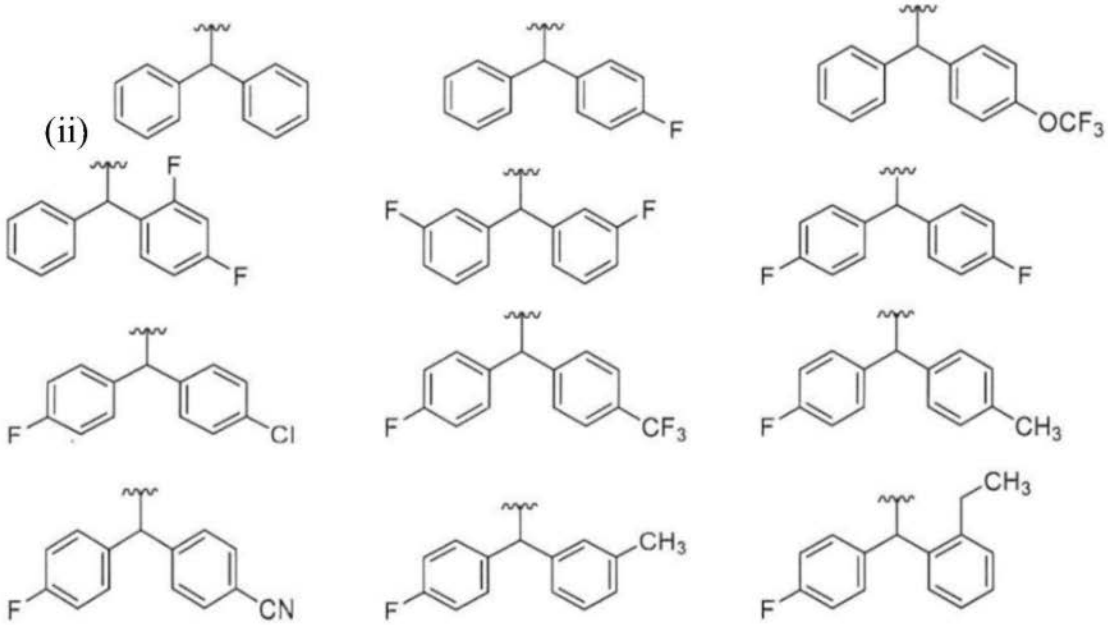
[0125] 

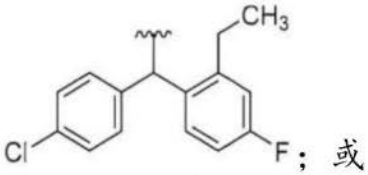

F
H3C
F
或
O
CH3
H3C
H3C
CH3
F

;

[0126]

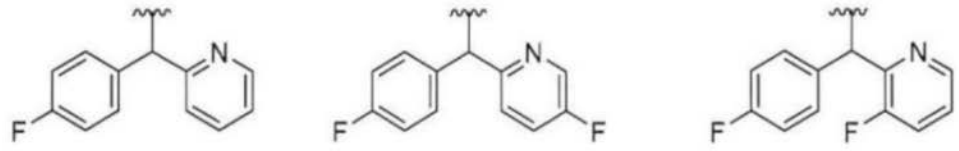
(ii)

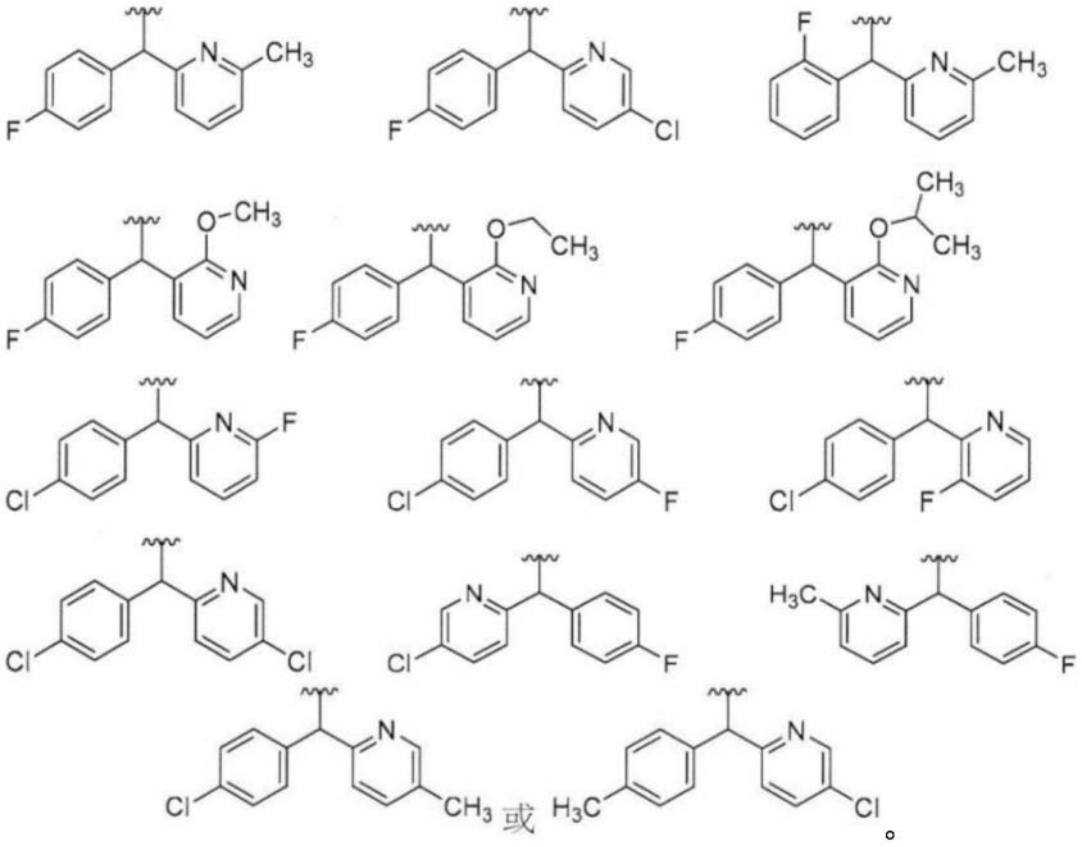

F
F
F
F
F
F
OCF3
F
F
F
F
Cl
F
CF3
F
CH3
F
CN
CH3
CH3
F
Cl
Cl
Cl
Cl
Cl
CH3
H3C
CH3
F
F
F
F
F
CH3
F
F
O
CH3
F
F
O
CH3
F
F
或


CH3
Cl
F

；或

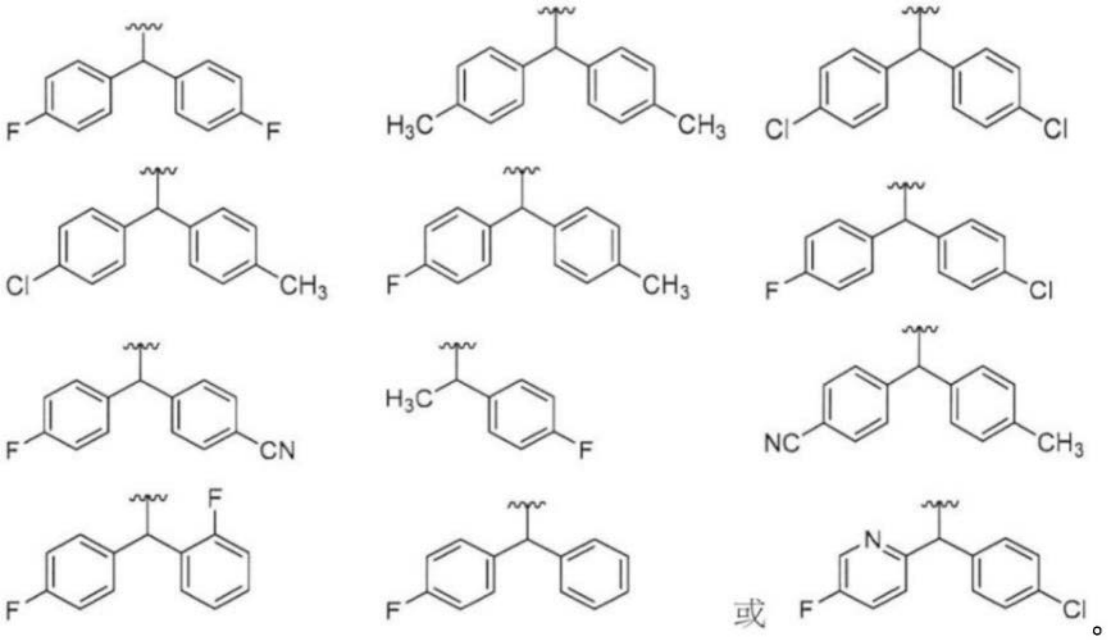
(iii)


N
F
N
F
F
N
F
F

[0127] 

[0128] 此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为H、Br、-CN或-OCH_3;且R_2为-CH_3。

[0129] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中R_4为:

[0130] 

此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为H、Br、-CN或-OCH_3;且R_2为-CH_3。此实施方案中亦包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0131] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0132] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0133] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_{5a}

为-CH_3;且R_{5c}为-CH_3。

[0134] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_{5a}为-CH_3;且R_{5c}为-CH_2CH_3。

[0135] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_{5a}为-CH_3;且R_{5c}为-$CH_2CH_2CH_3$。

[0136] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_{5a}为-CH_2CH_3;且R_{5c}为-CH_2CH_3。

[0137] 在一个实施方案中,提供一种式(III)化合物或其盐,其中R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_{5a}为-CH_3;且R_{5c}为-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。

[0138] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4b}为-CH_3。

[0139] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4b}为-CH_2CH_3。

[0140] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4b}为-$CH_2CH_2CH_3$。

[0141] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_1为-CN;R_2为-CH_3;R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4b}为-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。

[0142] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4a}为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基:F、Cl、-CF_3-OCF_3或-OCH_2(环丙基)。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0143] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为经-CF_3或-OCF_3取代的苯基;且R_{4b}为-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0144] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为经苯基取代的-CF_3或-OCF_3;且R_{4b}为-CH_3。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0145] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为经苯基取代的-CF_3或-OCF_3;且R_{4b}为-CH_2CH_3。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0146] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为经苯基取代的-CF_3或-OCF_3;且R_{4b}为-$CH_2CH_2CH_3$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0147] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基:F、Cl、-CF_3-OCF_3或-OCH_2(环丙基);且R_{4b}为-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0148] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4a}为吡啶基。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0149] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;且R_{4a}为经-CF_3取代的吡啶基。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0150] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为吡啶基;且R_{4a}为经Cl取代的苯基。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0151] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}为经-CF_3取代的吡啶基;且R_{4b}为经F取代的苯基。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0152] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:R_4为-$CHR_{4a}R_{4b}$;R_{4a}及R_{4b}中之一者为经F取代的苯基;且R_{4a}及R_{4b}中的另一者为经环丙基取代的噁二唑基。此实施方案中包括如下的化合物,其中R_1为-CN;且R_2为-CH_3。

[0153] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(13);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(27);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(54);4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(55);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(62);4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3,4,5-三氟苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(130);4-((2S,5R)-4-(3,4-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(133);4-((2S,5R)-4-(2-氯-4,5-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(134);4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(135);4-((2S,5R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(136);4-((2S,5R)-4-(4-异丙基苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(137);4-((2S,5R)-4-(4-(环丙基甲氧基)苯甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(185);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(204);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(205);4-((2S,5R)-4-(4-环丙基-2-氟苯甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(242);4-((2S,5R)-4-((4,4-二氟环己基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(269);或4-((2S,5R)-4-(4-乙氧基苯甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(310)。

[0154] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1-2);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(异噁唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲

腈(34-35);4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(42-43);4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(46-47);4-((2S,5R)-4-((4-环丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(50-51);4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(65-66);4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(异噁唑-3-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(73-74);4-((2S,5R)-4-((5-环丙基吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(75-76);4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(87-88);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(吡啶-2-基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(93-94);4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(95-96);4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(97-98);4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(99-100);4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(101-102);4-((2S,5R)-4-((2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(103-104);6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(105);4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(106-107);4-((2S,5R)-4-((3-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(108-109);4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(110-111);4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(112-113);4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(114-115);4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(120-121);4-((2S,5R)-4-(双(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(124-125);4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(126-127);4-((2S,5R)-4-((4-环丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(158-

159)；4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(异噁唑-3-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(162-163)；4-((2S,5R)-4-((5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(164-165)；4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(170-171)；4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(178-179)；6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(180)；4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(181-182)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(210-211)；4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(257-258)；4-((2S,5R)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(293)；4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(294-295)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(296-297)；4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(315-316)；6-氯-4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(370)；4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(371-372)；4-((2S,5R)-4-(双(4-氯苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(373-374)；4-((2S,5R)-4-((4-氰基苯基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(375)；或4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(450-452)。

[0155] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(3-4)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(5-6)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(7-8)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(9-10)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(11-12)；4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂

环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(14-15);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(16-17);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(18-19);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(20-21);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(22);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(23-24);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(25-26);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(28-29);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(30-31);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(32-33);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(36-37);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(38-39);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(40-41);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(44-45);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(48-49);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(52-53);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(56-57);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(58-59);4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(60-61);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(63-64);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(67-68);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(69-70);4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(71-72);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(77-78);4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(79-80);4-((2S,5R)-5-

乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(81-82);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(83-84);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(85-86);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(89-90);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(91-92);4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(116-117);4-((2S,5R)-2-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(118-119);4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(122-123);4-((2S,5R)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(128-129);4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(131-132);4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3,4,5-三氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(138-139);4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(140-141);4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(142-143);4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(144-145);4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(146-147);4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(148-149);4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(150-151);4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(152-153);4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(154-155);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(156-157);4-((2S,5R)-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(160-161);4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(166-167);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(168-169);6-氯-4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(172);6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

(173);4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(174-175);4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(176-177);4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(183-184);6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(186);6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(187);6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(188-189);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(190-191);4-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(192-193);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(194-195);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(196-197);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(198-199);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(200-201);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(202-203);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-吗啉基嘧啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(206-207);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(208-209);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(212-213);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(214-215);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(216-217);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(1-甲基环丙基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(218-219);4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(220-221);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(222-223);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(224-225);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(226-227);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(228-229);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-氧代吡咯啶-

1-基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(230-231);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(232-233);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(234-235);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(对甲苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(236-237);4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(238-239);4-((2S,5R)-4-(1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(240-241);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(243-244);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(245-246);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(247-248);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(249-250);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(251-252);4-((2S,5R)-4-(1-(2-环丙基苯并[d]噁唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(253-254);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙氧基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(255-256);(1S,2S)-2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯氧基)环丙烷-1-羧酸乙酯(259-260);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(261-262);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基环丙基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(263-264);4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酸甲酯(265-266);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((N-吗啉基)甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(267-268);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(270-271);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(272);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(273-274);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(275-276);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(277-278);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧杂-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(279-280);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-

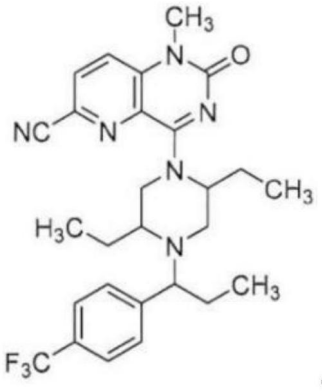
基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(281-282);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(283-284);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(285-286);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(287-288);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(((R)-3-羟基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(289-290);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(291-292);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(298-299);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(300-301);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(302-303);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(304-305);4-((2S,5R)-4-(1-(4-乙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(306-307);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(308-309);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(311-312);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(313-314);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(317-318);4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(319-320);4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(321-322);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(323-324);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基环丙基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(325-326);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2,6-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(327-328);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(329-330);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-二氧戊环-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(331-332);4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(330-334);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(335-336);4-((2S,5R)-5-乙

基-2-甲基-4-(1-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(337-338);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-环丙基乙氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(339-340);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(氧杂环丁-3-基甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(341-342);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(343-344);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基环丙基)甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(345-346);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(347-348);4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(349);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-((N-吗啉基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(350-351);4-((2S,5R)-4-(1-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(352-353);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-(哌啶-1-基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(354-355);4-((2S,5R)-4-(1-(3-氰基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(356-357);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(氨基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(358);(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲基)氨基甲酸甲酯(359-360);4-((2S,5R)-4-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(361-362);4-((2S,5R)-4-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(363-364);4-((2S,5R)-4-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(365-366);4-((2S,5R)-4-(1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(367-368);2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(369);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氰基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(376-377);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(378-379);4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基-2-氟苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(380-381);6-氯-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(382);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(383);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧

代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(384);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(385-386);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(387-388);4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(389);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(390-391);4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧杂-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(392-393);6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(394);1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(395-396);6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(397);4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(398-399);4-((2S,5S)-5-(乙氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(400-401);4-((2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(402);4-((2S,5R)-5-(氨基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(403);4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(404-405);4-((2R,5R)-2-(羟基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(406-407);6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(408);4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(409-410);4-((2R,5R)-5-乙基-2-(羟基甲基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(411-412);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(413-414);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(415-416);6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(417-418);4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(419-420);6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(421-422);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(羟基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(423);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(甲氧基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-

d]嘧啶-2(1H)-酮(424-425);6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(426);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(427-428);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(429-430);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(431-432);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(433-434);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(435-436);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(437-438);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(二氟甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(439-440);6-(二氟甲基)-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(441-442);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(443);4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(二氟甲氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(444-445);6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)(446);4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(447-449);4-((2S,5R)-4-(1-环丙基丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(453-455);4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二氟环丁基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(456-458);或4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-二氟环己基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(459-460)。

[0156] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

[0157] 

。

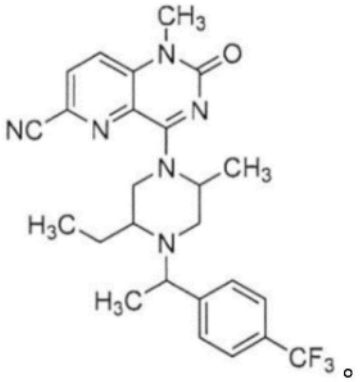
[0158] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(5-6)。

[0159] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-

2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0160] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0161] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

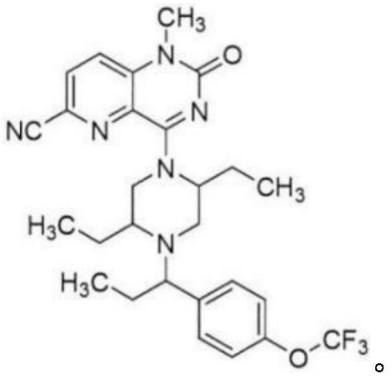
[0162] 

[0163] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(7-8)。

[0164] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0165] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0166] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

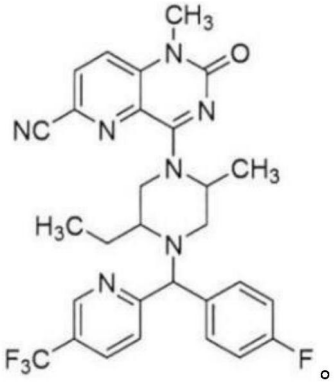
[0167] 

[0168] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(36-37)。

[0169] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0170] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0171] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

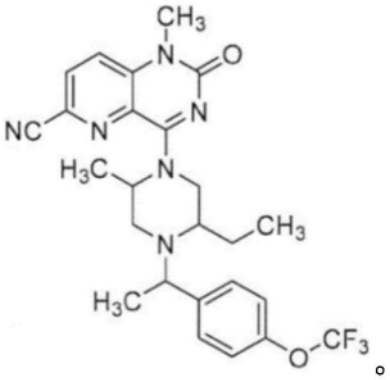
[0172]  。

[0173] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(46-47)。

[0174] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-4-((S)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0175] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-4-((R)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0176] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

[0177]  。

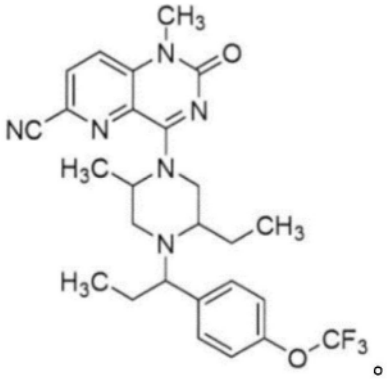
[0178] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(48-49)。

[0179] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0180] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-

二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0181] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

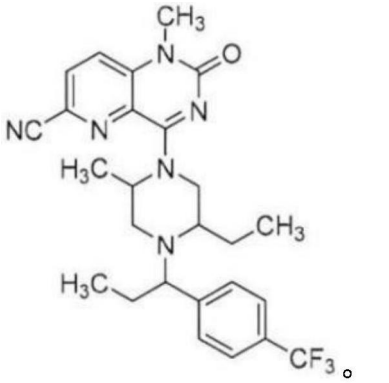
[0182]  。

[0183] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(83-84)。

[0184] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0185] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0186] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

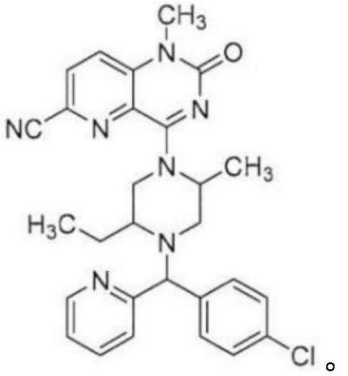
[0187]  。

[0188] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(89-90)。

[0189] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0190] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0191] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

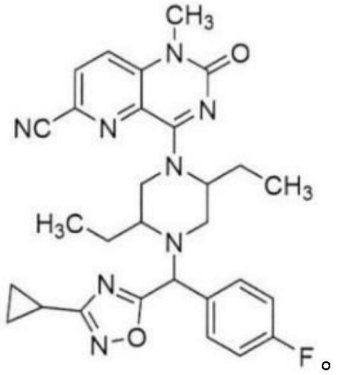
[0192]  。

[0193] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(95-96)。

[0194] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0195] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((S)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0196] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

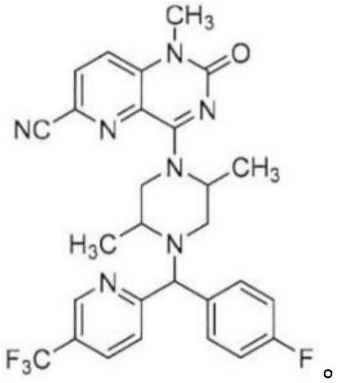
[0197]  。

[0198] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(110-111)。

[0199] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((R)-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0200] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((S)-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0201] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

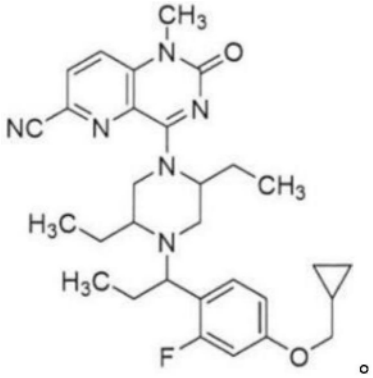
[0202]  。

[0203] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(126-127)。

[0204] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((S)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0205] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((R)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0206] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

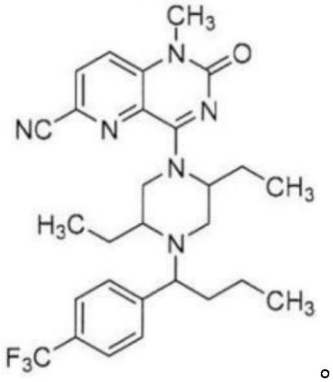
[0207]  。

[0208] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(198-199)。

[0209] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((S)-1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0210] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-4-((R)-1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0211] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

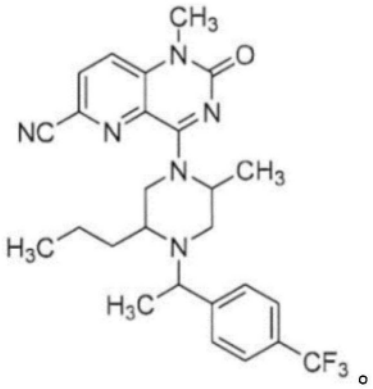
[0212]  。

[0213] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(243-244)。

[0214] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0215] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0216] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为:

[0217]  。

[0218] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(395-396)。

[0219] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0220] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其盐,其中:该化合物为1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

[0221] 本发明可以不偏离其精神或本质属性的其他特定形式来实施。本发明涵盖本文中所提及的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应理解,本发明的任何及所有实施方案可与任何其他实施方案结合以描述额外实施方案。亦应理解,实施方案的各个别元素意欲

与来自任何实施方案的任何及所有其他元素组合以描述额外实施方案。

[0222] 定义

[0223] 一般本领域技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明的特性及优势。应了解,在单独实施方案的情形下,为了清楚起见上文及下文所描述的本发明的某些特征亦可组合形成单一实施方案。相反地,为简洁起见描述于单一实施方案的上下文中的本发明的各种特征亦可组合形成其次组合。本文中标识为例示性或优选的实施方案意欲为说明性且非限制性的。

[0224] 除非本文中另外具体说明,否则以单数形式的指代亦可包括复数形式。举例而言,“一(a/an)”可指一个,或一或多个。

[0225] 如本文所用,词组“化合物和/或其盐”是指至少一种化合物、所述化合物的至少一种盐,或其组合。举例而言,式(I)化合物和/或其盐包括式(I)化合物;两种式(I)化合物;式(I)化合物的盐;式(I)化合物及式(I)化合物的一或多种盐;以及式(I)化合物的两种或更多种盐。

[0226] 除非另外规定,否则具有不饱和价数的任何原子假定具有足以使价数饱和的氢原子。

[0227] 本文所阐述的定义优先于以引用的方式并入本文中的任何专利、专利申请案和/或专利申请公开案中所阐述的定义。

[0228] 下文列举用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于术语,因为其单独地或作为较大群组之一部分而用于整个本说明书中(除非在特定情况下以其他方式加以限制)。

[0229] 在整个本说明书中,熟习此领域者可选择基团及其取代基以提供稳定的部分及化合物。

[0230] 根据此项技术中所使用的惯例,

[0231]

[0232] 在本文中结构式中用于描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的附接点的键。

[0233] 如本文所用,术语“卤基”及“卤素”是指F、Cl、Br及I。

[0234] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0235] 术语“氨基”是指基团-NH_2。

[0236] 术语“叠氮基”是指基团-N_3。

[0237] 术语“氧代”是指基团=O。

[0238] 如本文所用,术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子,1至6个碳原子及1至4个碳原子的分支链及直链饱和脂族烃基。烷基的例子包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、第二丁基及叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,下标以较多特异性定义特定基团可含有的碳原子的数目。举例而言,“C_{1-4}烷基”表示具有一至四个碳原子的直链及分支链烷基。

[0239] 如本文所用,术语“氟烷基”意欲包括经一或多个氟原子取代的分支链及直链饱和脂族烃基。举例而言,“C_{1-4}氟烷基”意欲包括经一或多个氟原子取代的C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟

烷基的代表性例子包括(但不限于)-CF_3及-CH_2CF_3。

[0240] 如本文所用,术语“溴烷基”意欲包括经一或多个溴原子取代的分支链及直链饱和脂族烃基。举例而言,“C_{1-4}溴烷基”意欲包括经一或多个溴原子取代的C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟烷基的代表性例子包括(但不限于)-CH_2Br及-CH_2CH_2Br。

[0241] 术语“羟基烷基”包括经一或多个羟基取代的分支链及直链饱和烷基。举例而言,“羟基烷基”包括-CH_2OH、-CH_2CH_2OH及C_{1-4}羟基烷基。

[0242] 术语“氰基烷基”包括经一或多个氰基取代的分支链及直链饱和烷基。举例而言,“氰基烷基”包括-CH_2CN、-CH_2CH_2CN及C_{1-3}氰基烷基。

[0243] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子及至少一个碳碳双键的直链或分支链烃基。例示性此类基团包括乙烯基或烯丙基。举例而言,“C_{2-6}烯基”表示具有二至六个碳原子的直链及分支链烯基。

[0244] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子及至少一个碳碳三键的直链或分支链烃基。例示性此类基团包括乙炔基。举例而言,“C_{2-6}炔基”表示具有二至六个碳原子的直链及分支链炔基。

[0245] 如本文所用,术语“环烷基”是指通过自饱和环碳原子移除一个氢原子而衍生自非芳族单环烃分子的基团。环烷基的代表性例子包括(但不限于)环丙基、环戊基及环己基。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,下标以较多特异性定义特定环烷基可含有的碳原子的数目。举例而言,“C_{3-6}环烷基”指示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0246] 如本文所用,术语“氟环烷基”意欲包括经一或多个氟原子取代的环烷基。

[0247] 如本文所用,术语“碳环基”是指通过自饱和环碳原子移除一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。碳环基的代表性例子包括(但不限于)环烷基及二环烷基,诸如双环[1.1.1]戊基、二环己烷、二环庚烷及二环辛烷。

[0248] 如本文所用,术语“烷氧基”是指经由氧原子连接至母分子部分的烷基,例如甲氧基(-OCH_3)。举例而言,“C_{1-3}烷氧基”表示具有一至三个碳原子的烷氧基。

[0249] 术语“氟烷氧基”及“-O(氟烷基)”表示经由氧键(-O-)连接的如上文所定义的氟烷基。举例而言,“C_{1-4}氟烷氧基”意欲包括C_1、C_2、C_3及C_4氟烷氧基。

[0250] 术语“氰基烷氧基”及“-O(氰基烷基)”表示经由氧键(-O-)连接的如上文所定义的氰基烷基。举例而言,“C_{1-3}氰基烷氧基”意欲包括C_1、C_2及C_3氰基烷氧基。

[0251] 术语“碳环(carbocyclo)”、“碳环(carbocyclic)”或“碳环基”可互换地使用且指具有至少一个饱和或部分饱和非芳族环的环状基团,其中所有环的所有原子为碳。碳环基环可未经取代或可在价态允许时含有一或多个取代基。因此,该术语包括非芳族环,诸如环烷基、环烯基及环炔基环。例示性双环碳环基包括二氢茚基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、六氢萘基、八氢萘基、十氢萘基、双环庚烷基、双环辛烷基及双环壬烷基。

[0252] 如本文所用,术语“芳基”是指通过移除一个键结至芳族环的氢而衍生自含有芳族碳环的分子的原子基团。双环芳基包括具有两个芳族碳环的芳基及具有一个芳族碳环及一个非芳族碳环的芳基。芳基的代表性例子包括单环芳基,诸如苯基;及双环芳基,诸如萘基、二氢萘基、四氢萘基、茚基及二氢茚基。芳环可未经取代或可在价态允许时含有一或多个取代基。

[0253] 如本文所用,术语“苯甲基”是指其中一个氢原子经苯基置换的甲基。苯环可未经

取代或在价态允许时可含有一或多个取代基。

[0254] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)及氮(N)。

[0255] 术语“杂环(heterocyclo)”、“杂环(heterocyclic)”或“杂环基”可互换使用且是指具有饱和或部分饱和非芳族环的环状基团,且其中一或多个环具有至少一个杂原子(O、S或N),该含杂原子的环优选具有1至4个独立地选自O、S和/或N的杂原子。此类含有杂原子的基团的环可含有一或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,其限制条件为各环中杂原子的总数为四或小于四,且另外其限制条件为环含有至少一个碳原子。氮及硫原子可任选氧化且氮原子可任选季铵化。杂环基可在任一可用氮或碳原子处连接。芳环可未经取代或在价态允许时可含有一或多个取代基。

[0256] 例示性单环杂环基包括氮杂环丁烷基、吡咯啶基、咪唑啉基、噁唑啶基、异噁唑啉基、噻唑啶基、异噻唑啶基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、哌啶酮基、吡咯烷酮基、氮杂卓基(azepinyl)、氮杂卓酮基(azepinonyl)、四氢吡喃基、吗啉基、噻吗啉基、噻吗啉基亚砜、噻吗啉基砜、二氧戊环基及四氢-1,1-二氧代噻吩基。

[0257] 术语“杂芳基”是指经取代及未经取代的芳族5或6元单环基团及9或10元双环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),含该杂原子的环优选具有1、2、3或4个独立地选自O、S和/或N的杂原子。含杂原子杂芳基的各环可含有一或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,其限制条件为各环中杂原子的总数为四个或四个以下且各环具有至少一个碳原子。双环杂芳基包括具有两个芳环的杂芳基,其中环中之一者或两者包括至少一个杂原子;及具有一个芳环及一个非芳环的杂芳基,其中环中之一者或两者包括至少一个杂原子。氮及硫原子可任选氧化且氮原子可任选季铵化。杂芳基可在任何环的任何可用的氮或碳原子处经连接。杂芳基环系统可未经取代或可含有一或多个取代基。

[0258] 例示性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基及三嗪基。

[0259] 例示性双环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、啉基、喹喏啉基、吲唑基及吡咯并吡啶基。

[0260] 词组“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范围内,适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0261] 式(I)化合物可形成亦属于本发明范围内的盐。除非另外指示,否则提及本发明化合物应理解为包括提及一或多种其盐。术语“盐”表示与无机和/或有机酸及碱形成的酸性和/或碱性盐。另外,术语“盐”可包括两性离子(内盐),例如当式(I)化合物含有碱性部分(诸如胺或吡啶或咪唑环)与酸性部分(诸如羧酸)时。药学上可接受的(亦即无毒生理学上可接受的)盐为优选,诸如可接受的金属及胺盐,其中阳离子并不会明显促进盐的毒性或生物活性。然而,其他盐可适用于例如可在制备期间所用的分离或纯化步骤中,且因此涵盖在本发明的范围内。式(I)化合物的盐例如可通过使式(I)化合物与一定量(诸如等量)的酸或碱在介质(诸如使盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应,继而冻干来形成。

[0262] 例示性酸加成盐包括乙酸盐(诸如用乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些

盐)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(用盐酸形成)、氢溴酸盐(用溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、顺丁烯二酸盐(用顺丁烯二酸形成)、甲磺酸盐(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐(诸如用硫酸形成的那些盐)、磺酸盐(诸如本文中提及的那些盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(诸如甲苯磺酸盐)、十一烷酸盐及其类似盐。

[0263] 例示性碱性盐包括铵盐;碱金属盐,诸如钠、锂及钾盐;碱土金属盐,诸如钙及镁盐;钡、锌及铝盐;与有机碱(例如有机胺)形成的盐,有机碱诸如三烷基胺(诸如三乙胺)、普鲁卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-苯甲基-β-苯乙胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苯甲基亚乙基二胺、去氢松香胺、N-乙基哌啶、苯甲胺、二环己胺,或药学上可接受的类似胺,及与氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸及类似物)形成的盐。碱性含氮基团可由试剂季铵化,诸如低碳烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸盐(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基卤化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他试剂。优选盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲烷磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0264] 式(I)化合物可以非晶形固体或结晶固体形式提供。可采用冻干,以得到呈固体状的式(I)化合物。

[0265] 应进一步理解,式(I)化合物的溶剂合物(例如水合物)亦在本发明的范围内。术语"溶剂合物"意谓式(I)化合物与一或多种溶剂分子(有机或无机)的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键结。在某些个例中,溶剂合物将能够分离,例如在一或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。"溶剂合物"涵盖溶液相及可分离溶剂合物两者。例示性溶剂合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇化物、乙腈溶剂合物及乙酸乙酯溶剂合物。溶剂化方法在此项技术中已知。

[0266] 前药的各种形式在此项技术中已知且描述于:Rautio,J.等人,Nature Review Drug Discovery,17,559-587(2018)。

[0267] 另外,式(I)化合物在其制备后可经分离及纯化以得到式(I)化合物含量等于或大于99重量%的组合物("基本上纯的"),其随后如本文所述使用或调配。本文中亦涵盖此类"基本上纯的"式(I)化合物作为本发明之一部分。

[0268] "稳定化合物"及"稳定结构"意指足够稳固能经受自反应混合物分离至适用纯度且调配成有效治疗剂的化合物。本发明希望包括稳定化合物。

[0269] "治疗有效量"意欲包括单独的本发明化合物的量,或所主张的化合物组合的量,或本发明化合物与有效充当DGKα和/或DGKζ抑制剂或有效治疗或预防病毒感染及增殖性病症(诸如癌症)的其他活性成分组合的量。

[0270] 如本文所用,"治疗(treating)"或"治疗(treatment)"涵盖治疗哺乳动物,尤其人类的疾病状态,且其包括:(a)预防哺乳动物出现该疾病状态,尤其在此类哺乳动物易患该疾病状态、但尚未诊断为患有该疾病状态时;(b)抑制该疾病状态,亦即遏制其发展;和/或(c)缓解该疾病状态,亦即促使疾病状态消退。

[0271] 本发明化合物意欲包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实施方案且非限制性地,氢同位素包括氘(D)及氚(T)。碳同位素包括^{13}C及^{14}C。本发明的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法,使用经适当同位素标记的试剂代替原本使用的未标记试剂来制备。

[0272] 根据式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐可通过适合于欲治疗的病况的任何方式施用,其可取决于位点特异性治疗的需要或欲递送的式(I)化合物的量。

[0273] 本发明内亦涵盖药物组合物类别,该类药物组合物包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐;及一或多种药学上可接受的无毒性载剂和/或稀释剂和/或佐剂(在本文中统称为"载剂"材料)及必要时的其他活性成分。式(I)的化合物可通过任何适合途径施用,优选呈适于此类途径的药物组合物形式且呈预期治疗有效的剂量。本发明的化合物及组合物可例如以含有药学上可接受的常规载剂、佐剂及媒剂的剂量单位调配物形式,经口、黏膜或非经肠(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内及胸骨内)施用。举例而言,药物载剂可含有甘露糖醇或乳糖与微晶纤维素的混合物。混合物可含有额外组分,诸如润滑剂,例如硬脂酸镁;及崩解剂,诸如交聚维酮。可载剂混合物填入明胶胶囊中或压缩为片剂。药物组合物可以例如口服剂型或输注形式施用。

[0274] 对于经口施用,药物组合物可呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单位形式制得。举例而言,药物组合物可包含约0.1至1000mg,优选约0.25至250mg,且更优选约0.5至100mg范围内的一定量的活性成分的片剂或胶囊形式提供。用于人类或其他哺乳动物的适合日剂量可能视患者的病况及其他因素而广泛变化,但可使用常规方法确定。

[0275] 本文中涵盖的任何药物组合物均可例如经由任何可接受且适合的口服制剂经口递送。例示性口服制剂包括但不限于,例如,片剂、糖衣片、口含片、水性及油性悬浮液、可分散散剂或粒剂、乳液、硬及软胶囊、液体胶囊、糖浆及酏剂。意欲经口施用的药物组合物可根据此项技术中已知的任何方法制备以便制造意欲经口施用的药物组合物。为了提供药学上适口的制剂,根据本发明的药物组合物可含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂及防腐剂的试剂。

[0276] 片剂可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的适于制备片剂的无毒赋形剂来制备。例示性赋形剂包括(但不限于)例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙及磷酸钠;成粒剂及崩解剂,诸如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉及海藻酸;结合剂,诸如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮及阿拉伯胶;及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸及滑石。另外,片剂可为未经包衣的或通过已知技术经包衣以掩蔽口味较差药物的不佳味道,或推迟活性成分在胃肠道中的崩解及吸收,从而使活性成分的作用维持较长时间段。例示性水可溶味觉掩蔽材料包括(但不限于)羟丙基-甲基纤维素及羟丙基-纤维素。例示性延时材料包括但不限于乙基纤维素及乙酸丁酸纤维素。

[0277] 硬明胶胶囊可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐与至少一种惰性固体稀释剂(诸如碳酸钙;磷酸钙;及高岭土)制备。

[0278] 软明胶胶囊可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接

受的盐与至少一种水溶性载剂(诸如聚乙二醇);及至少一种油介质(诸如花生油、液体石蜡及橄榄油)制备。

[0279] 可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种适于制备水性悬浮液的赋形剂制备水性悬浮液。适用于制造水性悬浮液的例示性赋形剂包括(但不限于)例如悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶及阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,诸如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,诸如十七亚乙基-氧基十六醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;及环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,诸如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可含有至少一种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于,例如,蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

[0280] 油性悬浮液可例如通过使至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐悬浮于植物油(诸如花生油;橄榄油;芝麻油;及椰子油);或矿物油(诸如液体石蜡)中制备。油性悬浮液亦可含有至少一种增稠剂,诸如蜂蜡;硬石蜡;及鲸蜡醇。为了提供适口的油性悬浮液,可向油性悬浮液中添加上文已描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂。油性悬浮液可另外含有至少一种防腐剂,包括但不限于,例如,抗氧化剂,诸如丁基化羟基大茴香醚及α-生育酚。

[0281] 分散性粉末及颗粒可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或湿润剂、至少一种悬浮剂和/或至少一种防腐剂来制备。适合的分散剂、湿润剂及悬浮剂已如上文所述。例示性防腐剂包括(但不限于)例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。此外,可分散散剂及粒剂亦可含有至少一种赋形剂,包括(但不限于)例如甜味剂、调味剂及着色剂。

[0282] 至少一种式(I)化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐的乳液可以例如水包油乳液形式制备。包含式(I)化合物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可由例如以下各者(但不限于)提供:植物油,诸如橄榄油及花生油;矿物油,诸如液体石蜡及其混合物。尽管该相可仅包含乳化剂,但其还可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或脂肪与油的混合物。适合乳化剂包括(但不限于)例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨糖醇单油酸酯;及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,包括亲水性乳化剂以及充当稳定剂的亲脂性乳化剂。优选亦包括油与脂肪。总之,在存在或不存在稳定剂的情况下乳化剂构成所谓乳化蜡,且该蜡与油及脂肪一起构成所谓乳化软膏基质,其形成乳膏调配物的油性分散相。乳液亦可含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适合用于本发明调配物中的乳化剂及乳液稳定剂包括例如Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆寇醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单独或含蜡的二硬脂酸甘油酯,或此项技术中所熟知的其他物质。

[0283] 式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐亦可例如静脉内、皮下和/或肌肉内经由任何药学上可接受且适合的可注射形式递送。例示性可注射形式包括(但不限于)例如包含可接受的媒剂及溶剂的无菌水溶液,所述媒剂及溶剂,诸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等张氯化钠溶液;无菌水包油微乳液;及水性或油性悬浮液。

[0284] 用于非经肠施用的调配物可呈水性或非水性等张无菌注射溶液或悬浮液形式。这些溶液及悬浮液可自无菌散剂或颗粒剂,使用针对用于经口施用的调配物所提及的载剂或稀释剂中之一或多者或通过使用其他适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂来制备。化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其他佐剂及给药模式在药物技术中已广泛熟知。活性成分亦可通过以具有适合载剂(包括生理食盐水、右旋糖或水)或具有环糊精(亦即Captisol)、共溶剂增溶(亦即丙二醇)或胶束增溶(亦即Tween 80)的组合物形式注射来施用。

[0285] 无菌可注射制剂亦可为于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒剂及溶剂中,可采用水、林格氏溶液及等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,诸如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。

[0286] 无菌可注射水包油微乳剂可例如通过以下制备:1)使至少一种式(I)化合物溶解于油相,诸如大豆油与卵磷脂的混合物中;2)将含有油相的式(I)与水及甘油混合物组合;及3)处理组合以形成微乳剂。

[0287] 无菌水性或油性悬浮液可根据此项技术中已知的方法制备。举例而言,无菌水性溶液或悬浮液可用非经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂(诸如1,3-丁二醇)制备;且无菌油性悬浮液可用可接受的无菌无毒溶剂或悬浮介质(诸如无菌不挥发性油(例如合成单甘油酯或二甘油酯);及脂肪酸(诸如油酸))制备。

[0288] 可用于本发明的药物组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂及媒剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),诸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯;用于药物剂型中的界面活性剂,诸如吐温、聚乙氧基化蓖麻油(诸如CREMOPHOR界面活性剂(BASF))或其他类似聚合递送基质;血清蛋白质,诸如人类血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解液,诸如鱼精蛋白硫酸盐;磷酸氢二钠;磷酸氢钾;氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素类物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇及羊毛脂。环糊精(诸如α-环糊精、β-环糊精及γ-环糊精)或经化学改质的衍生物(诸如羟基烷基环糊精,包括2-羟丙基-环糊精及3-羟丙基-环糊精)或其他溶解的衍生物亦可有利地用于增强本文所描述的式的化合物的递送。

[0289] 本发明的药学上活性化合物可根据药剂学常规方法经处理以产生用于向包括人类及其他哺乳动物的患者施用的药剂。药物组合物可进行诸如灭菌的常规药物操作和/或可含有常规佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂及丸剂可另外用肠溶衣来制备。此类组合物亦可包含佐剂,诸如湿润剂、甜味剂、调味剂及芳香剂。

[0290] 所施用的化合物的量及用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病况的给药方案视多种因素而定,所述因素包括个体的寿命、体重、性别、医学病况;疾病类型;疾病严重程度;施用途径及频率;及所采用的特定化合物。因此,给药方案可广泛变化,但可使用标准方法常规地确定。约0.001至100mg/kg体重,优选约0.0025与约50mg/kg体重之间且最佳约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可为适当的。日剂量可每天一至四次剂量施用。其他给药时程包括每周一次剂量及每两天周期一次剂量。

[0291] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一或多种适合于指定给药途径的佐剂组合。若经口施用,则化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸及硫酸的钠盐及钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇掺和且随后经制片或囊封以便适宜施用。此类胶囊或片剂可含有如活性化合物于羟丙基甲基纤维素中的分散液中可提供的控制释放调配物。

[0292] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)化合物和/或其药学上可接受的至少一种盐,及任选存在的选自药学上可接受的任何载剂、佐剂及媒剂的另一种药剂。本发明的替代组合物包含本文所描述的式(I)化合物或其前药及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0293] 实用性

[0294] 式(I)化合物可用于治疗癌症。

[0295] 在另一个实施方案中,本发明提供一种式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体与其他治疗剂的组合制剂,其同时、分开或依序用于治疗和/或预防与T细胞中的DGK目标抑制有关的多种疾病或病症。

[0296] 在另一方面中,本发明提供一种治疗罹患或易患与T细胞中的DGK目标抑制有关的医学病况的患者的方法。可治疗多种医学病况。该方法包含向该患者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体。举例而言,本文所述化合物可用于治疗或预防病毒感染及增殖性疾病,诸如癌症。

[0297] 式(I)化合物及包含至少一种式(I)化合物的药物组合物可用于治疗或预防与T细胞中的DGK目标抑制有关的任何疾病或病况。这些疾病包括病毒感染及其他感染(例如皮肤感染、GI感染、泌尿道感染、泌尿生殖器感染、全身感染)及增殖性疾病(例如癌症)。式(I)化合物及包含至少一种式(I)化合物的药物组合物可施用动物,优选哺乳动物(例如驯养动物、猫、犬、小鼠、大鼠),且更优选施用人类。任何给药方法可用于向患者递送化合物或药物组合物。在某些实施方案中,式(I)化合物或至少包含式(I)化合物的药物组合物经口施用。在其他实施方案中,式(I)或至少包含式(I)化合物的药物组合物为非经肠施用。

[0298] 式(I)化合物可抑制二酰基甘油激酶α及ξ(DGKα/ζ)活性。举例而言,式(I)化合物可用于抑制细胞或个体中的DGKα及DGKζ活性,该个体需要通过施用抑制量的式(I)化合物或其盐来调节DGKα及DGKζ。

[0299] 本发明进一步提供治疗与个体(例如患者)中的DGKα及DGKζ活性或表达(包括异常活性和/或过度表达)有关的疾病的方法,其通过向需要此类治疗的个体施用治疗有效量或剂量的式(I)化合物或其药物组合物。实例疾病可包括与DGKα及DGKζ酶的表达或活性(诸如过度表达或异常活性)直接或间接有关的任何疾病、病症或病况。DGKα及DGKζ相关疾病亦可包括通过调节DGKα及DGKζ酶活性可预防、改善或治愈的任何疾病、病症或病况。DGKα及DGKζ相关疾病的例子包括癌症及病毒感染,诸如HIV感染、乙型肝炎及丙型肝炎。

[0300] 在一个方面中,式(I)化合物依序地在免疫肿瘤学药剂施用之前施用。在另一方面中,式(I)化合物与免疫肿瘤学药剂同时施用。在又另一方面中,式(I)化合物依序地在施用免疫肿瘤学药剂之后施用。

[0301] 在另一方面中,式(I)化合物可与免疫肿瘤学药剂共调配。

[0302] 免疫肿瘤学药剂包括例如小分子药物、抗体或其他生物制剂或小分子。生物免疫-肿瘤学药剂的例子包括(但不限于)癌症疫苗、抗体及细胞激素。在一个方面中,抗体为单克

隆抗体。在另一方面中,单克隆抗体为人类化抗体或人类抗体。

[0303] 在一个方面中,免疫-肿瘤学药剂为(i)刺激(包括共刺激)受体的激动剂或(ii)T细胞上抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂,其两者均导致抗原特异性T细胞反应扩大(常常称为免疫检查点调控子)。

[0304] 刺激及抑制分子中的某些为免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合至共刺激或共抑制受体的膜结合配位体的一个重要家族为B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)及B7-H6。结合于共刺激或共抑制受体的另一膜结合配位体家族为结合于同源TNF受体家族成员的分子的TNF家族,其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0305] 在一个方面中,T细胞反应可通过式I化合物与以下中之一或多者的组合来刺激:(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂),诸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4;及(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂,诸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

[0306] 可与式(I)化合物组合以治疗癌症的其他药剂包括NK细胞上的抑制受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的激动剂。举例而言,式(I)化合物可与KIR拮抗剂(诸如利瑞路单抗(lirilumab))组合。

[0307] 用于组合疗法的其他药剂包括抑制或耗尽巨噬细胞或单核细胞的药剂,包括(但不限于)CSF-1R拮抗剂,诸如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008(WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

[0308] 在另一方面中,式(I)化合物可联合以下中的中之一或多者使用:连接阳性共刺激受体的激动剂;经由抑制受体减弱信号传导的阻断剂;拮抗剂;及全身性增加抗肿瘤T细胞频率的一或多种药剂;克服肿瘤微环境内的不同免疫抑制途径(例如阻断抑制性受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗乏或抑制Tregs(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠粒耗乏)、抑制代谢酶(诸如IDO),或逆转/阻止T细胞惰能或耗竭的药剂,及在肿瘤位点触发先天免疫活化和/或发炎的药剂。

[0309] 在一个方面中,免疫-肿瘤学药剂为CTLA-4拮抗剂,诸如拮抗CTLA-4抗体。适合的CTLA-4抗体包括例如YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美单抗(tremelimumab)。

[0310] 在另一方面中,免疫-肿瘤学药剂为PD-1拮抗剂,诸如拮抗PD-1抗体。适合的PD-1抗体包括例如OPDIVO(尼沃单抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派立珠单抗(pembrolizumab))或MEDI-0680(AMP-514;WO2012/145493)。免疫-肿瘤学药剂亦可包括皮立珠单抗(CT-011),尽管已经质疑其对于PD-1结合的特异性。靶向PD-1受体的另一方法为由PD-L2的胞外域(B7-DC)与IgG1的Fc部分融合而构成的重组蛋白,称作AMP-224。

[0311] 在另一方面中,免疫-肿瘤学药剂为PD-L1拮抗剂,诸如拮抗PD-L1抗体。适合的PD-L1抗体包括例如MPDL3280A(RG7446;WO2010/077634)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(WO2007/005874)及MSB0010718C(WO2013/79174)。

[0312] 在另一方面中,免疫-肿瘤学药剂为LAG-3拮抗剂,诸如拮抗LAG-3抗体。适合的LAG3抗体包括例如BMS-986016(WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321(WO08/132601、WO09/44273)。

[0313] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为CD137(4-1BB)激动剂,诸如促效CD137抗体。适合的CD137抗体包括例如优瑞路单抗(urelumab)及PF-05082566(WO12/32433)。

[0314] 在另一方面中,免疫-肿瘤学药剂为GITR激动剂,诸如促效GITR抗体。适合的GITR抗体包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021、WO09/009116)及MK-4166(WO11/028683)。

[0315] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为IDO拮抗剂。适合的IDO拮抗剂包括例如INCB-024360(WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、因多莫得(indoximod)或BMS-986205或NLG-919(WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

[0316] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为OX40激动剂,诸如促效OX40抗体。适合的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0317] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为OX40L拮抗剂,诸如拮抗OX40抗体。适合的OX40L拮抗剂包括例如RG-7888(WO06/029879)。

[0318] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为CD40激动剂,诸如促效CD40抗体。在又另一个实施方案中,免疫肿瘤学药剂为CD40拮抗剂,诸如拮抗CD40抗体。适合的CD40抗体包括例如鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0319] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为CD27激动剂,诸如促效CD27抗体。适合的CD27抗体包括例如瓦里木单抗(varlilumab)。

[0320] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为MGA271(针对B7H3)(WO11/109400)。

[0321] 组合疗法意欲包涵以依序方式施用这些治疗剂,也就是说,其中各治疗剂在不同时间施用,以及这些治疗剂或至少两种治疗剂以基本上同时方式施用。基本上同时给药可例如通过向个体施用具有固定比率的各治疗剂的单一剂型或针对各治疗剂的多种单一剂型来达成。依序或基本上同时施用各治疗剂可通过任何适当途径实现,包括(但不限于)经口途径、静脉内途径、肌肉内途径,及经由黏膜组织直接吸收。治疗剂可通过相同途径或通过不同途径施用。举例而言,选定组合中的第一治疗剂可通过静脉内注射施用,而组合中的其他治疗剂可经口施用。或者,例如,所有治疗剂可经口施用或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。组合疗法亦可包括如上文所述的治疗剂另外与其他生物活性成分及非药物疗法(例如手术或辐射疗法)组合施用。在组合疗法进一步包含非药物疗法的情况下,非药物疗法可在任何适合的时间执行,只要治疗剂与非药物疗法的组合的协同作用达成有益的效果。举例而言,在适当情况下,当非药物治疗暂时自治疗剂施用中移除(可能隔数日或甚至数周)时,仍达成有益效果。

[0322] 如本文所用,术语“细胞”意谓指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可为自有机体(诸如哺乳动物)切除的组织样品之一部分。在一些实施方案中,体外细胞可为细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞为存活于有机体(诸如哺乳动

物)中的细胞。

[0323] 如本文所用,术语“接触”是指将所指示的部分汇集于体外系统或体内系统中。举例而言,DGKα及DGKζ酶与式(I)化合物“接触”包括将本发明化合物施用具有DGKα及DGKζ的个体或患者,诸如人类,以及例如将式(I)化合物引入包含含有DGKα及DGKζ酶的细胞或纯化制剂的样品。

[0324] 术语“DGKα及DGKζ抑制剂”是指能够抑制T细胞中的二酰基甘油激酶α和/或二酰基甘油激酶ξ(DGKα及DGKζ)活性、从而引起T细胞刺激的药剂。DGKα及DGKζ抑制剂可为可逆或不可逆DGKα及DGKζ抑制剂。“可逆DGKα及DGKζ抑制剂”为在催化位点或在非催化位点可逆地抑制DGKα及DGKζ酶活性的化合物且“不可逆DGKα及DGKζ抑制剂”为通过与酶形成共价键而不可逆地破坏DGKα及DGKζ酶活性的化合物。

[0325] 可用式(I)化合物治疗的癌症类型包括(但不限于)脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血液癌、肺癌及骨癌。此类癌症类型的例子包括神经母细胞瘤、肠癌(诸如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤多发性息肉癌及遗传性非多发性息肉结肠直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、髓质甲状腺癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑色素瘤、脑瘤(诸如神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、神经管胚细胞瘤及周边神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底癌、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)及浆细胞瘤。

[0326] 一或多种其他药物剂或治疗方法,诸如抗病毒剂、化学治疗剂或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、辐射、抗肿瘤及抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如IL2及GM-CSF)和/或酪氨酸激酶抑制剂,可任选与式(I)化合物组合使用以治疗DGKα及DGKζ相关疾病、病症或病况。所述药剂可以单一剂型的形式与本发明化合物组合,或所述药剂可以单独剂型的形式同时或依序施用。

[0327] 适合的化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如烷基化剂(包括(但不限于)氮芥(nitrogen mustard)、亚乙亚胺衍生物、磺酸烷酯、亚硝基脲及三氮烯),诸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(CYTOXAN®)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙蜜胺、三亚乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲菌素(streptozocin)、达喀尔巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

[0328] 治疗黑色素瘤时,适合与式(I)化合物组合使用的药剂包括:达喀尔巴嗪(DTIC),任选与其他化学疗法药物(诸如卡莫司汀(BCNU)及顺铂(cisplatin))一起;“达特茅斯疗法(Dartmouth regimen)”,其由DTIC、BCNU、顺铂及他莫昔芬(tamoxifen)组成;顺铂、长春碱(vinblastine)及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™的组合。式(I)化合物亦可与免疫疗法药物(包括细胞因子,诸如干扰素α、介白素2及肿瘤坏死因子(TNF))组合,以用于治疗黑色素瘤。

[0329] 式(I)化合物亦可与疫苗疗法组合使用,以治疗黑色素瘤。抗黑色素瘤疫苗在一些

方面类似于用于预防由病毒引起的疾病(诸如脊髓灰质炎、麻疹及腮腺炎)的抗病毒疫苗。可将弱化黑色素瘤细胞或称为抗原的黑色素瘤细胞部分注射至患者中以刺激身体免疫系统来破坏黑色素瘤细胞。

[0330] 局限于臂或腿的黑色素瘤亦可使用高温隔离肢体灌注技术、用包括一或多种式(I)化合物的药剂组合来治疗。此治疗方案使所涉及肢体的循环与身体其余部分暂时分离,且向供给肢体的动脉中注射高剂量的化学疗法,因此在无可能以其他方式造成严重副作用的内脏向这些剂量的暴露的情况下向肿瘤区域提供高剂量。通常将流体升温至38.9℃至40℃。美法仑为最常用于此化学疗法程序中的药物。其可与称为肿瘤坏死因子(TNF)的另一种药剂一起给与。

[0331] 适合的化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如抗代谢物(包括(但不限于)叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物及腺苷脱胺酶抑制剂),诸如甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他丁(pentostatine)及吉西他滨(gemcitabine)。

[0332] 适合的化学治疗剂或其他抗癌剂进一步包括例如某些天然产物及其衍生物(例如长春花生物碱(vinca alkaloid)、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)),诸如长春碱、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素d(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、小红莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、阿糖胞苷(ara-C)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol)、光神霉素(mithramycin)、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其IFN-a)、依托泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

[0333] 其他细胞毒性剂包括诺维本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(letrazole)、卡培他滨(capecitabine)、瑞洛萨芬(reloxafine)及着洛萨芬(droloxafine)。

[0334] 亦适合的是细胞毒性剂,诸如表叶毒素;抗瘤形成酶;拓朴异构酶抑制剂;丙卡巴肼(procarbazine);米托蒽醌(mitoxantrone);铂配位复合物,诸如顺铂及卡铂(carboplatin);生物学反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸(leucovorin);喃氟啶(tegafur);及造血生长因子。

[0335] 其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、针对共刺激分子(诸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)的抗体,或针对细胞因子(IL-10或TGF-β)的抗体。

[0336] 其他抗癌剂亦包括阻断免疫细胞迁移的那些抗癌剂,诸如针对趋化因子受体(包括CCR2及CCR4)的拮抗剂。

[0337] 其他抗癌剂亦包括增强免疫系统的那些抗癌剂,诸如佐剂或授受性T细胞转移。

[0338] 抗癌疫苗包括树突状细胞、合成肽、DNA疫苗以及重组病毒。

[0339] 本发明的药物组合物可任选包括至少一种信号转导抑制剂(STI)。“信号转导抑制剂”为选择性抑制癌细胞正常功能中的信号传导路径中之一或多个重要步骤,由此引起细胞凋亡的药剂。适合的STI包括(但不限于):(i)bcr/abl激酶抑制剂,诸如STI 571(GLEEVEC®);(ii)表皮生长因子(EGF)受体抑制剂,诸如激酶抑制剂(IRESSA®,SSI-

774)及抗体(Imclone:C225[Goldstein等人,Clin.Cancer Res.,1:1311-1318(1995)]及Abgenix:ABX-EGF);(iii)her-2/neu受体抑制剂,诸如法呢基转移酶抑制剂(FTI),诸如L-744,832(Kohl等人,Nat.Med.,1(8):792-797(1995));(iv)Akt家族激酶或Akt路径的抑制剂,诸如雷帕霉素(rapamycin)(参见例如Sekulic等人,Cancer Res.,60:3504-3513(2000));(v)细胞周期激酶抑制剂,诸如夫拉平度(flavopiridol)及UCN-01(参见例如Sausville,Curr.Med.Chem.Anti-Canc.Agents,3:47-56(2003));及(vi)磷脂酰基肌醇激酶抑制剂,诸如LY294002(参见例如Vlahos等人,J.Biol.Chem.,269:5241-5248(1994))。或者,至少一种STI及至少一种式(I)化合物可存在于单独的药物组合物中。在本发明的一个特定实施方案中,至少一种式(I)化合物及至少一种STI可同时或依序施用患者。换言之,首先可施用至少一种式(I)化合物,首先可施用至少一种STI,或至少一种式(I)化合物与至少一种STI可同时施用。另外,当使用超过一种式(I)化合物和/或STI时,可以任何次序施用所述化合物。

[0340] 本发明进一步提供用于治疗患者的慢性病毒感染的药物组合物,其在药学上可接受的载剂中包含至少一种式(I)化合物、任选存在的至少一种化学治疗药物及任选存在的至少一种抗病毒剂。

[0341] 亦提供一种用于在患者中治疗慢性病毒感染的方法,其通过施用有效量的上文药物组合物来进行。

[0342] 在本发明的一个特定实施方案中,至少一种式(I)化合物与至少一种化学治疗剂同时或依序施用患者。换言之,可首先施用至少一种式(I)化合物,可首先施用至少一种化学治疗剂,或可同时施用至少一种式(I)化合物及至少一种STI。另外,当使用超过一种式(I)化合物和/或化学治疗剂时,所述化合物可以任何次序施用。类似地,任何抗病毒剂或STI亦可在相较于施用式(I)化合物的任何时点施用。

[0343] 可使用本发明组合疗法治疗的慢性病毒感染包括(但不限于)由以下引起的疾病:丙型肝炎病毒(HCV)、人类乳头状瘤病毒(HPV)、细胞巨大病毒(CMV)、单纯性疱疹病毒(HSV)、Epstein-Barr病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、科沙奇病毒(coxsackie virus)、人类免疫缺乏病毒(HIV)。值得注意的是,寄生虫感染(例如疟疾)亦可通过上文方法来治疗,其中任选添加已知治疗寄生虫病况的化合物来代替抗病毒剂。

[0344] 预期与式(I)化合物组合使用的适合抗病毒剂可包含核苷及核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂以及其他抗病毒药。

[0345] 适合NRTI的例子包含齐多夫定(zidovudine)(AZT);地达诺新(didanosine)(ddI);扎西他滨(zalcitabine)(ddC);司他夫定(stavudine)(d4T);拉米夫定(lamivudine)(3TC);阿巴卡韦(abacavir)(1592U89);阿德福韦二吡呋酯(adefovir dipivoxil)[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(lobucavir);BCH-I0652;艾米特宾(emitricitabine)[(-)-FTC];β-L-FD4(亦称为β-L-D4C且命名为β-L-2',3'-二脱氧-5-氟-胞嘧啶核苷);DAPD((-)-β-D-2,6-二氨基-嘌呤二氧杂环戊烷);以及洛德诺新(lodenosine)(FddA)。典型的适合NNRTI包含奈韦拉平(nevirapine)(BI-RG-587);地拉韦啶(delaviradine)(BHAP、U-90152);依法韦仑(efavirenz)(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);以及(+)-四环香豆素A(calanolide A)(NSC-675451)及四环香豆素B。典型的适合蛋白

酶抑制剂包含沙奎那韦(saquinavir)(Ro 31-8959);利托那韦(ritonavir)(ABT-538);茚地那韦(indinavir)(MK-639);奈非那韦(nelfnavir)(AG-1343);安普那韦(amprenavir)(141W94);拉西那韦(lasinavir);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;以及AG-1549。其他抗病毒剂包括羟基脲、病毒唑(ribavirin)、IL-2、IL-12、喷他夫西(pentafuside)及Yissum项目第11607号。

[0346] 本发明亦包括可用于例如治疗或预防DGKα及DGKζ相关疾病或病症及本文所提及的其他疾病的药物试剂盒,其包括一或多个容器,所述容器含有包含治疗有效量的式(I)化合物的药物组合物。如对本领域技术人员显而易见的是,必要时,此类试剂盒可进一步包括多种常规药物试剂盒组件中之一或多者,诸如具有一或多种药学上可接受的载剂的容器、其他容器等。试剂盒中亦可包括呈插页或呈标签形式的说明书,其说明所施用组分的量、给药指南和/或用于混合组分的指南。

[0347] 组合疗法意欲包涵以依序方式施用这些治疗剂,亦即其中各治疗剂在不同时间施用,以及这些治疗剂或至少两种治疗剂以基本上同时方式施用。基本上同时给药可例如通过向个体施用具有固定比率的各治疗剂的单一剂型或针对各治疗剂的多种单一剂型来达成。依序或基本上同时施用各治疗剂可通过任何适当途径实现,包括(但不限于)经口途径、静脉内途径、肌肉内途径,及经由黏膜组织直接吸收。治疗剂可通过相同途径或通过不同途径施用。举例而言,选定组合中的第一治疗剂可通过静脉内注射施用,而组合中的其他治疗剂可经口施用。或者,例如,所有治疗剂可经口施用或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。组合疗法亦可包涵如上文所描述的治疗剂与其他生物活性成分及非药物疗法(例如手术或辐射治疗)进一步组合施用。在组合疗法进一步包含非药物疗法的情况下,非药物疗法可在任何适合的时间执行,只要治疗剂与非药物疗法的组合的协同作用达成有益的效果。举例而言,在适当情况下,当非药物治疗暂时自治疗剂施用中移除(可能隔数日或甚至数周)时,仍达成有益效果。

[0348] 本发明亦提供药学上可接受的组合物,其包含与一或多种药学上可接受的载剂(添加剂)和/或稀释剂一起调配的治疗有效量的一或多种式I化合物及任选存在的一或多种上述其他治疗剂。

[0349] 本发明化合物可通过任何适合的手段施用以用于本文所描述的任何用途,例如经口,诸如片剂、胶囊(其各自包括持续释放或定时释放调配物)、丸剂、散剂、颗粒、酏剂、酊剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥分散液)、糖浆及乳液;舌下;经颊;非经肠,诸如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射,或输注技术(例如无菌可注射水溶液或非水溶液或悬浮液);经鼻,包括向鼻膜施用,诸如通过吸入喷雾;体表,诸如以乳霜或软膏形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。其可单独施用,但一般将与基于所选给药途径及标准药物实践选择的药物载剂一起施用。

[0350] 如本文所用,词组“药学上可接受的载剂”意谓涉及将本发明化合物自身体的一个器官或部分载运或传输至身体的另一器官或部分的药学上可接受的物质、组合物或媒剂,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,或硬脂酸),或溶剂囊封物质。各种载剂就与调配物中的其他成分兼容而言必须为“可接受的”,包括亦即佐剂、赋形剂或媒剂,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、湿润剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂及分

散剂,此视给药模式及剂型的性质而定;且对患者无害。

[0351] 术语“药物组合物”意谓包含本发明化合物与至少一种额外药学上可接受的载剂的组合的组合物。

[0352] 药学上可接受的载剂根据一般技术者范围内的多个因素调配。这些包括(但不限于):所调配的活性剂的类型及性质;含有药剂的组合物所施用的个体;组合物的预定施用途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载剂包括水性与非水性液体介质,以及多种固体及半固体剂型。此类载剂可包括多种不同成分及除活性剂以外的添加剂,此类其他成分出于一般技术者熟知的多种原因包括于调配物中,例如稳定活性剂、黏合剂等。药学上可接受的适合载剂的描述及涉及其选择的因素可见于多种容易获得的来源中,诸如Allen,L.V.Jr.等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2卷),第22版(2012),Pharmaceutical Press。

[0353] 本发明化合物的给药方案当然将视已知因素而变化,诸如特定药剂的药效学特征及其施用模式及途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学条件及体重;症状的性质及程度;同时发生的治疗的种类;治疗频率;施用途径;患者的肾功能及肝功能;以及所需作用。

[0354] 依据通用指南,各活性成分在用于指定作用时的每日经口剂量将介于每天约0.001至约5000mg之间,优选每天约0.01至约1000mg之间,且最佳每天约0.1至约250mg之间范围内。静脉内施用时,在恒定速率输注期间最佳剂量将在每分钟约0.01至约10mg/kg的范围内。本发明化合物可以单次日剂量施用,或总日剂量可分成每日两次、三次或四次分次剂量施用。

[0355] 化合物通常以与针对所欲给药形式(例如口服片剂、胶囊、酏剂及糖浆)适当选择且与常规药物实践相符的适合药物稀释剂、赋形剂或载剂(在本文中统称为药物载剂)的混合物形式施用。

[0356] 适于给药的剂型(药物组合物)可含有每个剂量单位约1毫克至约2000毫克的活性成分。在这些药物组合物中,以组合物的总重量计,活性成分通常以约0.1-95重量%的量存在。

[0357] 用于口服给药的典型胶囊含有本发明化合物中的至少一者(250mg)、乳糖(75mg)及硬脂酸镁(15mg)。传送混合物通过60目筛且装入L号明胶胶囊中。

[0358] 通过将本发明化合物中的至少一者(250mg)以无菌方式放入小瓶中、以无菌方式冷冻干燥及密封来制造典型可注射制剂。对于使用,将小瓶的内含物与2mL生理食盐水混合以制造可注射制剂。

[0359] 本发明在其范围内包括药物组合物,所述药物组合物包含单独或与药物载剂组合的治疗有效量的至少一种本发明化合物作为活性成分。任选地,本发明化合物可单独使用,与本发明其他化合物组合使用或与一或多种其他治疗剂(例如抗癌剂或其他药物活性物质)组合使用。

[0360] 不论所选择的给药途径,可以适合水合形式和/或本发明的药物组合物来使用的本发明化合物为通过本领域技术人员已知的常规方法调配成药学上可接受的剂型。

[0361] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可变化以获得有效达成特定患者、组合物及给药模式的所要治疗反应而对患者无毒性的活性成分的量。

[0362] 所选剂量水平将视多种因素而定,包括所用的特定本发明化合物或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所用特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率及程度、治疗持续时间、与所用特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或物质、所治疗的患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况及先前病史、及医学技术中熟知的类似因素。

[0363] 本领域普通医师或兽医可容易地判定及开具所需药物组合物的有效量。举例而言,医师或兽医开始可以低于为达成所要治疗作用所需的水平给与药物组合物中所用的本发明化合物,且逐渐增加剂量直至达成该作用。

[0364] 一般而言,本发明化合物的适合日剂量为有效产生治疗作用的最低剂量的化合物量。此有效剂量将一般视上文所描述的因素而定。一般而言,本发明化合物用于患者的口服、静脉内、脑室内及皮下剂量在每公斤体重每日约0.01mg至约50mg范围内。

[0365] 必要时,活性化合物的有效日剂量可以两次、三次、四次、五次、六次或更多次亚剂量施用,这些亚剂量分别在整日内的适当间隔时间施用,任选地,以单位剂量形式施用。在本发明的某些方面中,给药为每天给药一次。

[0366] 虽然本发明化合物可单独施用,但化合物优选以药物调配物(组合物)形式施用。

[0367] 当与本发明化合物组合使用时,上述其他治疗剂可例如以Physicians'Desk Reference(PDR)中所指示或如一般本领域技术人员以其他方式确定的那些量使用。在本发明的方法中,此类其他治疗剂可在施用本发明化合物之前、同时或之后施用。

[0368] 制备方法

[0369] 本发明化合物可通过有机化学领域的技术人员可利用的多种方法合成。下文描述用于制备本发明化合物的通用合成流程。这些流程为说明性的且不意欲限制本领域技术人员可用于制备本文所公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员显而易见。下文所述的实施例章节中提供通过通用流程所述方法制备的本发明化合物的实施例。同手性实施例的制备可通过本领域技术人员已知的技术来进行。举例而言,同手性化合物可通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物或非对映异构体来制备。或者,实施例化合物可通过已知得到对映异构性或非对映异构性增浓产物的方法制备。

[0370] 此部分中描述的反应及技术在适于所用试剂及材料的溶剂中进行且适合于所进行的转化。另外,在下文指定的合成方法的说明中,应了解所提出的所有反应条件(包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间及处理程序)均选择本领域技术人员应容易识别的该反应的标准条件。有机合成领域的技术人员应了解,分子的各个部分上所存在的官能基须与所提出的试剂及反应相容。对与反应条件兼容的取代基的此类限制为本领域技术人员显而易见的,当存在不兼容取代基时需要替代方案。有时需要作出判断以修改合成步骤次序或选择一种特定方法流程而非另一种,从而得到本发明化合物。还认识到,在本领域中,任何合成途径的规划中的另一主要考虑因素为审慎选择用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能基的保护基。向经培训的从业者描述许多替代方案的权威性说明为Wuts及Greene,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,Fourth Edition,Wiley and Sons(2007)。

[0371] 实施例

[0372] 以下实施例说明本发明的特定及优选实施方案且不限制本发明的范围。除非另外规定,否则化学缩写及符号以及科学缩写及符号具有其常见及惯用含义。实施例及本申请

案别处所用的其他缩写如下文所定义。常见中间体一般适用于制备超过一个实施例且依序标识(例如中间体1、中间体2等)且缩写为Int.1或I1、Int.2或I2等。实施例的化合物通过制备其的实施例及步骤标识(例如"1-A"表示实施例1步骤A),或仅通过化合物为实施例的标题化合物的实施例标识(例如"1"表示实施例1的标题化合物)。在一些情况下,描述中间体或实施例的替代制备。熟习合成技术的化学家常可基于如下一或多个考虑因素设计可能适宜的替代制备,诸如:较短反应时间、较廉价的起始物质、操作或分离的简易性、改良的产率、能够催化、避免毒性试剂、专用仪器的可用性及减少线性步骤的数目。描述替代制法的意图进一步使得能够制备本发明的实施例。在一些情况下,所述实施例及申请专利范围中之一些官能基可经此项技术中已知的熟知生物电子等排替代物置换,例如用四唑或磷酸酯部分置换羧酸基团。氘化二甲亚砜中所收集的^{1}H NMR数据在数据处理时使用水抑制。就水抑制效应而言,所报导的频谱未校正。邻近于水抑制频率3.35ppm的质子展现减弱的信号强度。

[0373] 缩写

[0374]	Ac	乙酰基
[0375]	anhyd.	无水
[0376]	aq.	水溶液
[0377]	Bn	苯甲基
[0378]	Boc-酐	二碳酸二叔丁酯
[0379]	BOC-D-ABU-OH	N-(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸
[0380]	BOP	苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基)-鏻六氟磷酸盐
[0381]	Bu	丁基
[0382]	CDI	羰基二咪唑
[0383]	DCM	二氯甲烷
[0384]	DEA	二乙胺
[0385]	DIEA或DIPEA	二异丙基乙胺
[0386]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0387]	DMF	二甲基甲酰胺
[0388]	DMSO	二甲亚砜
[0389]	dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0390]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺
[0391]	Et	乙基
[0392]	EtOAc	乙酸乙酯
[0393]	EtOH	乙醇
[0394]	h、hours或hrs	小时
[0395]	H	同手性
[0396]	H-ABU-OME HCl	(2S)-2-氨基丁酸甲酯,HCl
[0397]	HATU	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯)
[0398]	HCl	盐酸

[0399]	HPLC	高压液相色谱
[0400]	LC	液相色谱
[0401]	LCMS	液相色谱-质谱
[0402]	M	摩尔浓度
[0403]	mM	毫摩尔浓度
[0404]	Me	甲基
[0405]	MeOH	甲醇
[0406]	Mesyl-Cl	甲磺酰氯
[0407]	MHz	兆赫兹
[0408]	mins	分钟
[0409]	M^{+1}	$(M+H)^+$
[0410]	MS	质谱分析法
[0411]	n或N	正
[0412]	NH_4OAc	乙酸铵
[0413]	nM	纳摩尔浓度
[0414]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0415]	$Pd_2(dba)_3$	三-(二苯亚甲基丙酮)二钯
[0416]	$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
[0417]	pet ether	石油醚
[0418]	Ph	苯基
[0419]	PMB	对甲氧基苯甲基
[0420]	$POCl_3$	三氯氧磷
[0421]	rt或Ret time	保留时间
[0422]	sat.	饱和的
[0423]	TBAF	氟化四丁铵
[0424]	t-BuXphos	2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基
[0425]	t-BuXphos-Rd-G1	氯[2-(二-叔丁基膦)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基][2-(2-氨基乙基)苯基)]钯(II)
[0426]	TEA	三乙胺
[0427]	TFA	三氟乙酸
[0428]	THF	四氢呋喃
[0429]	Xphos	2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

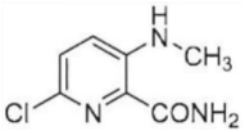
[0430] LCMS条件:

[0431] 方法A:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0432] 方法B:柱:XBridge BEH XP C18(50×2mm,2.5μm);移动相A:0.1%TFA/水:乙腈(95:5);移动相B:0.1%TFA/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0433] 中间体1

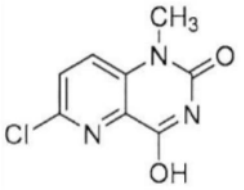
[0434] 6-氯-3-(甲基氨基)吡啶甲酰胺

[0435] 

[0436] 根据以下中所述的方法制备中间体1:Adams等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 26(2016)1086-1089。

[0437] 中间体2

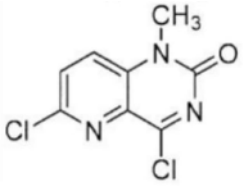
[0438] 6-氯-4-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0439] 

[0440] 在0℃下向6-氯-3-(甲基氨基)吡啶甲酰胺(3g,16.16mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液中添加NaH(1.29g,32.3mmol,60％w/w)。在室温下搅拌反应混合物1小时。添加CDI(3.93g,24.24mmol)于二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液且在70℃下加热反应混合物2小时。使反应混合物冷却至室温。过滤分离的固体产物,用水洗涤且在减压下干燥,得到6-氯-4-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(3.4g,85％产率)。LCMS:m/z＝212.1(M+H);保留时间0.53分钟。(柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm。移动相A:10mM NH_4OAc:ACN(95:5)。移动相B:10mM NH_4OAc:ACN(5:95)描述:方法:％B:0分钟-20:2分钟-100:2.3分钟-100,流动:0.7mL/min)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),8.00(br d,J＝8.4Hz,1H),7.85(br d,J＝8.3Hz,1H),3.42(br s,3H)。

[0441] 中间体3

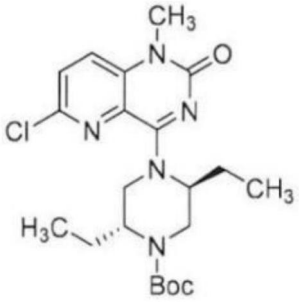
[0442] 4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0443] 

[0444] 在室温下向6-氯-4-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(2.0g,9.45mmol)于无水甲苯(20mL)中的悬浮液中添加$POCl_3$(4.40mL,47.3mmol)及DIPEA(4.13mL,23.63mmol)。在110℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温,且在减压下移除溶剂。将粗产物溶解于乙酸乙酯中且添加K_2CO_3(1.0g),搅拌5分钟,用水稀释且用乙酸乙酯萃取。碱化水层且用乙酸乙酯(3×500mL)再萃取。经无水Na_2SO_4干燥经合并有机层,过滤且在减压下蒸发,得到呈淡褐色半固体的4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.9g,32％产率)。LCMS:m/z＝229.9(M+H);rt 0.81分钟。(LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度＝20％B历经1.1分钟,随后在100％B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在下110nm的UV)。

[0445] 中间体4

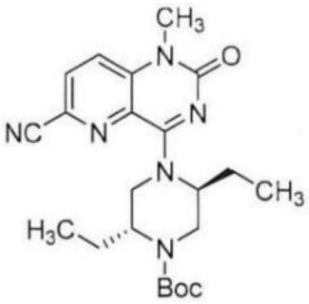
[0446] (2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0447] 

[0448] 在室温下向(2R,5S)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.37g,5.65mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(2.3mL,13.04mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.0g,4.35mmol)。在85℃下加热反应混合物6小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到粗产物,使用硅胶柱色谱(60-70%EtOAc/石油醚;40g柱)将其纯化,得到(2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.00g,47%产率)。LCMS:m/z=436.2(M+H);rt 1.82分钟。LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在110nm下的UV)。

[0449] 中间体5

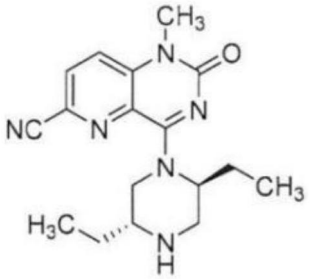
[0450] (2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0451] 

[0452] 向(2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.29mmol)于NMP(5mL)中的搅拌溶液中添加dppf(0.254g,0.459mmol)、锌(0.15g,2.29mmol)及氰化锌(0.54g,4.59mmol)。将反应混合物脱气5分钟,且添加$Pd_2(dba)_3$(0.21g,0.23mmol)。在90℃下加热反应混合物隔夜。使反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释且经由硅藻土垫过滤。用水、盐水洗涤滤液且有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗化合物。使用硅胶色谱(70-80%EtOAc/石油醚;40g柱)纯化粗残余物,得到(2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.8g,75%产率)。LCMS:m/z=427.2(M+H);rt 1.56分钟。LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在110nm下的UV)。

[0453] 中间体6

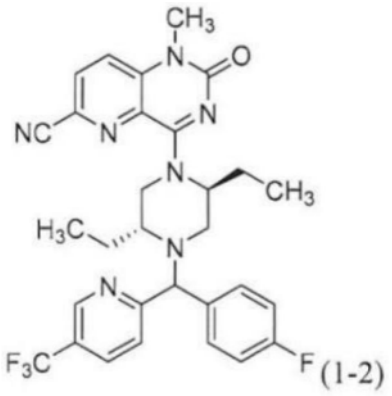
[0454] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA

[0455] 

[0456] 在室温下向(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.46g,1.08mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TFA(3.5mL,45.4mmol)。搅拌反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,得到4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(0.46g,55%产率)。LCMS:m/z=327.2(M+H);rt 0.61分钟。LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在110nm下的UV)。

[0457] 实施例1及2

[0458] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0459] 

[0460] 偶合方法A:向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(100mg,0.23mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.12mL,0.68mmol),接着2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.23g,0.68mmol)。在85℃下将反应混合物加热隔夜。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:Sunfire C18,150×19mm ID,5μm;移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;梯度:0-100%B历经18分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:17ml/min),在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例1及实施例2。

[0461] 实施例1:23mg,17%产率;LCMS:m/z=580.3(M+H);rt 3.46分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-

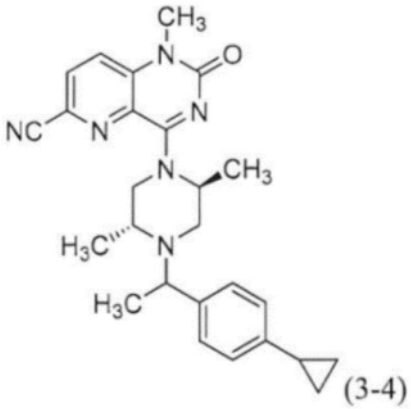
100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δppm 8.91(s,1H),8.29-8.15(m,2H),8.02-7.91(m,2H),7.68-7.60(m,2H),7.23-7.13(m,2H),5.95-5.85(m,0.5H),5.42-5.32(m,0.5H),5.05-5.01(m,1H),4.97-4.89(m,1H),3.70-3.63(m,1H),3.46-3.40(m,4H),2.71-2.65(m,2H),2.36-2.29(m,1H),2.09-1.89(m,1H),1.68-1.38(m,2H),0.84-0.73(m,3H),0.70-0.48(m,3H)。

[0462] 实施例2:11mg,8%产率;LCMS:m/z=580.3(M+H);rt 3.46分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δppm 8.91(s,1H),8.31-8.11(m,2H),8.05-7.86(m,2H),7.63-7.574(m,2H),7.27-7.06(m,2H),5.91-5.36(m,1H),5.02(s,1H),4.98-4.90(m,1H),3.70-3.61(m,1H),3.43-3.89(m,4H),2.70-2.62(m,2H),2.33-2.37(m,1H),2.09-1.93(m,1H),1.68-1.42(m,2H),0.79(q,J=7.2Hz,3H),0.70-0.48(m,3H)

[0463] 实施例3及4

[0464] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-环丙基苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0465]



(3-4)

[0466] 偶合方法B:向4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(60mg,0.20mmol)于乙腈(8mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.11mL,0.60mmol)、1-(1-氯乙基)-4-环丙基苯(43.6mg,0.24mmol)及碘化钠(15.1mg,0.10mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂且将残余物溶解于乙酸乙酯中,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:Gemini NX(250mm×21.2mm ID,5μm)移动相A=10mM乙酸铵/水,移动相B=乙腈:MeOH(1:1)梯度:0-100%B历经16分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:19mL/min),得到产物的非对映异构混合物,其通过制备型手性HPLC纯化(手性HPLC方法:柱:Cellulose-5(250×19ID)5微米,移动相A:10mM NH_4OAc/MeOH流动:25mL/min)。在减压下浓缩洗脱份且自EtOH/H_2O(1:5)冻干,得到实施例3及实施例4。

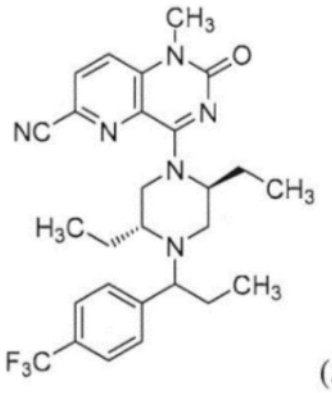
[0467] 实施例3(1.5mg,2%产率)。LCMS:m/z=443.3(M+H);rt 2.25分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm),2.5μm;移动相A:95%水:5%乙腈;10mM乙酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM乙酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-3;%B:0-100%)。^{1}H NMR;(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.22(br d,J=8.6Hz,1H),8.00-7.94(m,1H),7.28-7.22(m,2H),7.07-7.02(m,2H),5.79-4.12(m,2H),3.57-3.52(m,2H),3.44-3.41(s,3H),2.89-2.76(m,3H),1.94-1.84(m,1H),1.52-1.37(m,3H),1.25-1.19(m,3H),0.95-0.84

(m,5H),0.70-0.62(m,2H)。

[0468] 实施例4(2.0mg,2%产率)。LCMS:m/z=443.3(M+H);rt 2.26分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm),2.5μm;移动相A:95%水:5%乙腈;10mM乙酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM乙酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-3;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23(d,J=8.6Hz,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.24(d,J=8.1Hz,2H),7.03(d,J=8.3Hz,2H),5.75-5.38(m,0.5H),5.06-4.68(m,0.5H),3.58-3.53(m,1H),3.44(s,3H),3.42-3.38(m,1H),2.59-2.54(m,3H),2.25-2.16(m,1H),1.94-1.84(m,1H),1.37-1.19(m,6H),1.12-0.98(m,3H),0.96-0.89(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[0469] 实施例5及6

[0470] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0471] 

(5-6)

[0472] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(0.12g,0.27mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.14mL,0.82mmol)、1-(1-氯丙基)-4-(三氟甲基)苯(0.12g,0.55mmol)及碘化钠(0.04g,0.27mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化[HPLC方法:柱:Sunfire C18,150×19mm ID,5μm;移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;梯度:0-100%B历经18分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:17mL/min]。在减压下浓缩洗脱份且自EtOH/H_2O(1:5)冻干,得到实施例5及6。

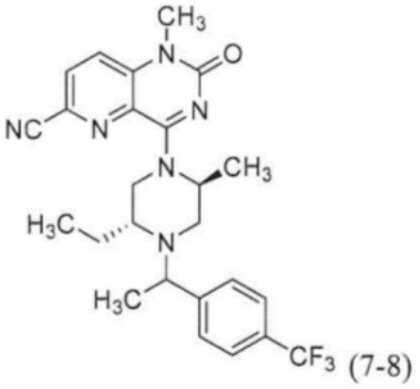
[0473] 实施例5:(10mg,7%产率);LCMS:m/z=513.3(M+H);rt 2.52分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm移动相A:95%水:5%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=6.6Hz,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.73(d,J=8.1Hz,2H),7.56(d,J=7.1Hz,2H),5.83-5.48(m,1H),4.98-4.86(m,1H),3.64(br.s.,1H),3.43(s,3H),3.08(d,J=9.8Hz,1H),2.93-2.82(m,2H),2.42-2.26(m,1H),2.13-2.08(m,1H),1.98-1.82(m,3H),1.66-1.54(m,1H),1.44-1.31(m,1H),0.98-0.91(br.s.,3H),0.69-0.53(m,6H)。

[0474] 实施例6:(3mg,2%产率);LCMS:m/z=513.3(M+H);rt 2.54分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm移动相A:95%水:5%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.19(m,1H),8.01-7.95(m,1H),7.72(d,J=7.8Hz,2H),

7.58(d,J＝8.6Hz,2H),6.06-5.28(m,1H),5.08-4.76(m,1H),3.64-3.50(m,2H),3.43(s,3H),3.16-3.08(m,1H),2.25-2.14(m,2H),2.00-1.83(m,3H),1.57-1.53(m,3H),1.03-0.89(m,3H),0.65-0.54(m,6H)。

[0475] 实施例7及8

[0476] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0477] 

(7-8)

[0478] 在室温下向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(70mg,0.22mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.12mL,0.67mmol)、1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(93mg,0.45mmol)、碘化钠(33.6mg,0.22mmol)且在85℃下加热16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化[HPLC方法:柱:Sunfire C18(150mm×19.2mm ID,5μm),移动相A＝10mM乙酸铵/水,移动相B＝乙腈,流动:19mL/min],在减压下浓缩洗脱份,用EtOH/H_2O(1:5)稀释,且冻干,得到实施例7及8。

[0479] 实施例7:(9mg,8%产率);LCMS:m/z＝485.1(M+H);rt 2.34分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm),2.5μm;移动相A:95%水:5%乙腈;10mM乙酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM乙酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-3;%B:0-100。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.32-8.17(m,1H),8.05-7.94(m,1H),7.76-7.66(m,2H),7.66-7.55(m,2H),6.11-5.42(m,1H),5.10-4.79(m,1H),3.78-3.59(m,2H),3.44(s,3H),3.17-3.05(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.26-2.09(m,1H),1.65-1.34(m,3H),1.31-1.16(m,5H),1.01(br t,J＝7.1Hz,3H)

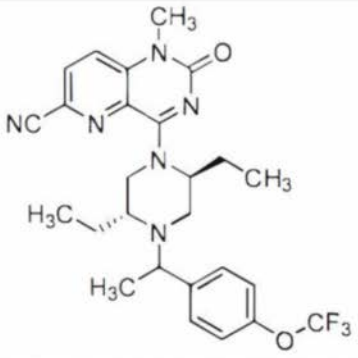
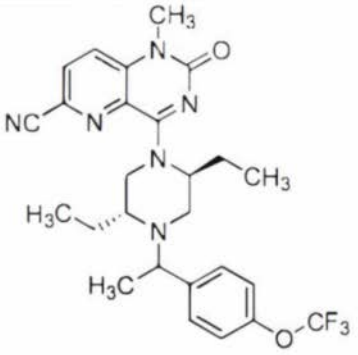
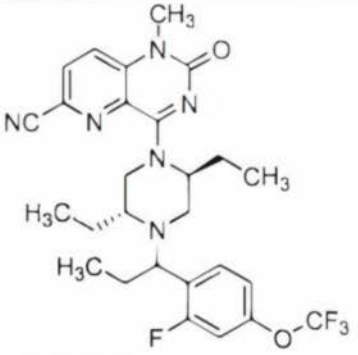
[0480] 实施例8:(9mg,8%产率);LCMS:m/z＝485.1(M+H);rt 2.29分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm),2.5μm;移动相A:95%水:5%乙腈;10mM乙酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM乙酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-3;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.24(br d,J＝8.6Hz,1H),7.99(d,J＝9.0Hz,1H),7.73(d,J＝8.3Hz,2H),7.61(br d,J＝8.3Hz,2H),5.87-5.63(m,1H),5.10-4.79(m,1H),3.90-3.80(m,1H),3.44(s,3H),3.46-3.15(m,1H),2.89-2.73(m,2H),2.41-2.34(m,1H),1.63-1.34(m,5H),1.29(br d,J＝6.1Hz,3H),0.79-0.64(m,3H)

[0481] 表1中的实施例根据实施例1至4中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。偶

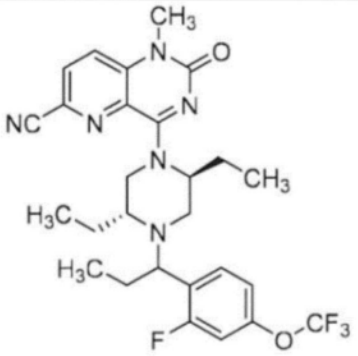
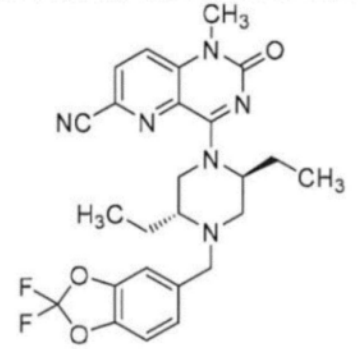
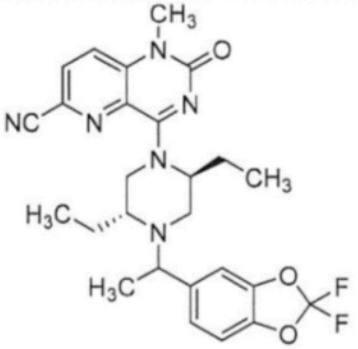
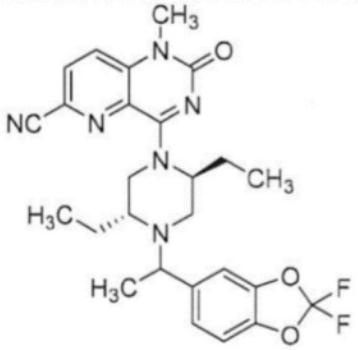
合方法A描述于用于制备实施例1及2的通用程序中。偶合方法B描述于用于制备实施例3及4的通用程序中。

[0482] 表1

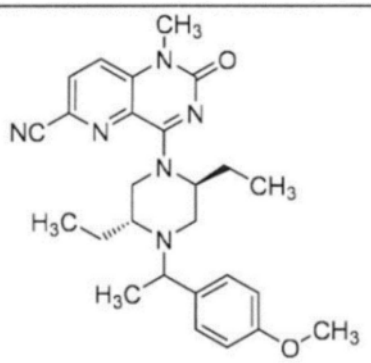
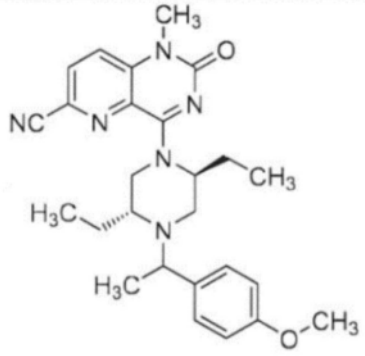
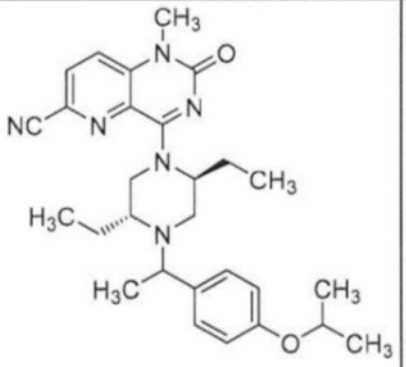
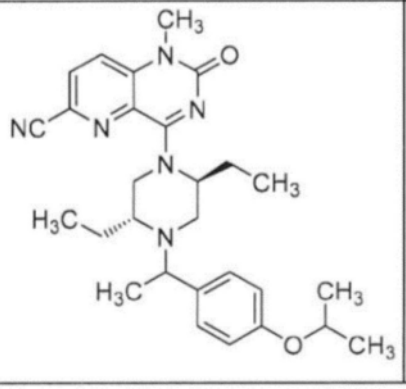
[0483]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
9		H	A	2.45	515.2	B
10		H	A	2.47	515.3	B
11		H	A	2.56	547.2	B

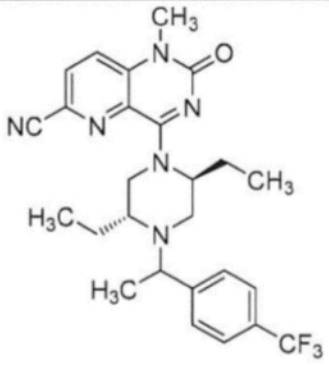
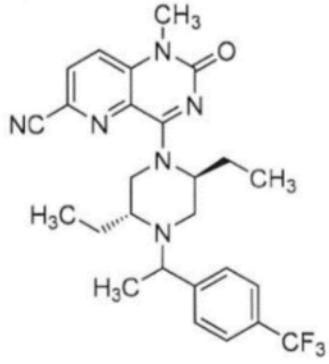
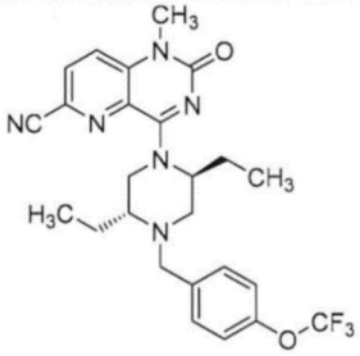
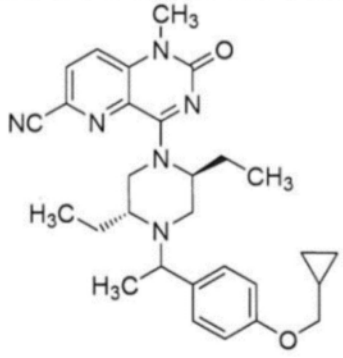
[0484]

12		H	A	2.59	547.2	B
13		H	A	2.33	497.2	A
14		H	A	2.43	511.3	B
15		H	A	2.44	511.3	B

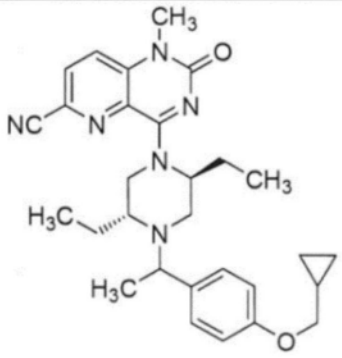
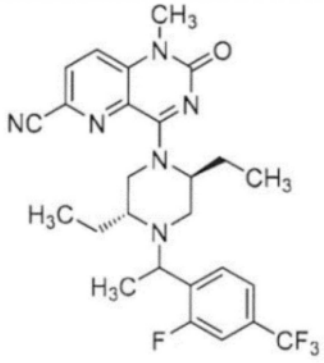
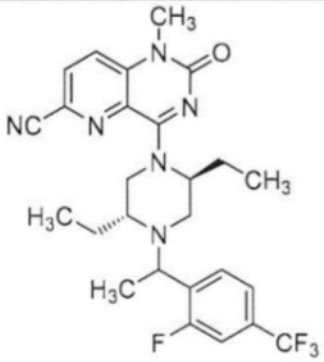
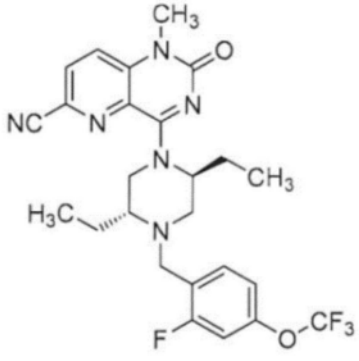
[0485]

16		H	A	2.16	461.3	B
17		H	A	2.19	461.3	B
18		H	A	2.43	489.3	B
19		H	A	2.41	489.3	B

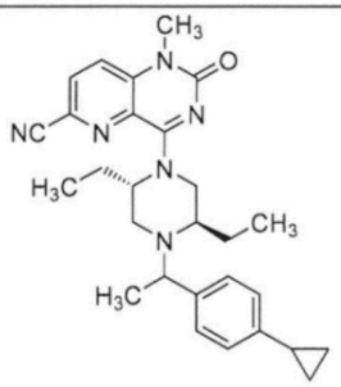
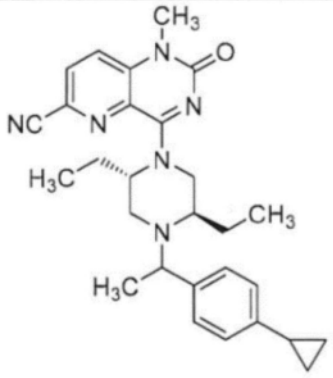
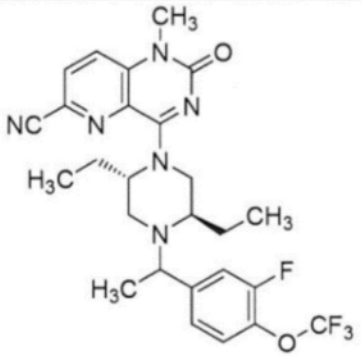
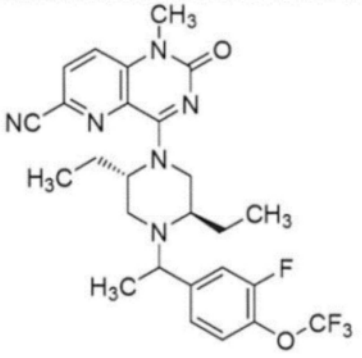
[0486]

20		H	A	2.42	499.1	B
21		H	A	1.45	499.3	B
22		H	A	2.37	501.1	A
23		H	A	2.41	501.1	B

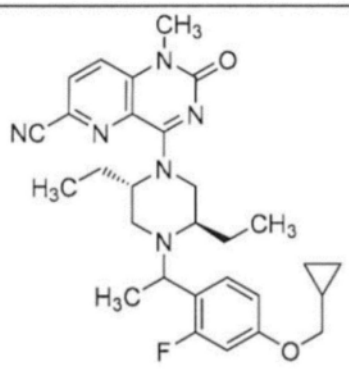
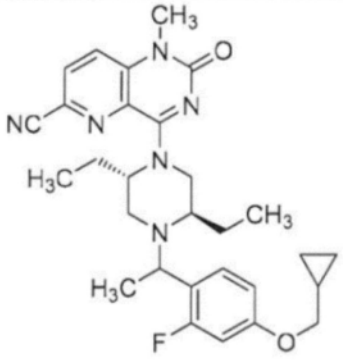
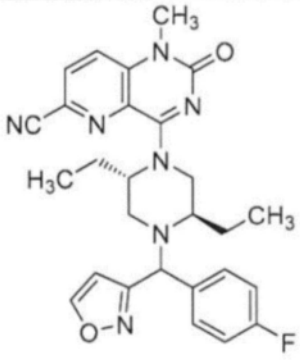
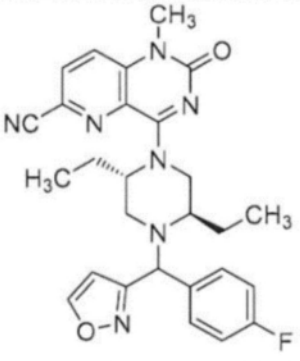
[0487]

24		H	A	2.43	501.2	B
25		H	A	2.47	517.3	B
26		H	A	2.45	517.3	B
27		H	A	2.41	519.3	A

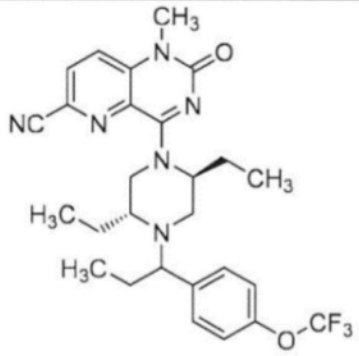
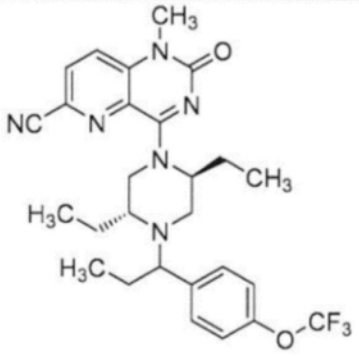
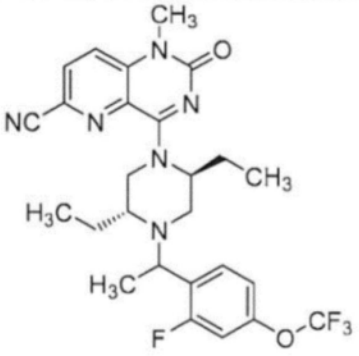
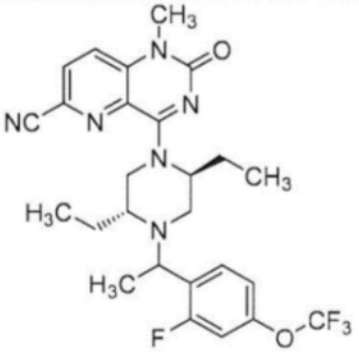
[0488]

28		H	A	2.5	471.3	B
29		H	A	2.48	471.3	B
30		H	A	2.47	533.3	B
31		H	A	2.49	533.3	B

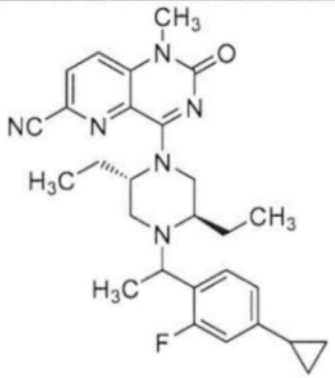
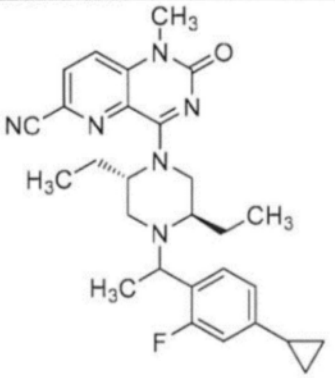
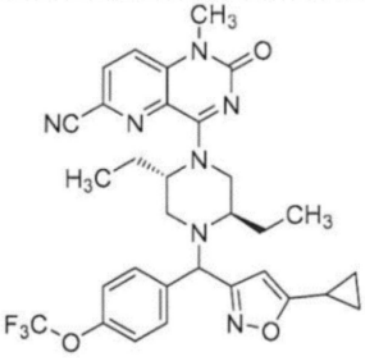
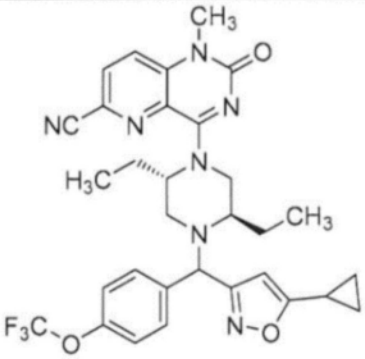
[0489]

32		H	A	2.46	519.3	B
33		H	A	2.48	519.4	B
34		H	A	1.98	502.3	A
35		H	A	1.96	502.3	A

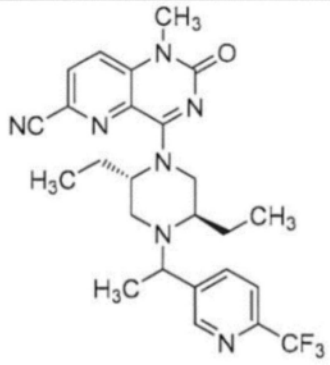
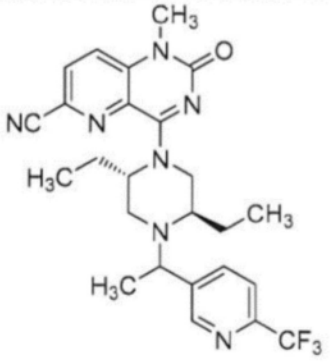
[0490]

36		H	A	2.57	529.3	B
37		H	A	2.59	529.3	B
38		H	A	2.49	533.3	B
39		H	A	2.52	533.3	B

[0491]

40		H	A	2.47	489.4	B
41		H	A	2.49	489.3	B
42		H	A	2.38	608.3	A
43		H	A	2.39	608.3	A

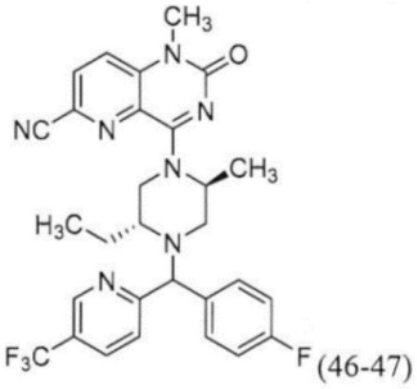
[0492]

44		H	A	3.07	500.2	B
45		H	A	3.05	500.2	B

[0493] 实施例46及47

[0494] 4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0495]



(46-47)

[0496] 向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈、TFA(0.5g,1.17mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.02mL,5.86mmol),接着2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.78mg,2.35mmol)。在80℃下加热反应混合物3小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:INERTSIL ODS 21.2×250mm,5μm;移动相A:0.1%TFA/水;移动相B:乙腈;梯度:30-80%B历经14分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:17mL/min),在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例46及实施例47。

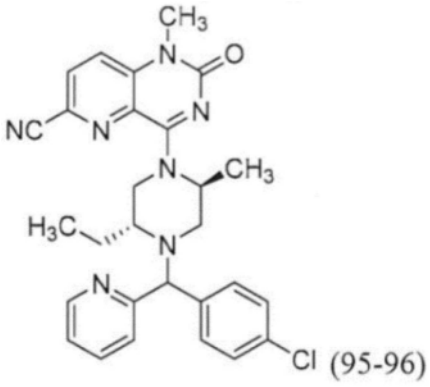
[0497] 实施例46:140mg,21%产率;LCMS:m/z=566.2(M+H);rt 3.26分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83(br s,1H),8.19-8.31(m,2H),7.95-8.12(m,

2H),7.53-7.63(m,2H),7.12-7.26(m,2H),5.41-6.26(m,1H),4.79-5.20(m,2H),3.60-3.74(m,1H),3.44(s,3H),2.73-2.87(m,1H),2.22-2.42(m,2H),1.40-1.68(m,5H),0.53-0.71(m,3H)。

[0498] 实施例47:155mg,23%产率;LCMS:m/z=566.2(M+H);rt 3.25分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.92(s,1H),8.17-8.27(m,2H),7.90-8.02(m,2H),7.60-7.67(m,2H),7.14-7.22(m,2H),5.52-6.07(m,1H),4.87-5.08(m,2H),3.39-3.71(m,4H),2.69-2.78(m,1H),2.37-2.45(m,1H),1.37-1.69(m,5H),0.58-0.77(m,3H)。

[0499] 实施例96及97

[0500] 4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0501] 

(95-96)

[0502] 向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(100mg,0.32mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.3mL,1.60mmol),接着2-(溴(4-氯苯基)甲基)吡啶(181mg,0.64mmol)。在80℃下加热反应混合物3小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:Cellulose-5(250*20ID)5微米;移动相A:0.1%DEA/IPA;移动相B:0.1%DEA/ACN;梯度:90%B,随后在100%B下保持5分钟;流动:18mL/min),在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例95及实施例96。

[0503] 实施例95:24mg,14%产率;LCMS:m/z=514.2(M+H);rt 2.94分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δppm 8.52(d,J=4.5Hz,1H),8.23(d,J=9.0Hz,1H),7.96-8.02(m,1H),7.75-7.81(m,1H),7.59-7.68(m,3H),7.39(d,J=8.5Hz,2H),7.22-7.29(m,1H),5.54-5.95(m,1H),4.81-5.07(m,2H),3.39-3.68(m,5H),2.69-2.76(m,1H),2.35-2.44(m,1H),1.37-1.67(m,5H),0.58-0.67(m,3H)。

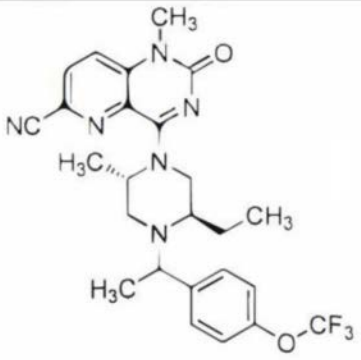
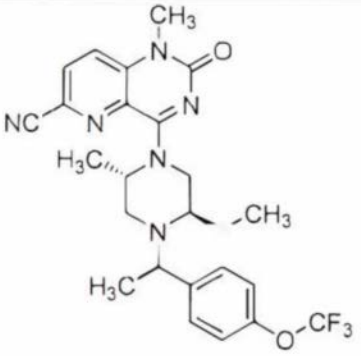
[0504] 实施例96:22mg,13%产率;LCMS:m/z=514.2(M+H);rt 2.94分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75X3 mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δppm 8.41-8.45(m,1H),8.23(d,J=9.0Hz,1H),7.96-8.02(m,1H),7.78-7.85(m,2H),7.53-7.61(m,2H),7.40(d,J=8.5Hz,2H),7.20-7.26(m,

1H),5.52-5.97(m,1H),4.87-5.04(m,1H),4.78-4.86(m,1H),3.37-3.71(m,4H),2.72-2.78(m,1H),2.54-2.63(m,1H),2.35-2.46(m,1H),1.40-1.64(m,5H),0.58-0.70(m,3H)。

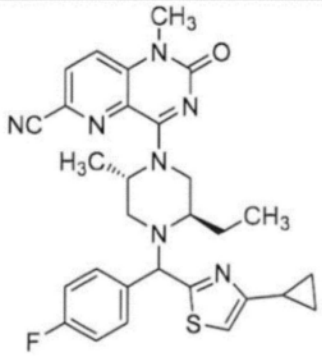
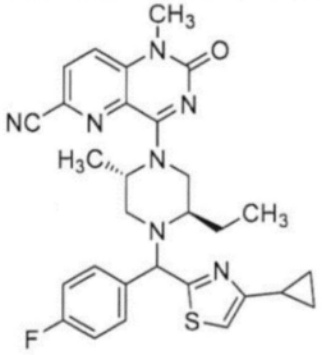
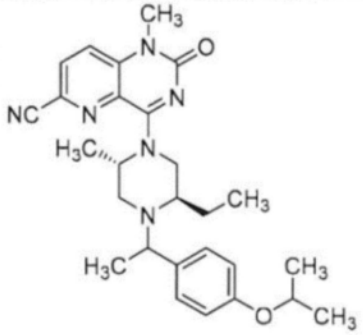
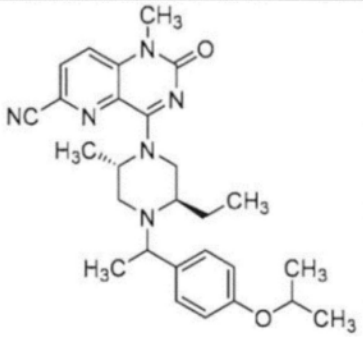
[0505] 表2中的实施例根据实施例1至4中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0506] 表2

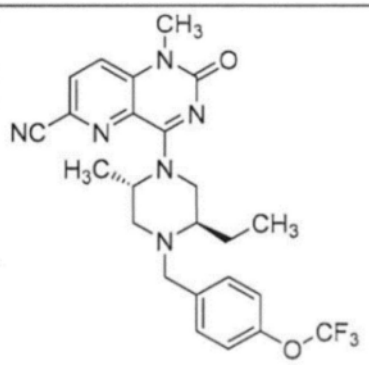
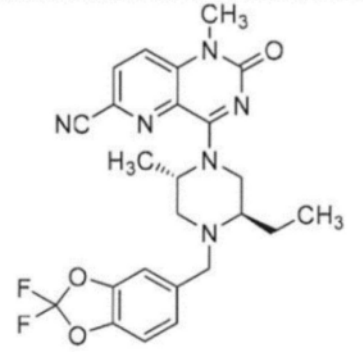
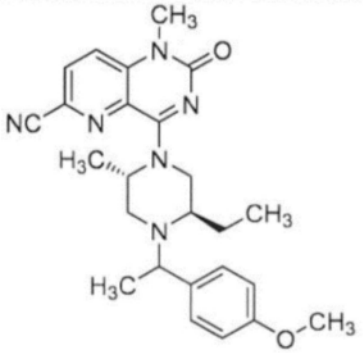
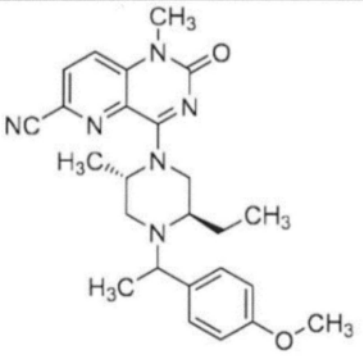
[0507]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
48		H	A	2.34	501.2	B
49		H	A	2.39	501.2	B

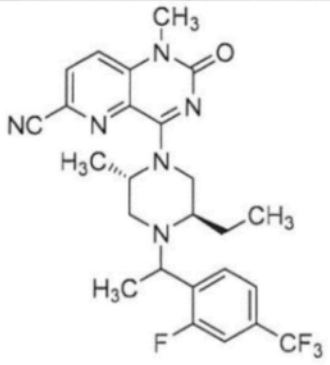
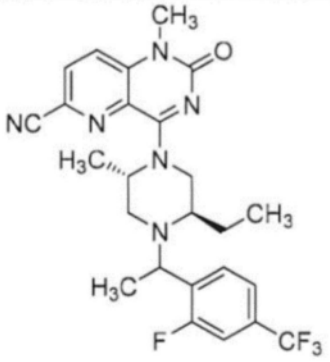
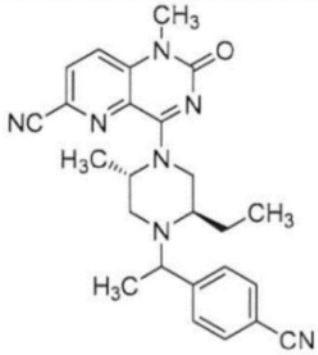
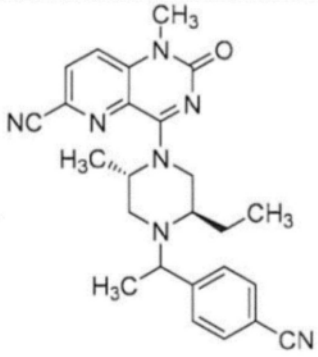
[0508]

50		H	A	2.19	544.3	A
51		H	A	2.24	544.3	A
52		H	A	2.27	475.3	B
53		H	A	2.35	475.3	B

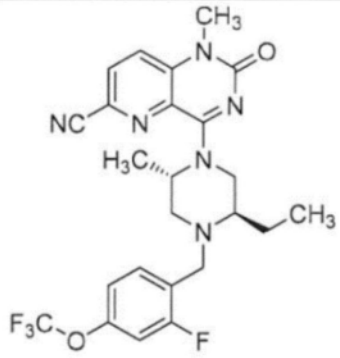
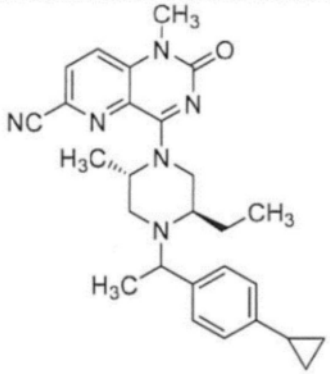
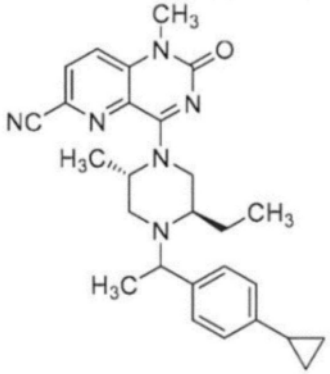
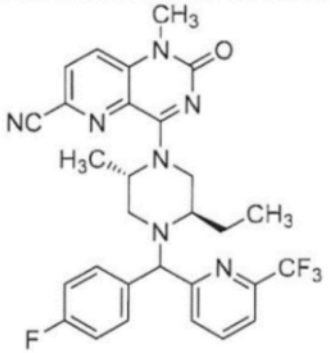
[0509]

54		H	A	2.29	487.2	A
55		H	A	2.24	483.2	A
56		H	A	2.01	447.3	B
57		H	A	2.09	447.3	B

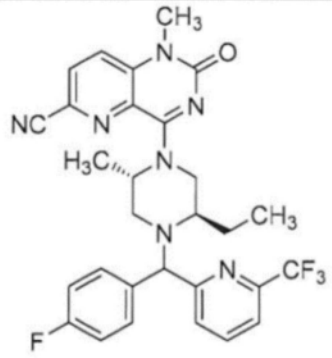
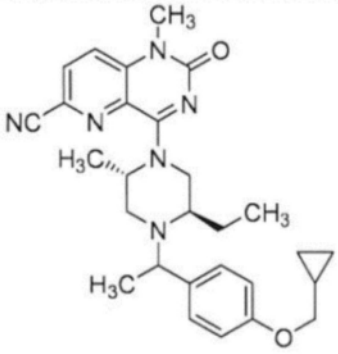
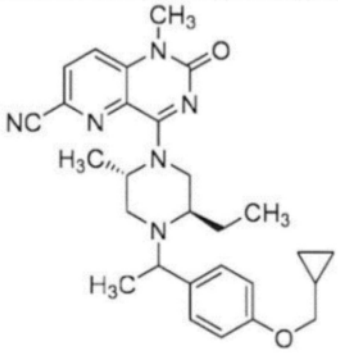
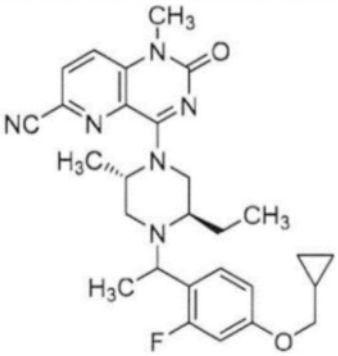
[0510]

58		H	A	2.34	503.3	B
59		H	A	2.39	503.2	B
60		H	A	1.89	442.3	B
61		H	A	1.96	442.3	B

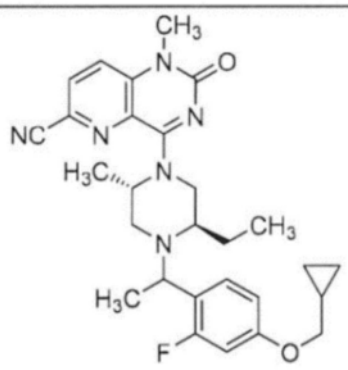
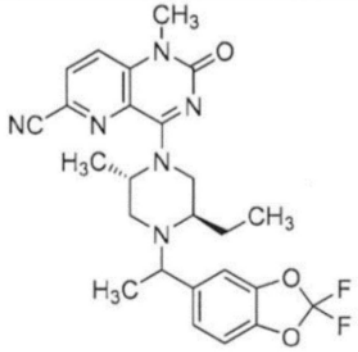
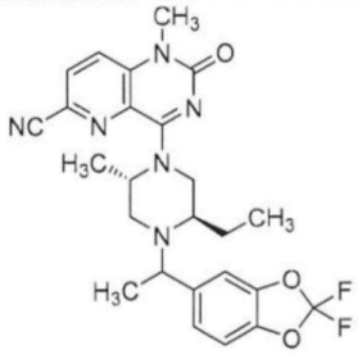
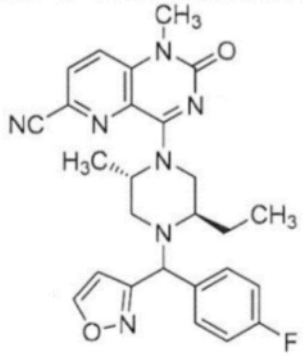
[0511]

62		H	A	2.29	505.3	A
63		H	A	2.34	457.3	B
64		H	A	2.41	457.3	B
65		H	A	2.24	566.2	A

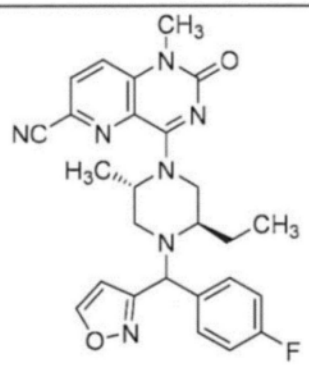
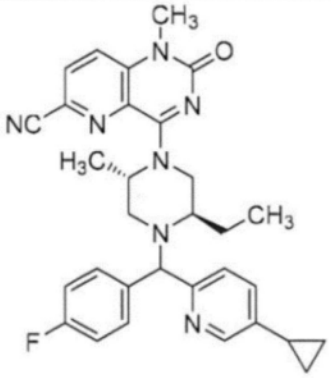
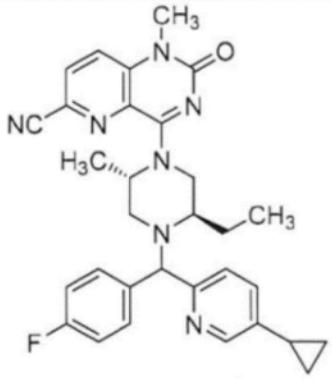
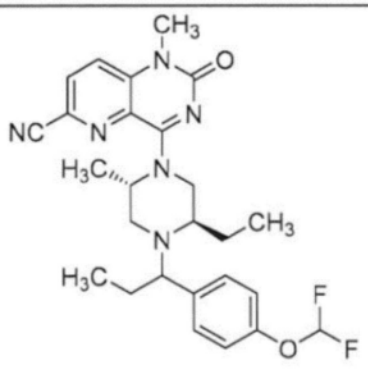
[0512]

66		H	A	2.25	566.2	A
67		H	A	1.42	487.3	B
68		H	A	2.36	487.3	B
69		H	A	2.33	505.3	B

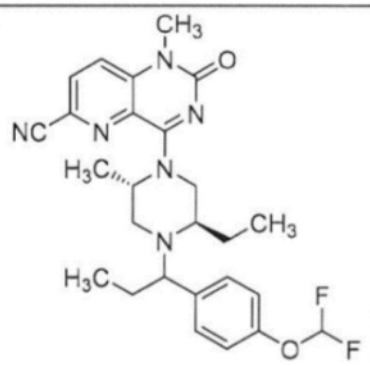
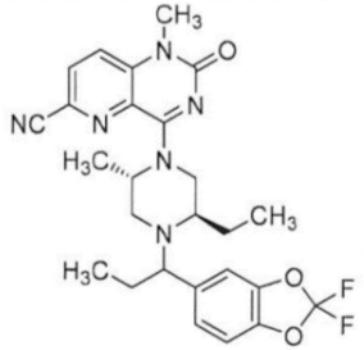
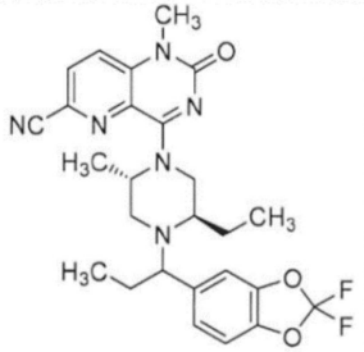
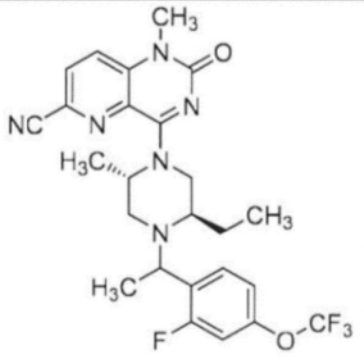
[0513]

70		H	A	2.41	505.3	B
71		H	A	2.32	497.3	B
72		H	A	2.37	497.3	B
73		H	A	1.88	488.3	A

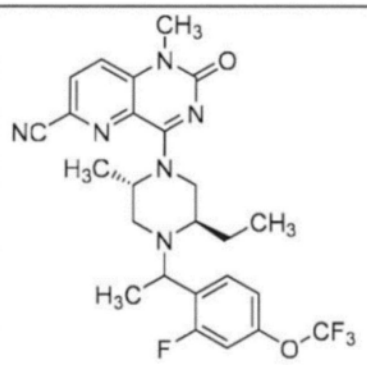
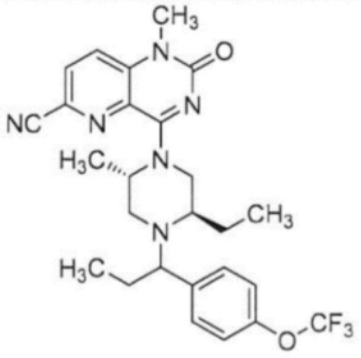
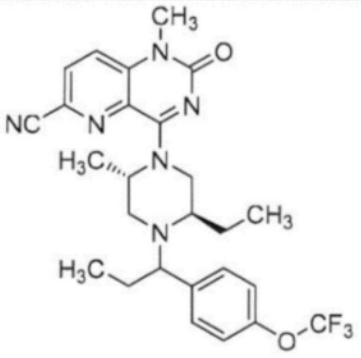
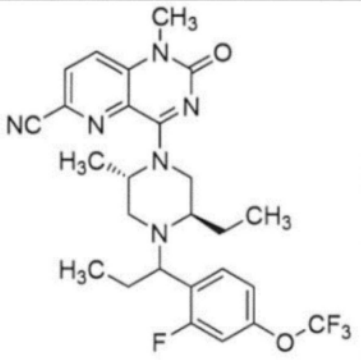
[0514]

74		H	A	1.89	488.3	A
75		H	A	2.12	538.3	A
76		H	A	2.12	538.3	A
77		H	A	2.28	497.3	B

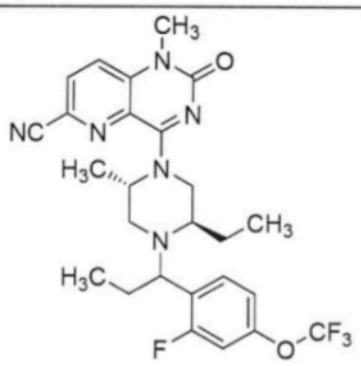
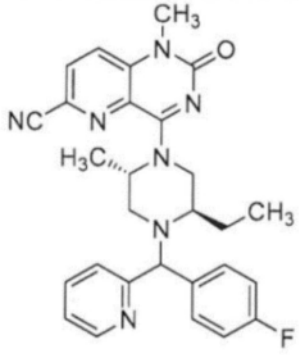
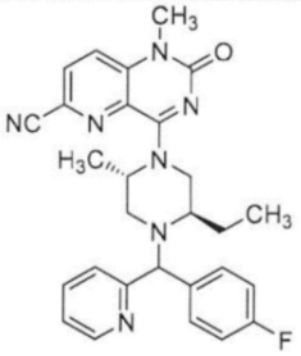
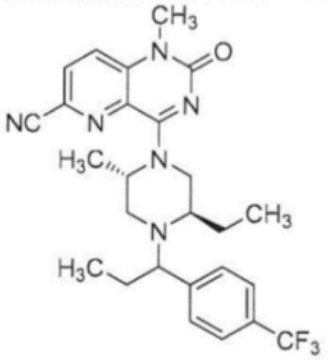
[0515]

78		H	A	2.27	497.3	B
79		H	A	2.41	511.3	B
80		H	A	2.47	511.3	B
81		H	A	2.37	519.3	B

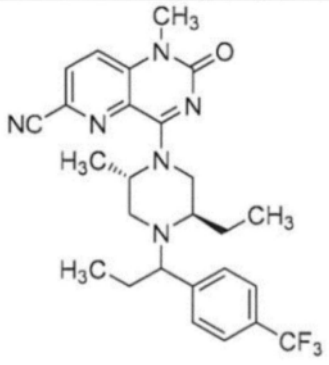
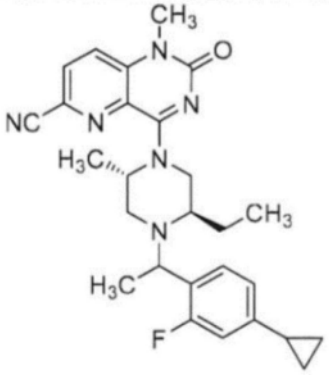
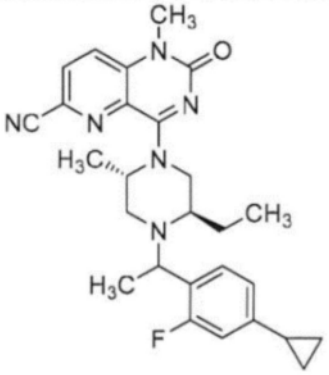
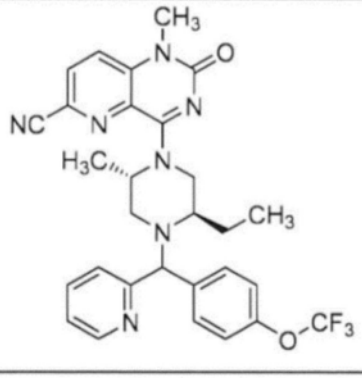
[0516]

82		H	A	2.43	519.3	B
83		H	A	2.45	515.3	B
84		H	A	2.51	515.3	B
85		H	A	2.47	533.3	B

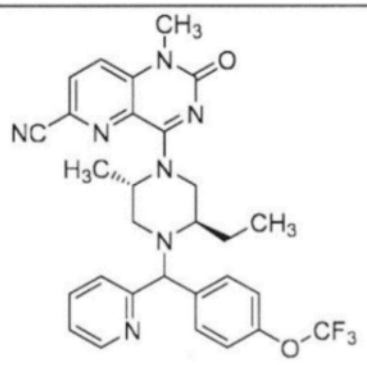
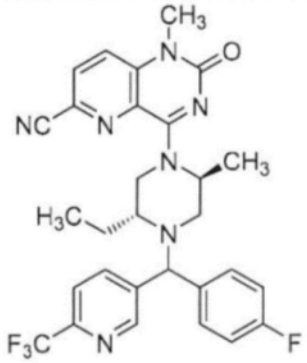
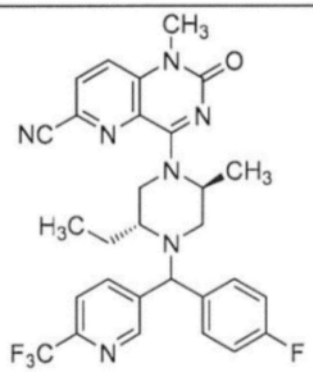
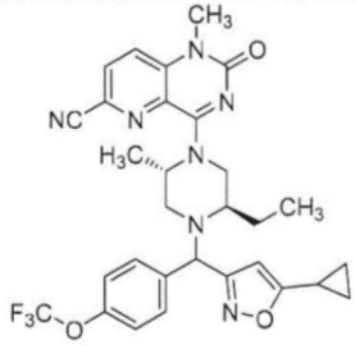
[0517]

86		H	A	2.53	533.3	B
87		H	A	1.88	498.3	A
88		H	A	1.87	498.3	A
89		H	A	2.41	499.3	B

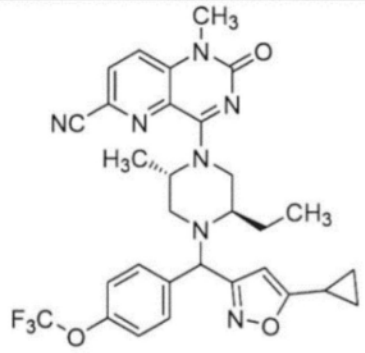
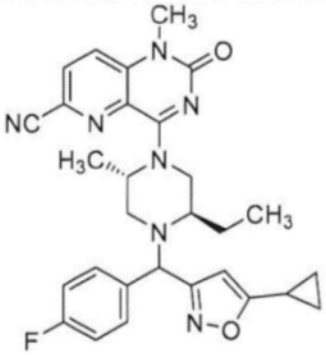
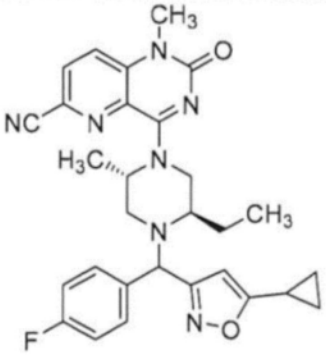
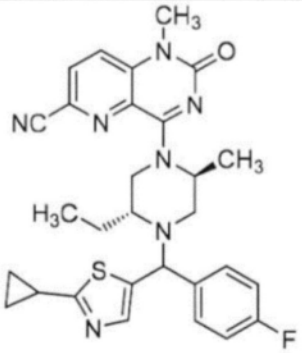
[0518]

90		H	A	2.47	499.3	B
91		H	A	2.35	475.3	B
92		H	A	2.41	475.3	B
93		H	A	2.1	564.3	A

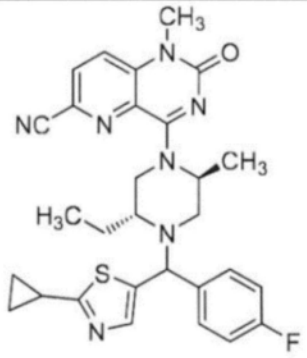
[0519]

94		H	A	2.1	564.3	A
97		H	A	2.16	566.2	A
98		H	A	2.17	566.2	A
99		H	A	2.32	594.3	A

[0520]

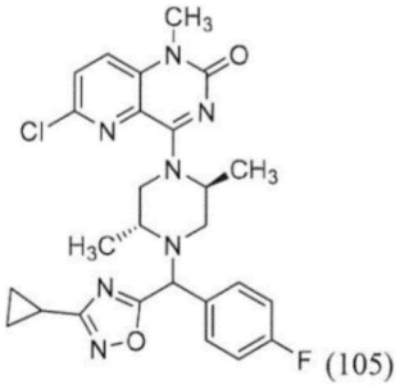
100		H	A	2.31	594.3	A
101		H	A	2.10	528.3	A
102		H	A	2.09	528.3	A
103		H	A	3.15	544.2	A

[0521]

104		H	A	3.14	544.2	A

[0522] 实施例105

[0523] 6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

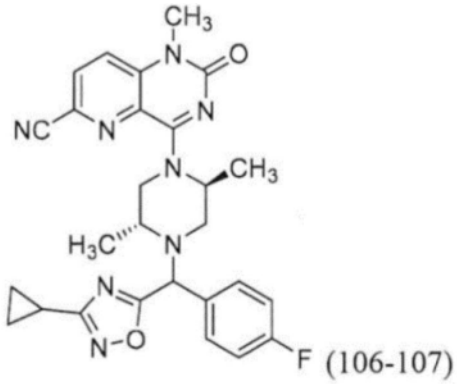
[0524] 

(105)

[0525] 向4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(100mg,0.44mmol)、3-环丙基-5-(((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-1,2,4-噁二唑、TFA(213mg,0.48mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.23mL,1.30mmol)。将反应混合物加热至85℃持续3小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过快速色谱(24g硅胶)用10%MeOH/DCM洗脱来纯化,得到6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(255mg,56%产率)。LCMS:m/z,524.3(M+H);保留时间2.0分钟;LCMS方法:柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm;移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0526] 实施例106及107

[0527] 4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0528] 
(106-107)

[0529] 向6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg,0.29mmol)于DMF(2.0mL)中的搅拌溶液中添加锌(28.1mg,0.43mmol)及TEA(0.12mL,0.86mmol)。用氩气使反应混合物脱气5分钟,接着添加氰化锌(101mg,0.86mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(87mg,0.12mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到残余物,经由制备型HPLC纯化(手性分离方法:柱:Chiralpak-ADH(250×4.6mm),5μm;%CO_2=70%;共溶剂:30%乙腈:甲醇(50:50),总流动:80.0g/min。背压:100巴;温度:30℃;UV检测:215nm)。

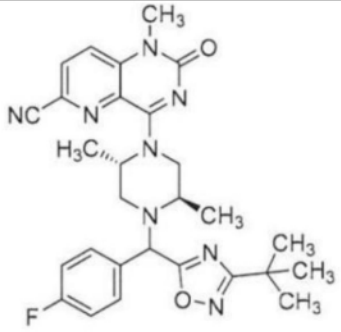
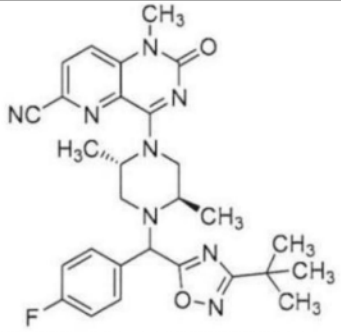
[0530] 实施例106:(4.5mg,3%产率):LCMS:m/z,515.2(M+H);rt 2.90分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:1.5mL/min;梯度:100-20%B历经0.1分钟,随后在20%B下保持0.3分钟,流动:1.5mL/min。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23-8.21(m,1H),7.99-7.97(m,1H),7.65-7.62(m,2H),7.28-7.24(m,2H),5.21(s,1H),3.43(s,3H),3.03-2.94(m,2H),2.23-2.08(m,2H),1.14-1.05(m,3H),1.05-1.03(m,2H),0.90-0.88(m,5H),3H被水分峰遮蔽。

[0531] 实施例107:(4.5mg,3%产率):LCMS:m/z,515.2(M+H);rt 2.90分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:1.5mL/min;梯度:100-20%B历经0.1分钟,随后在20%B下保持0.3分钟,流动:1.5mL/min。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23-8.21(m,1H),7.99-7.97(m,1H),7.65-7.62(m,2H),7.28-7.24(m,2H),5.21(s,1H),3.43(s,3H),3.00-2.94(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.38-2.25(m,1H),2.21-2.10(m,1H),1.33-1.25(m,3H),1.07-1.05(m,5H),0.91-0.90(m,2H),3H被水分峰遮蔽。

[0532] 根据实施例106及107中所述之一般程序,使用适当胺肟来制备表3中的实施例。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

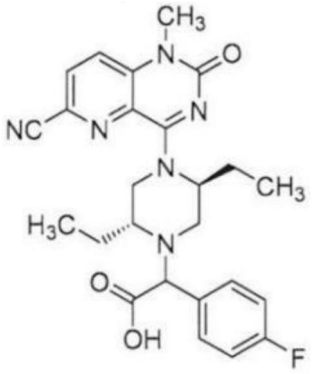
[0533] 表3

[0534]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS RT	M+H
108		H	A	2.25	531.2
109		H	A	2.24	531.2

[0535] 中间体13

[0536] 2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酸

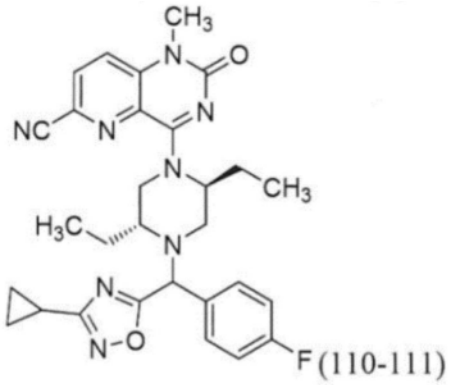
[0537] 

[0538] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.03g,0.09mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.05mL,0.29mmol)及2-溴-2-(4-氟苯基)乙酸(0.03g,0.11mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到呈胶质液体状的2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酸(44mg,17%产率)。LCMS:m/z=479.2(M+H);保留时间0.80分钟。LC-MS方法:柱-AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm;移动相A:缓冲液:乙腈(95:5);移动相B:缓冲液:乙腈(5:95),缓冲液:10mM乙酸铵;梯度:20-100%B历经2.0分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动速率0.7mL/min。

[0539] 实施例110及111

[0540] 4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基

哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0541] 

(110-111)

[0542] 在室温下向2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酸(0.045g,0.09mmol)、N-羟基环丙烷甲脒(9.4mg,0.09mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加BOP(0.01g,0.23mmol)及三乙胺(0.04mL,0.23mmol)。在2小时之后,在110℃下加热反应混合物3小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下蒸发,得到粗产物,经由制备型HPLC纯化。手性分离方法:柱:DAD-1-Cellulose-2(250×4.6mm),5微米。移动相:0.1%DEA/乙腈,流动:2.0mL\min。

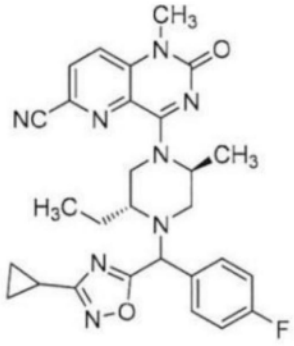
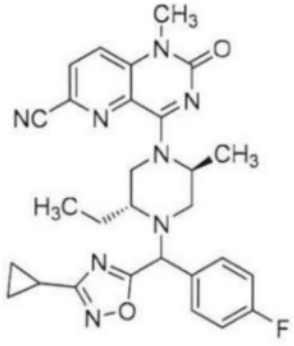
[0543] 实施例110:(1.9mg,6%产率):LCMS:m/z,543.3(M+H);rt 2.21分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm;移动相A:95%水:5%乙腈;10mM乙酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM乙酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(min)时间(min):0-3;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.29-8.16(m,1H),8.06-7.92(m,1H),7.75-7.58(m,2H),7.26(m,2H),6.01-5.32(m,1H),5.28(br s,1H),5.00-4.79(m,1H),3.66-3.56(m,1H),3.43(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.44-2.34(m,2H),2.18-2.00(m,1H),1.95-1.74(m,2H),1.68-1.34(m,2H),1.15-1.02(m,2H),0.93-0.83(m,2H),0.81-0.62(m,6H)。

[0544] 实施例111:(1.0mg,3%产率):LCMS:m/z,543.3(M+H);rt 2.20分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm;移动相A:95%水:5%乙腈;10mM乙酸铵;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM乙酸铵;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(min)时间(min):0-3;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.06-7.91(m,1H),7.62(dd,J=6.2,7.5Hz,2H),7.26(t,J=8.8Hz,2H),5.92-5.31(m,1H),5.29(s,1H),4.96-4.78(m,1H),3.60-3.50(m,1H),3.43(s,3H),3.25-3.10(m,1H),2.97-2.75(m,2H),2.27-1.65(m,3H),1.49-1.24(m,2H),1.11-0.97(m,2H),0.94-0.75(m,5H),0.74-0.50(m,3H)。

[0545] 根据实施例110及111中所述的通用程序,使用适当哌嗪制备表4中的实施例。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0546] 表4

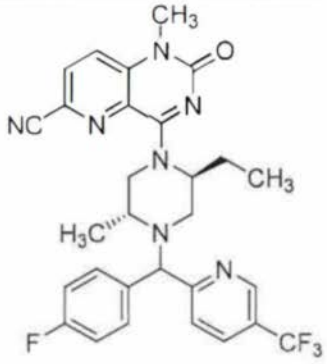
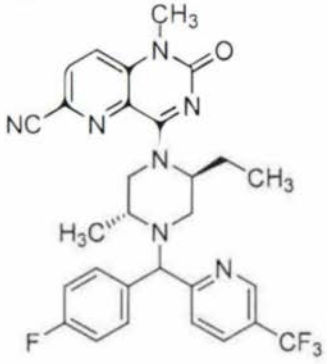
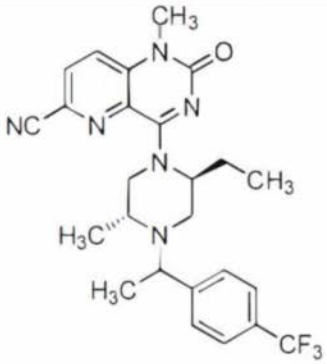
[0547]

实施例编号	结构	LCMS方法	LCMS RT	M+H
112		A	2.75	529.2
113		A	2.75	529.2

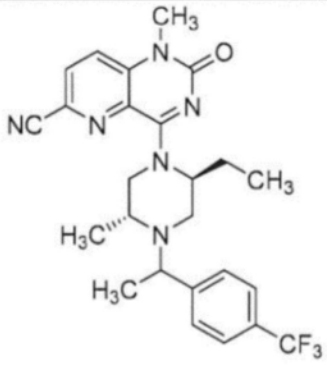
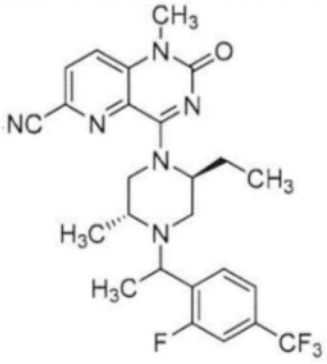
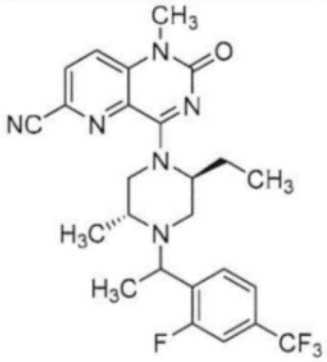
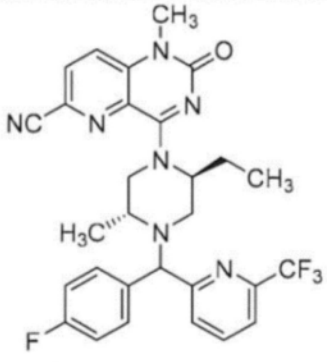
[0548] 表5中的实施例根据实施例1及2中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0549] 表5

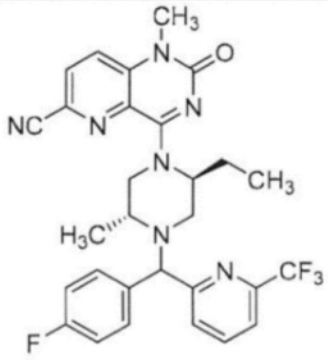
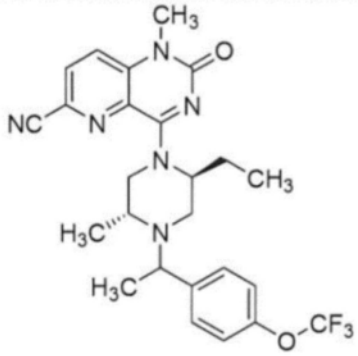
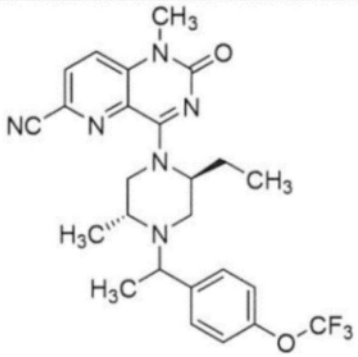
[0550]

实施例编号	结构	LCMS方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
114		A	2.21	566.3	A
115		A	2.22	566.3	A
116		A	2.32	485.3	B

[0551]

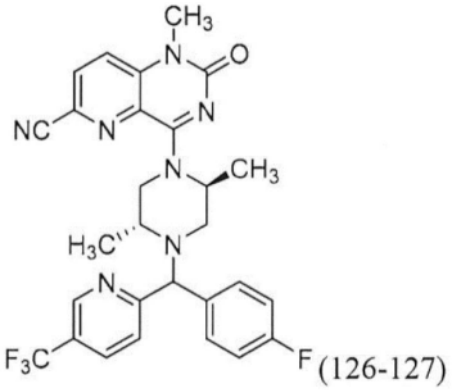
117		A	2.35	485.3	B
118		A	2.37	503.3	A
119		A	2.34	503.2	A
120		A	2.24	566.3	A

[0552]

121		A	2.23	566.2	A
122		A	2.39	501.3	A
123		A	2.36	501.3	A

[0553] 实施例126及127

[0554] 4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0555] 
(126-127)

[0556] 向4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1g,3.35mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(5.9mL,33.5mmol),接着2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.24g,6.70mmol)。在80℃下加热反应混

合物4小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:Sunfire C18,15×19mm ID,5μm;移动相A:0.1%TFA/水;移动相B:乙腈:MeOH(1:1);梯度:50-100%B历时20分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:19mL/min),在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例126及实施例127。

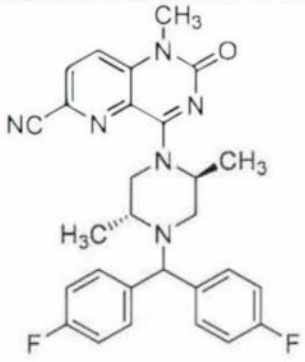
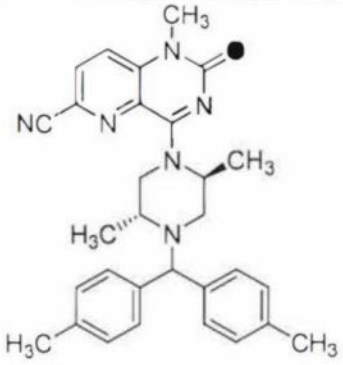
[0557] 实施例126:110mg,6%产率;LCMS:m/z=552.2(M+H);rt 3.09分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:20-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83(s,1H),8.22(d,J=9.0Hz,2H),8.11-7.95(m,2H),7.71-7.58(m,2H),7.25-7.13(m,2H),5.76-5.44(m,1H),5.13-4.67(m,2H),3.86-3.49(m,1H),3.44(s,3H),3.19-3.08(m,1H),2.84(dd,J=3.8,12.3Hz,1H),2.38-2.26(m,1H),1.67-1.39(m,3H),1.11-0.86(m,3H)。

[0558] 实施例127:145mg,8%产率;LCMS:m/z=552.2(M+H);rt 3.09分钟;(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91(s,1H),8.27-8.16(m,2H),7.99(d,J=9.0Hz,2H),7.69-7.57(m,2H),7.23-7.13(m,2H),5.77-5.41(m,1H),5.09-4.62(m,2H),3.90-3.65(m,1H),3.44(s,3H),3.14-3.02(m,1H),2.80-2.74(m,1H),1.61-1.40(m,3H),1.10-0.93(m,3H)[1H被溶剂峰遮蔽]。

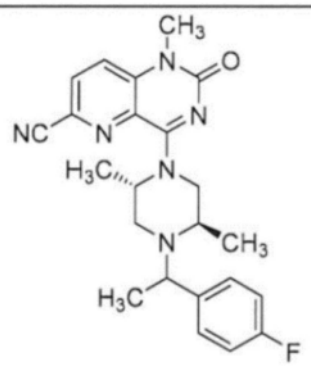
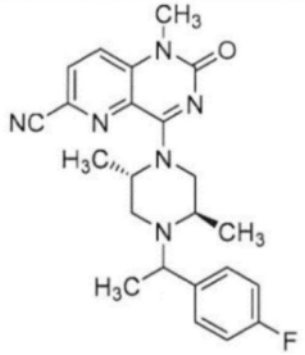
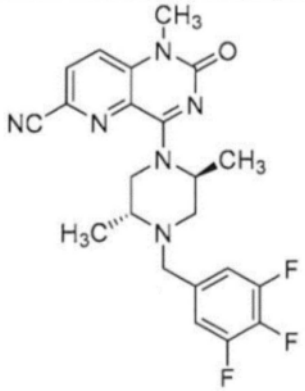
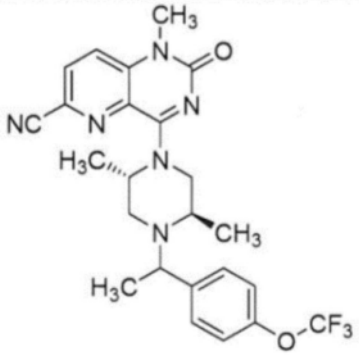
[0559] 表6中的实施例根据实施例1及2中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0560] 表6

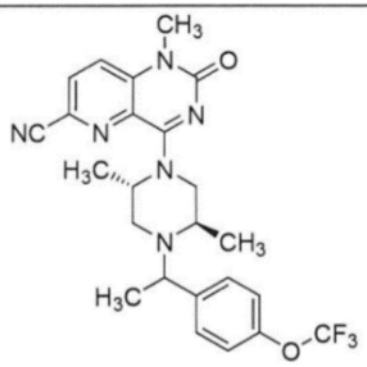
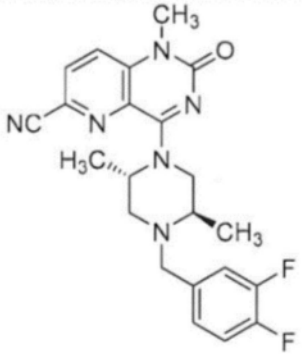
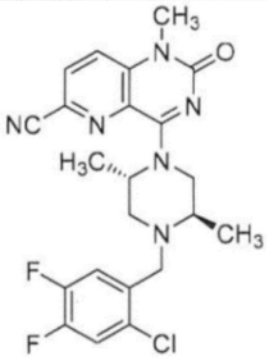
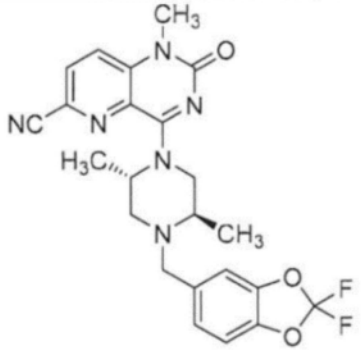
[0561]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
124		H	B	3.39	501.2	A
125		H	B	2.93	493.2	A

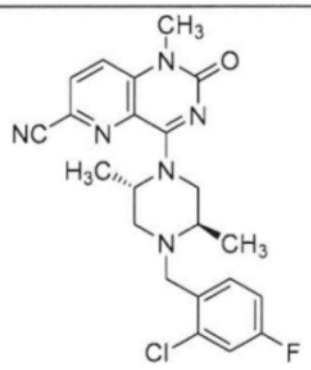
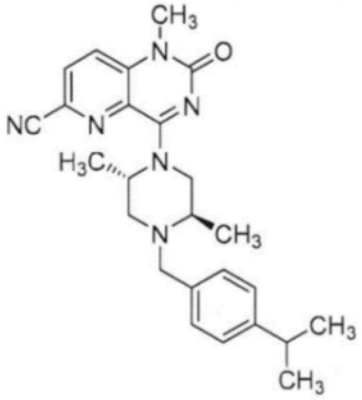
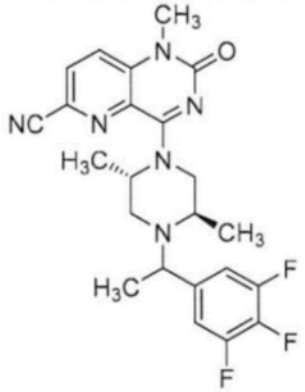
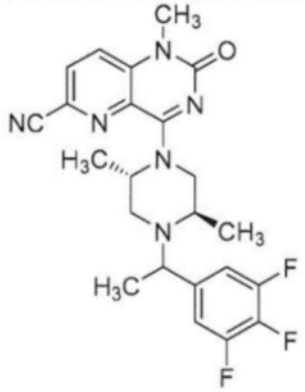
[0562]

128		H	A	2.01	421.1	A
129		H	A	1.99	421.1	A
130		H	A	2.05	443.2	A
131		H	A	1.35	487.2	B

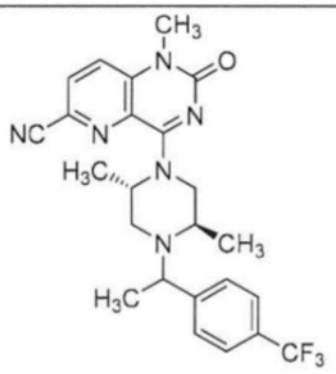
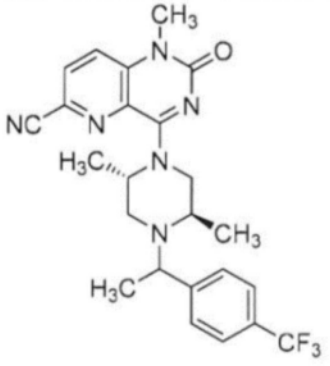
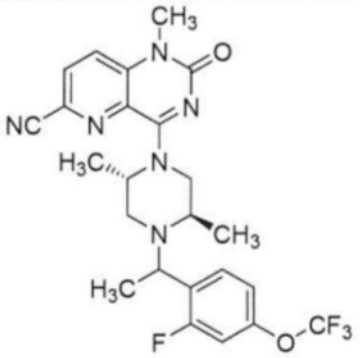
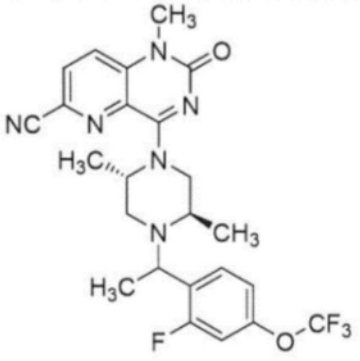
[0563]

132		H	A	2.28	487.2	B
133		H	A	1.97	425.2	A
134		H	A	2.13	459.1	A
135		H	A	2.13	469.2	A

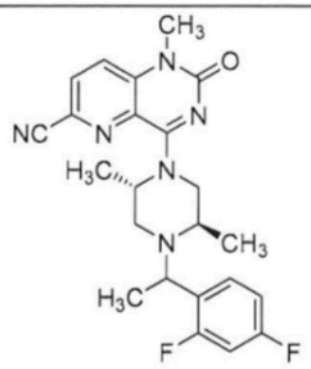
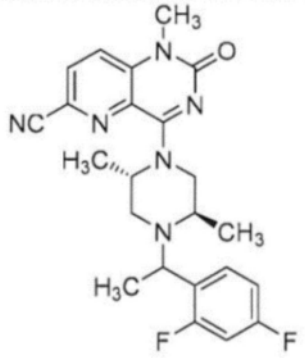
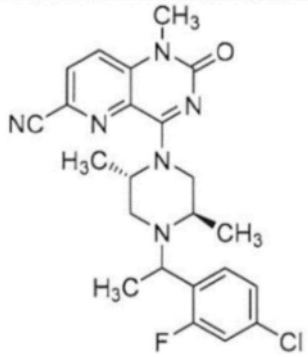
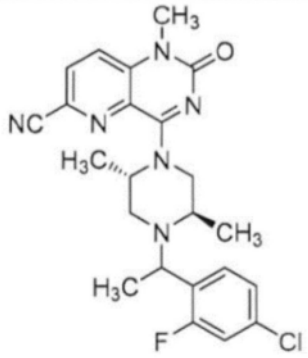
[0564]

136		H	A	1.07	441.2	A
137		H	A	2.29	431.2	A
138		H	A	2.14	457.2	A
139		H	A	2.15	457.2	A

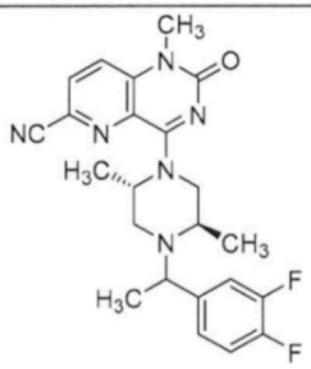
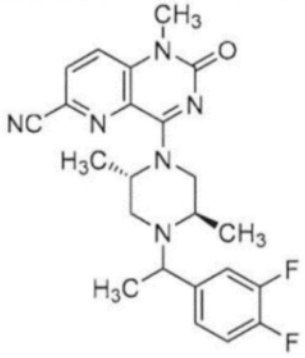
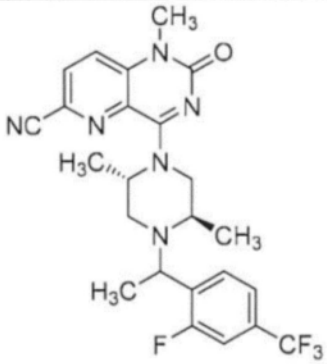
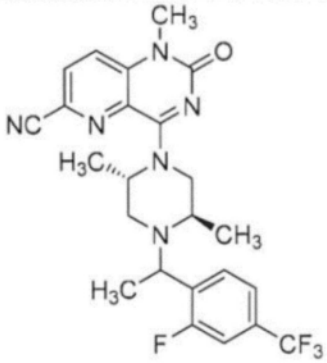
[0565]

140		H	A	2.23	471.2	A
141		H	A	2.23	471.2	A
142		H	A	2.3	505.2	B
143		H	A	2.3	505.2	B

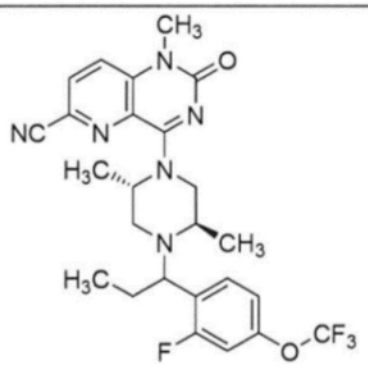
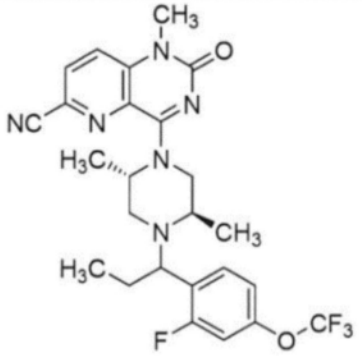
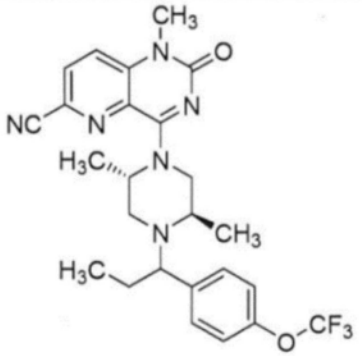
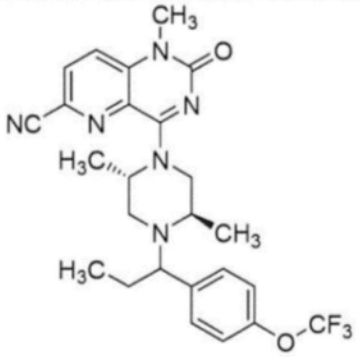
[0566]

144		H	A	2.06	439.2	A
145		H	A	2.06	439.1	A
146		H	A	2.23	455.1	A
147		H	A	2.23	455.2	A

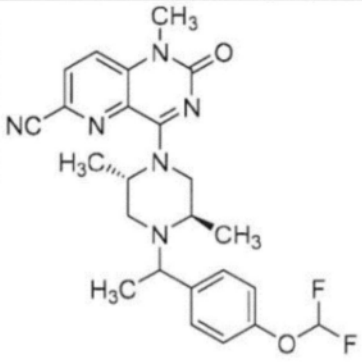
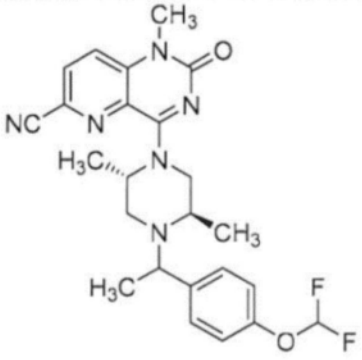
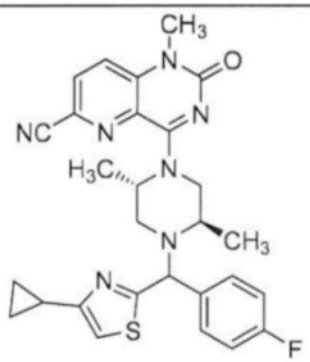
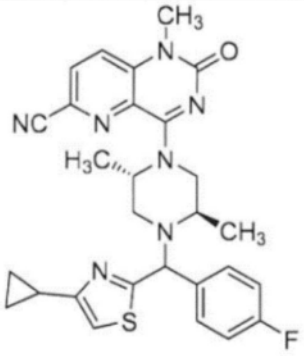
[0567]

148		H	A	2.07	439.2	A
149		H	A	2.08	439.2	A
150		H	A	2.26	489.2	A
151		H	A	2.26	489.2	A

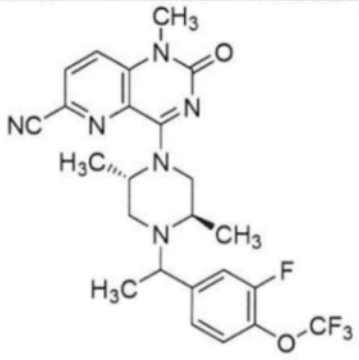
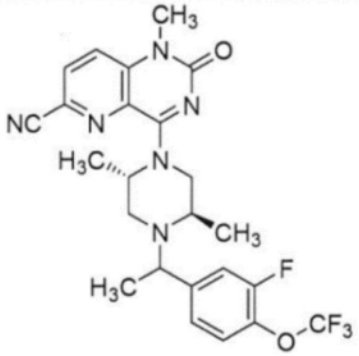
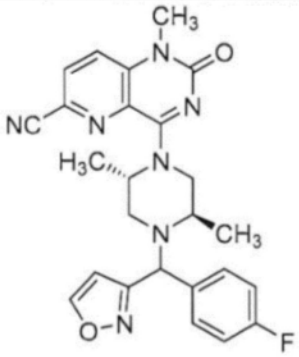
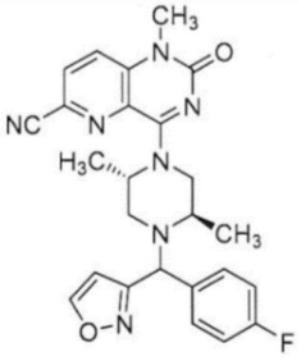
[0568]

152		H	A	2.45	519.2	A
153		H	A	2.47	519.2	A
154		H	A	2.36	501.2	A
155		H	A	2.38	501.2	A

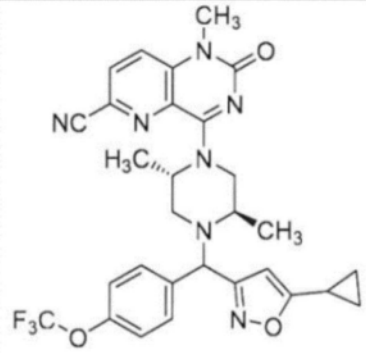
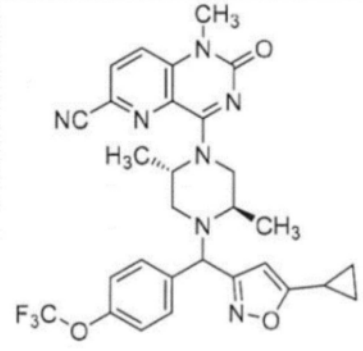
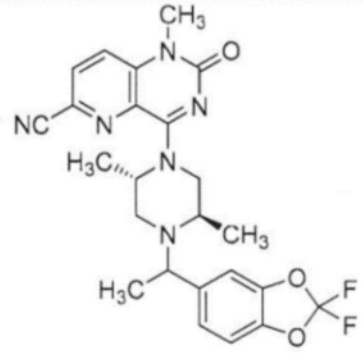
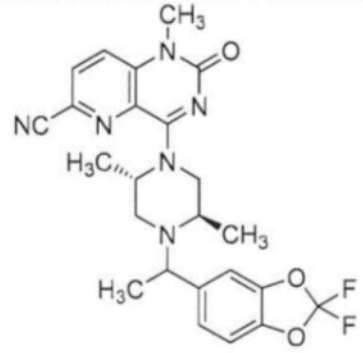
[0569]

156		H	A	2.02	469.2	A
157		H	A	2.05	469.2	A
158		H	A	2.11	530.3	A
159		H	A	2.14	530.3	A

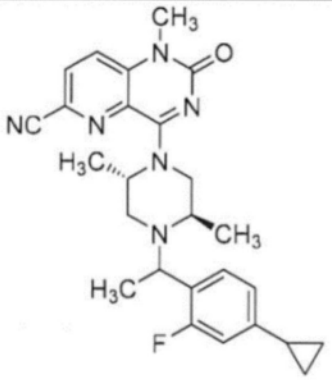
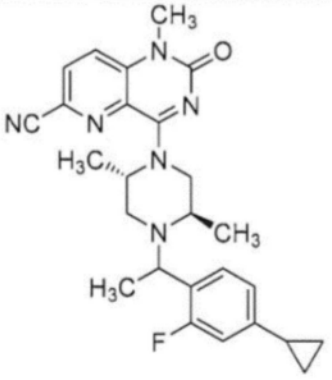
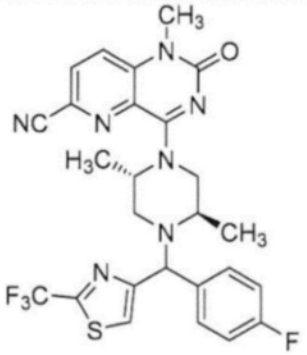
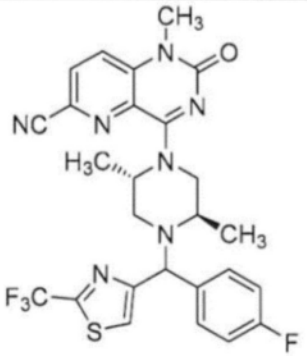
[0570]

160		H	A	2.28	505.2	A
161		H	A	2.29	505.2	A
162		H	A	1.80	474.2	A
163		H	A	1.79	474.2	A

[0571]

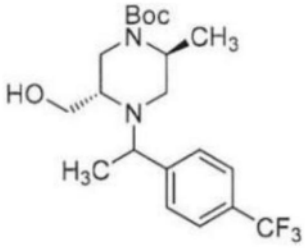
164		H	A	2.25	580.3	A
165		H	A	2.24	580.3	A
166		H	A	2.24	483.2	A
167		H	A	2.24	483.3	A

[0572]

168		H	A	2.27	461.3	B
169		H	A	2.27	461.3	B
170		H	A	2.19	558.2	A
171		H	A	2.2	558.2	A

[0573] 中间体14

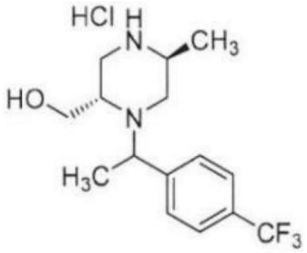
[0574] (2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(非对映异构混合物)

[0575] 

[0576] 在室温下依序向(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2g,8.68mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(7.6mL,43.4mmol)及1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(1.8g,8.68mmol),接着在80℃下加热3小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用24g硅胶快速柱将其纯化,用含40-60%EtOAc的己烷洗脱,得到呈灰白色固体的(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.5g,61%产率)。LCMS:m/z,403.2(M+H);rt 3.48分钟。(LCMS方法:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,检测:在220nm下的UV)。

[0577] 中间体15

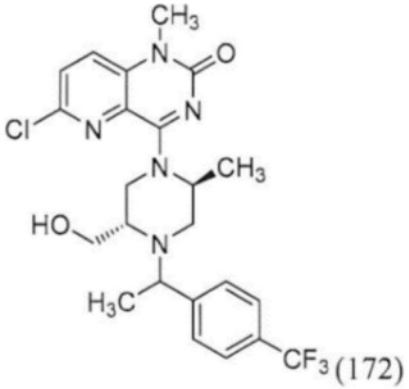
[0578] ((2S,5S)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2-基)甲醇,HCl盐(非对映异构混合物)

[0579] 

[0580] 在室温下向(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.7g,1.74mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(4N/二噁烷)(0.53mL,17.4mmol)。搅拌反应混合物3小时。在减压下移除溶剂,将固体与乙腈(3×10mL)共蒸馏,且干燥,得到呈灰白色固体的((2S,5S)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2-基)甲醇,HCl盐(0.5g,86%产率)。LCMS:m/z,303.2(M+H);rt 1.77及2.07分钟。(LCMS方法:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,检测:在220nm下的UV)。

[0581] 实施例172

[0582] 6-氯-4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

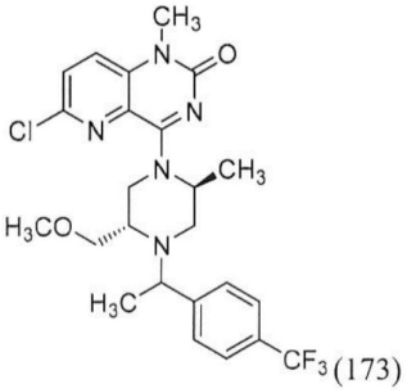
[0583] 

(172)

[0584] 在室温下依序向((2S,5S)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2-基)甲醇,HCl盐(150mg,0.50mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.44mL,2.48mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(114mg,0.50mmol),接着在80℃下加热12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用12g快速柱将其纯化,用含0-10%MeOH的$CHCl_3$洗脱,得到6-氯-4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg,57%产率)。LCMS:m/z,496.2(M+H);rt 1.99分钟。(LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0585] 实施例173

[0586] 6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

[0587] 

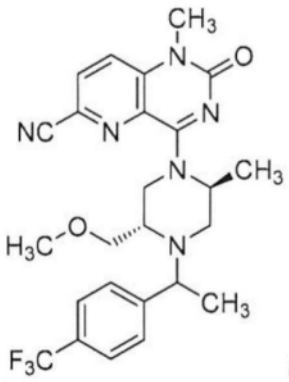
(173)

[0588] 在0℃下向NaH(40.3mg,1.01mmol,60%w/w)于THF(5mL)中的搅拌悬浮液中添加6-氯-4-((2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(250mg,0.50mmol)。5分钟后,添加碘代甲烷(0.06mL,1.01mmol)于THF(2mL)中的溶液且在室温下搅拌反应混合物2小时。使反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水淬灭且用EtOAc(2×50mL)萃取。经合并有机萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且浓缩,得到粗产物,其通过硅胶快速柱色谱(5-10%MeOH/DCM;12g柱)纯化,得到6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(200mg,78%产率)。LCMS:m/z,510.1(M+H);rt 1.08及1.11分钟。(LCMS方法:柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm;移动相A:10mM乙酸铵:

乙腈(95:5),移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),方法:%B:0min-20:2min-100:2.3min-100,温度:27℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0589] 实施例174及175

[0590] 4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0591] 

(174-175)

[0592] 向6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(140mg,0.27mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加锌(27mg,0.41mmol)及TEA(0.15mL,1.08mmol)。反应混合物用氩气脱气5分钟,接着添加氰化锌(97mg,0.82mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(21mg,0.03mmol)。在90℃下加热反应混合物12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到残余物,经由制备型HPLC纯化。(手性分离方法:柱:Cellulose-5(250*19ID)5微米;移动相A:10mM NH_4OAc/MeOH;流动:20mL/min;UV检测:215nm)。

[0593] 实施例174:(5mg,4%产率):LCMS:m/z,501.3(M+H);rt 2.11分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(2.1×50mm),2.5μm;移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5),移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.15-8.28(m,1H),7.97-8.02(m,1H),7.73(d,J=8.1Hz,2H),7.59(br d,J=8.1Hz,2H),5.57-6.01(m,1H),4.80-5.08(m,1H),3.92-4.11(m,1H),3.37-3.75(m,6H),3.07-3.23(m,2H),2.86-3.01(m,2H),2.76-2.83(m,1H),2.61-2.72(m,1H),1.05-1.68(m,6H)。

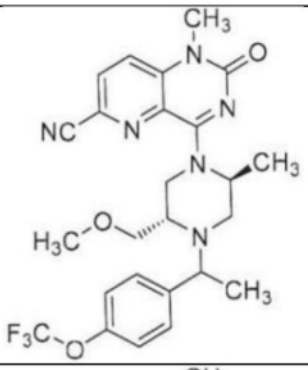
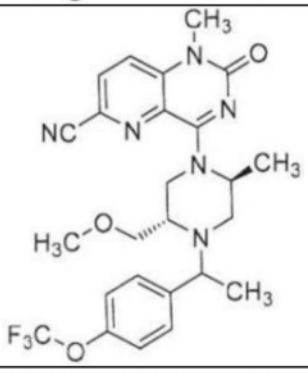
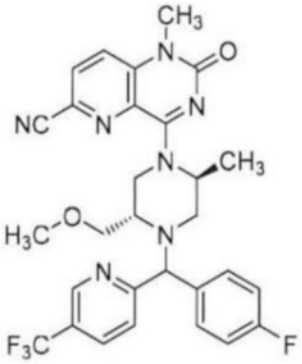
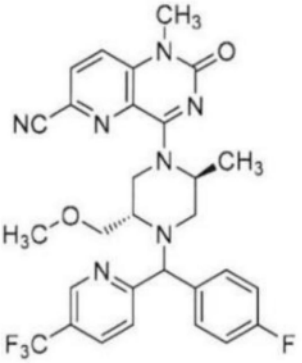
[0594] 实施例175:(14mg,10%产率):LCMS:m/z,501.3(M+H);rt 2.14分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(2.1×50mm),2.5μm;移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5),移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(br d,J=9.0Hz,1H),8.00(d,J=9.0Hz,1H),7.70(m,J=8.1Hz,2H),7.59-7.65(m,2H),6.00-6.16(m,1H),4.72-4.88(m,1H),3.89-3.95(m,1H),3.70-3.83(m,1H),3.49-3.65(m,1H),3.45(s,3H),3.37-3.41(m,1H),3.23-3.32(m,2H),3.00-3.13(m,2H),2.53-2.65(m,1H),2.35-2.46(m,1H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.16-1.28(m,3H)。

[0595] 表7中的实施例根据实施例174及175中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化

学。

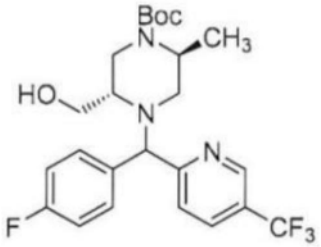
[0596] 表7

[0597]

实施例编号	结构	LCMS方法	LCMS RT	M+H	立体化学
176		A	2.15	517.3	H
177		A	2.19	517.3	H
178		A	2.08	582.2	H
179		A	2.07	582.1	H

[0598] 中间体18

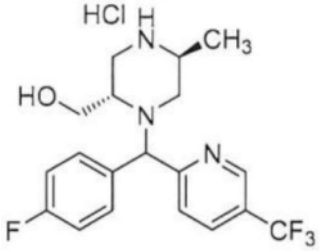
[0599] (2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(非对映异构混合物)

[0600] 

[0601] 在室温下依序向(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,4.34mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(3.0mL,17.4mmol)及2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.75g,5.21mmol)。在80℃下加热反应混合物3小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用24g硅胶快速柱纯化,用含3%MeOH的$CHCl_3$洗脱,得到(2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,67%产率)。LCMS:m/z,484.2(M+H);rt 1.97及1.99分钟。(LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0602] 中间体19

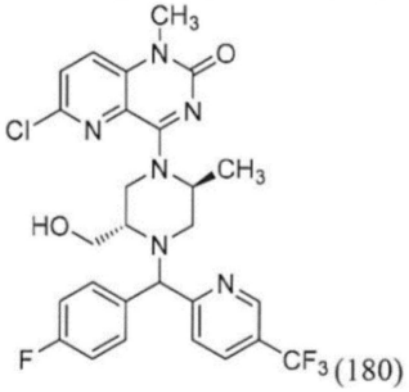
[0603] ((2S,5S)-1-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-2-基)甲醇,HCl(非对映异构混合物)

[0604] 

[0605] 在室温下向(2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.07mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(4N/二噁烷)(2.6mL,10.4mmol)。搅拌反应混合物3小时。在减压下移除溶剂,将固体与乙腈(3×10mL)共蒸馏,且干燥,得到呈灰白色固体的((2S,5S)-1-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-2-基)甲醇,HCl(800mg,92%产率)。LCMS:m/z,384.2(M+H);rt 1.05及1.11分钟。(LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm)1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0606] 实施例180

[0607] 6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

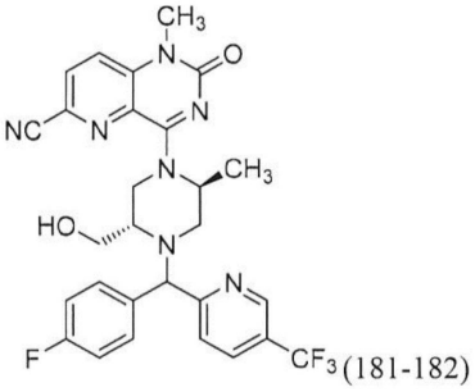
[0608] 

(180)

[0609] 在室温下依序向((2S,5S)-1-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌嗪-2-基)甲醇,HCl(400mg,0.95mmol)于乙腈(15mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.8mL,4.8mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(292mg,0.95mmol),接着在80℃下加热12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗残余物,通过硅胶柱色谱使用12g快速柱将其纯化,用含3-7%MeOH的$CHCl_3$洗脱,得到6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(450mg,82%产率)。LCMS:m/z,577.2(M+H);rt 1.92及1.94分钟。(LCMS方法:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 3.0×50mm 1.7μm,移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0610] 实施例181及182

[0611] 4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0612] 

(181-182)

[0613] 向6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg,0.26mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加锌(26mg,0.39mmol)及TEA(0.15mL,1.08mmol)。反应混合物用氩气脱气5分钟,接着添加氰化锌(92mg,0.78mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(20mg,0.03mmol)。在90℃下加热反应混合物12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到残余物,经由制备型HPLC纯化(手性分离方法:柱:Cellulose-5(250*19ID)5微米;移动相A:10mM NH_4OAc/MeOH;流动:20mL/min;UV检测:215nm)。

[0614] 实施例181:(15mg,10%产率):LCMS:m/z,568.2(M+H);rt 2.74分钟;(LCMS方法:

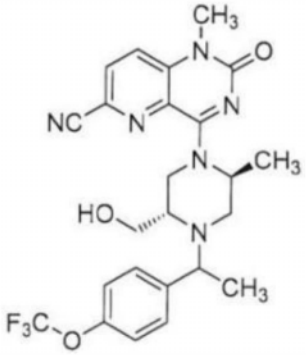
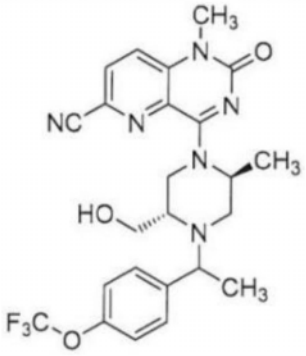
柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.92(s,1H),8.16-8.26(m,2H),8.00(br d,J=9.5Hz,1H),7.86-7.96(m,1H),7.53-7.60(m,2H),7.10-7.22(m,2H),5.50-5.86(m,1H),5.24(s,1H),5.02-5.15(m,1H),4.65-4.89(m,1H),4.17-4.54(m,1H),3.56-3.92(m,2H),3.45(s,3H),2.77-2.92(m,2H),2.52-2.61(m,1H),1.31-1.59(m,3H)。

[0615] 实施例182:(17mg,11%产率):LCMS:m/z,568.2(M+H);rt 2.72分钟;(LCMS方法:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83(br s,1H),8.23(br d,J=5.5Hz,2H),7.99(br d,J=8.0Hz,2H),7.50-7.68(m,2H),7.18(br t,J=8.8Hz,2H),5.48-5.84(m,1H),5.04-5.27(m,2H),4.69-4.84(m,1H),4.20-4.55(m,1H),3.75-3.87(m,1H),3.52-3.64(m,2H),3.45(s,3H),2.85-2.98(m,2H),1.37-1.62(m,3H)。

[0616] 表8中的实施例根据实施例181及182中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0617] 表8

[0618]

实施例编号	结构	LCMS方法	LCMS RT	M+H	立体化学
183		A	1.98	503.3	H
184		A	1.99	503.3	H

[0619] LCMS条件:

[0620] 方法C:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:

乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

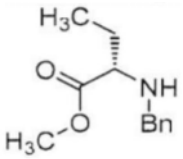
[0621] 方法D:柱:XBridge BEH XP C18(50×2mm,2.5μm);移动相A:0.1%TFA/水:乙腈(95:5);移动相B:0.1%TFA/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历时3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0622] 方法E:柱-KINETEX-XB-C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(02:98);梯度=20-100%B历时4分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在下的UV254nm。

[0623] 方法F:柱:XBridge C18(50x2.1 mm,1.7μm);移动相A:0.1%TFA/水:乙腈(95:5);移动相B:0.1%TFA/水,乙腈(5:95);梯度=0-100%B历时3分钟;温度:50℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0624] 中间体20

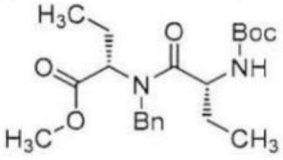
[0625] (S)-2-(苯甲基氨基)丁酸甲酯

[0626] 

[0627] 向H-ABU-OME HCl(5g,32.6mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加苯甲醛(4.3mL,42.3mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用冰水浴冷却且逐份添加固态三乙酰氧基硼氢化钠(10.35g,48.8mmol)约15分钟。移除冷却浴且在室温下搅拌乳白色溶液16小时。在减压下移除溶剂且将所得粗产物分配于EtOAc(约100mL)与1N HCl(约200mL)之间。分离各层且用EtOAc(2×500mL)萃取水层。用1N NaOH(450mL)将水层调整至pH约10且用EtOAc(3×150mL)立即萃取乳白色水层。经合并有机层用盐水(250mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到(S)-2-(苯甲基氨基)丁酸甲酯(4g,56%产率)。LCMS:m/z=208.2$[M+H]^+$;保留时间2.28分钟,LCMS方法:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min。

[0628] 中间体21

[0629] (S)-2-((R)-N-苯甲基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰胺基)丁酸甲酯

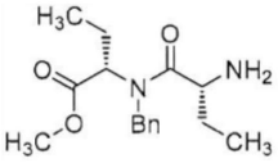
[0630] 

[0631] 向BOC-D-ABU-OH(1g,4.92mmol)于无水DMF(8mL)中的搅拌溶液中添加HATU(3.74g,9.84mmol)及DIPEA(2.1mL,12.3mmol)。搅拌反应混合物5分钟。且添加(S)-2-(苯甲基氨基)丁酸甲酯(1.43g,6.89mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释且用水洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤且在减压下蒸发,得到粗化合物,通过硅胶色谱(用20%-30%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化,得到(S)-2-((R)-N-苯甲基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰胺基)丁酸甲酯(1g,52%产率)。LCMS:m/z=393.2$[M+H]^+$;保留时间3.26分钟,LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈

(98:2),移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;流动速率:1.0mL/min;

[0632] 中间体22

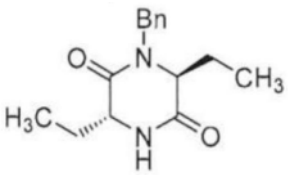
[0633] (S)-2-((R)-2-氨基-N-苯甲基丁酰胺基)丁酸甲酯

[0634] 

[0635] 在室温下向(S)-2-((R)-N-苯甲基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰胺基)丁酸甲酯(1g,2.55mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TFA(5mL,64.9mmol)。搅拌反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,得到(S)-2-((R)-2-氨基-N-苯甲基丁酰胺基)丁酸甲酯,TFA(1g,58%产率)。LCMS:m/z=293.2[M+H]$^+$;保留时间1.08分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0636] 中间体23

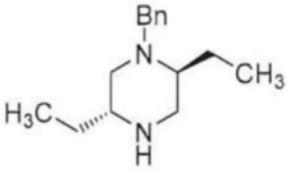
[0637] (3R,6S)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌嗪-2,5-二酮

[0638] 

[0639] 将(S)-2-((R)-2-氨基-N-苯甲基丁酰胺基)丁酸甲酯TFA(1g,3.42mmol)溶解于MeOH(15mL)中且在70℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗化合物,将其溶解于DCM中且用$NaHCO_3$饱和水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥经合并有机层,过滤且在减压下蒸发,得到(3R,6S)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌嗪-2,5-二酮(0.6g,46.0%产率)。LCMS:m/z=261.2[M+H]$^+$;保留时间1.08分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0640] 中间体24

[0641] (2S,5R)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪

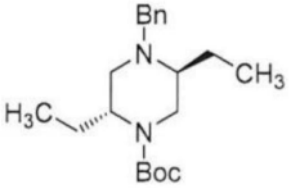
[0642] 

[0643] 在0℃下向(3R,6S)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌嗪-2,5-二酮(0.63g,2.42mmol)于无水四氢呋喃(15mL)中的搅拌溶液中缓慢添加BH_3.THF(1M,12.1mL,12.1mmol)。在70℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温。通过添加甲醇(20mL)及1.5N HCl水溶液(1mL,32.9mmol)淬灭反应。混合物在70℃下加热2小时,随后冷却至室温且在减压下移除溶

剂,得到粗产物,将其溶解于DCM中且用$NaHCO_3$饱和水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤且在减压下蒸发,得到(2S,5R)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪(0.51g,86%产率)。LCMS:m/z=233.0$[M+H]^+$;保留时间0.454分钟,LCMS方法:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:0.1%TFA/水,移动相B:0.1%TFA/乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;流动速率:1.5mL/min。

[0644] 中间体25

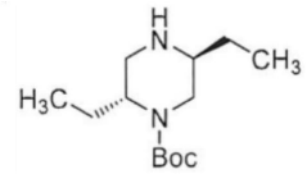
[0645] (2R,5S)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0646] 

[0647] 向(2S,5R)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪(0.51g,2.19mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.8mL,5.49mmol)及Boc-酐(0.8mL,3.29mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。反应混合物用DCM稀释且用水、盐水洗涤,且经无水Na_2SO_4干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗化合物,通过硅胶柱色谱(用5%-10%乙酸乙酯/石油醚洗脱)来纯化,得到(2R,5S)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.45g,60%产率)。LCMS:m/z=333.2$[M+H]^+$;保留时间2.02分钟,LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;流动速率:1.0mL/min。

[0648] 中间体26

[0649] (2R,5S)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

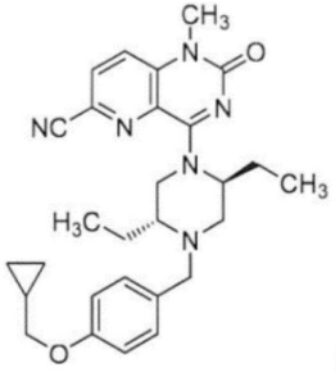
[0650] 

[0651] 将(2R,5S)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.35mmol)溶解于MeOH(10mL)中且向此溶液中添加乙酸(0.1mL,1.35mmol),接着Pd/C(10%w/w)(100mg,0.026mmol)。在H_2下在70psi下搅拌反应混合物16小时。反应混合物经由硅藻土®垫过滤,用甲醇洗涤且在减压下蒸发,得到(2R,5S)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,AcO-(0.32g,69%产率)。LCMS:m/z=243.2$[M+H]^+$;保留时间0.78min,LCMS方法:柱-Luna 3.0 C18(2)100 Å LC柱(20×4.0mm);移动相A:0.1%TFA/水;移动相B:0.1%TFA/乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0652] 实验方法C:

[0653] 实施例185

[0654] 4-((2S,5R)-4-(4-(环丙基甲氧基)苯甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0655] 

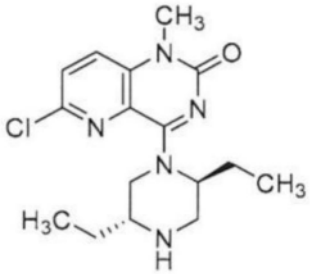
(185)

[0656] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.05g,0.15mmol)于甲醇(2ml)中的溶液中添加4-(环丙基甲氧基)苯甲醛(0.040g,0.23mmol)、乙酸(4.38μL,0.08mmol)及硫酸镁(0.018g,0.15mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。向反应混合物中添加氰基硼氢化钠(9.6mg,0.15mmol)。搅拌反应混合物3小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化。HPLC方法:柱:XBridge C18(19×50mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;梯度:20-70%B历经20分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:15mL/min),在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例185(6mg,8%产率);LCMS:m/z=487.3$[M+H]^+$;rt 2.310分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.23(br d,J=8.6Hz,1H),7.98(br d,J=8.8Hz,1H),7.23-7.25(m,2H),6.99-6.74(m,2H),6.01-5.29(m,1H),4.92(br s,1H),3.79(d,J=7.1Hz,2H),3.65-3.46(m,3H),3.43(s,3H),2.67-2.68(m,2H),2.46-2.42(m,1H),2.12-1.75(m,2H),1.58-1.28(m,2H),1.27-1.13(m,1H),0.99-0.65(m,6H),0.60-0.46(m,2H),0.37-0.25(m,2H)。

[0657] 实验方法D:

[0658] 中间体27

[0659] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

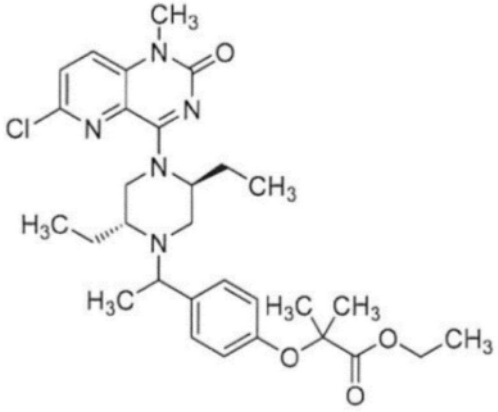
[0660] 

[0661] 向(2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.30g,5.28mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TFA(8mL,104mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时,在减压下浓缩,得到以下的TFA盐6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.55g,87%产率)。LCMS:m/z=336.2$[M+H]^+$;rt=0.41分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯

度＝20-100％B历经2分钟,随后在100％B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0662] 中间体28

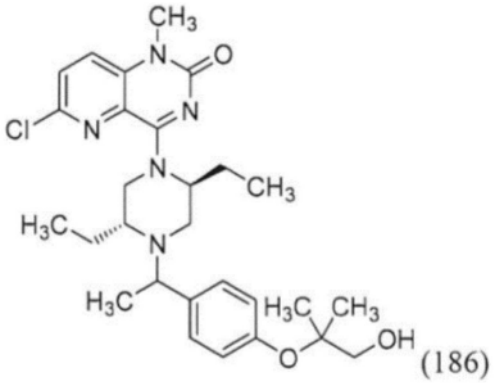
[0663] 2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

[0664] 

[0665] 向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,HCl(500mg,1.34mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.71mL,4.03mmol)及2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(436mg,1.61mmol)。在80℃搅拌反应混合物隔夜。反应混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释且用水洗涤,有机层经无水Na_2SO_4干燥且过滤。在减压下移除挥发物,得到粗产物,通过硅胶快速柱色谱(己烷:EtOAc＝45:55)纯化,得到2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(0.35g,45％产率)。LCMS:m/z＝556.2(M-Et+Me-+H);rt 2.38分钟。LCMS方法:柱-Luna 3.0 C18(2) 100 Å LC柱(20x4.0mm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度＝0-100％B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0666] 实施例186

[0667] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

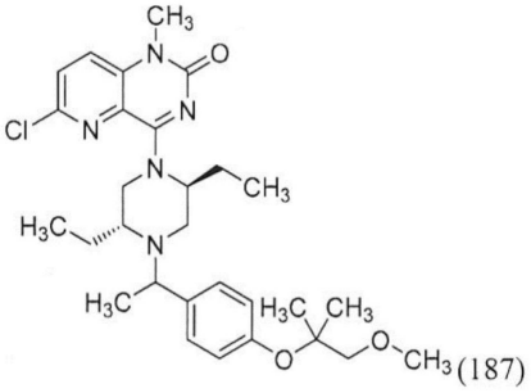
[0668] 
(186)

[0669] 在0℃下向2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(180mg,0.32mmol)于四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加$LiBH_4$(2M,0.8mL,1.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物

3小时。将反应混合物溶解于乙酸乙酯中且用NH_4Cl饱和水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤且在减压下蒸发,得到6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.16g,97%产率)。LCMS:m/z=528.2$[M+H]^+$;rt 1.98分钟。LCMS方法:柱-Luna C18(20x4.0 mm,100 Å);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0670] 实施例187

[0671] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

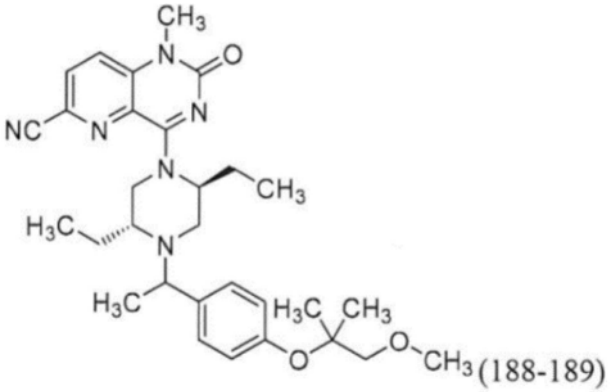
[0672] 

(187)

[0673] 在0℃下向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(200mg,0.379mmol)于四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(22.72mg,0.57mmol,60%w/w)。10分钟后,逐滴添加碘代甲烷(0.03mL,0.45mmol)且在室温下搅拌反应混合物16小时。用水(4mL)淬灭反应。用EtOAc(25mL)萃取反应混合物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.16g,17%产率)。LCMS:m/z=542.5$[M+H]^+$;rt 1.43分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:2.5mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:2.5mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0674] 实施例188及189

[0675] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0676] 

(188-189)

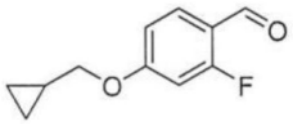
[0677] 向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(80mg,0.15mmol)于DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加锌(9.7mg,0.15mmol)、氰化锌(35mg,0.295mmol)及三乙胺(0.062mL,0.443mmol)。之后在氩气下添加二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(11.16mg,0.015mmol)。将反应混合物加热至90℃持续16小时,冷却,用乙酸乙酯稀释且经由硅藻土®垫过滤,且用乙酸乙酯洗涤。在减压下移除滤液,得到粗产物,其通过制备型HPLC方法:柱:Sunfire OBD(250×30mm,5μm),移动相A:10mM乙酸铵/水,移动相B:乙腈,流动19mL/min来纯化,得到实施例188及189。

[0678] 实施例188:在减压下浓缩洗脱份1且用(EtOH/H_2O,1:5)稀释产物且冻干,得到实施例188(6.1mg,7.14%产率);LCMS:m/z,533.3[M+H]$^+$;rt 2.312分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH C18 XP(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:5:95乙腈:水及10mm NH_4OAc/水;移动相B:95:5乙腈:水及10mM NH_4OAc/水;温度:50℃;梯度:0-100%B历经3分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.16(m,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.28-7.21(m,2H),6.91-6.96(m,2H),5.82-5.41(m,1H),5.00-4.76(m,1H),3.43-3.66(m,1H),3.42(s,3H),3.31-3.29(m,4H),3.10-3.03(m,1H),2.93-2.86(m,1H),2.74-2.67(m,1H),2.15-2.33(m,1H),1.95(s,2H),1.22-1.28(m,11H),0.96-0.84(m,3H),0.71-0.51(m,3H)。

[0679] 实施例189:在减压下浓缩洗脱份2且用(EtOH/H_2O,1:5)稀释产物且冻干,得到实施例189(6.0mg,6.95%产率);LCMS:m/z,533.3[M+H]$^+$;rt 2.339分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH C18 XP(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:5:95乙腈:水及10mM NH_4OAc/水,移动相B:95:5乙腈:水及10mM NH_4OAc/水;温度:50℃;梯度:0-100%B历经3分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.28-8.16(m,1H),8.02-7.91(m,1H),7.28(d,J=8.3Hz,2H),6.92(d,J=8.6Hz,2H),5.21-5.05(m,1H),4.70-4.64(m,1H),3.63-3.47(m,1H),3.43(s,3H),3.31(s,5H),3.16-3.04(m,1H),2.45-2.41(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.73-1.39(m,3H),1.23-1.25(m,3H),1.20(s,7H),1.03-0.90(m,3H),0.62-0.53(m,3H)。

[0680] 中间体135

[0681] 4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯甲醛

[0682] 

[0683] 向2-氟-4-羟基苯甲醛(5g,7.14mmol)于乙腈(50mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(2.96g,21.41mmol)及(溴甲基)环丙烷(0.832mL,8.56mmol)。将反应混合物加热至60℃持续16小时。使反应混合物冷却至室温,在减压下移除溶剂且将残余物溶解于水(150mL)中且用乙酸乙酯(2×40mL)萃取两次。经Na_2SO_4干燥有机层,在减压下浓缩,得到粗产物,通过柱色谱(使用10-35%EtOAc/石油醚)来纯化,得到4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯甲醛(4.2g,60.6%产率)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)10.07(s,1H),7.77(m,1H),6.81-7.08(m,2H),3.96(d,J=7.0Hz,2H),1.21-1.29(m,1H),0.53-0.69(m,2H),0.23-0.44(m,2H)。

[0684] 中间体136

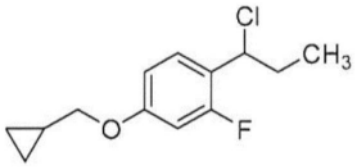
[0685] 1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙-1-醇

[0686]

[0687] 在0℃下向4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯甲醛(4g,20.60mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液中添加溴化乙基镁(13.73mL,41.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时。通过添加饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(2×30mL)萃取反应混合物两次。有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到粗产物。通过柱色谱(使用10-45%EtOAc/石油醚)纯化粗物质,得到1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙-1-醇(4.0g,85%产率)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)7.34(m,1H),6.59-6.82(m,2H),5.09(d,J=4.5Hz,1H),4.66(m,1H),3.80(d,J=7.0Hz,2H),1.52-1.69(m,2H),1.13-1.28(m,1H),0.81(t,J=7.5Hz,3H),0.57(m,2H),0.31(m,2H)。

[0688] 中间体137

[0689] 1-(1-氯丙基)-4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯

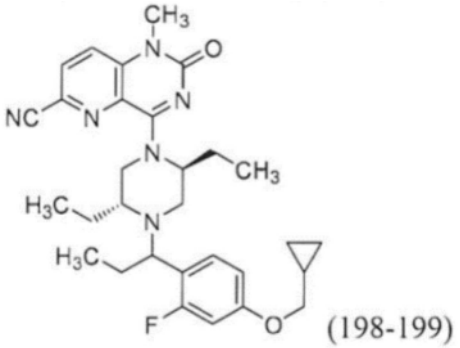
[0690] 

[0691] 向1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙-1-醇(1g,4.46mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加亚硫酰氯(1.627mL,22.29mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时。在减压下蒸发挥发物,得到粗1-(1-氯丙基)-4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯(1g,粗产物)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)7.44(m,1H),6.73-6.89(m,2H),5.17(m,1H),3.84(d,J=7.0Hz,2H),1.99-2.24(m,2H),1.14-1.28(m,1H),0.93(t,J=7.3Hz,3H),0.51-0.63(m,2H),0.24-0.37(m,2H)。

[0692] 表9中的实施例根据实施例1至4及185至186中所述的通用程序(取决于所用底物,使用适当方法A至D)(二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物/苯甲醛)来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0693] 实施例198及199

[0694] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0695] 
(198-199)

[0696] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]

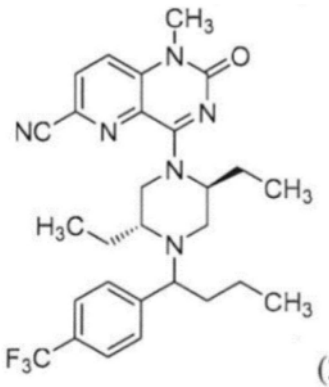
嘧啶-6-甲腈,HCl(200mg,0.55mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.3mL,1.65mmol)、碘化钠(83mg,0.55mmol)及1-(1-氯丙基)-4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯(268mg,1.1mmol)。在80℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温。添加另一批1-(1-氯丙基)-4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯(268mg,1.102mmol)且持续加热再16小时。冷却反应混合物,在减压下移除溶剂且将残余物溶解于乙酸乙酯(10×20mL)中。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化。HPLC方法:柱:EXRS(20×250mm,5μm),移动相A-10mM乙酸铵/水R,移动相A-B:乙腈,流动:20mL/min。

[0697] 在减压下浓缩洗脱份1且用(EtOH/H_2O,1:5)稀释产物且冻干,得到实施例198(35mg,11.6%产率);LCMS:m/z,533.4$[M+H]^+$,rt 1.57分钟;(LCMS方法:柱:KINETIX XB C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM乙酸铵/水(pH 3.3),移动相B:乙腈。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)8.23(d,J=9.0Hz,1H),7.97(d,J=9.0Hz,1H),7.33(m,1H),6.62-6.92(m,2H),5.29-6.06(m,1H),4.70-5.05(m,1H),3.82(m,3H),3.43(s,3H),2.99-3.10(m,1H),2.80-2.87(m,1H),2.63-2.78(m,1H),2.33(s,1H),1.74-2.11(m,3H),1.51-1.66(m,1H),1.17-1.46(m,3H),0.84-1.01(m,3H),0.61-0.78(m,6H),0.53-0.61(m,2H),0.29-0.35(m,2H)。

[0698] 在减压下浓缩洗脱份2且用(EtOH/H_2O,1:5)稀释产物且冻干,得到实施例199(37mg,12.35%产率);LCMS:m/z,533.4$[M+H]^+$,rt 2.72分钟;[(LCMS方法:柱:KINETIX XB C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM乙酸铵/水(pH 3.3),移动相B:乙腈。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)8.13-8.35(m,1H),7.98(m,1H),7.38(m,1H),6.61-6.89(m,2H),5.18-6.15(m,1H),4.66-5.13(m,1H),3.63-3.90(m,3H),3.43(s,3H),3.25(m,1H),3.00-3.15(m,1H),2.63-2.70(m,1H),2.26-2.38(m,1H),1.81(m,3H),1.35-1.61(m,2H),1.15-1.26(m,2H),0.88-1.00(m,3H),0.61-0.71(m,6H),0.51-0.59(m,2H),0.32(m,2H)。

[0699] 实施例243及244

[0700] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0701] 

(243-244)

[0702] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,HCl(0.4g,1.1mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.6mL,3.31mmol),接着1-(1-氯丁基)-4-(三氟甲基))苯(0.783g,3.31mmol)及碘化钠(0.165g,1.102mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。反应混合物经由硅藻土®垫过滤,用乙酸乙酯洗涤且在减压下浓缩滤液,得到粗化合物,其通过制备型HPLC纯化[HPLC方法:柱:YMC

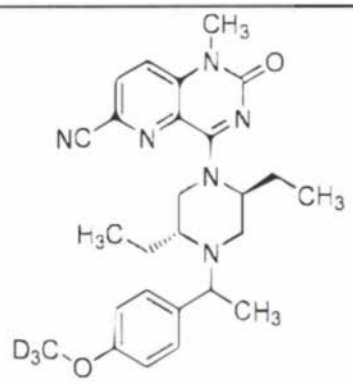
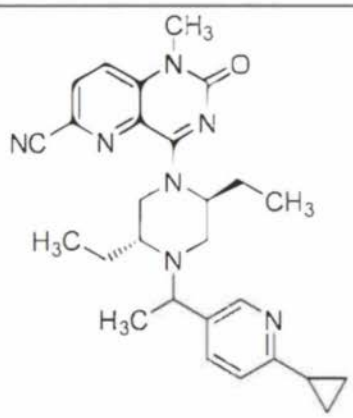
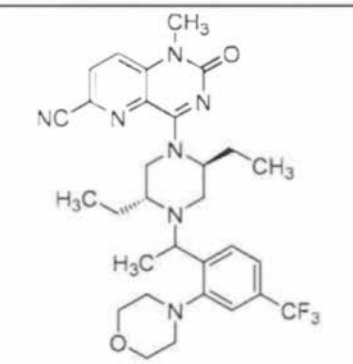
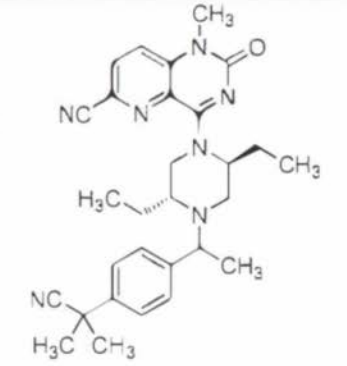
ExRS(250mm×21.2mm,5μm)移动相A＝10mm乙酸铵(pH 4.5)/水移动相B＝乙腈梯度:80％B历经2分钟,随后在100％B下保持16分钟;流动:19mL/min),得到实施例243及244。

[0703] 实施例243:(10mg,1.7％产率),LCMS:m/z＝527.4(M+H);rt 2.626分钟;[LCMS方法:柱:XBidge BEH XP C18(50×2.1mm),2.5μm;移动相A:95％水:5％乙腈;10mM NH_4OAC;移动相B:5％水:95％乙腈;10mM NH_4OAC;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(min)]。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30-8.16(m,1H),7.98(d,J＝9.0Hz,1H),7.72(d,J＝8.3Hz,2H),7.56(br d,J＝7.8Hz,2H),5.86-5.44(m,1H),5.01-4.77(m,1H),3.730-3.718(m,1H),3.46(s,3H),3.43-3.35(m,1H)3.13-3.01(m,1H),2.93-2.75(m,2H),2.38-2.26(m,1H),2.17-1.74(m,3H),1.63-1.22(m,3H),1.01-0.86(m,4H),0.84-0.75(m,3H),0.73-0.54(m,3H)。

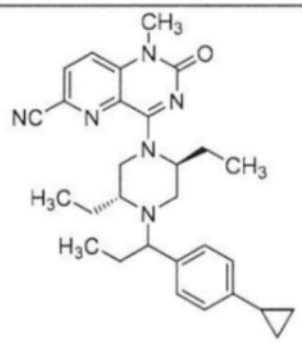
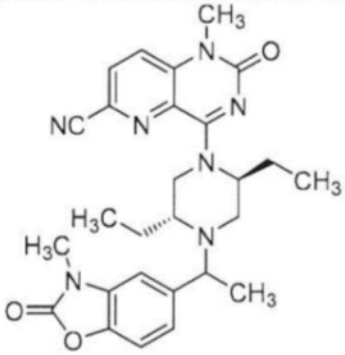
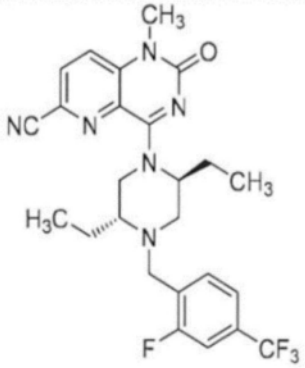
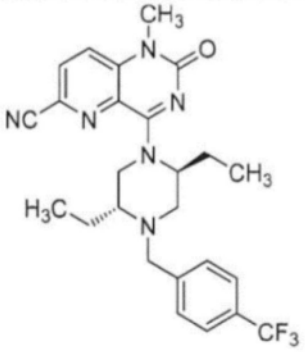
[0704] 实施例244:(7.2mg,1.23％产率),LCMS:m/z＝527.3(M+H);rt 2.654分钟;[LCMS方法:柱:XBidge BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm;移动相A:95％水:5％乙腈;10mM NH_4OAC;移动相B:5％水:95％乙腈;10mM NH4OAC;流动:1.1mL/min;温度:50℃;时间(min)]。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝8.29-8.15(m,1H),7.96-8.02(m,1H),7.70(d,J＝8.1Hz,2H),7.58(br d,J＝8.1Hz,2H),6.09-5.22(m,1H),5.13-4.66(m,1H),3.68-3.52(m,2H),3.43(s,3H),3.28-3.04(m,2H),2.60-2.53(m,1H),2.25-2.12(m,1H),2.04-1.68(m,3H),1.60-1.29(m,3H),1.05-0.74(m,7H),0.59(t,J＝7.5Hz,3H)。

[0705] 表9

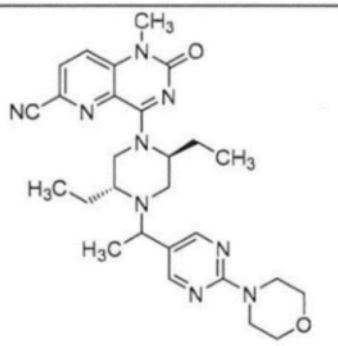
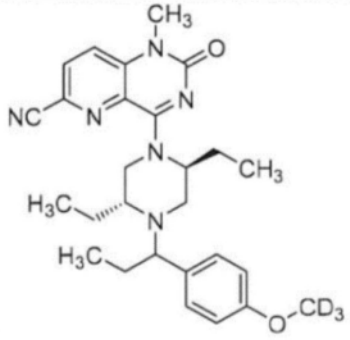
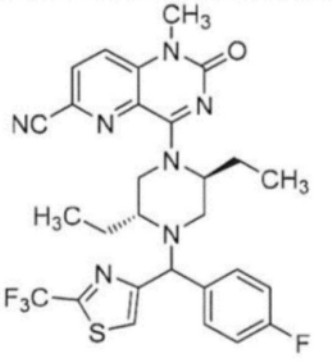
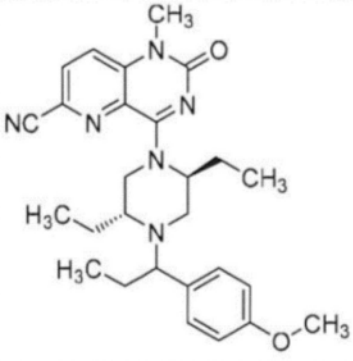
[0706]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$	偶合方法
190		H	C	2.16	464.3	B
191		H	C	2.18	464.3	B
192		H	C	2.01	472.3	B
193		H	C	2.02	472.3	B
194		H	C	2.41	584.4	B
195		H	C	2.40	584.3	B
196		H	C	2.13	498.4	B
197		H	C	2.15	498.3	B

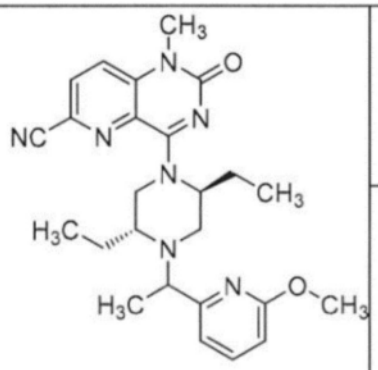
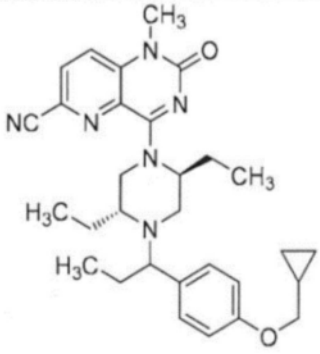
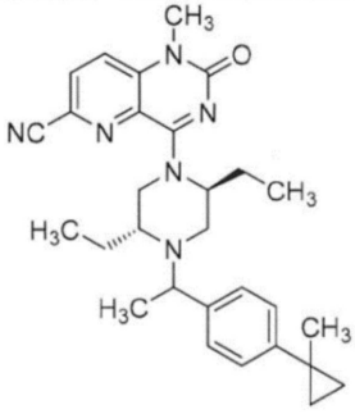
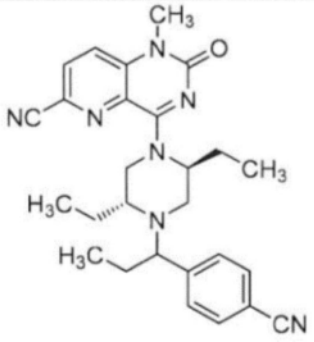
[0707]

200		H	C	2.59	485.4	B
201		H	C	2.62	485.3	B
202		H	C	1.90	502.3	B
203		H	C	1.91	502.3	B
204		H	C	2.35	503.2	A
205		H	C	2.33	485.3	A

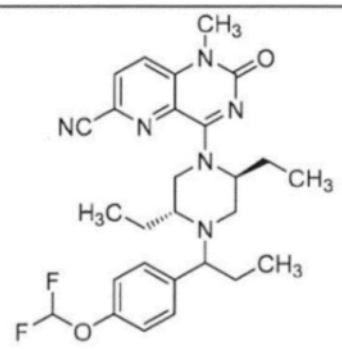
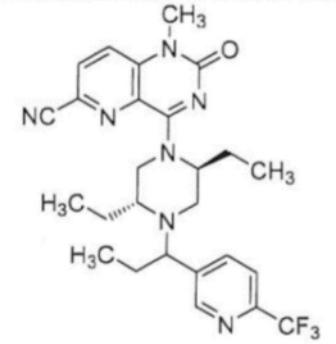
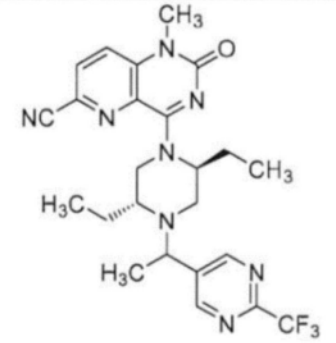
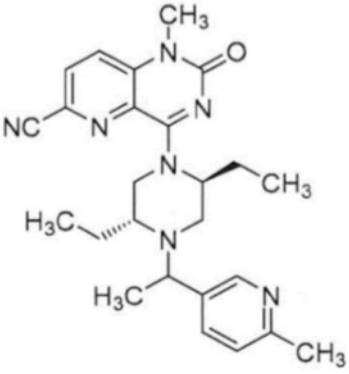
[0708]

206		H	C	1.83	518.3	B
207		H	D	1.11	518.5	B
208		H	C	2.29	478.3	B
209		H	C	2.32	478.4	B
210		H	C	2.35	586.3	A
211		H	C	2.36	586.3	A
212		H	C	2.29	475.3	B
213		H	C	2.32	475.4	B

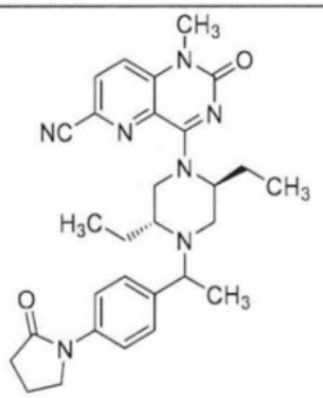
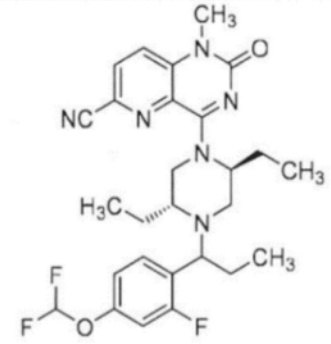
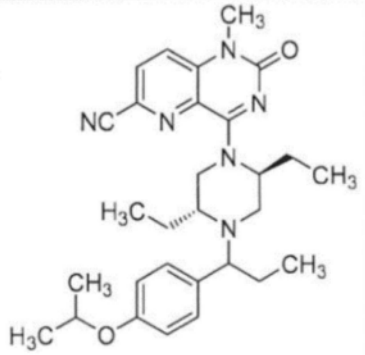
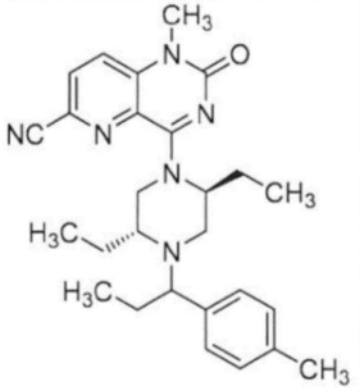
[0709]

214		H	C	2.07	462.3	B
215		H	C	2.08	462.3	B
216		H	D	1.57	515.4	B
217		H	C	2.57	515.3	B
218		H	C	2.62	485.3	B
219		H	C	2.64	485.3	B
220		H	C	2.13	470.3	B
221		H	C	2.15	470.3	B

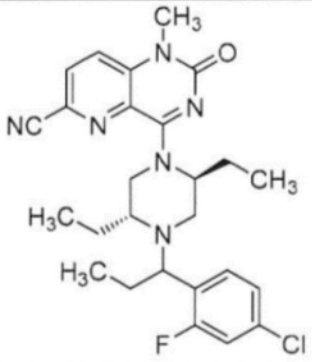
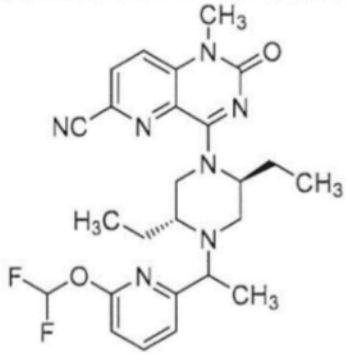
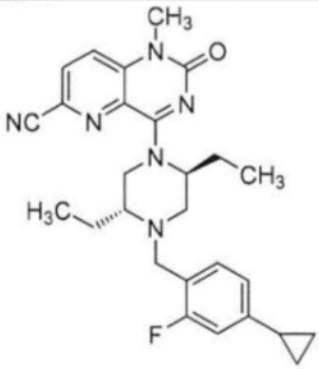
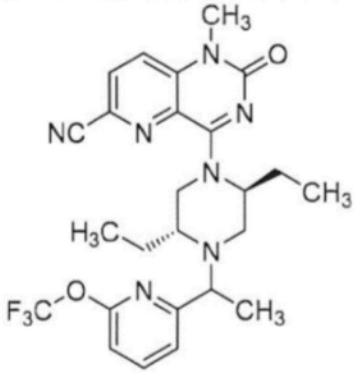
[0710]

222		H	C	2.32	511.3	B
223		H	C	2.35	511.3	B
224		H	E	3.24	514.2	B
225		H	E	3.26	514.2	B
226		H	E	2.87	501.2	B
227		H	E	2.86	501.2	B
228		H	C	1.73	446.3	B
229		H	C	1.75	446.3	B

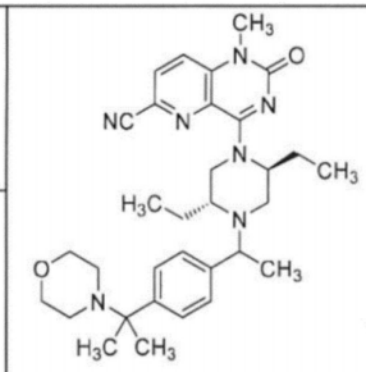
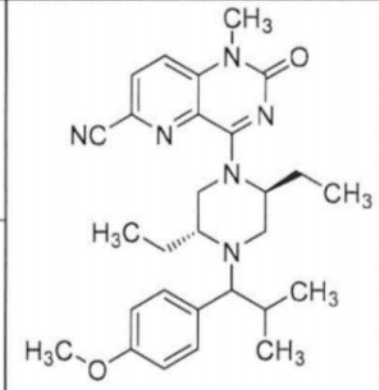
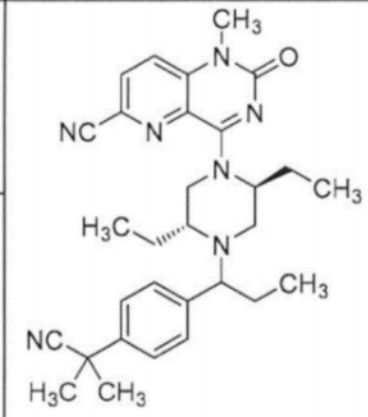
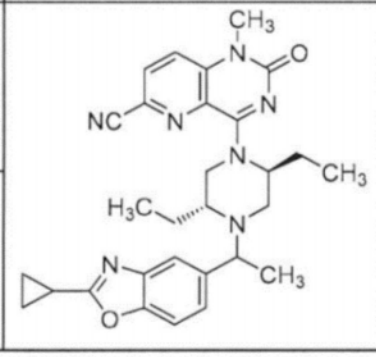
[0711]

230		H	C	1.85	514.3	B
231		H	C	1.85	514.3	B
232		H	C	2.34	529.3	B
233		H	C	2.37	529.3	B
234		H	F	1.72	503.25	B
235		H	F	1.70	503.27	B
236		H	E	3.86	459.4	B
237		H	E	3.95	459.4	B

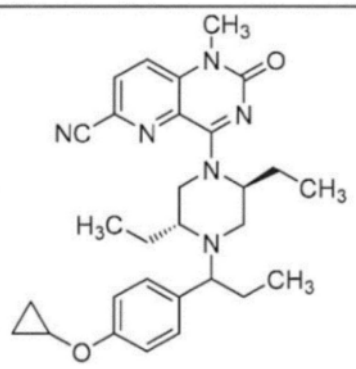
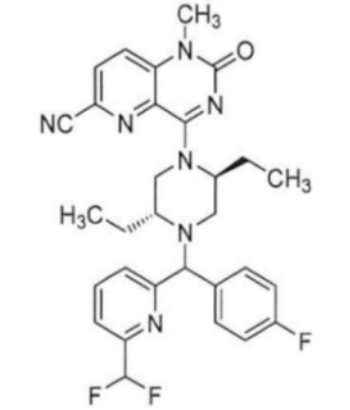
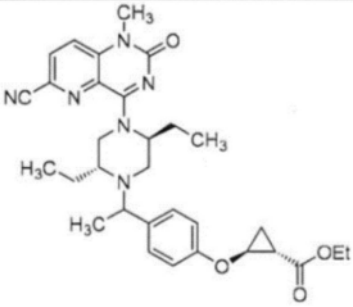
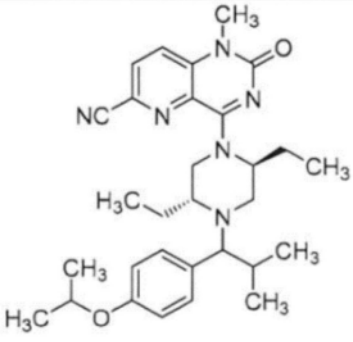
[0712]

238		H	E	3.92	497.2	B
239		H	E	3.98	497.2	B
240		H	C	2.14	498.3	B
241		H	C	2.15	498.3	B
242		H	C	2.37	475.3	B
245		H	C	2.24	516.3	B
246		H	C	2.24	516.3	B

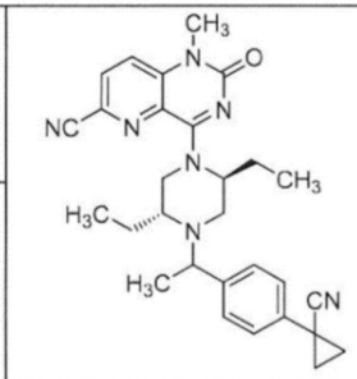
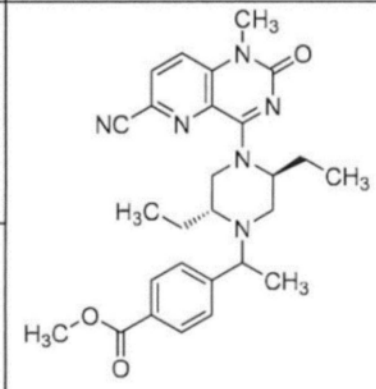
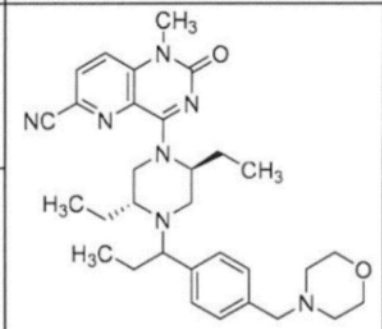
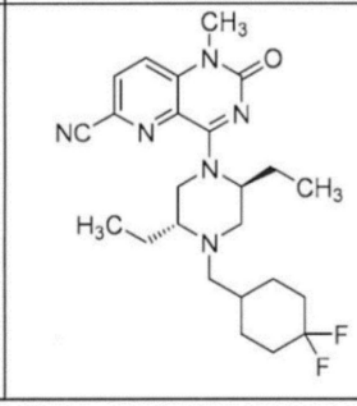
[0713]

247		H	E	3.18	558.5	B
248		H	E	3.02	558.5	B
249		H	C	2.40	489.3	B
250		H	C	2.45	489.3	B
251		H	C	2.3	512.3	B
252		H	C	2.33	512.3	B
253		H	E	1.88	512.4	B
254		H	E	1.96	513.4	B

[0714]

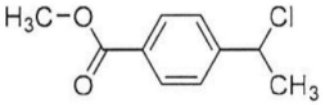
255		H	C	2.47	501.3	B
256		H	C	2.50	501.3	B
257		H	C	2.21	562.3	A
258		H	D	1.72	562.3	A
259		H	C	1.87	559.3	B
260		H	C	1.87	559.3	B
261		H	C	2.72	517.4	B
262		H	C	2.76	517.4	B

[0715]

263		H	D	1.29	496.4	B
264		H	C	2.23	496.4	B
265		H	C	2.13	489.4	B
266		H	C	2.12	489.4	B
267		H	C	2.13	544.4	B
268		H	C	2.18	544.4	B
269		H	C	2.19	459.3	C

[0716] 中间体29

[0717] 4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯

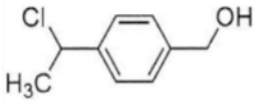
[0718] 

[0719] 在0℃下在氮气下向4-(1-羟基乙基)苯甲酸甲酯(2.3g,12.76mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加亚硫酰氯(4.7mL,63.8mmol)。使反应混合物升温至室温且继续搅拌2

小时。在减压下移除溶剂,与乙腈(2×10ml)共蒸馏且干燥,得到4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯(2g,79%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.97(d,J=8.3Hz,2H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),5.48-5.37(m,1H),3.86(s,3H),1.80(d,J=6.8Hz,3H)。

[0720] 中间体30

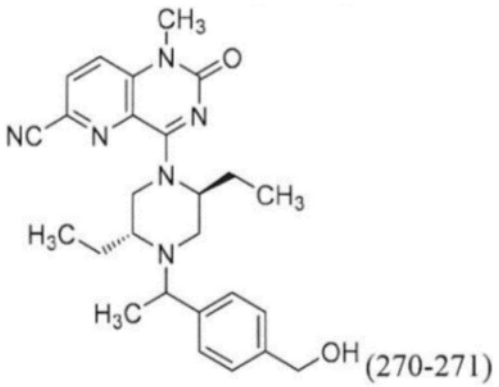
[0721] 4-(1-氯乙基)苯基)甲醇

[0722] 

[0723] 在氮气下将4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯(2.5g,12.6mmol)于THF(25mL)中的搅拌溶液冷却至0℃且逐滴添加硼氢化锂(2M/THF)(12.6mL,25.2mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌12小时。使反应混合物冷却至0℃。通过添加NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应。用EtOAc(3×50mL)萃取反应混合物。用水、盐水溶液洗涤经合并有机萃取物,经硫酸钠干燥,且在减压下移除溶剂,得到(4-(1-氯乙基)苯基)甲醇(1.5g,49%产率)。LCMS:m/z,135.1[M-Cl];rt1.89分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0724] 实施例270及271

[0725] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0726] 

[0727] 在室温下依序向4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈盐酸盐(80mg,0.22mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.12mL,0.66mmol)、(4-(1-氯乙基)苯基)甲醇(56.4mg,0.33mmol)及碘化钠(33.0mg,0.22mmol),接着在80℃下加热12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其使用制备型SFC纯化。SFC方法:柱:Chiralpak IG(250×30mm,5μm);移动相:50%CO_2/50%共溶剂:乙腈:MeOH;流动:95g/min;检测波长:220nm;温度:40℃。

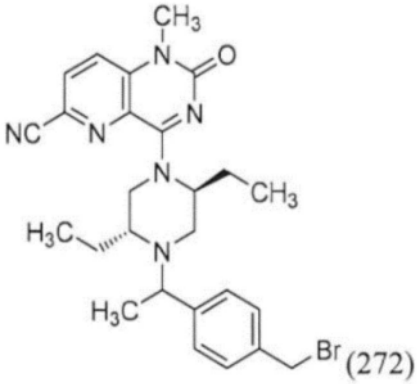
[0728] 实施例270(6.7mg,7%产率)。LCMS:m/z=461.3$[M+H]^+$;rt 1.71分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1 mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.27-8.19(m,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.35-7.27(m,4H),5.86-5.46(m,1H),5.17-5.09(m,1H),5.05-4.81(m,1H),4.53-4.47(m,2H),3.73-3.65(m,1H),3.44(s,3H),3.12-2.88(m,2H),2.79-2.70

(m,1H),2.47-2.35(m,1H),2.27-1.84(m,2H),1.53-1.31(m,2H),1.30-1.25(m,3H),1.03-0.86(m,3H),0.73-0.54(m,3H)。

[0729] 实施例271(8mg,8%产率)。LCMS:m/z=461.3[M+H]$^+$;rt 1.73分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.13(m,1H),8.05-7.89(m,1H),7.39-7.16(m,4H),6.10-5.19(m,1H),5.14-4.71(m,2H),4.47(br d,J=5.6Hz,2H),3.67-3.50(m,2H),3.43,3.41(s,3H),3.18-3.04(m,1H),2.45-2.24(m,2H),2.10-1.66(m,2H),1.54-1.38(m,2H),1.25-1.21(m,3H),1.00-0.85(m,3H),0.69-0.55(m,3H)。

[0730] 实施例272

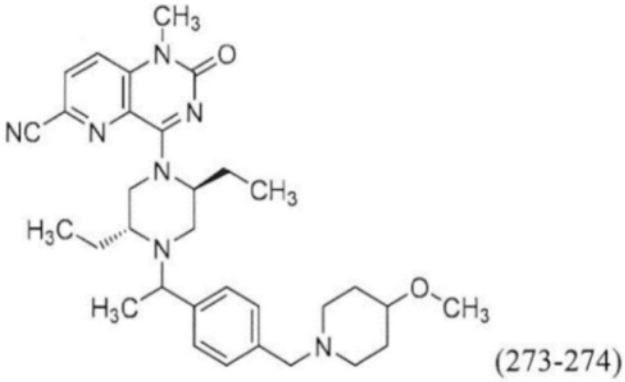
[0731] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物)

[0732] 
(272)

[0733] 将4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1.2g,2.61mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加所结合的三苯膦聚合物(1.3mmol/g)(0.820g,3.13mmol),接着添加含CBr_4(1.73g,5.21mmol)的DCM(10mL)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用含10-12%MeOH的$CHCl_3$纯化,得到4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1g,0.955mmol,36.7%产率)。LCMS:m/z,525.1[M+2];rt 1.99及2.01分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0734] 实施例273及274

[0735] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0736] 
(273-274)

[0737] 在室温下向4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(100mg,0.19mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.1mL,0.57mmol)及4-甲氧基哌啶(44.0mg,0.38mmol)。在80℃下加热反应混合物1小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其使用制备型SFC纯化。SFC方法:柱:Chiralpak IG(250×30mm,5μm);移动相:50%CO_2/50%共溶剂:0.2%氨/MeOH,流动:95g/min;检测波长:220nm;温度:40℃。

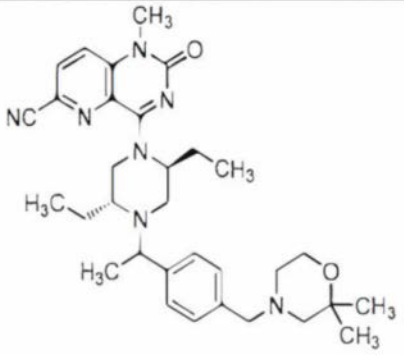
[0738] 实施例273:(5.4mg,5%产率)。LCMS:m/z=558.2[M+H]$^+$;rt 1.91分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.24-8.18(m,1H),7.96(d,J=9.0Hz,1H),7.32-7.21(m,4H),5.82-5.44(m,1H),5.03-4.78(m,1H),3.66(q,J=6.2Hz,1H),3.42(s,5H),3.20(s,3H),3.19-3.03(m,2H),2.93-2.86(m,1H),2.76-2.68(m,1H),2.65-2.58(m,2H),2.45-2.33(m,1H),2.24-2.01(m,3H),1.85-1.75(m,2H),1.48-1.18(m,8H),0.98-0.86(m,3H),0.71-0.51(m,3H)。

[0739] 实施例274:(3.7mg,4%产率)。LCMS:m/z=558.4[M+H]$^+$;rt 1.93分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.16(m,1H),8.03-7.91(m,1H),7.36-7.21(m,4H),6.12-5.16(m,1H),5.14-4.67(m,1H),3.67-3.49(m,2H),3.45-3.40(m,5H),3.20(s,3H),3.18-3.05(m,2H),2.62-2.60(m,2H),2.47-2.41(m,1H),2.30-2.21(m,1H),2.09-2.01(m,2H),1.86-1.76(m,2H),1.54-1.33(m,4H),1.33-1.15(m,5H),1.03-0.90(m,3H),0.58(t,J=7.3Hz,3H)。

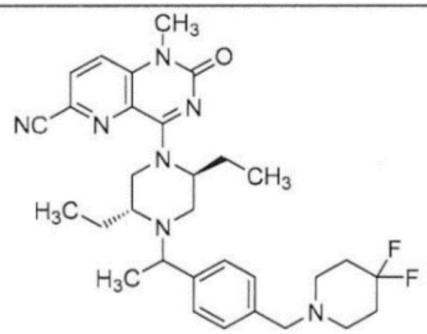
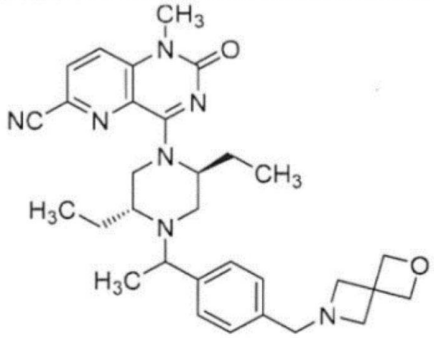
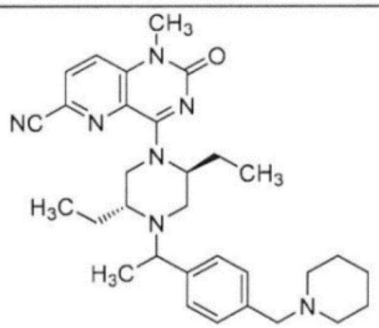
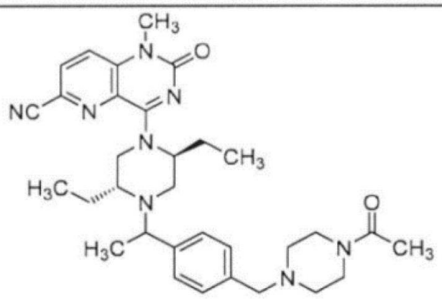
[0740] 表10中的实施例根据实施例273及274中所述的通用程序,使用适当的胺及((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在苯甲基位置不指定绝对立体化学。

[0741] 表10

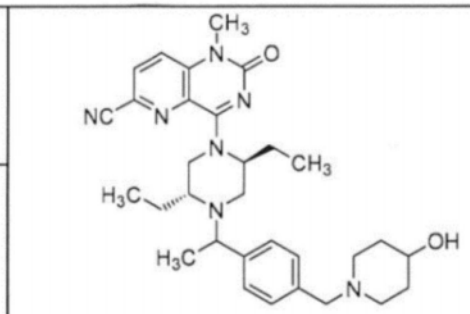
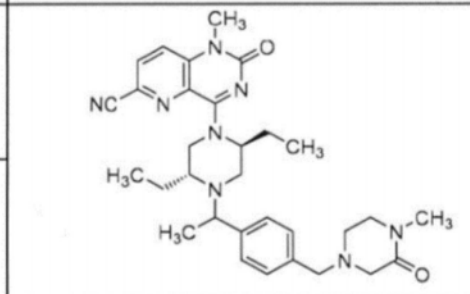
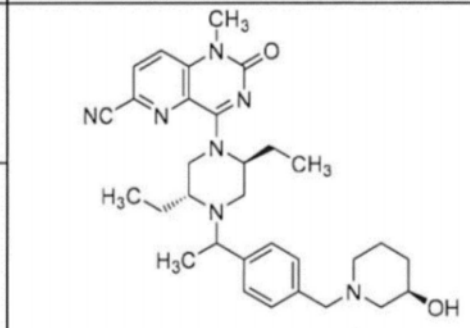
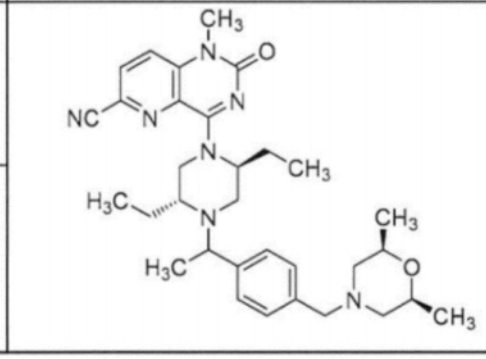
[0742]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS 方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
275		H	E	3.76	558.4
276		H	E	3.87	558.4

[0743]

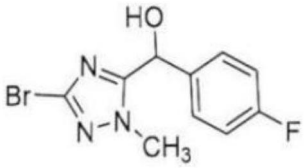
277		H	E	3.76	564.4
278		H	E	3.68	564.4
279		H	C	1.67	542.4
280		H	C	1.68	542.4
281		H	E	2.68	528.4
282		H	E	2.25	528.4
283		H	C	1.8	571.4
284		H	C	1.83	571.4

[0744]

285		H	C	1.52	544.4
286		H	C	1.54	544.4
287		H	C	1.76	557.4
288		H	C	1.77	557.3
289		H	C	1.68	544.4
290		H	C	1.69	544.4
291		H	C	2.27	558.4
292		H	C	2.3	558.4

[0745] 中间体31

[0746] (3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇

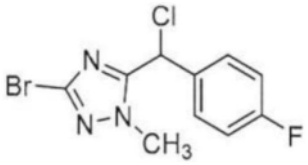
[0747] 

[0748] 在-78℃下向3,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(1.0g,4.15mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M,1.66mL,4.15mmol)。搅拌反应混合物20分钟,在-78℃下添加4-氟苯甲醛(0.515g,4.15mmol)且在室温下搅拌30分钟。通过添加饱和氯化铵水溶液(25mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取反应混合物且经合并有机层经无水硫酸钠干燥且过滤。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,使用硅胶色谱(0-40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,

得到3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(950mg,80%产率)。LCMS:m/z,286.0[M+2]$^+$;保留时间1.09分钟;LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0749] 中间体32

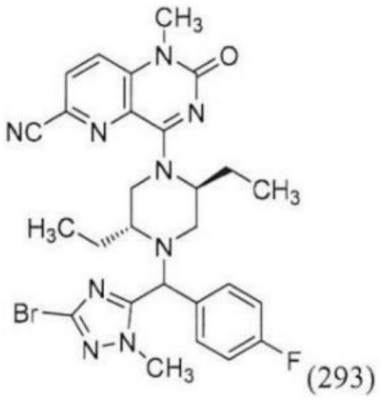
[0750] 3-溴-5-(氯(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0751] 

[0752] 在0℃下向(3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(200mg,0.7mmol)于无水DCM(3.0mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.37mL,2.1mmol)及甲磺酰氯(0.07mL,0.84mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过添加水(5ml)淬灭反应。用DCM(1×100mL)萃取粗物质,用水、盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到呈棕色半固体的3-溴-5-(氯(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(200mg,94%产率)。LCMS:m/z,304.0[M+2];保留时间1.56分钟;LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0753] 实施例293

[0754] 4-((2S,5R)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

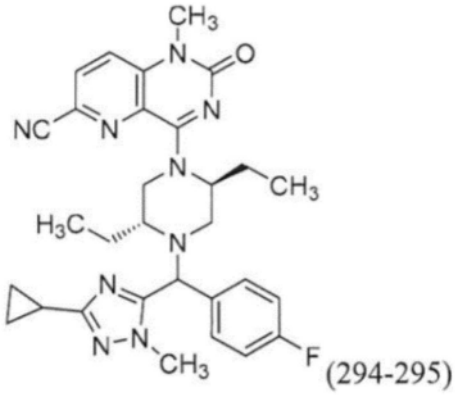
[0755] 
(293)

[0756] 向3-溴-5-(氯(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(120mg,0.39mmol)、4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(208mg,0.473mmol)于乙腈(6.0mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.21mL,1.18mmol)。在85℃下加热反应混合物3小时且随后冷却至室温。在减压下移除挥发物,得到粗产物,通过硅胶(12g)色谱使用0-10%甲醇/氯仿作为洗脱剂将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到4-((2S,5R)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(120mg,51%产率)。LCMS:m/z,594.3[M+H]$^+$;保留时间1.70分钟;LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μ

m);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0757] 实施例294及295

[0758] 4-((2S,5R)-4-((3-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0759] 
(294-295)

[0760] 用氩气吹扫4-((2S,5R)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(70mg,0.12mmol)、环丙基硼酸(10.11mg,0.118mmol)及Cs_2CO_3(115mg,0.35mmol)于无水二噁烷(2.0mL)中的溶液10分钟。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(9.62mg,0.01mmol)。用氩气吹扫反应混合物再5分钟且在120℃下加热6小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除挥发物,得到粗产物,其使用制备型手性LCMS纯化。HPLC方法:柱:XBridge C18(19×150mm,5μm);移动相A:水:乙腈(95:5);移动相B:水:乙腈(5:95);15-47%历经25分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:15mL/min;在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例294及295。

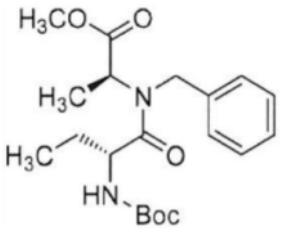
[0761] 实施例294:(13mg,19%产率);LCMS:m/z,556.6$[M+H]^+$;rt 1.85分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1 mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.31-8.18(m,1H),8.06-7.93(m,1H),7.69-7.54(m,2H),7.21(t,J=8.8Hz,2H),5.97-5.35(m,1H),5.1(s,1H),4.99-4.82(m,1H),3.85(s,3H),3.66-3.55(m,1H),3.43(s,3H),2.62(ddd,J=1.3,2.0,14.2Hz,2H),2.22-1.75(m,3H),1.52-1.30(m,2H),0.87(dd,J=2.9,8.3Hz,2H),0.80-0.57(m,9H)。

[0762] 实施例295:(21mg,30%产率);LCMS:m/z,556.4$[M+H]^+$;rt 1.85分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.24(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.95(m,1H),7.76-7.62(m,2H),7.31-7.17(m,2H),5.96-5.32(m,1H),5.29-4.81(m,2H),3.99-3.89(m,1H),3.77(br s,3H),3.69-3.58(m,1H),3.32-3.24(m,1H),2.90-2.73(m,1H),2.62-2.55(m,1H),2.31-2.00(m,3H),1.95-1.69(m,2H),1.62-1.33(m,2H),

0.94-0.58(m,10H)。

[0763] 中间体33

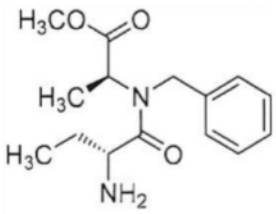
[0764] N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰基)-L-丙氨酸甲酯

[0765] 

[0766] 在室温下向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(6.31g,31.0mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(8.85g,23.29mmol)、DIPEA(8.13mL,46.6mmol)及苯甲基-L-丙氨酸甲酯(3g,15.52mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。用水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,经合并有机层用水及盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到经纯化N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(5g,13.21mmol,85%产率)。LCMS:m/z=379.4[M+H]$^+$;保留时间1.80分钟。LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0767] 中间体34

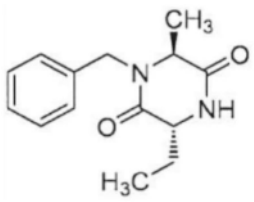
[0768] N-((R)-2-氨基丁酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯

[0769] 

[0770] 在0℃下向N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(5g,13.21mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(15.27mL,198mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物且用1:1乙醚及石油醚洗涤粗产物,且在高真空下干燥,得到N-((R)-2-氨基丁酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯,TFA(5g,10.96mmol,83%产率))。LCMS:m/z=279.3[M+H]$^+$;保留时间0.96分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0771] 中间体35

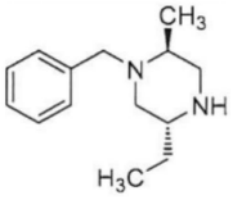
[0772] (3R,6S)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌嗪-2,5-二酮

[0773] 

[0774] 将N-((R)-2-氨基丁酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯,TFA(5g,12.74mmol)于甲醇(5mL)中的溶液在65℃下回流隔夜。在减压下浓缩反应混合物且在高真空下干燥,得到(3R,6S)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌嗪-2,5-二酮(2.5g,10.15mmol,80%产率)。LCMS:m/z=247.3[M+H]$^+$;保留时间0.46分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0775] 中间体36

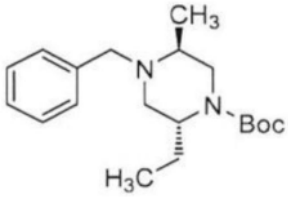
[0776] (2S,5R)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪

[0777] 

[0778] 在0℃下向(3R,6S)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌嗪-2,5-二酮(2.5g,10.15mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1M硼烷四氢呋喃复合物(50.7mL,50.7mmol)于THF中的溶液。使混合物回流隔夜且冷却。通过添加甲醇缓慢淬灭反应。向此反应混合物中添加浓HCl(0.5mL)且回流3小时,冷却且在减压下浓缩。将粗产物溶解于DCM中且用$NaHCO_3$饱和水溶液、盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到(2S,5R)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪(2.0g,7.33mmol,72.2%产率)。LCMS:m/z=219.2[M+H]$^+$;保留时间0.33分钟。柱:Kinetex XB-C18(75×3mm,2.6μm)移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

[0779] 中间体37

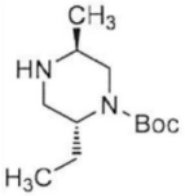
[0780] (2R,5S)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0781] 

[0782] 在室温下向(2S,5R)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪(2.3g,10.53mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(2.202mL,15.80mmol)、Boc-酐(2.446mL,10.53mmol)。搅拌反应混合物3小时。用水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,经合并有机层用水及盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用40%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到经纯化(2R,5S)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2g,5.53mmol,52.5%产率)。LCMS:m/z=319.4[M+H]$^+$;保留时间1.69分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[0783] 中间体38

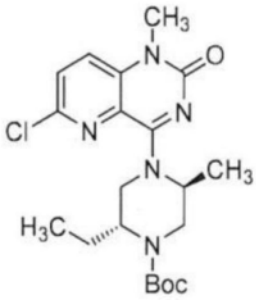
[0784] (2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0785] 

[0786] 在100mL高压釜中,在室温下用氮气吹扫(2R,5S)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.1g,6.59mmol)于甲醇(5mL)及乙酸(0.413mL,7.22mmol)中的溶液。添加钯/碳(0.211g,1.978mmol,10%w/w)且将反应混合物抽成真空。将反应混合物置放在氢气下且在氢气下搅拌隔夜。经由硅藻土®床过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。在高真空下干燥产物,得到(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,AcOH(1.5g,5.20mmol,79%产率)。LCMS:m/z=229.2[M+H]$^+$;保留时间0.90分钟。柱:Kinetex XB-C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

[0787] 中间体39

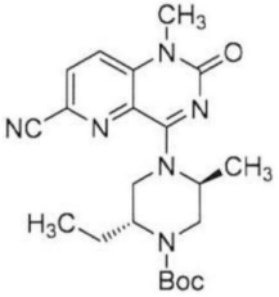
[0788] (2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5啶啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0789] 

[0790] 在室温下向(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.6g,2.63mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.37mL,7.88mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.907g,3.94mmol)。在85℃下加热反应混合物6小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到粗产物,使用硅胶柱色谱(60-70%EtOAc/石油醚)将其纯化,得到(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-啶啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.5g,0.797mmol,30.3%产率)。LCMS:m/z=422.3[M+H]$^+$;rt 1.76分钟。LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在2200nm的UV。

[0791] 中间体40

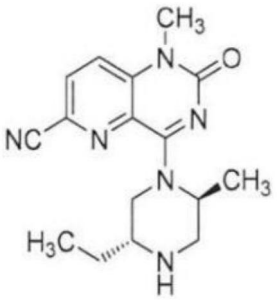
[0792] (2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0793] 

[0794] 向(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-啶啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.55g,1.304mmol)于NMP(2mL)中的搅拌溶液中添加dppf(0.145g,0.261mmol)、锌(0.085g,1.304mmol)及氰化锌(0.306g,2.61mmol)。使反应混合物脱气5分钟,接着添加$Pd_2(dba)_3$(0.119g,0.130mmol)且在90℃下加热隔夜。使反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释且经由硅藻土®垫过滤。用水、盐水洗涤滤液,且有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗化合物,其使用硅胶色谱(70-80%EtOAc/石油醚)纯化,得到(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.3g,0.473mmol,36.3%产率)。LCMS:m/z=413.1$[M+H]^+$;rt 1.50分钟。LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在110nm下的UV)。

[0795] 中间体41

[0796] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0797] 

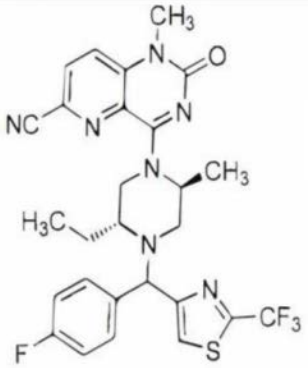
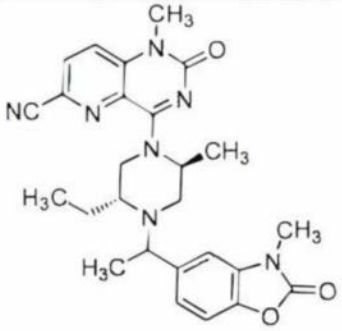
[0798] 在室温下向(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.2g,0.485mmol)于无水DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.560mL,7.27mmol)。搅拌反应混合物3小时。在减压下移除溶剂,得到呈TFA盐的4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.15g,0.392mmol,81%产率)。LCMS:m/z=313.1$[M+H]^+$;rt 0.63分钟。LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在110nm下的UV)。

[0799] 表11中的实施例根据实施例152至153中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体

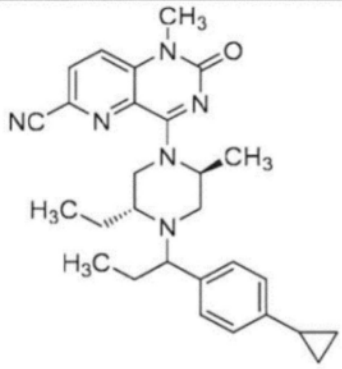
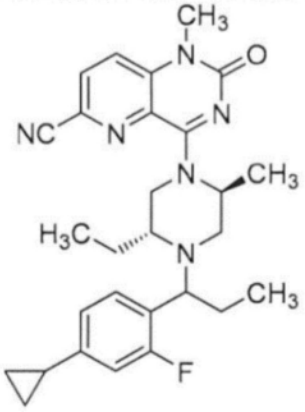
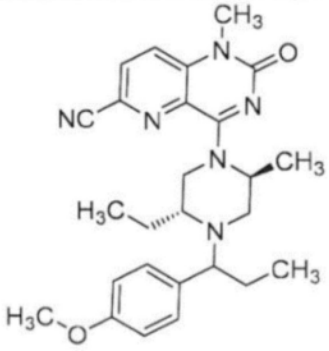
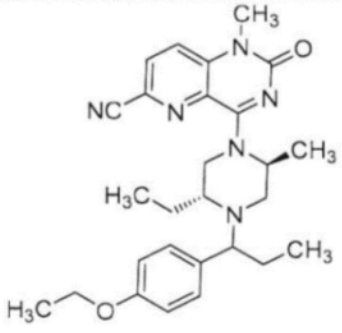
化学。

[0800] 表11

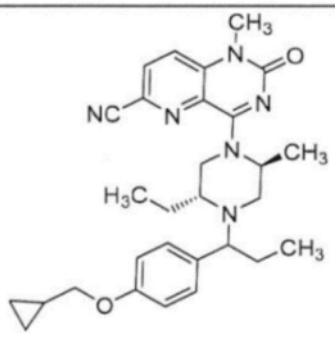
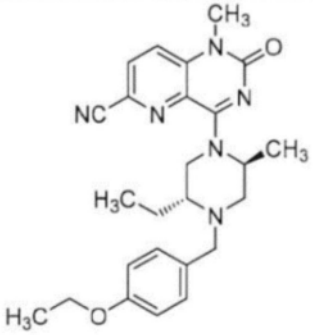
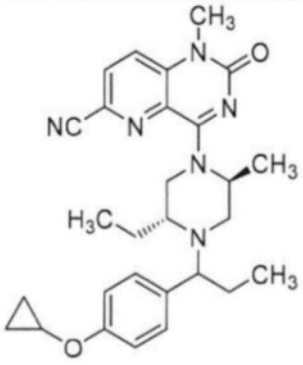
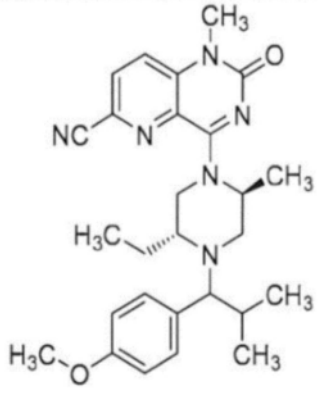
[0801]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$	偶合方法
296		H	C	2.27	572.3	A
297		H	C	2.28	572.3	
298		H	C	1.753	488.3	B
299		H	C	1.833	488.3	B

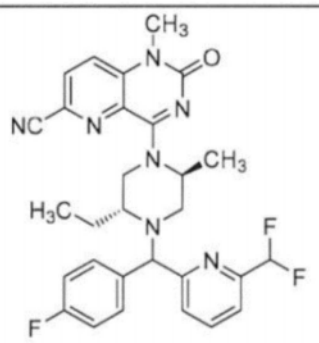
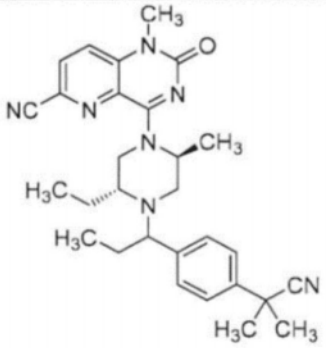
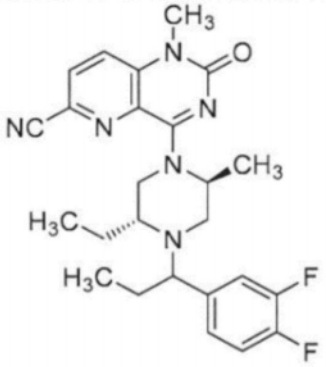
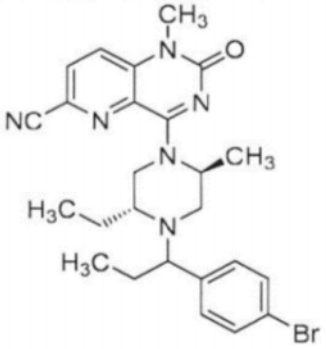
[0802]

300		H	C	2.46	471.3	B
301		H	C	2.53	471.3	B
302		H	C	2.45	489.3	B
303		H	C	2.52	489.3	B
304		H	C	2.146	461.3	B
305		H	C	2.23	461.3	B
306		H	C	2.29	475.3	B
307		H	C	2.36	475.3	B

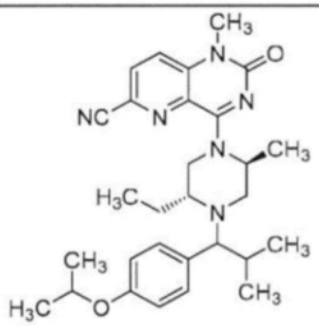
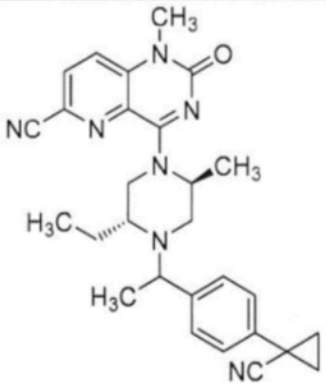
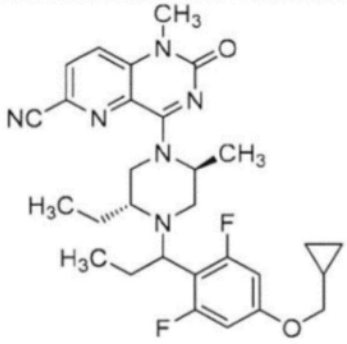
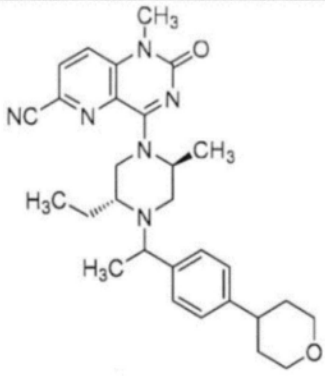
[0803]

308		H	F	1.73	500.9	B
309		H	F	1.6	500.9	B
310		H	C	2.07	447.3	B
311		H	C	2.33	487.2	B
312		H	C	2.40	487.2	B
313		H	C	2.35	475.3	B
314		H	C	2.26	475.4	B

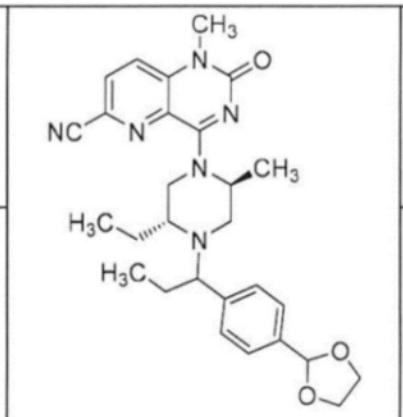
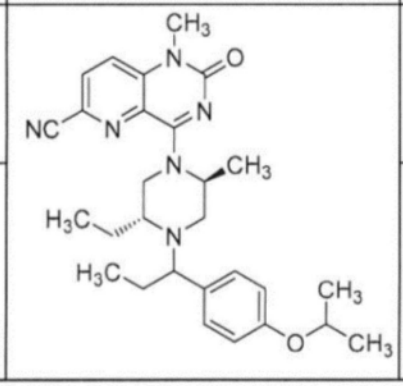
[0804]

315		H	C	2.092	548.3	A
316		H	C	2.087	548.3	A
317		H	C	2.145	498.3	B
318		H	C	2.22	498.3	B
319		H	C	2.28	467.3	B
320		H	C	2.34	467.3	B
321		H	C	2.464	511.2	B
322		H	C	2.521	511.2	B

[0805]

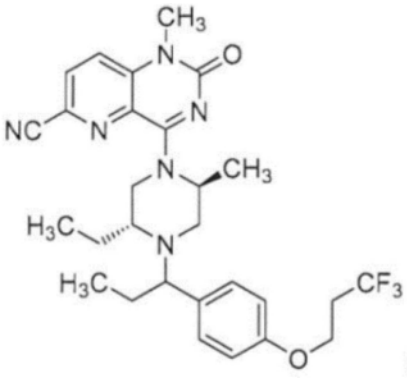
323		H	C	2.60	503.4	B
324		H	C	2.64	503.3	B
325		H	C	2.085	482.3	B
326		H	C	2.159	482.4	B
327		H	C	2.54	537.3	B
328		H	C	2.59	537.3	B
329		H	C	2.17	501.3	B
330		H	C	2.09	501.3	B

[0806]

331		H	F	1.37	503.21	B
332		H	F	1.36	503.15	B
333		H	F	1.65	489.16	B
334		H	F	1.57	489.22	B

[0807] 实施例335及336

[0808] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0809] 

(335-336)

[0810] 用氩气冲洗4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(100mg,0.20mmol)、3,3,3-三氟丙-1-醇(45mg,0.39mmol)、Cs_2CO_3(192mg,0.59mmol)、2-二-叔丁基膦-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联二苯,97%(9.20mg,0.02mmol)于甲苯(5mL)持续10分钟。随后,添加$Pd_2(dba)_3$(9mg,9.81μmol)。密封反应容器且在110℃下加热隔夜。使反应混合物冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤,用过量10%MeOH/DCM(20mL)洗涤且在减压下浓缩滤液,得到粗产物,其通过快速色谱(3%MeOH/$CHCl_3$)纯化,得到以下的非对映异构混合物4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。使用制备型HPLC进一步纯化非对映异构混合物(手性分离方法:柱:Gemini NX(250×21.2mm,5μm);移动相A=10mm乙酸铵/MeOH;移动相B=乙

腈;流动20mL/min。梯度:10-90％B历经20分钟)。在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例335及336。

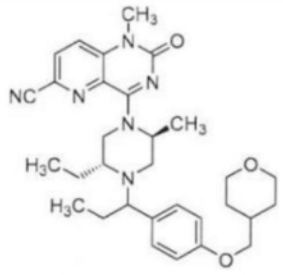
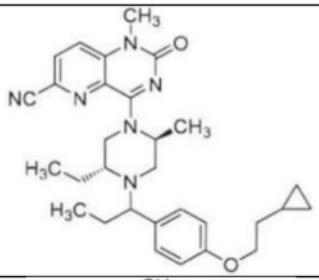
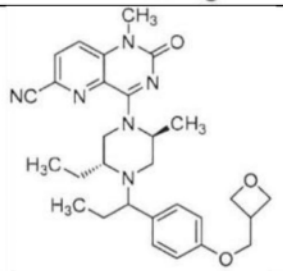
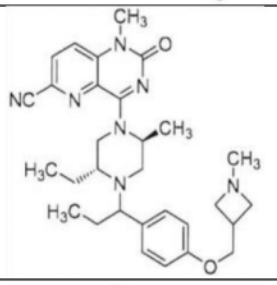
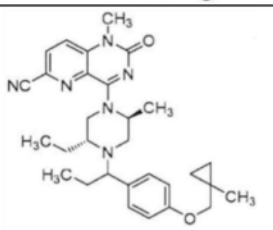
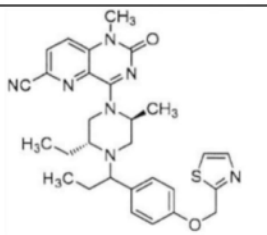
[0811] 实施例335(18mg,16％产率)。LCMS:m/z,543.3[M+H]$^+$;rt 2.03分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.26-8.16(m,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.28-7.15(m,2H),6.98-6.91(m,2H),5.95-5.55(m,1H),5.04-4.81(m,1H),4.26-4.13(m,2H),3.51-3.41(m,5H),2.91-2.69(m,3H),1.91-1.20(m,9H),0.76-0.56(m,6H)。

[0812] 实施例336(14mg,13％产率)。LCMS:m/z,543.3[M+H]$^+$;rt 2.09分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.31-8.17(m,1H),8.08-7.91(m,1H),7.26(br d,J=8.5Hz,2H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),6.16-5.36(m,1H),5.04-4.75(m,1H),4.24-4.16(m,2H),3.67-3.58(m,1H),3.44(s,3H),3.16-3.04(m,1H),2.85-2.68(m,2H),2.61-2.53(m,2H),2.28-2.16(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.61-1.41(m,3H),1.40-1.32(m,1H),1.29-1.18(m,2H),1.04-0.95(m,3H),0.61(t,J=7.3Hz,3H)。

[0813] 表12中的实施例根据实施例335及336中所述的通用程序,使用适当醇及4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

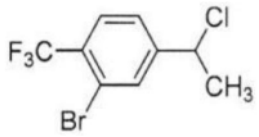
[0814] 表12

[0815]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
337		H	E	1.74	545.4
338		H	E	1.83	545.4
339		H	E	2.22	515.4
340		H	E	2.28	515.4
341		H	E	1.38	517.4
342		H	E	1.38	518.4
343		H	E	2.5	530.4
344		H	E	2.68	530.4
345		H	E	2.27	515.4
346		H	E	2.27	515.3
347		H	E	1.65	544.3
348		H	E	1.61	544.3

[0816] 中间体42

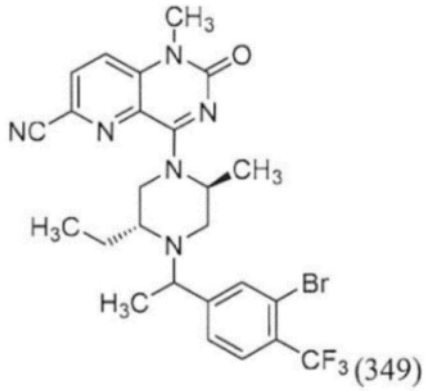
[0817] 2-溴-4-(1-氯乙基)-1-(三氟甲基)苯

[0818] 

[0819] 在0℃下向1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(600mg,2.23mmol)于DCM(10mL)中的溶液中缓慢添加亚硫酰氯(0.16mL,2.23mmol)。搅拌反应混合物10分钟,且随后使其历经16小时达到室温。在减压下浓缩反应混合物,得到2-溴-4-(1-氯乙基)-1-(三氟甲基)苯(640mg,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.78(s,1H),7.19-7.16(m,1H),6.64-6.61(m,1H),4.42-4.38(m,1H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

[0820] 实施例349

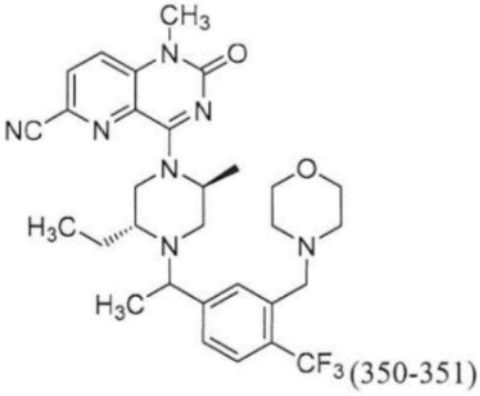
[0821] 4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0822] 

[0823] 向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(600mg,1.41mmol)、2-溴-4-(1-氯乙基)-1-(三氟甲基)苯(809mg,2.81mmol)、碘化钠(211mg,1.41mmol)于乙腈(6.0mL)中的搅拌悬浮液添加DIPEA(0.74mL,4.22mmol)。搅拌反应混合物5分钟。将反应混合物加热至85℃且维持3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到粗产物,通过硅胶(24g)柱色谱使用0-10%甲醇/氯仿作为洗脱剂将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(750mg,80%产率)。LCMS:m/z,563.2[M+H]$^+$;保留时间2.12分钟;LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[0824] 实施例350及351

[0825] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-((N-吗啉基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0826] 

(350-351)

[0827] 用氩气吹扫4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(50mg,0.09mmol)、三氟((N-吗啉基)甲基)硼酸酯(17.88mg,0.106mmol)、Cs_2CO_3(87mg,0.27mmol)于THF(1.0mL)及水(0.1mL)的悬浮液持续10分钟,接着添加XPhos(8.46mg,0.02mmol)及$Pd(OAc)_2$(1.992mg,8.87μmol)。用氩气吹扫反应混合物5分钟。将反应混合物加热至85℃且维持16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到粗产物,其通过制备型SFC纯化。SFC方法:柱:ChiralCel OJ-H(250×21mm,5μm);移动相:90%CO_2/10%共溶剂0.2%DEA/甲醇,流动:100g/min;检测波长:230nm。实施例350:分离1:第一洗脱峰,rt=2.69分钟。实施例351:分离2:第二洗脱峰,rt=4.03min。

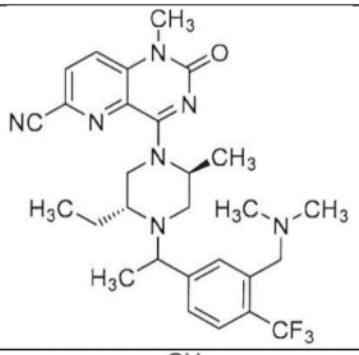
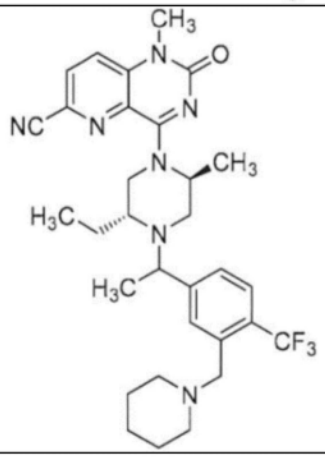
[0828] 实施例350:(20.6mg,39%产率);LCMS:m/z,584.2$[M+H]^+$;rt 2.32分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.38-8.13(m,2H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.82(br d,J=0.7Hz,1H),7.73-7.62(m,1H),7.51-7.37(m,1H),5.86-5.61(m,1H),5.10-4.78(m,1H),3.83(ddd,J=1.7,5.6,6.9Hz,1H),3.68-3.56(m,2H),3.43(s,3H),2.98-2.87(m,3H),2.85-2.73(m,2H),2.45-2.31(m,2H),1.64-1.34(m,3H),1.29(br dd,J=1.8,4.8Hz,3H),1.16(t,J=7.3Hz,7H),0.69(br t,J=5.5Hz,3H)。

[0829] 实施例351:(18.4mg,35%产率);LCMS:m/z,584.2$[M+H]^+$;rt 2.32分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1 mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.43-8.15(m,3H),8.05-7.95(m,1H),7.83(br d,J=1.5Hz,1H),7.70-7.61(m,1H),7.52-7.42(m,1H),6.08-5.52(m,1H),5.08-4.83(m,1H),3.75-3.55(m,2H),3.44(s,3H),3.18-3.03(m,1H),2.99-2.88(m,4H),2.63-2.55(m,1H),2.46-2.13(m,3H),1.62-1.36(m,3H),1.32-1.21(m,3H),1.16(t,J=7.2Hz,6H),1.07-0.91(m,3H)。

[0830] 表13中的实施例根据实施例350及351中所述的通用程序制备,用适当的三氟硼酸酯以合成顺序取代氨。当合成得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。

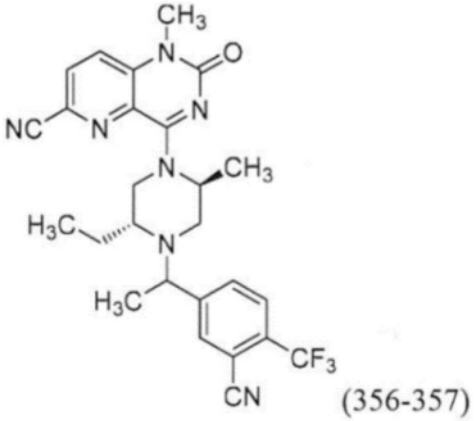
[0831] 表13

[0832]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
352		H	C	2.32	542.4
353		H	C	2.37	542.4
354		H	C	2.73	582.3
355		H	C	2.77	582.3

[0833] 实施例356及357

[0834] 4-((2S,5R)-4-(1-(3-氰基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0835] 
(356-357)

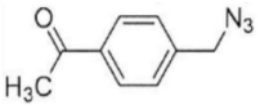
[0836] 在室温下向4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(50mg,0.089mmol)于DMF(2.0mL)中的搅拌溶液中添加氰化铜(I)(15.90mg,0.177mmol)。在130℃下加热反应混合物16小时,冷却且经由硅藻土®垫过滤,随后用DCM洗涤硅藻土®垫。用水、盐水洗涤滤液,经硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过使用制备型SFC纯化。SFC方法:柱:Chiralpak IG(250×30mm,5μm);移动相:65%CO_2/35%甲醇,80g/min;检测波长:230nm。实施例356:分离1:第一洗脱峰,rt=7.5min,实施例357:分离2:第二洗脱峰,rt=8.8分钟。

[0837] 实施例356:(1.7mg,4%产率);LCMS:m/z,510.3[M+H]$^+$;rt 2.14分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.26-8.20(m,1H),8.18(d,J=0.7Hz,1H),8.03-7.93(m,3H),6.54(s,1H),3.97(br d,J=5.9Hz,2H),3.44(s,1H),2.87-2.83(m,1H),2.77-2.72(m,1H),1.59-1.35(m,6H),1.33-1.28(m,4H),1.24(m,2H),0.80-0.68(m,3H)。

[0838] 实施例357:(2.0mg,4%产率);LCMS:m/z,510.3[M+H]$^+$;rt 2.14分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.32-8.21(m,1H),8.18(d,J=0.7Hz,1H),8.03-7.93(m,3H),6.54(s,1H),3.97(br d,J=5.9Hz,2H),3.44(s,1H),2.87-2.83(m,1H),2.77-2.72(m,1H),1.59-1.35(m,6H),1.33-1.28(m,4H),1.24(m,2H),01.00-0.98(m,3H)。

[0839] 中间体43

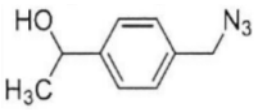
[0840] 1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙-1-酮

[0841] 

[0842] 在室温下向1-(4-(溴甲基)苯基)乙-1-酮(2g,9.39mmol)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加叠氮化钠(0.91g,14.08mmol),且在80℃下加热反应混合物12小时。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc(2×50mL)萃取,用冷水(2×100mL)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用20-30%EtOAc/正己烷纯化,得到1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙-1-酮(1.4g,51%产率)。LCMS:m/z,176.1[M+H]$^+$;rt 1.35分钟。(LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.99(d,J=8.3Hz,2H),7.52(d,J=7.9Hz,2H),4.57(s,2H),2.59(s,3H)。

[0843] 中间体44

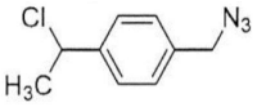
[0844] 1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙-1-醇(外消旋体)

[0845] 

[0846] 在0℃在氮气下向1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙-1-酮(1.3g,7.42mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中分两份添加$NaBH_4$(0.56g,14.84mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。通过添加NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应,用乙酸乙酯(2×20mL)萃取且用水洗涤。经合并有机层经无水Na_2SO_4干燥,在减压下蒸发,得到1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙-1-醇(1g,62%产率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.34(d,J=10.6Hz,4H),5.27-5.12(m,1H),4.77-4.64(m,1H),4.41(s,2H),1.31(d,J=6.4Hz,3H)。

[0847] 中间体45

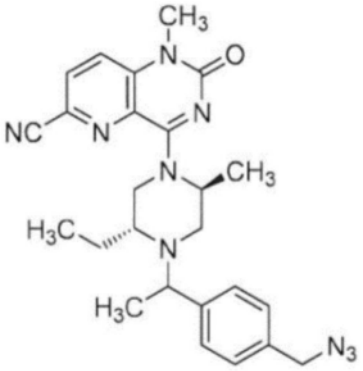
[0848] 1-(叠氮基甲基)-4-(1-氯乙基)苯(外消旋体)

[0849] 

[0850] 在0℃下向1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙-1-醇(0.6g,3.39mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(1.25mL,16.93mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下自反应混合物移除挥发物,与乙腈(2×10mL)共蒸馏且干燥,得到1-(叠氮基甲基)-4-(1-氯乙基)苯(0.5g,75%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.52(d,J=8.3Hz,2H),7.41-7.35(m,2H),5.46-5.29(m,1H),4.46(s,2H),1.79(d,J=6.8Hz,3H)。

[0851] 中间体46

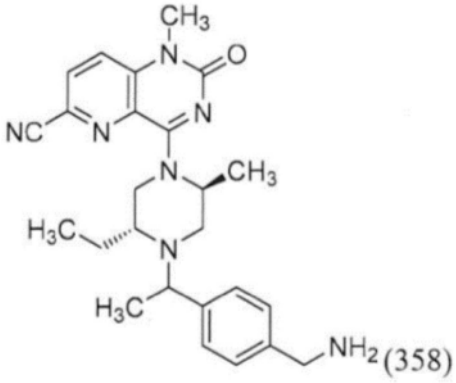
[0852] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物)

[0853] 

[0854] 在室温下向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.6g,1.921mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1mL,5.76mmol)、1-(叠氮基甲基)-4-(1-氯乙基)苯(0.56g,2.88mmol)及碘化钠(0.29g,1.92mmol)。在80℃下加热反应混合物12小时,且随后冷却至室温。在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用10-15%MeOH/DCM纯化,得到4-((2S,5R)-4-(1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.5g,0.944mmol,49.1%产率)。LCMS:m/z,472.2[M+H]$^+$;rt:3.21及3.35分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm)2.6μm;移动相A:10mM甲酸铵/0.1%甲酸,移动相B:乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0855] 实施例358

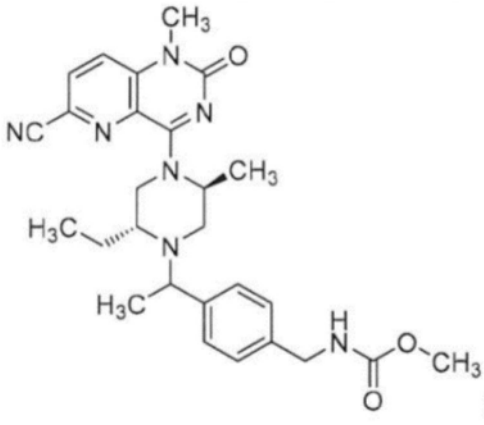
[0856] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(氨基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物)

[0857] 
(358)

[0858] 在室温下向4-((2S,5R)-4-(1-(4-(叠氮基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(500mg,1.060mmol)于THF(6mL)及水(3mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(556mg,2.121mmol)。在70℃下加热反应混合物12小时,且随后冷却至室温。在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用8-10%MeOH/DCM纯化,得到4-((2S,5R)-4-(1-(4-(氨基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.3g,50%产率)。LCMS:m/z,446.4[M+H]$^+$;rt:1.22及1.31分钟。(LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0859] 实施例359及360

[0860] (4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲基)氨基甲酸甲酯

[0861] 
(359-360)

[0862] 使4-((2S,5R)-4-(1-(4-(氨基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(60mg,0.14mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液冷却至0℃且在氮气下添加TEA(0.04mL,0.269mmol),接着氯甲酸甲酯(0.02mL,0.269mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除挥发物,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化[方法:柱:Sunfire C18(150×19mm,5μm);移动相A=10mM乙酸铵/水pH约4.5;移动相B=MeOH;梯度:50-80%B历经22分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动速率:19mL/min],在减压下浓缩洗脱份且自(EtOH/H_2O,1:5)冻干,得到实施例359及360。

[0863] 实施例359:(5mg,7%产率),LCMS:m/z,504.2(([M+H]$^+$;rt 1.14分钟。(LCMS方法:

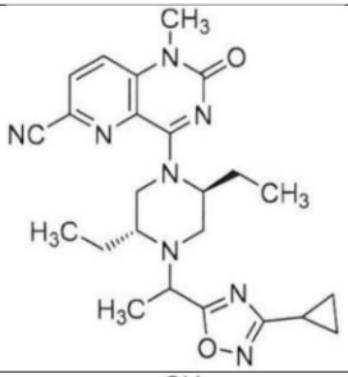
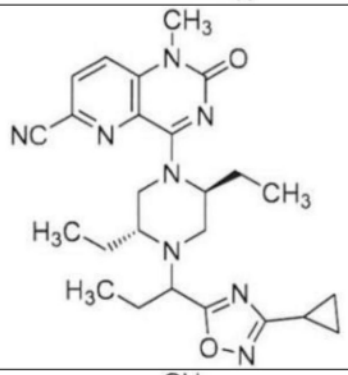
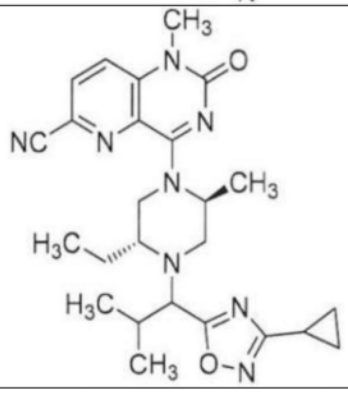
柱:Kinetex XB-C18(3×75mm)2.6μm;移动相A:10mM甲酸铵/水(pH约3.3),移动相B:乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.23(d,J=8.5Hz,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.70-7.64(m,1H),7.29(s,2H),7.25-7.19(m,2H),5.91-5.57(m,1H),5.12-4.72(m,1H),4.19(d,J=6.0Hz,2H),3.74-3.66(m,1H),3.56(s,3H),3.45-3.41(m,4H),2.85-2.78(m,1H),2.77-2.70(m,1H),2.42-2.35(m,1H),1.58-1.30(m,5H),1.30-1.23(m,3H),0.73-0.66(m,3H)。

[0864] 实施例360:(5mg,7%产率),LCMS:m/z,504.2[M+H]$^+$;rt 1.22分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水(pH~3.3),移动相B:乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.31-8.17(m,1H),8.04-7.92(m,1H),7.64(br s,1H),7.34(br d,J=7.5Hz,2H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),6.13-5.35(m,1H),5.16-4.75(m,1H),4.17(d,J=6.0Hz,2H),3.74-3.53(m,5H),3.46-3.39(m,4H),3.14-3.03(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.59-1.42(m,2H),1.41-1.32(m,1H),1.29-1.18(m,5H),0.99(br t,J=7.3Hz,3H)。

[0865] 根据实施例110及111中所述的通用程序,使用适当哌嗪制备表14中的实施例。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

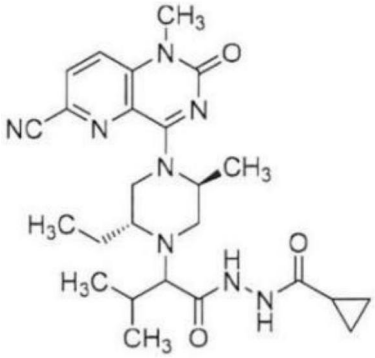
[0866] 表14

[0867]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
361		H	C	1.86	463.3
362		H	C	1.84	463.3
363		H	C	2.01	477.3
364		H	C	2.02	477.3
365		H	C	2.02	477.3
366		H	C	2.06	477.3

[0868] 中间体46

[0869] N'-(2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-3-甲基丁酰基)环丙烷二胺脲

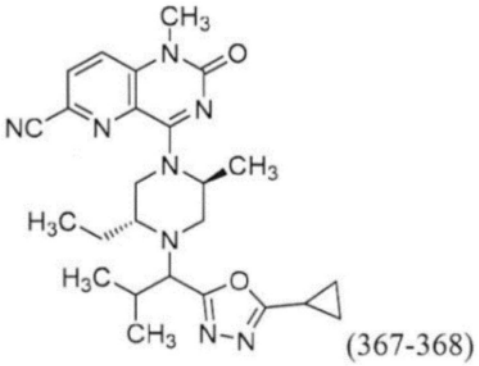
[0870] 

[0871] 向2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-3-甲基丁酸(500mg,1.21mmol)于DMF(3mL)的溶液中添加HATU

(922mg,2.42mmol)及DIPEA(0.42mL,2.42mmol)。搅拌反应混合物10分钟。之后,添加环丙烷二胺脲(182mg,1.82mmol)且继续搅拌16小时。用冷水淬灭反应。反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗化合物,通过硅胶色谱(12g)使用0-10%MeOH/$CHCl_3$作为洗脱剂将其纯化。收集纯洗脱份且浓缩,得到N'-(2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-3-甲基丁酰基)环丙烷二胺脲(350mg,58%产率)。LCMS:m/z=495.3 $[M+H]^+$;保留时间1.05及1.11分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[0872] 实施例367及368

[0873] 4-((2S,5R)-4-(1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0874] 
(367-368)

[0875] 向N'-(2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-3-乙基丁酰基)环丙烷二胺脲(50mg,0.1mmol)于乙腈(3mL)中的溶液中添加$POCl_3$(0.02mL,0.20mmol)。在80℃下加热反应混合物16小时,冷却,在减压下浓缩。用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应。反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗化合物,其通过制备型HPLC纯化。HPLC方法:柱:XBridge C18(19×50mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;梯度15-50%B历经23分钟,随后在100B下保持5分钟,流动20mL/min。

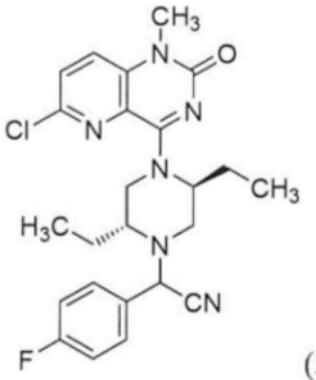
[0876] 实施例367:(第一洗脱异构体,2mg,2%产率);LCMS:m/z,477.3 $[M+H]^+$;rt 1.82分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.25(d,J=9.0Hz,1H),7.99(d,J=9.0Hz,1H),6.12-5.79(m,1H),5.01-4.76(m,1H),3.56(d,J=10.5Hz,2H),3.44(s,3H),3.00(dd,J=12.5,6.0Hz,1H),2.37(br d,J=10.5Hz,1H),2.30-2.20(m,2H),1.44-1.33(m,1H),1.28-1.10(m,6H),1.06-0.88(m,6H),0.84-0.70(m,6H)。

[0877] 实施例368:(第二洗脱异构体,1.8mg,2%产率);LCMS:m/z,477.3 $[M+H]^+$;rt 2.02分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.24(br d,J=9.0Hz,1H),8.05-7.90(m,1H),5.94-5.56(m,1H),5.05-4.86(m,1H),3.76-3.56(m,

2H),3.46-3.41(m,3H),2.99-2.86(m,1H),2.74(dd,J=12.3,3.8Hz,1H),2.22(br dd,J=4.5,3.0Hz,1H),2.14-2.04(m,1H),1.58-1.25(m,4H),1.20-1.02(m,6H),1.00-0.81(m,6H),0.72(br d,J=5.5Hz,3H)。

[0878] 实施例369

[0879] 2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈

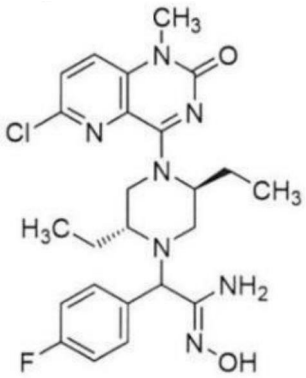
[0880] 

(369)

[0881] 在室温下向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.85g,2.53mmol)于乙腈(2mL)中的溶液中添加DIPEA(1.33mL,7.59mmol)及2-溴-2-(4-氟苯基)乙腈(1.27g,5.06mmol)。将混合物在85℃下加热16小时且随后冷却至室温。在减压下浓缩反应混合物,得到粗产物,其通过硅胶色谱(0-100%乙酸乙酯/石油醚)来纯化,得到2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(550mg,29%产率)。LCMS:m/z=469.4[M+H]$^+$;保留时间0.92分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[0882] 中间体47

[0883] (Z)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-N'-羟基乙酰亚胺酰胺

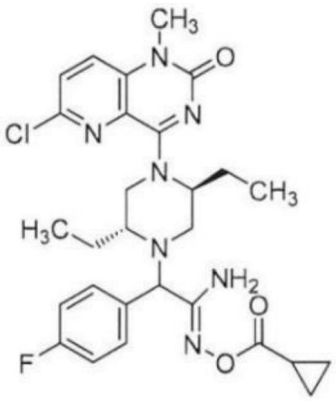
[0884] 

[0885] 在室温下向2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(0.320g,0.68mmol)于乙醇(5mL)中的溶液中添加羟胺溶液(0.046mL,0.751mmol)且搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物,悬浮于水(10mL)中且用EtOAc(2×10mL)萃取。经Na_2SO_4干燥经合并有机层且浓缩,得到粗产物,其

通过硅胶色谱(0-10％MeOH/DCM)纯化,得到2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-N-羟基乙酰亚胺酰胺(200mg,43％产率)。LCMS:m/z＝502.2[M+H]$^+$;保留时间1.41分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度＝20-100％B历经2分钟,随后在100％B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[0886] 中间体48

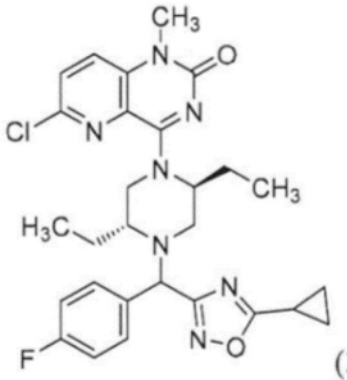
[0887] (Z)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-N'-((环丙烷羰基)氧基)-2-(4-氟苯基)乙酰亚胺酰胺

[0888] 

[0889] 在室温下向2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-N-羟基乙酰亚胺酰胺(0.200g,0.32mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.14mL,0.97mmol)、BOP(0.36g,0.81mmol)及环丙烷甲酸(0.034g,0.39mmol)。在搅拌2小时之后,用饱和氯化铵(5mL)洗涤反应混合物且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。经合并有机层经无水硫酸钠干燥,且随后在减压下浓缩,得到粗化合物N-((E)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-1-(羟亚氨基)乙基)环丙烷甲酰胺(180mg,69％产率)。LCMS:m/z＝570.2[M+H]$^+$;保留时间1.59及1.61分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度＝20-100％B历经2分钟,随后在100％B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[0890] 实施例370

[0891] 6-氯-4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

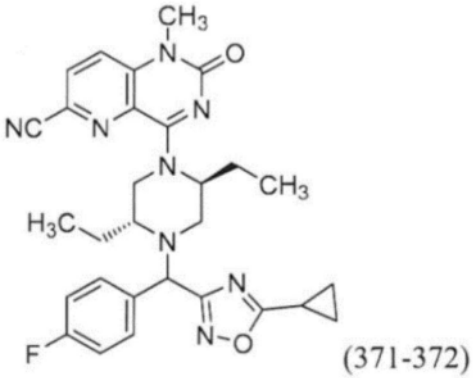
[0892] 

(370)

[0893] 在室温下向N-((E)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-1-(羟亚氨基)乙基)环丙烷甲酰胺、TFA(0.180g,0.263mmol)于THF(3mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1.316mL,1.316mmol)。在65℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物达到室温,用水(10mL)洗涤且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且随后在减压下浓缩,得到粗产物,其通过硅胶色谱(10%MeOH/DCM作为洗脱剂)来纯化,得到6-氯-4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(130mg,58%产率)LCMS:m/z=552.2[M+H]$^+$;保留时间2.04及2.06分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[0894] 实施例371及372

[0895] 4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0896] 

(371-372)

[0897] 向6-氯-4-((2S,5R)-4-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.06g,0.11mmol)于THF(3mL)及水(3mL)中的溶液中添加氰化锌(0.03g,0.22mmol)、t-BuXPhos(4.62mg,10.87mmol)。用氮气冲洗反应混合物,随后添加t-BuXPhos-Pd-G1(0.043mg,1.087μmol)且再次用氮气冲洗1分钟。在40℃下加热反应混合物16小时。反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液(2mL)及EtOAc(3mL)处理。搅拌两相混合物5分钟。进一步用EtOAc(3×3mL)萃取水层。经合并有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化。HPLC方法:柱:Cellulose-2(250×21mm,5μm);移动相0.1%DEA/乙腈;流动:19mL/min)。实施例371:分离1:第一洗脱峰,rt=9.54分钟。实施例372:分离2:第二洗脱峰,rt=12.04分钟。

[0898] 实施例371:(2.3mg,4%产率);LCMS:m/z,543.3[M+H]$^+$;rt 2.13分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.16(m,1H),8.04-7.92(m,1H),7.70-7.56(m,2H),7.20(t,J=8.9Hz,2H),5.99-5.25(m,1H),5.02-4.80(m,2H),3.64-3.53(m,1H),3.43(s,3H),2.65-2.60(m,1H),2.41-2.35(m,1H),2.12-1.40(m,3H),1.23(br s,3H),1.12-1.05(m,2H),0.81-0.64(m,6H),(2H埋在溶剂峰下)。

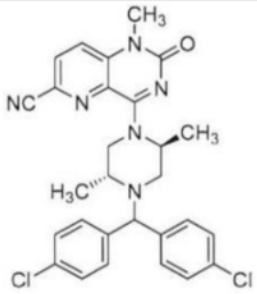
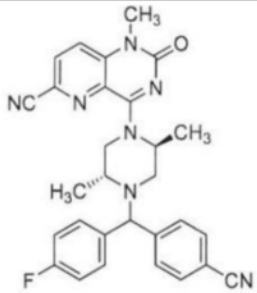
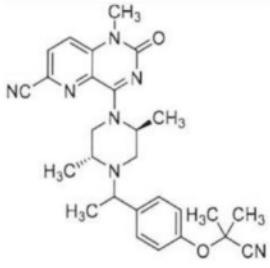
[0899] 实施例372:(2.2mg,4%产率);LCMS:m/z,543.3[M+H]$^+$;rt 2.15分钟;LCMS方法:

柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.23(d,J=9.0Hz,1H),8.05-7.91(m,1H),7.66(br dd,J=5.8,8.3Hz,2H),7.22(t,J=9.0Hz,2H),5.92-5.31(m,1H),5.01(s,1H),4.97-4.81(m,1H),3.43(s,3H),3.20-3.16(m,1H),2.80-2.71(m,1H),2.46-2.31(m,2H),2.08-1.70(m,1H),1.57-1.35(m,2H),1.31-1.18(m,2H),1.17-0.98(m,3H),0.92-0.76(m,4H),0.74-0.55(m,3H)。

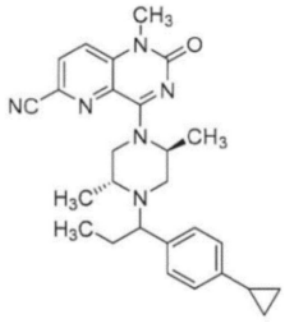
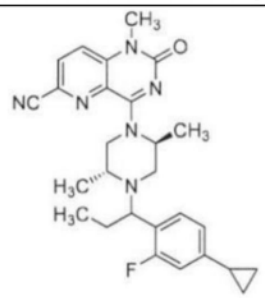
[0900] 表15中的实施例根据实施例371及372中所述的通用程序,使用适当的二苯甲基/经α取代的苯甲基/苯甲基卤化物来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[0901] 表15

[0902]

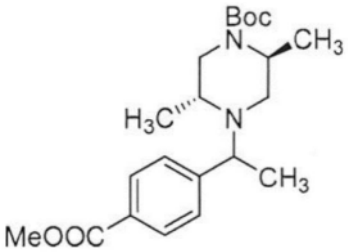
实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$	合成途径(A或B)
373		H	D	1.53	533.25	D
374		H	F	1.89	508.33	B
375		H	F	1.87	508.08	B
376		H	E	2.83	486.2	D
377		H	E	3.02	486.2	D
378		H	C	2.38	457.3	B

[0903]

379		H	C	2.4	457.3	B
380		H	C	2.39	475.3	B
381		H	C	2.4	475.3	B

[0904] 中间体49

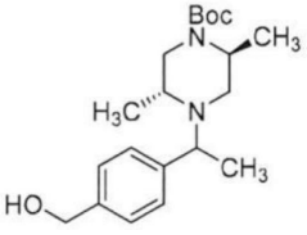
[0905] (2S,5R)-4-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0906] 

[0907] 在室温下依序向(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.5g,11.67mmol)于乙腈(30mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(6.1mL,35.0mmol)、碘化钾(1.94g,11.67mmol)及4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯(2.32g,11.67mmol)。在80℃下加热反应混合物24小时,随后将其冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用20-30%EtOAc/正己烷纯化,得到(2S,5R)-4-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.5g,62%产率)。LCMS:m/z,377.3[M+H]$^+$;rt 1.39min rt(LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0908] 中间体50

[0909] (2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

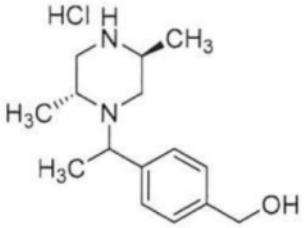
[0910] 

[0911] 使(2S,5R)-4-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

(1.8g,4.78mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,且在氮气下逐滴添加硼氢化锂(2M于THF中)(24mL,47.8mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌2小时。使反应混合物冷却至0℃。通过添加NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应。用EtOAc(3×50mL)萃取反应混合物。用水、盐水洗涤经合并有机萃取物,经硫酸钠干燥且在减压下移除溶剂,得到(2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,76%产率)。LCMS:m/z,349.3[M+H]$^+$;rt 3.05分钟。(LCMS方法:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水:乙腈(98:2);移动相B:10mM甲酸铵/水:乙腈(2:98);流动:1mL/min;梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,检测:在220nm下的UV)。

[0912] 中间体51

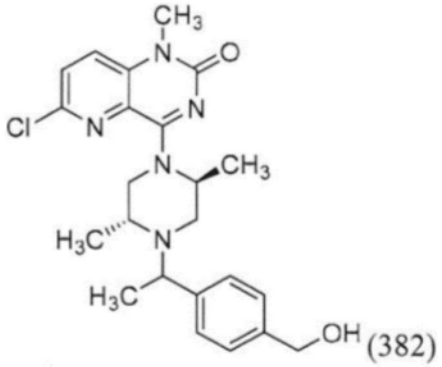
[0913] (4-(1-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)甲醇,HCl盐(非对映异构混合物)

[0914] 

[0915] 在室温下向(2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.8g,2.30mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(4N于二噁烷中)(2.9mL,11.5mmol)。搅拌反应混合物3小时,在减压下移除溶剂,将固体与乙腈(3×10mL)一起共蒸馏,且干燥,得到呈灰白色固体的(4-(1-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)甲醇,HCl盐(0.4g,45%产率)。LCMS:m/z,249.2[M+H]$^+$;rt 0.51及0.55分钟。(LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0916] 实施例382

[0917] 6-氯-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

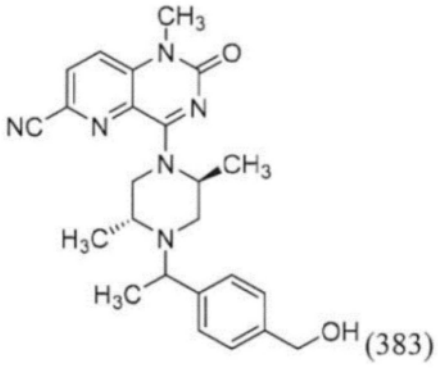
[0918] 

[0919] 在室温下依序向(4-(1-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)甲醇,HCl盐(600mg,2.416mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(2.1mL,12.1mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(560mg,2.42mmol)。在80℃下加热反应混合物12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯

化,使用含0-10%MeOH的$CHCl_3$洗脱,得到6-氯-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.6g,51%产率)。LCMS:m/z,442.3$[M+H]^+$;rt 1.48分钟。(LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0920] 实施例383

[0921] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物)

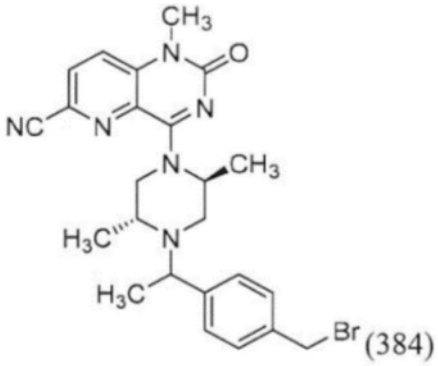
[0922] 

(383)

[0923] 向6-氯-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(400mg,0.905mmol)于DMF(10.0mL)中的搅拌溶液中添加锌(89mg,1.36mmol)及TEA(0.5mL,3.62mmol)。用氩气冲洗反应混合物5分钟,接着添加氰化锌(320mg,2.72mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(68.4mg,0.091mmol)。在90℃下加热反应混合物16小时,随后冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤,用过量EtOAc(40mL)洗涤且在减压下浓缩滤液,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用0-10%MeOH/$CHCl_3$纯化,得到4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(260mg,57%产率)。LCMS:m/z,433.2$[M+H]^+$;rt 1.22及1.23分钟。(LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[0924] 实施例384

[0925] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物)

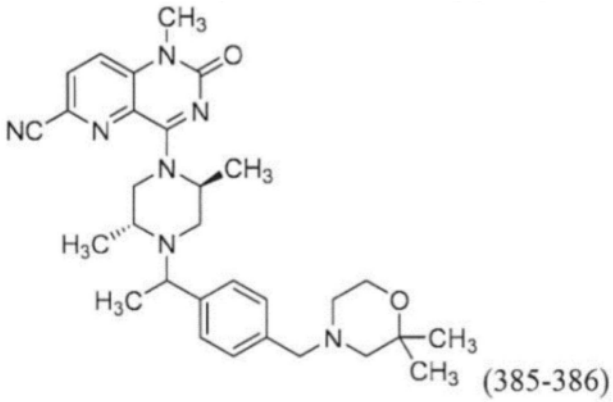
[0926] 

(384)

[0927] 使4-((2S,5R)-4-(1-(4-(羟基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(300mg,0.69mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,添加所结合的三苯膦聚合物(1.3mmol/g)(1.5g,5.55mmol),接着添加含CBr_4(460mg,1.40mmol)的DCM(5mL)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用80-100%EtOAc/正己烷纯化,得到4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(360mg,49%产率)。LCMS:m/z,495.2$[M+H]^+$;rt 1.89分钟。LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(95:5);移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(5:95),梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0928] 实施例385及386

[0929] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-吗啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0930] 

(385-386)

[0931] 在室温下依序向4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(80mg,0.16mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(89mg,0.65mmol)及2,2-二甲基吗啉(37.2mg,0.32mmol)且在60℃下加热1小时。使反应混合物冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤,用过量乙腈(10mL)洗涤且在减压下浓缩滤液,得到粗产物,其使用制备型HPLC纯化(手性分离方法:柱:Cellulose-5(250×21.2mm,5μm);移动相:0.3%DEA/MeOH;流动:20mL/min;UV检测:215nm)。

[0932] 实施例385:(2mg,2%产率)。LCMS:m/z=530.4$[M+H]^+$;rt 2.19分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1 mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动

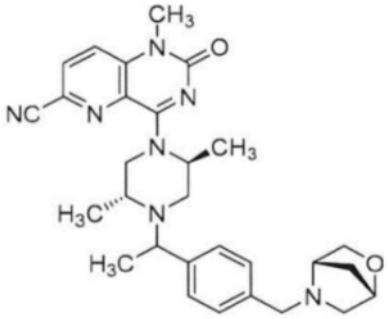
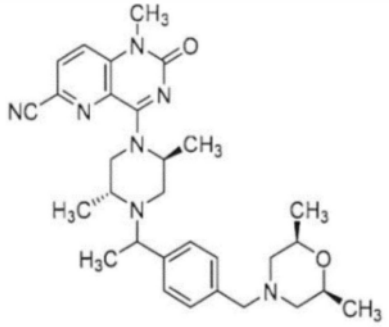
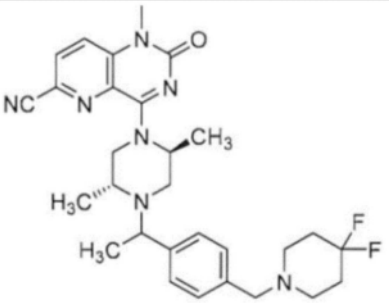
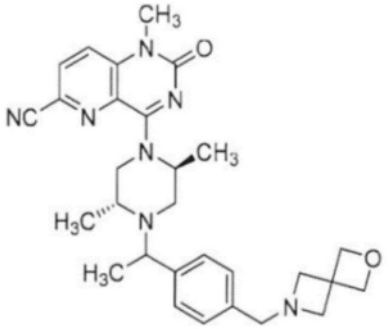
相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.22(br d,J=9.0Hz,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.36-7.26(m,4H),5.81-5.32(m,1H),5.19-4.53(m,1H),3.63-3.57(m,3H),3.45-3.40(m,5H),2.88-2.75(m,3H),2.28(br s,2H),2.16(s,2H),1.57-1.36(m,3H),1.24(br d,J=6.4Hz,3H),1.16(s,6H),0.93-0.86(m,3H),(1H可能被溶剂峰遮蔽)。

[0933] 实施例386:(2.0mg,2%产率)。LCMS:m/z=530.4$[M+H]^+$;rt 2.15分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.23(br d,J=8.8Hz,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.36-7.22(m,4H),5.78-5.46(m,1H),4.97-4.72(m,1H),3.75-3.53(m,4H),3.48-3.39(m,6H),2.61-2.55(m,1H),2.28(br d,J=3.4Hz,2H),2.21-2.12(m,3H),1.35-1.19(m,6H),1.15(s,6H),1.10-0.99(m,3H)。

[0934] 表16中的实施例由实施例385及386中所述的通用程序,使用适当胺及4-((2S,5R)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物)来制备。在最终阶段使用制备型色谱或制备型手性色谱分离非对映异构体。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

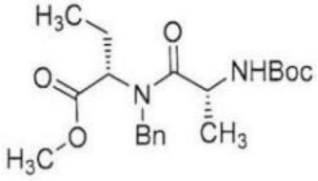
[0935] 表16

[0936]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
387		H	C	1.53	514.3
388		H	C	1.55	514.3
389		H	C	2.04	530.4
390		H	C	2.18	536.3
391		H	C	2.2	536.3
392		H	C	1.43	514.3
393		H	C	1.43	514.4

[0937] 中间体52

[0938] (S)-2-((R)-N-苯甲基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰胺基)丁酸甲酯

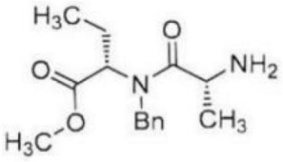
[0939] 

[0940] 在室温下向(S)-2-(苯甲基氨基)丁酸甲酯(3.0g,14.47mmol)及(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸(4.11g,21.71mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加DIPEA(7.58mL,43.4mmol)及HATU(11.01g,28.9mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸

乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,用0.5N HCl水溶液、水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到(S)-2-((R)-N-苯甲基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰胺基)丁酸甲酯(4.0g,10.57mmol,73.0%产率)。LCMS:m/z=379.2[M+H]$^+$;保留时间2.95分钟。(柱:Kinetex XB-C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;流动速率:1.5mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0941] 中间体53

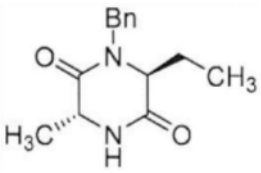
[0942] (S)-2-((R)-2-氨基-n-苯甲基丙酰胺基)丁酸甲酯,TFA

[0943] 

[0944] 在0℃下向(S)-2-((R)-N-苯甲基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰胺基)丁酸甲酯(4.0g,10.57mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(10mL,130mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时。在减压下浓缩反应混合物,得到(S)-2-((R)-2-氨基-N-苯甲基丙酰胺基)丁酸甲酯,TFA(4.15g,10.58mmol,100%产率)。LCMS:m/z=279.3[M+H]$^+$;保留时间0.75分钟,LCMS方法:柱-Luna 3.0 C18(2)100 Å LC柱(20x4.0mm);移动相A:0.1%TFA/水,移动相B:0.1%TFA/乙腈。梯度=20-100%B历经2.5分钟,随后在100%B下保持0.8分钟;流动速率:1.5mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0945] 中间体54

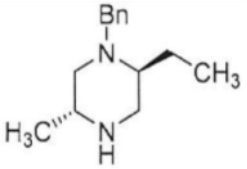
[0946] (3R,6S)-1-苯甲基-6-乙基-3-甲基哌嗪-2,5-二酮

[0947] 

[0948] 将(S)-2-((R)-2-氨基-N-苯甲基丙酰胺基)丁酸甲酯,TFA(4.0g,10.19mmol)于甲醇(5mL)中的溶液在65℃下回流24小时。在减压下浓缩反应混合物且在高真空下干燥,得到(3R,6S)-1-苯甲基-6-乙基-3-甲基哌嗪-2,5-二酮(2.2g,8.93mmol,88%产率)。LCMS:m/z=247.2[M+H]$^+$;保留时间1.41分钟。柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0949] 中间体55

[0950] (2S,5R)-1-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪

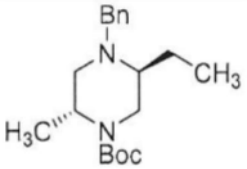
[0951] 

[0952] 在0℃下向(3R,6S)-1-苯甲基-6-乙基-3-甲基哌嗪-2,5-二酮(2.2g,8.93mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加1M硼烷四氢呋喃复合物(26.8mL,26.8mmol)于THF中的溶液。在

回流下搅拌反应混合物24小时。使反应混合物冷却。通过添加甲醇淬灭反应。向混合物中添加浓HCl(5.0mL)。使混合物回流3小时且冷却至室温。在减压下浓缩混合物且将所得残余物溶解于DCM中,且用水、盐水洗涤,且经硫酸钠干燥,且在减压下浓缩,得到(2S,5R)-1-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪(1.90g,8.70mmol,97%产率)。LCMS:m/z=219.2[M+H]$^+$;保留时间0.43分钟,LCMS方法:柱-Luna 3.0 C18(2)100 Å LC柱(20×4.0mm);移动相A:0.1%TFA/水移动相B:0.1%TFA/乙腈。梯度=20-100%B历经2.5分钟,随后在100%B下保持0.3分钟;流动速率:1.5mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0953] 中间体56

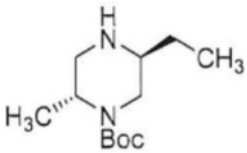
[0954] (2R,5S)-4-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0955] 

[0956] 向(2S,5R)-1-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪(1.9g,8.70mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TEA(2.43mL,17.40mmol)及Boc-酐(4.04mL,17.40mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用20%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到纯产物(2R,5S)-4-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,6.28mmol,72.2%产率)。LCMS:m/z=319.2[M+H]$^+$;保留时间4.2分钟。柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM乙酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM乙酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;流动速率:1.5mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0957] 中间体57

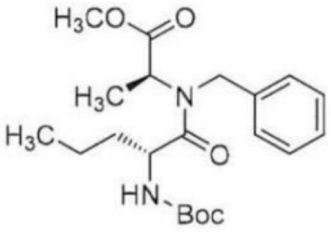
[0958] (2R,5S)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0959] 

[0960] 在室温下,在100mL高压釜中,向(2R,5S)-4-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,6.28mmol)于甲醇(40mL)中的溶液中添加乙酸(0.360mL,6.28mmol)。用N_2吹扫反应混合物且添加10%钯/碳(200mg,0.188mmol)。将反应混合物抽成真空且在氢气(70psi)氛围下搅拌隔夜。经由硅藻土®垫过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液且在高真空下干燥,得到(2R,5S)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,AcOH(1.4g,4.85mmol,77%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=0.79-0.91(m,3H)1.13(d,J=6.53Hz,3H)1.23-1.35(m,9H)1.37-1.40(m,2H),2.28-2.45(m,2H)2.90(m,1H),3.07(m,1H),3.52(m,1H),3.59(m,1H)3.91-4.13(m,1H)。

[0961] 中间体58

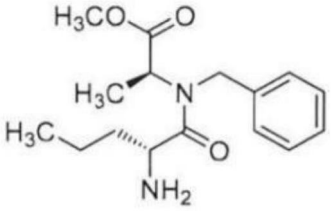
[0962] N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酰基)-L-丙氨酸甲酯

[0963] 

[0964] 在室温下向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸(13.49g,62.1mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(18.89g,49.7mmol)及DIPEA(21.7mL,124mmol),接着苯甲基-L-丙氨酸甲酯(8g,41.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。添加水以淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚作为洗脱剂将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酰基)-L-丙氨酸甲酯(11g,68%产率)。LCMS:m/z=393.2[M+H]$^+$;保留时间1.84分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[0965] 中间体59

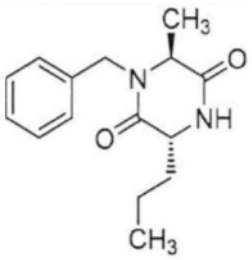
[0966] N-((R)-2-氨基戊酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯

[0967] 

[0968] 在0℃下向N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酰基)-L-丙氨酸甲酯(3.5g,8.92mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加TFA(0.7mL,8.92mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在减压下浓缩反应混合物且用1:1二乙醚:石油醚洗涤,且在高真空下干燥,得到N-((R)-2-氨基戊酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯,TFA(3g,7.38mmol,83%产率)。LCMS:m/z=293.2[M+H]$^+$;保留时间1.08分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[0969] 中间体60

[0970] (3R,6S)-1-苯甲基-6-甲基-3-丙基哌嗪-2,5-二酮

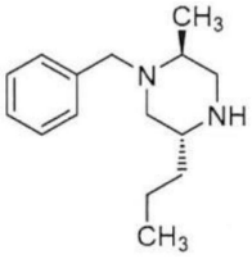
[0971] 

[0972] 在70℃下加热N-((R)-2-氨基戊酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯,TFA(3g,10.26mmol)于甲醇(15mL)中的搅拌溶液16小时。浓缩反应混合物且在减压下干燥,得到(3R,6S)-1-苯甲基-6-甲基-3-丙基哌嗪-2,5-二酮(2g,23%产率)。LCMS:m/z=261.2[M+H]$^+$;保

留时间1.06分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[0973] 中间体61

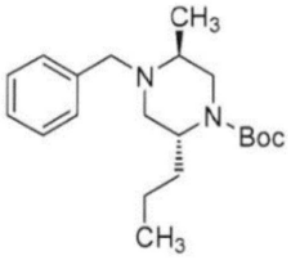
[0974] (2S,5R)-1-苯甲基-2-甲基-5-丙基哌嗪

[0975] 

[0976] 在0℃下向(3R,6S)-1-苯甲基-6-甲基-3-丙基哌嗪-2,5-二酮(0.5g,1.92mmol)于THF(25mL)中的搅拌溶液中添加硼烷四氢呋喃复合物(9.6mL,9.6mmol)。在回流下加热反应混合物隔夜。通过添加甲醇淬灭反应。向反应混合物中添加浓HCl水溶液(0.5mL)。使反应混合物回流3小时。随后在减压下浓缩反应混合物且将残余物溶解于DCM中,用$NaHCO_3$饱和水溶液、水、盐水洗涤且用无水硫酸钠干燥,且在减压下浓缩,得到(2S,5R)-1-苯甲基-2-甲基-5-丙基哌嗪(0.3g,59%产率)。LCMS:m/z=233.2$[M+H]^+$;保留时间1.7分钟。LCMS方法:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:0.1%TFA/水,移动相B:0.1%TFA/乙腈。

[0977] 中间体62

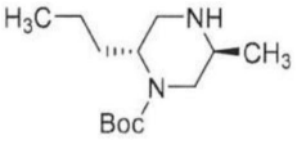
[0978] (2R,5S)-4-苯甲基-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0979] 

[0980] 在室温下向(2S,5R)-1-苯甲基-2-甲基-5-丙基哌嗪(0.35g,1.51mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.6mL,4.52mmol),接着Boc-酐(0.5mL,2.26mmol)。搅拌反应混合物3小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物。用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用40%EtOAc/石油醚作为洗脱剂将其纯化。在减压下浓缩均质洗脱份,得到产物(2R,5S)-4-苯甲基-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.3g,60%产率)。LCMS:m/z=333.2$[M+H]^+$;保留时间4.26min LCMS方法:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

[0981] 中间体63

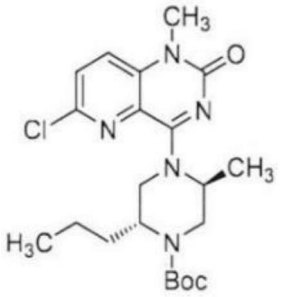
[0982] (2R,5S)-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0983] 

[0984] 在室温下向(2R,5S)-4-苯甲基-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.4g,1.2mmol)于甲醇(5mL)中的溶液中添加乙酸(0.07mL,1.2mmol)及10％钯/碳(0.333g,1.564mmol)。在氢气氛围下搅拌反应混合物隔夜。经由硅藻土®垫过滤反应混合物,且浓缩滤液,且在减压下干燥,得到(2R,5S)-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯AcO-(0.2g,0.584mmol,48.5％产率)。LCMS:m/z＝243.2[M+H]$^+$;保留时间2.50分钟。(柱:Kinetex XB-C18(75×3mm,2.6μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

[0985] 中间体64

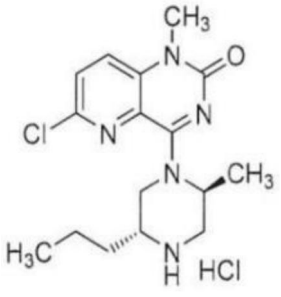
[0986] (2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0987] 

[0988] 在室温下依序向(2R,5S)-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯AcO-(0.45g,1.493mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.97mL,5.6mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.427g,1.86mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到粗产物,通过硅胶柱色谱(用50％EtOAc/石油醚洗脱)将其纯化,得到(2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.3g,25％产率)。LCMS:m/z＝436.2[M+H]$^+$;保留时间1.87分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度＝20-100％B历经1.1分钟,随后在100％B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[0989] 中间体65

[0990] 6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

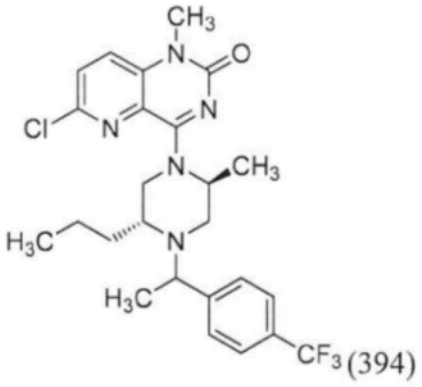
[0991] 

[0992] 在0℃下向(2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-2-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.15g,0.34mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加含4N HCl的1,4-二噁烷(4M,0.9mL,3.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]

嘧啶-2(1H)-酮HCl盐(产率:0.12g,79%)。LCMS:m/z=336.2[M+H]$^+$;保留时间0.88分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[0993] 实施例394

[0994] 6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

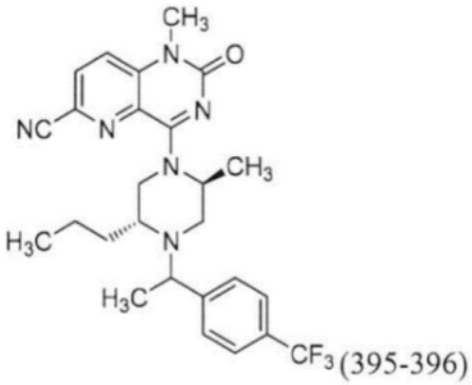
[0995] 

(394)

[0996] 在室温下向6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮HCl盐(0.15g,0.333mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.2mL,1.0mmol)、1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(0.139g,0.67mmol)及碘化钠(0.05g,0.33mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,经合并有机层用水及盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱(用30%EtOAc/石油醚洗脱)将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.1g,22%产率)。LCMS:m/z=508.3[M+H]$^+$;保留时间1.59分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[0997] 实施例395及396

[0998] 1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[0999] 

(395-396)

[1000] 在室温下在氩气氛围中向6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-

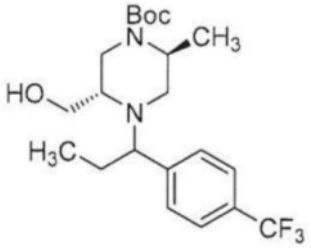
(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.1g,0.19mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加氰化锌(0.046g,0.39mmol)、锌(0.7mg,9.8μmol)及三乙胺(0.1mL,0.59mmol),接着二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(0.015g,0.02mmol)。在90℃下加热反应混合物隔夜。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物且经由硅藻土®垫过滤,用额外乙酸乙酯(2×50mL)洗涤。用水(50mL)、盐水洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:YMC EXRS(250×19mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水pH~4.5;移动相B:乙腈,流动:20mL/min),得到实施例395及实施例396。

[1001] 实施例395:(13mg,14%产率)。LCMS:m/z=499.3[M+H]$^+$;rt 2.376分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50x2.1 mm,2.5μm);移动相A:95%水:5%乙腈;10mM NH_4OAc;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM NH_4OAC;流动:1.1mL/min;温度:50℃)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.22(br d,J=8.8Hz,1H),7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.70-7.72(m,2H),7.59-7.61(m,2H),5.84-5.59(m,1H),5.10-4.67(m,1H),3.91-3.75(m,1H),3.38-3.43(m,4H),2.86-2.70(m,2H),2.47-2.36(m,1H),1.63-1.51(m,1H),1.47-1.18(m,8H),0.9-0.99(m,1H),0.75-0.59(m,3H)。

[1002] 实施例396:(13mg,13%产率);LCMS:m/z=499.3[M+H]$^+$;rt 2.436分钟;(LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:95%水:5%乙腈;10mM NH_4OAc;移动相B:5%水:95%乙腈;10mM NH_4OAC;流动:1.1mL/min;温度50℃)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.25(br d,J=2.4Hz,1H),8.06-7.92(m,1H),7.77-7.65(m,2H),7.65-7.54(m,2H),6.09-5.44(m,1H),5.04-4.68(m,1H),3.81-3.59(m,2H),3.44(s,3H),3.28-3.13(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.24-2.05(m,1H),1.72-1.48(m,2H),1.47-1.15(m,8H),0.98-0.75(m,3H)。

[1003] 中间体66

[1004] (2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(非对映异构混合物)

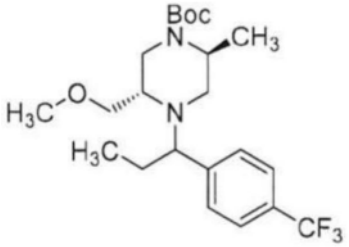
[1005] 

[1006] 在室温下依序向(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.34mmol)于乙腈(8mL)中的搅拌溶液中添加2,2,6,6-四甲基哌啶(3.7mL,21.7mmol)、甲烷磺酸1-(4-(三氟甲基)苯基)丙酯(1.84g,6.51mmol)及碘化钠(0.65g,4.34mmol)。在60℃下加热反应混合物14小时,且冷却至室温。在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶快速柱色谱(30-50%EtOAc/正己烷)纯化,得到(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(800mg,44%产率)。LCMS:m/z,417.3[M+H]$^+$;rt 3.68分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持

0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1007] 中间体67

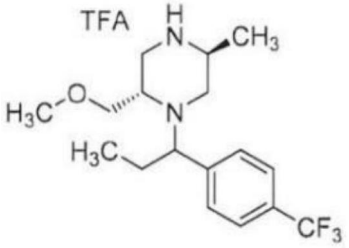
[1008] (2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(非对映异构混合物)

[1009] 

[1010] 在0℃在氮气下向(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.480mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(58mg,1.44mmol,60%w/w)。搅拌反应混合物10分钟。添加碘甲烷(0.15mL,2.40mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。随后使反应混合物冷却至0℃。用冰冷水淬灭反应。用EtOAc(2×50mL)萃取反应混合物。用盐水洗涤经合并有机萃取物,经Na_2SO_4干燥且浓缩,得到粗产物,其通过硅胶快速柱色谱(15-20%EtOAc/正己烷)纯化,得到(2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg,63%产率)。LCMS:m/z,431.3$[M+H]^+$;rt 1.55及1.59分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1011] 中间体68

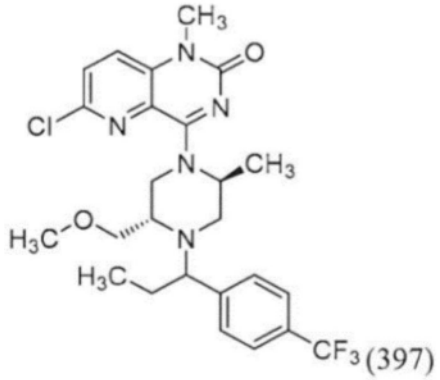
[1012] (2S,5S)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪,TFA(非对映异构混合物)

[1013] 

[1014] 在0℃下向(2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.35mmol)于无水DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.3mL,3.50mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除溶剂,得到(2S,5S)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪,TFA(120mg,77%产率)。LCMS:m/z=331.3$[M+H]^+$;rt 1.36及1.38分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1015] 实施例397

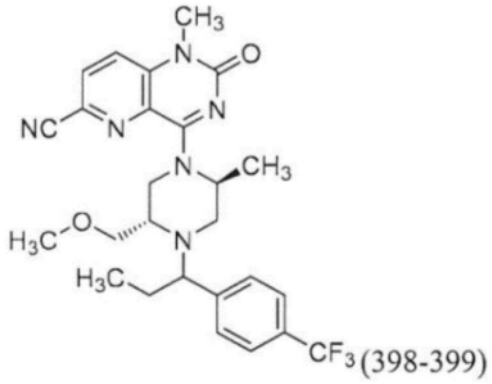
[1016] 6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

[1017] 

[1018] 在室温下依序向(2S,5S)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪,TFA(130mg,0.29mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.5mL,2.93mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(101mg,0.44mmol),接着在80℃下加热混合物12小时。随后使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用0-10%MeOH/$CHCl_3$将其纯化,得到6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(120mg,78%产率)。LCMS:m/z,524.3$[M+H]^+$;rt 1.28及1.34分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟,流动:0.7mL/min。

[1019] 实施例398及399

[1020] 4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1021] 

[1022] 向6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(120mg,0.23mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加锌(20mg,0.30mmol)及TEA(0.16mL,1.14mmol)。随后用氩气冲洗反应混合物5分钟,接着添加氰化锌(81mg,0.69mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(17.3mg,0.02mmol)。在90℃下加热反应混合物12小时,冷却至室温且在减压下浓缩,得到产物,其使用制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:Sunfire C18(150×19mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;梯度:0-100%B历经18分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:19mL/min)。

[1023] 实施例398:(11.6mg,10%产率):LCMS:m/z,515.3$[M+H]^+$;rt 2.22分钟;LCMS方

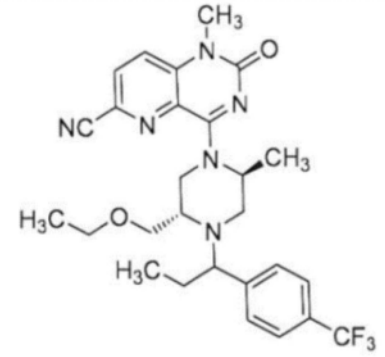
法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.23(d,J=9.0Hz,1H),7.98(d,J=9.0Hz,1H),7.74(d,J=8.1Hz,2H),7.53(d,J=7.8Hz,2H),6.10-5.37(m,1H),5.01-4.75(m,1H),3.86-3.70(m,1H),3.58-3.38(m,5H),3.23-2.86(m,6H),2.82-2.72(m,1H),1.98-1.82(m,1H),1.74-1.59(m,1H),1.44-1.11(m,3H),0.83-0.61(m,3H)。

[1024] 实施例399:(10.5mg,9%产率):LCMS:m/z,515.3$[M+H]^+$;rt 2.26分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.24(d,J=8.8Hz,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.70(d,J=8.1Hz,2H),7.56(d,J=8.1Hz,2H),6.05-5.40(m,1H),5.05-4.74(m,1H),3.79-3.49(m,3H),3.44(s,3H),3.39-3.35(m,2H),3.28-3.18(m,1H),3.15-3.00(m,2H),2.71-2.58(m,1H),2.40-2.16(m,1H),2.06-1.89(m,1H),1.78-1.60(m,1H),1.40-1.17(m,3H),0.66-0.63(m,3H)。

[1025] 表17中的实施例根据实施例398及399中所述的通用程序制备,使用乙基碘化物以合成顺序代替碘代甲烷。在最终阶段使用制备型色谱或制备型手性色谱分离非对映异构体混合物。在碳-氮键处不指定绝对立体化学。

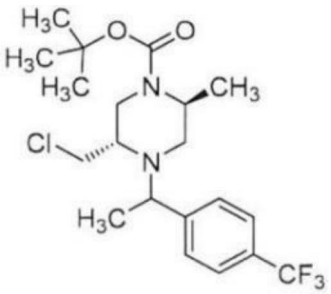
[1026] 表17

[1027]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
400		H	C	2.32	529.3
401		H	C	2.36	529.3

[1028] 中间体69

[1029] (2S,5S)-5-(氯甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

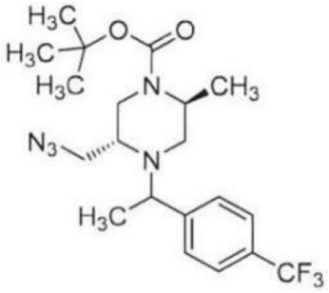
[1030] 

[1031] 在0℃下向(2S,5S)-5-(羟基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌

嗪-1-甲酸叔丁酯(2.3g,5.71mmol)于DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(2.4mL,17.14mmol)及DMAP(0.035g,0.286mmol),接着甲烷磺酰氯(0.9mL,11.43mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。添加水以淬灭反应。混合物用DCM(2×50mL)萃取,用水、盐水洗涤且经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到(2S,5S)-5-(氯甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2g,81%产率)。LCMS:m/z,421.2$[M+H]^+$;保留时间4.17及4.26分钟。[LCMS方法:柱:Kinetex-18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV]。

[1032] 中间体70

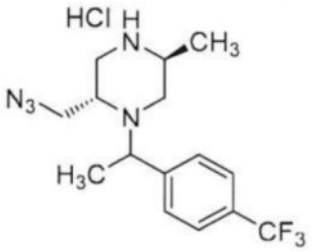
[1033] (2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1034] 

[1035] 在室温下向(2S,5S)-5-(氯甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.56mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液中添加碘化四丁基铵(0.13g,0.36mmol)及叠氮化钠(0.7g,10.7mmol)。在80℃下加热反应混合物16小时,冷却至室温,用水稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,用水及盐水溶液洗涤。经合并有机萃取物经硫酸钠干燥且在减压下浓缩溶剂,得到粗产物,其通过硅胶快速柱色谱(50-60%EtOAc/正己烷)纯化,得到(2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,73%产率)。LCMS:m/z,428.2$[M+H]^+$;rt 4.16及4.23分钟。[LCMS方法:柱:Kinetex-18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV]。

[1036] 中间体71

[1037] (2S,5S)-2-(叠氮基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪,HCl盐(非对映异构混合物)

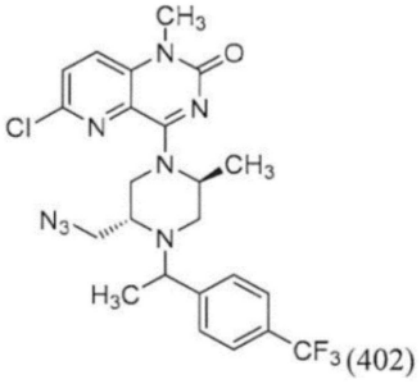
[1038] 

[1039] 在室温下向(2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.6g,1.40mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(4N于二噁烷中)(0.43mL,14.0mmol)。搅拌反应混合物3小时。在减压下移除溶剂,与乙腈(3×10mL)共

蒸馏,且干燥,得到呈灰白色固体的(2S,5S)-2-(叠氮基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪,HCl盐(0.42g,81%产率)。LCMS:m/z,328.2[M+H]$^+$;rt 2.07及2.19分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex-18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1040] 实施例402

[1041] 4-((2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

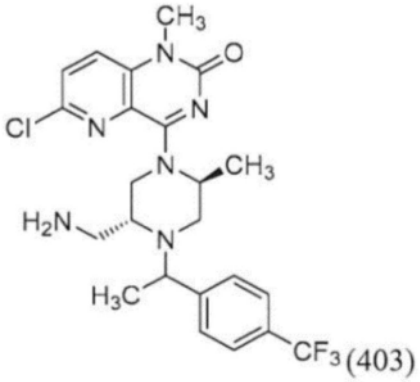
[1042] 

(402)

[1043] 在室温下依序向(2S,5S)-2-(叠氮基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪,HCl盐(400mg,1.22mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.1mL,6.11mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(281mg,1.22mmol),接着在80℃下加热12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用含0-10%MeOH的$CHCl_3$洗脱,得到4-((2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(420mg,43%产率)。LCMS:m/z,521.3[M+H]$^+$;rt 3.59及3.66分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex-18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1044] 实施例403

[1045] 4-((2S,5R)-5-(氨基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

[1046] 

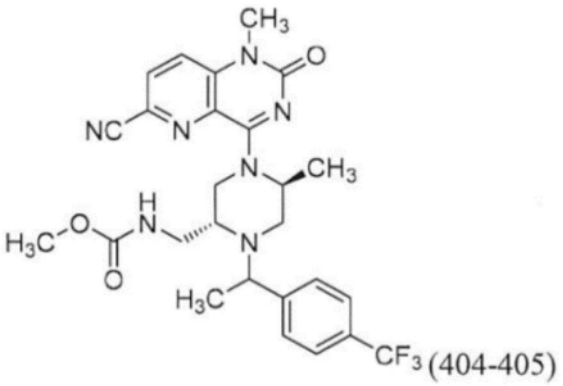
(403)

[1047] 在室温下向4-((2S,5S)-5-(叠氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙

基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(200mg,0.38mmol)于THF(7mL)及水(3mL)中的搅拌溶液中添加聚合物结合的三苯膦(1.4mmol至2mmol/公克)(302mg,1.15mmol)。在65℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤且用过量EtOAc(20mL)洗涤。滤液经硫酸钠干燥,且在减压下浓缩,得到4-((2S,5R)-5-(氨基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg,41%产率)。LCMS:m/z,495.1[M+H]$^+$;rt 1.38分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟,流动:0.7mL/min。

[1048] 实施例404及405

[1049] 4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1050] 

(404-405)

[1051] 在室温下向4-((2S,5R)-5-(氨基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(200mg,0.40mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.11mL,0.61mmol)及氯甲酸甲酯(0.1mL,1.21mmol)。搅拌反应混合物3小时。在减压下移除溶剂且用乙腈(2×5mL)共蒸馏,得到(((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2-基)甲基)氨基甲酸甲酯(170mg,76%产率)。

[1052] 向(((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2-基)甲基)氨基甲酸甲酯(140mg,0.25mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加锌(25mg,0.38mmol)及TEA(0.15mL,1.08mmol)。用氩气冲洗反应混合物5分钟,接着添加氰化锌(89mg,0.76mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(19mg,0.025mmol)。在90℃下加热反应混合物12小时,冷却至室温且在减压下浓缩,得到粗产物,其使用制备型HPLC纯化。(柱:Sunfire C18(150mm×19mm,5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水;移动相B:乙腈;梯度:50-75%B历经20分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:19mL/min;UV检测:220nm)。

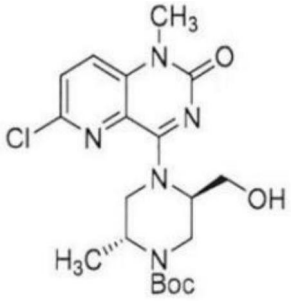
[1053] 实施例404:(40mg,28%产率):LCMS:m/z,544.3[M+H]$^+$;rt 3.08分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex-18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.25(d,J=

8.5Hz,1H),8.00(br d,J＝9.0Hz,1H),7.75-7.68(m,J＝8.0Hz,2H),7.62(br d,J＝8.0Hz,2H),7.01-6.76(m,1H),5.96-5.27(m,1H),5.12-4.65(m,1H),3.91-3.51(m,3H),3.49-3.36(m,4H),3.30-3.20(m,3H),3.04-2.92(m,1H),2.65-2.53(m,1H),2.46-2.35(m,1H),1.43-1.33(m,4H),1.27-1.17(m,2H)。

[1054] 实施例405:(50mg,35％产率):LCMS:m/z,544.4[M+H]$^+$;rt 3.01分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex-18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)＝8.30-8.19(m,1H),8.00(br s,1H),7.72(d,J＝8.0Hz,2H),7.61(d,J＝8.0Hz,2H),6.80(br s,1H),5.72-5.46(m,1H),5.13-4.54(m,1H),4.03-3.90(m,1H),3.73-3.58(m,1H),3.52-3.41(m,4H),3.24-3.13(m,2H),3.08-2.83(m,3H),2.83-2.77(m,1H),2.75-2.69(m,1H),1.56-1.26(m,6H)。

[1055] 中间体72

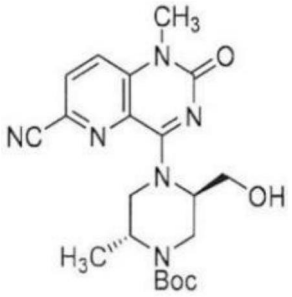
[1056] (2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(同手性)

[1057] 

[1058] 在室温下向(2R,5R)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.60g,2.61mmol)于乙腈(8mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(3.8mL,21.7mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.5g,2.17mmol),接着在80℃下加热12小时。使反应混合物冷却至室温。在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用7-10％MeOH/HCl_3纯化,得到(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.7g,76％产率)。LCMS:m/z,424.2[M+H]$^+$;rt 2.08分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1059] 中间体73

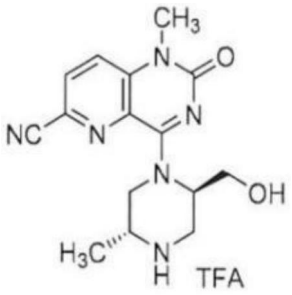
[1060] (2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(同手性)

[1061] 

[1062] 向(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.71mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加锌(5mg,0.07mmol)及TEA(0.5mL,3.54mmol)。用氩气冲洗反应混合物5分钟,接着添加氰化锌(250mg,2.12mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(53.5mg,0.07mmol)。在95℃下加热反应混合物6小时,冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤且用DCM(50mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用含0-10%MeOH的$CHCl_3$纯化,得到(2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(220mg,75%产率)。LCMS:m/z,415.2$[M+H]^+$;rt 1.84分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1063] 中间体74

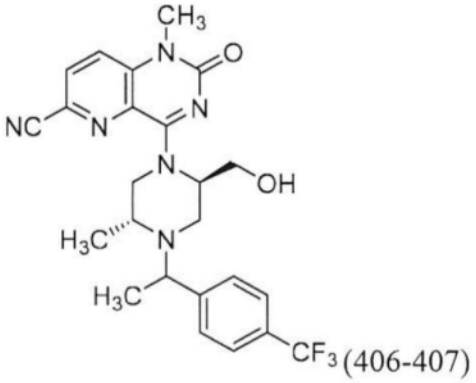
[1064] 4-((2R,5R)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA

[1065] 

[1066] 在0℃下向(2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.60mmol)于无水DCM(8mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.2mL,3.02mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除溶剂,得到4-((2R,5R)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(200mg,77%产率)。LCMS:m/z=315.2$[M+H]^+$;rt 0.47分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1067] 实施例406及407

[1068] 4-((2R,5R)-2-(羟基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1069] 

(406-407)

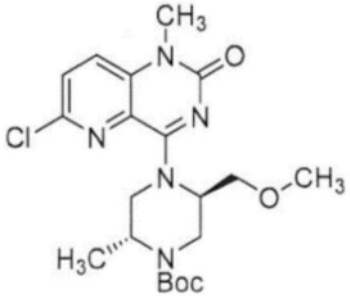
[1070] 向4-((2R,5R)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(80mg,0.19mmol)于乙腈(4mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.33mL,1.87mmol)及碘化钾(31mg,0.19mmol),接着1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(78mg,0.37mmol)。在85℃下加热反应混合物4小时且随后冷却至室温。在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:Sunfire OBD(250×30mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;梯度:65-100%B历经16分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:25mL/min)。

[1071] 实施例406(18.6mg,20%产率);LCMS:m/z=487.2[M+H]$^+$;rt 2.76分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm)2.6μm;移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.19(m,1H),7.99(d,J=9.0Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,2H),7.62(d,J=8.0Hz,2H),6.06-5.28(m,1H),5.14-4.87(m,1H),4.03-3.90(m,1H),3.78-3.70(m,2H),3.57-3.42(m,5H),3.20-3.08(m,1H),2.99-2.71(m,2H),1.27(br d,J=6.5Hz,3H),0.90(br d,J=6.0Hz,3H)。

[1072] 实施例407(23mg,25%产率);LCMS:m/z=487.2[M+H]$^+$;rt 2.81分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm)2.6μm;移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.28-8.19(m,1H),8.00(br d,J=9.0Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.63-7.57(m,2H),5.85-5.60(m,1H),4.93-4.78(m,1H),4.70-4.45(m,2H),3.80-3.67(m,2H),3.65-3.58(m,2H),3.45(s,3H),3.06-2.70(m,1H),2.61-2.55(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H),1.04(d,J=6.5Hz,3H)。

[1073] 中间体75

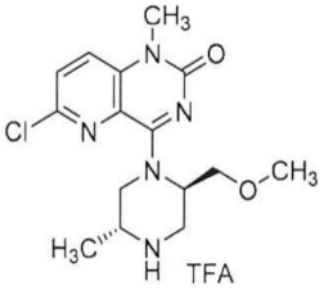
[1074] (2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(同手性)

[1075] 

[1076] 在0℃在氮气下向(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.47mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(57mg,1.42mmol,60％w/w)。搅拌反应混合物10分钟。之后,添加碘甲烷(0.06mL,0.94mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。使反应混合物冷却至0℃。通过添加冰冷水淬灭反应。用EtOAc(2×50mL)萃取混合物。用盐水洗涤经合并有机萃取物,经Na_2SO_4干燥且浓缩,得到粗产物,其通过硅胶快速柱色谱(5至10％MeOH/DCM)纯化,得到(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,68％产率)。LCMS:m/z,438.2[M+H]$^+$;rt 2.56分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1077] 中间体76

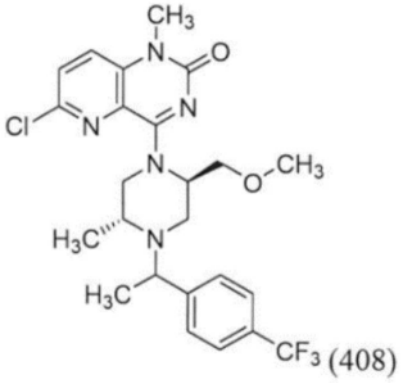
[1078] 6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA

[1079] 

[1080] 在0℃下向(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190mg,0.43mmol)于无水DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.17mL,2.17mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除溶剂,得到6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA(150mg,77％产率)。LCMS:m/z＝338.2[M+H]$^+$;rt 0.57分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度＝20-100％B历经1.1分钟,随后在100％B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1081] 实施例408

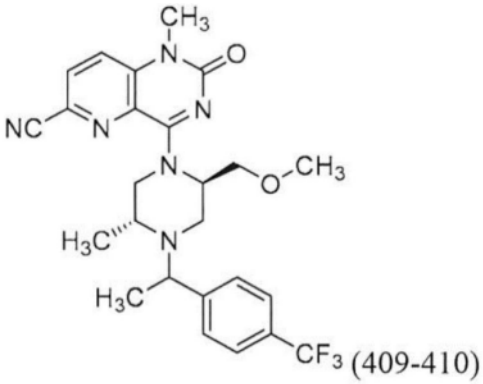
[1082] 6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1083] 

[1084] 向6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA(100mg,0.22mmol)于乙腈(4mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.4mL,2.21mmol),接着1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(92mg,0.44mmol)及NaI(33.2mg,0.21mmol)。在85℃下加热反应混合物4小时。使反应混合物冷却至室温,且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶快速柱色谱(5-10%MeOH/DCM)纯化,得到6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(65mg,58%产率)。LCMS:m/z=510.2[M+H]$^+$;rt 2.11分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1085] 实施例409及410

[1086] 4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1087] 

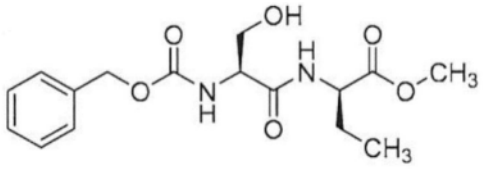
[1088] 向6-氯-4-((2R,5R)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(80mg,0.16mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加锌(10mg,0.16mmol)及TEA(0.11mL,0.78mmol)。用氩气脱气反应混合物5分钟,接着添加氰化锌(92mg,0.78mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(12mg,0.02mmol)。在95℃下加热反应混合物6小时。使反应混合物冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤且用过量DCM(50mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗产物,其通过SFC纯化。SFC方法:柱:Chiralpak IC(250×4.6mm,5μm);移动相:%CO_2=80%;共溶剂:20%NH_4OAc/乙腈:甲醇(50:50),总流动:80.0g/min。背压:100巴;温度:30℃;UV检测:215nm。实施例409;分离1:第一洗脱峰,rt=3.09分钟;实施例410分离2:第二洗脱峰,rt=3.62分钟。

[1089] 实施例409:(10.2mg,13%产率);LCMS:m/z=501.3[M+H]$^+$;rt 3.28分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.20(m,1H),8.01(d,J=8.5Hz,1H),7.74-7.70(m,2H),7.65-7.61(m,2H),5.61-5.10(m,1H),4.56-4.39(m,1H),3.92-3.86(m,2H),3.78-3.71(m,3H),3.13-3.05(m,3H),2.88-2.77(m,1H),1.26(br d,J=6.5Hz,3H),0.90(br d,J=6.5Hz,3H)。

[1090] 实施例410:(9.1mg,12%产率);LCMS:m/z=501.3[M+H]$^+$;rt 3.26分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.29-8.21(m,1H),8.01(d,J=8.5Hz,1H),7.70(d,J=8.0Hz,2H),7.60(d,J=8.0Hz,2H),5.85-5.60(m,1H),5.05-4.64(m,1H),3.77-3.57(m,5H),3.45(s,3H),3.21-3.17(m,1H),3.13-3.06(m,2H),2.62-2.58(m,1H),2.39(br dd,J=3.3,8.3Hz,1H),1.28(d,J=6.5Hz,3H),1.04(br d,J=6.0Hz,3H)。

[1091] 中间体77

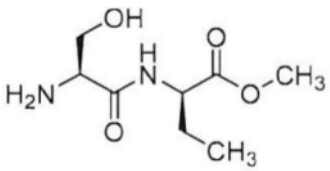
[1092] (R)-2-((S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酰胺基)丁酸甲酯

[1093] 

[1094] 向(R)-2-氨基丁酸酯盐酸盐(4.82g,31.4mmol)、EDC(4.81g,25.1mmol)及((苯甲氧基)羰基)-L-丝氨酸(5.0g,21.0mmol)于二氯甲烷(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DIPEA(11mL,62.7mmol)。所得混合物在氮气下、在环境温度下搅拌16小时。在真空中在40℃下移除溶剂后,粗产物用饱和碳酸钠(20mL)、水(20mL)稀释且用EtOAc(2×100mL)萃取。用1.5M盐酸、盐水洗涤经合并有机相,经硫酸钠干燥,且在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的(R)-2-((S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酰胺基)丁酸甲酯(5.0g,71%产率)。LCMS:m/z,339.2[M+H]$^+$;rt 1.12分钟。(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.20(br d,J=7.5Hz,1H),7.41-7.27(m,5H),7.13(br d,J=8.5Hz,1H),5.03(s,2H),4.90-4.79(m,1H),4.24-4.07(m,2H),3.63-3.49(m,5H),1.76-1.55(m,2H),0.83(t,J=7.3Hz,3H)。

[1095] 中间体78

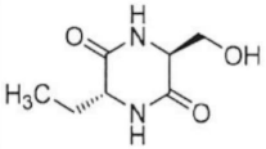
[1096] (R)-2-((S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基)丁酸甲酯

[1097] 

[1098] 向(R)-2-((S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酰胺基)丁酸甲酯(4.0g,11.8mmol)于MeOH(40mL)中的搅拌溶液中添加10％钯/碳(1.26g,1.18mmol)。在氢气氛围下在1atm下搅拌反应混合物16小时。经由硅藻土®垫过滤反应混合物,用过量MeOH(50mL)洗涤且在减压下移除滤液,得到(R)-2-((S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基)丁酸甲酯(2.3g,95％产率)。LCMS:m/z,205.2[M+H]$^+$;rt 1.19分钟。LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:ELSD检测器。

[1099] 中间体79

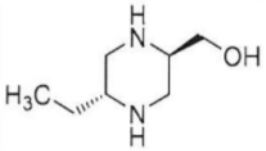
[1100] (3R,6S)-3-乙基-6-(羟基甲基)哌嗪-2,5-二酮

[1101] 

[1102] 将(R)-2-((S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基)丁酸甲酯(1.0g,4.90mmol)添加至MeOH(8mL)。在70℃下加热反应混合物14小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到(3R,6S)-3-乙基-6-(羟基甲基)哌嗪-2,5-二酮(0.7g,83％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)＝8.05(s,1H),7.93(s,1H),5.08(br s,1H),3.86(t,J＝4.5Hz,1H),3.77-3.67(m,2H),3.56-3.49(m,1H),1.85-1.56(m,2H),0.81(t,J＝7.3Hz,3H)。

[1103] 中间体80

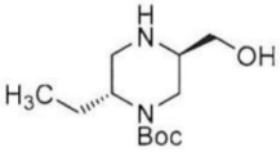
[1104] ((2R,5R)-5-乙基哌嗪-2-基)甲醇,2HCl

[1105] 

[1106] 向(3R,6S)-3-乙基-6-(羟基甲基)哌嗪-2,5-二酮(0.8g,4.65mmol)中添加含1M硼烷的THF(35mL,34.8mmol)溶液。在70℃下加热混合物18小时且随后冷却至0℃。之后,逐渐添加MeOH(10mL),接着添加5M盐酸(5mL)。混合物在70℃下回流2小时且随后冷却至环境温度。过滤所得固体,用THF(20mL)湿磨且干燥,得到((2R,5R)-5-乙基哌嗪-2-基)甲醇,2HCl(700mg,69％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)＝10.19-9.87(m,1H),9.84-9.60(m,1H),3.76-3.55(m,3H),3.52-3.45(m,2H),3.42-3.35(m,2H),3.17-3.04(m,2H),1.83-1.60(m,2H),0.97(t,J＝7.5Hz,3H)。

[1107] 中间体81

[1108] (2R,5R)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

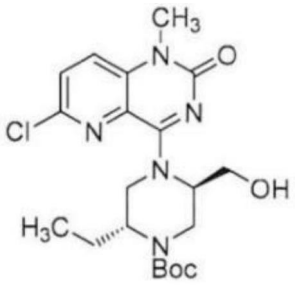
[1109] 

[1110] 向((2R,5R)-5-乙基哌嗪-2-基)甲醇,2HCl(2.0g,9.21mmol)于MeOH(10mL)中的冰冷却的搅拌溶液中添加TEA(12.8mL,92mmol)。搅拌反应混合物5分钟,且历经15分钟的时段

逐滴添加含Boc-酐(8.6mL,36.8mmol)的MeOH(10mL)。使反应混合物达到室温,搅拌1小时,随后在50℃下加热16小时。浓缩反应混合物且溶解于EtOH(10mL)中。添加NaOH(1.0g,25.0mmol)于水(5mL)中的溶液且在100℃下加热反应混合物16小时,随后冷却至室温,通过1.5N HCl水溶液将pH调整至约9且用氯仿(3×80mL)萃取。经合并有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到(2R,5R)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.8g,80%产率)。^{1}H NMR(400MHz,METHANOL-d_4)δ(ppm)=3.97-3.90(m,1H),3.89-3.82(m,1H),3.71-3.63(m,1H),3.58-3.52(m,1H),3.15(dd,J=4.5,14.1Hz,1H),3.02(dd,J=5.0,13.1Hz,1H),2.92-2.85(m,1H),2.60(dd,J=2.8,12.8Hz,1H),1.97-1.82(m,1H),1.68-1.57(m,1H),1.48(s,9H),0.90(t,J=7.5Hz,3H)。

[1111] 中间体82

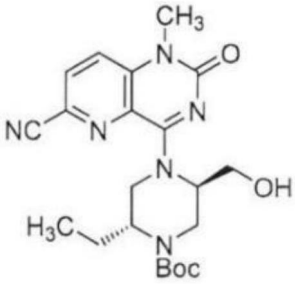
[1112] (2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(同手性)

[1113] 

[1114] 在室温下依序向4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(300mg,1.30mmol)于乙腈(8mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(2.3mL,13.04mmol)及4(2R,5R)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(382mg,1.57mmol),接着在80℃下加热12小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用7-10%MeOH/$CHCl_3$纯化,得到(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,35%产率)。LCMS:m/z,438.3[M+H]$^+$;rt 1.43分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1115] 中间体83

[1116] (2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(同手性)

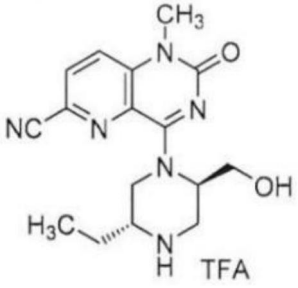
[1117] 

[1118] 向(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.46mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加

锌(30mg,0.46mmol)及TEA(0.32mL,2.28mmol)。用氩气冲洗反应混合物5分钟,接着添加氰化锌(161mg,1.37mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并吡喃]钯(II)(35mg,0.05mmol)。在95℃下加热反应混合物6小时,冷却至室温,经由硅藻土®垫过滤且用过量DCM(50mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用含7-10%MeOH的$CHCl_3$纯化,得到(2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,77%产率)。LCMS:m/z,429.3 $[M+H]^+$;rt 1.25分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1119] 中间体84

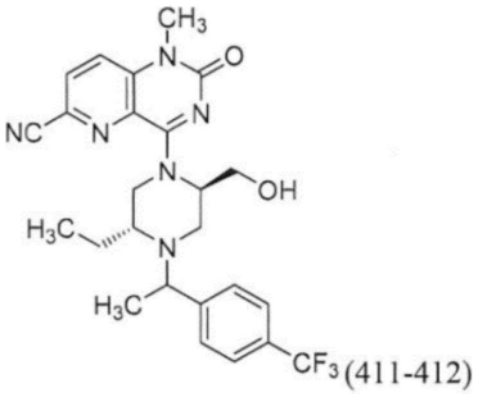
[1120] 4-((2R,5R)-5-乙基-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA

[1121] 

[1122] 在0℃下向(2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.35mmol)于无水DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.3mL,3.50mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。在减压下移除溶剂,得到4-((2R,5R)-5-乙基-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(120mg,77%产率)。LCMS:m/z=329.2 $[M+H]^+$;rt 0.56分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1123] 实施例411及412

[1124] 4-((2R,5R)-5-乙基-2-(羟基甲基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1125] 

[1126] 向4-((2R,5R)-5-乙基-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶

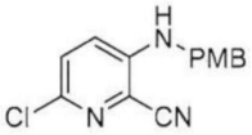
并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,TFA(80mg,0.18mmol)于乙腈(4mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.32mL,1.81mmol)及碘化钠(27.1mg,0.18mmol),接着添加1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(45mg,0.22mmol)。在85℃下加热反应混合物4小时,冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(HPLC方法:柱:GEMINI NX C18(250×21.2mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水,pH 4.5;移动相B:乙腈;梯度:40-58%B历经20分钟,随后在100%B下保持5分钟;流动:20mL/min。

[1127] 实施例411:(4.1mg,5%产率);LCMS:m/z=501.4[M+H]$^+$;rt 1.98分钟;(LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水(pH~3.3),移动相B:乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。

[1128] 实施例412:(4.8mg,5%产率);LCMS:m/z=501.3[M+H]$^+$;rt 2.13分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水(pH~3.3),移动相B:乙腈,梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1129] 中间体85

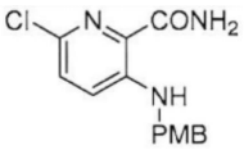
[1130] 6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)2-氰基吡啶

[1131] 

[1132] 在室温下向3-氨基-6-氯2-氰基吡啶(3g,19.54mmol)于乙酸乙酯(60mL)中的溶液中添加4-甲氧基苯甲醛(2.66g,19.54mmol)及TFA(1.505mL,19.54mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.21g,29.3mmol)且在室温下搅拌反应混合物3小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到产物6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)2-氰基吡啶(2g,30%产率)。LCMS:m/z=274.2[M+H]$^+$;rt 2.69分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1133] 中间体86

[1134] 6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶甲酰胺

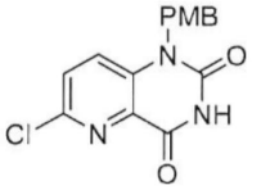
[1135] 

[1136] 在室温下向6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)2-氰基吡啶(2g,7.31mmol)于DMSO(10mL)及水(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.020g,14.61mmol)及H_2O_2(1.493mL,14.61mmol,30%水)。搅拌反应混合物4小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到6-氯-3-((4-甲氧

基苯甲基)氨基)吡啶甲酰胺(1.5g,42.%产率)。LCMS:m/z=292.1[M+H]$^+$;rt 1.58分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[1137] 中间体87

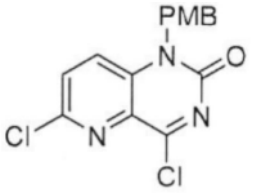
[1138] 6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1139] 

[1140] 在0℃下向6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶甲酰胺(1.3g,4.46mmol)于DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(0.356g,8.91mmol,60%w/w)。搅拌反应混合物1小时且添加CDI(1.084g,6.68mmol)。在70℃下加热反应混合物2小时。添加冷水以淬灭反应。反应混合物用1N HCl酸化,过滤所形成的黄色固体,在减压下干燥,得到6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.8g,57%产率)。LCMS:m/z=318.1[M+H]$^+$;rt 1.06分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[1141] 中间体88

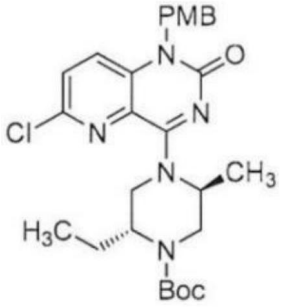
[1142] 4,6-二氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1143] 

[1144] 在室温下向6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,4.72mmol)于甲苯(50mL)中的溶液中添加DIPEA(2.061mL,11.80mmol)及磷酰氯(2.2mL,23.61mmol)。在110℃下加热反应混合物16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到4,6-二氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.5g,94%产率)。LCMS:m/z=336.0[M+H]$^+$;rt 2.2分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1145] 中间体89

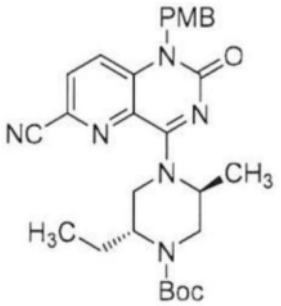
[1146] (2R,5S)-4-(6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1147] 

[1148] 在室温下向(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.5g,1.74mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(3.04mL,17.40mmol)。搅拌反应混合物15分钟,且添加4,6-二氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.585g,1.74mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物。用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚来纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到(2R,5S)-4-(6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.55g,51%产率)。LCMS:m/z=528.2[M+H]$^+$;rt 3.4分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1149] 中间体90

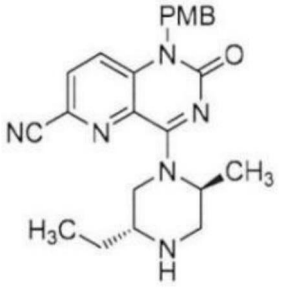
[1150] (2R,5S)-4-(6-氰基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1151] 

[1152] 在室温下向(2R,5S)-4-(6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.5g,0.95mmol)于NMP(2mL)中的搅拌溶液中添加氰化锌(0.222g,1.89mmol)、锌(0.062g,0.95mmol)及$Pd_2(dba)_3$(0.087g,0.1mmol)、dppf(0.105g,0.19mmol)。在90℃下加热反应混合物隔夜。用EtOAc稀释反应混合物,经由硅藻土®垫过滤且在减压下浓缩滤液,得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用80%EtOAc/石油醚纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到(2R,5S)-4-(6-氰基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.43g,28%产率)。LCMS:m/z=519.4[M+H]$^+$;rt 1.83min LCMS方法:柱:Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95),梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟;温度:50℃;流动速率:0.7mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1153] 中间体91

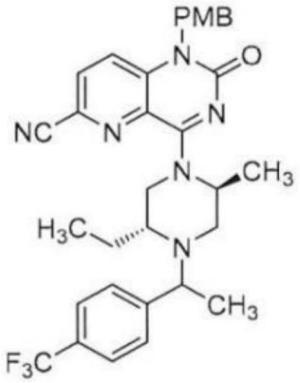
[1154] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,HCl

[1155] 

[1156] 在0℃下向(2R,5S)-4-(6-氰基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.77mmol)于乙酸乙酯(5mL)中的搅拌溶液中添加含HCl的1,4-二噁烷(4M,1.9mL,7.71mmol)。在室温下搅拌反应混合物6小时。在减压下蒸发反应混合物,得到4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,HCl(250mg,产率77%)。LCMS:m/z=419.2[M+H]$^+$;rt 1.76分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1157] 中间体92

[1158] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1159] 

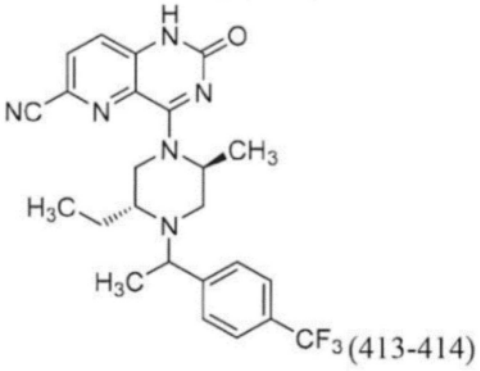
[1160] 在室温下向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈,HCl(0.4g,0.879mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加DIPEA(0.768mL,4.4mmol)、1-(1-氯乙基)-4(三氟甲基)苯(0.55g,2.64mmol)及碘化钠(0.132g,0.879mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。用NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取反应混合物,用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥,且在减压下浓缩,

[1161] 得到粗产物,其通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚来纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.2g,35%产率)。LCMS:

m/z＝591.2[M+H]$^+$;rt 3.77分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1162] 实施例413及414

[1163] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1164] 

(413-414)

[1165] 在0℃下向4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(150mg,0.25mmol)于TFA(1.5mL,19.47mmol)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸(0.75mL,8.45mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时。反应混合物用$NaHCO_3$溶液碱化且用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,其通过制备型HPLC方法纯化:方法:柱:YMC TRIART C18 EXRS(250×20mm,5μm);移动相A:10mM乙酸铵/水;移动相B:乙腈;流动:20mL/min],得到实施例413及414。

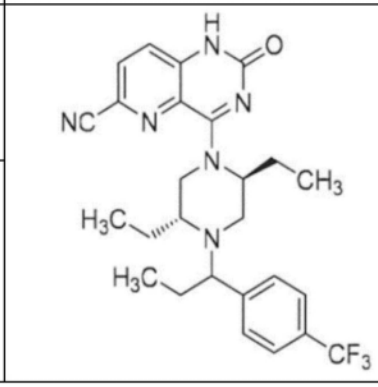
[1166] 实施例413:(30mg,25％产率),LCMS:m/z＝469.2[M-H];rt 3.19分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水(pH～3.3);移动相B:乙腈,梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)＝10.9-11.2(m,1H),8.06(d,J＝8.5Hz,1H),7.71-7.73(m,2H),7.6-7.7(m,3H),5.62-5.97(m,1H),4.86-5.29(m,1H),3.82-3.85(m,1H),2.7-2.9(m,2H),2.6-2.7(m,1H),2.2-2.5(m,1H),1.4-1.6(m,5H),1.29(d,J＝6.5Hz,3H),0.70(t,J＝7.3Hz,3H)。

[1167] 实施例414:(30mg,25％产率),LCMS:m/z＝471.2[M+H]$^+$;rt 3.33分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵/水(pH 3.3);移动相B:乙腈,梯度＝20-100％B历经4分钟,随后在100％B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)＝10.8-11.7(m,1H),(8.08(d,1H,J＝8.8Hz),7.7-7.7(m,2H),7.6-7.7(m,3H),4.6-6.3(m,2H),3.70-3.76(m,1H),3.09-3.11(m,1H),3.1-3.1(m,1H),2.58-2.62(m,1H),2.15-2.18(m,1H),1.4-1.6(m,2H),1.2-1.3(m,6H),1.01(t,3H,J＝7.4Hz)。

[1168] 表18中的实施例根据实施例413及414中所述的通用程序来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

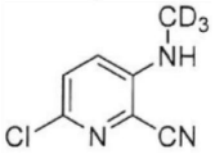
[1169] 表18

[1170]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
415		H	E	3.19	499.3
416		H	E	2.70	499.2

[1171] 中间体93

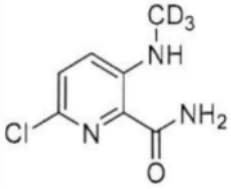
[1172] 6-氯-3-((甲基-d_3)氨基)2-氰基吡啶

[1173] 

[1174] 在室温下向N-(6-氯-2-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(3g,12.02mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加碳酸钾(4.15g,30.1mmol),接着添加碘甲烷-d_3(3.9mL,60.1mmol)。搅拌反应混合物16小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,用水及盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用30%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到N-(6-氯-2-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N-(甲基-d_3)乙酰胺(1.5g,47%产率)。LCMS:m/z=171.1$[M+H]^+$;rt 1.19分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经1.1分钟,随后在100%B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1175] 中间体94

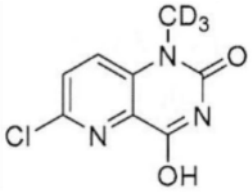
[1176] 6-氯-3-((甲基-d_3)氨基)吡啶甲酰胺

[1177] 

[1178] 在0℃下向6-氯-3-((甲基-d_3)氨基)2-氰基吡啶(2g,11.72mmol)于DMSO(100mL)及水(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.24g,23.44mmol)及过氧化氢(2.4mL,23.44mmol,30%水溶液)。在室温下搅拌反应混合物3小时。用水稀释反应混合物且过滤所形成的沉淀物,在减压下干燥,得到6-氯-3-((甲基-d_3)氨基)吡啶甲酰胺(1g,45%产率)。LCMS:m/z=189.1$[M+H]^+$;rt 1.06分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1179] 中间体95

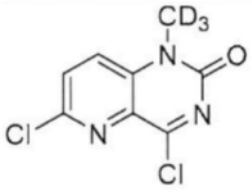
[1180] 6-氯-4-羟基-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1181] 

[1182] 在0℃下向6-氯-3-((甲基-d_3)氨基)吡啶甲酰胺(1.4g,7.42mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(0.594g,14.84mmol,60%w/w)及CDI(1.805g,11.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。通过添加冰水淬灭反应。混合物用1.5N HCl酸化。过滤混合物以分离黄色固体,将其在减压下干燥,得到6-氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.0g,62%产率)。LCMS:m/z=215.1[M+H]$^+$;rt 0.50分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1183] 中间体96

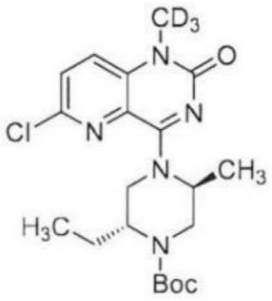
[1184] 4,6-二氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1185] 

[1186] 在室温下向6-氯-4-羟基-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.5g,2.33mmol)于甲苯(30mL)中的溶液中添加DIPEA(1.0mL,5.82mmol)及磷酰氯(1.1mL,11.65mmol)。在110℃下加热反应混合物16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到4,6-二氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.4g,74%产率)。LCMS:m/z=232.9(M+H);保留时间0.84分钟。(柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm),移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1187] 中间体97

[1188] (2R,5S)-4-(6-氯-1-(甲基-d_3)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

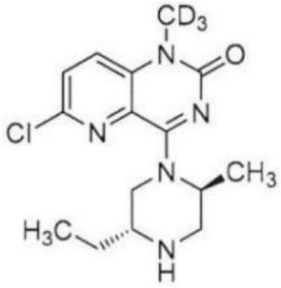
[1189] 

[1190] 在室温下向(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.5g,2.190mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加DIPEA(3.8mL,21.90mmol),接着4,6-二氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.510g,2.19mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。通过添加水

淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,用水、盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用90%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到(2R,5S)-4-(6-氯-1-(甲基-d_3)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.4g,41%产率)。LCMS:m/z=425.2$[M+H]^+$;rt 2.77分钟;LCMS方法:柱:Kinetex XB-C18(3×75mm,2.6μm);移动相A:10mM甲酸铵:乙腈(98:2),移动相B:10mM甲酸铵:乙腈(2:98),梯度=20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持0.6分钟;温度:27℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。

[1191] 中间体98

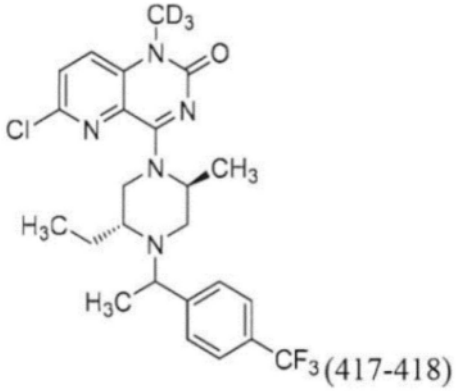
[1192] 6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮.TFA

[1193] 

[1194] 在0℃下向(2R,5S)-4-(6-氯-1-(甲基-d3)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.42g,0.988mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.2mL,14.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下移除挥发物,得到6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA(0.4g,76%产率)。LCMS:m/z=325.2$[M+H]^+$;rt 0.67分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1195] 实施例417及418

[1196] 6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1197] 

[1198] 在室温下向6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA(0.4g,0.911mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.5mL,2.73mmol),接着1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(0.570g,2.73mmol)、碘化钠(0.137g,

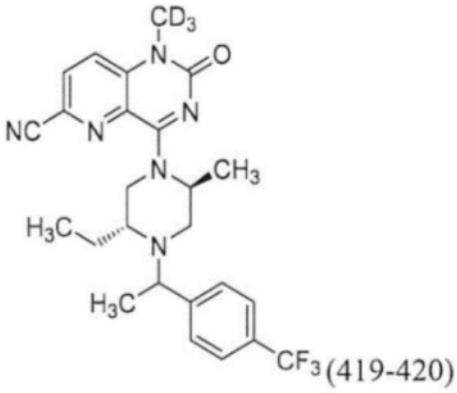
0.911mmol)。在85℃下加热反应混合物16小时。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物且经由硅藻土®垫过滤,用额外乙酸乙酯(2×50mL)洗涤。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化,得到实施例414及415。HPLC方法:柱:HPLC方法:柱:YMC TRIART C18 EXRS(250x4.6 mm,5μm);移动相A=10mM乙酸铵/水;移动相B=乙腈,梯度:0-20%B历经20分钟:20.0mL/min。

[1199] 实施例417:(13mg,3%产率),LCMS:m/z=497.3$[M+H]^+$;rt 2.52分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.91(d,J=9.0Hz,1H),7.78(d,J=9.0Hz,1H),7.72-7.74(m,2H),7.60-7.62(m,2H),5.99-5.73(m,1H),5.17-4.70(m,1H),3.84(q,J=6.4Hz,1H),3.53-3.36(m,1H),2.89-2.68(m,2H),2.37-2.25(m,1H),1.61-1.22(m,8H),0.69(t,J=6.8Hz,3H)。

[1200] 实施例418:(13mg,3%产率),LCMS:m/z=497.3$[M+H]^+$;rt 2.58分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.93(d,J=9.0Hz,1H),7.79(br d,J=9.0Hz,1H),7.73-7.66(m,2H),7.66-7.54(m,2H),6.23-5.47(m,1H),5.06-4.73(m,1H),3.77-3.54(m,2H),3.19-2.95(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.24-2.01(m,1H),1.60-1.40(m,2H),1.36-1.08(m,5H),0.99(t,J=7.3Hz 3H)。

[1201] 实施例419及420

[1202] 4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

[1203] 

(419-420)

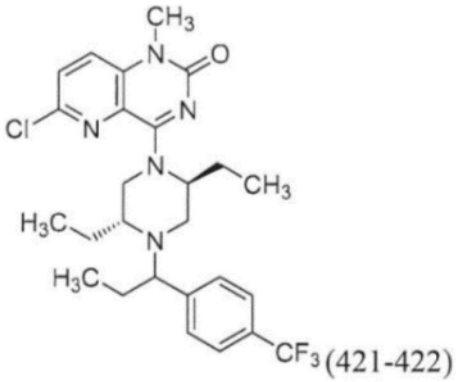
[1204] 在室温下在氩气氛围下向6-氯-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg,0.30mmol)于NMP(2mL)中的搅拌溶液中添加氰化锌(70.9mg,0.604mmol)、锌(19.73mg,0.30mmol)、$Pd_2(dba)_3$(27.6mg,0.030mmol)及dppf(33.5mg,0.060mmol)。在90℃下加热反应混合物隔夜。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物且经由硅藻土®垫过滤,用额外乙酸乙酯(2×50mL)洗涤。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化方法:柱:Sunfire C18(150×19mm,5μm);移动相A=10mM乙酸铵/水;移动相B=乙腈;流动19mL/min;梯度:10-85%B历经0-22min],得到实施例419及420。

[1205] 实施例419:(25mg,17%产率),LCMS:m/z=488.3[M+H]$^+$;rt 2.31分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.22(d,J=9.0Hz,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.72-7.74(m,2H),7.60-7.62(m,2H),5.85-5.63(m,1H),5.10-4.77(m,1H),3.83-3.88(m,1H),3.51-3.39(m,1H),2.89-2.71(m,2H),2.41-2.32(m,1H),1.68-1.00(m,8H),0.79-0.59(m,3H)。

[1206] 实施例420:(30mg,20%产率),LCMS:m/z=488.3[M+H]$^+$;rt 2.36分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.33-8.15(m,1H),8.06-7.90(m,1H),7.77-7.51(m,4H),6.06-5.43(m,1H),5.10-4.71(m,1H),3.79-3.55(m,2H),3.17-2.99(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.26-2.02(m,1H),1.61-1.11(m,8H),1.00(br t,J=7.2Hz,3H)。

[1207] 实施例421及422

[1208] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1209] 

(421-422)

[1210] 向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA(500mg,1.111mmol)、1-(1-氯丙基)-4-(三氟甲基)苯(297mg,1.334mmol)于乙腈(15mL)中的搅拌悬浮液中添加碘化钠(333mg,2.223mmol)及DIPEA(1.165mL,6.67mmol)。在85℃下加热反应混合物且搅拌16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到粗产物,其使用硅胶(24g)色谱通过使用0-10%甲醇/氯仿作为洗脱剂来纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到呈非对映异构混合物的6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(255mg,38%产率)。LCMS:m/z=522.3[M+H]$^+$;rt 1.59及1.62分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1211] 非对映异构混合物通过制备型SFC纯化。SFC方法:柱:Chiralpak IG(250×30mm,5μm);移动相:80%CO_2/20%4M甲醇氨溶液;流动:90g/min;检测波长:260nm;温度:40℃。实施例421;分离1:第一洗脱峰,rt=3.09分钟;实施例422分离2:第二洗脱峰,rt=3.62分钟。

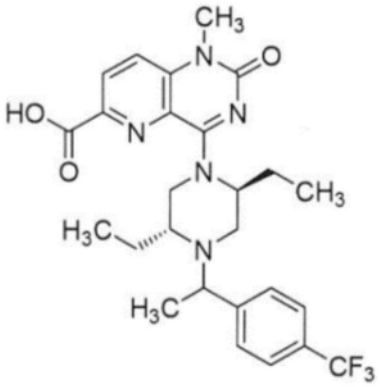
[1212] 实施例421:LCMS:m/z,522.3[M+H]$^+$;rt 2.77分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP

C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.92(d,J=9.0Hz,1H),7.78(br d,J=8.6Hz,1H),7.72(d,J=8.3Hz,2H),7.55(br d,J=8.3Hz,2H),5.99-5.56(s,1H),5.06-4.78(m,1H),3.67-3.60(m,1H),3.42(s,3H),3.08-2.74(m,3H),2.37-2.27(m,1H),1.96-1.80(m,2H),1.67-1.53(m,2H),1.50-1.18(m,2H),1.03-0.86(m,3H),0.71-0.47(m,6H)。

[1213] 实施例422:LCMS:m/z,522.3[M+H]$^+$;rt 2.78分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.98-7.86(m,1H),7.85-7.65(m,3H),7.57(d,J=8.1Hz,2H),6.20-5.32(m,1H),5.11-4.66(m,1H),3.66-3.46(m,2H),3.42(s,3H),3.28-3.00(m,2H),2.25-2.11(m,1H),1.99-1.69(m,3H),1.59-1.35(m,3H),1.02-0.86(m,3H),0.61-0.57(m,6H)。

[1214] 中间体99

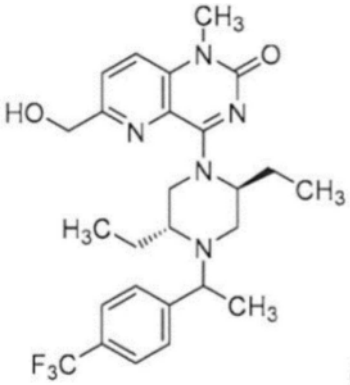
[1215] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-羧酸

[1216] 

[1217] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(350mg,0.70mmol)于乙醇(2.5mL)中的搅拌溶液中添加含NaOH(281mg,7.02mmol)的H_2O(2.5mL)。在90℃下加热反应混合物且搅拌隔夜。使反应混合物冷却至室温及在减压下浓缩。残余物用1.5N HCl酸化至pH约3且用EtOAc(100mL)萃取。有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-羧酸(300mg,83%产率)。LCMS:m/z=518.3[M+H]$^+$;保留时间1.13及1.14分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1218] 实施例423

[1219] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(羟基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

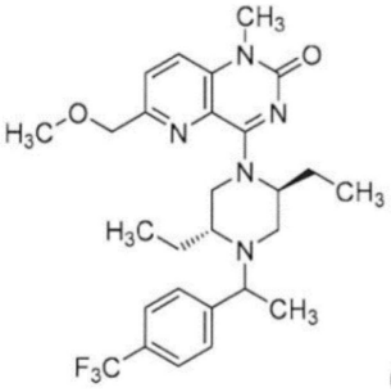
[1220] 

(423)

[1221] 在0℃下向4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-羧酸(150mg,0.29mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH_3.二甲硫(0.08mL,0.87mmol)。在升温至环境温度之后,再继续搅拌24小时。再次将溶液冷却至0℃。用MeOH淬灭反应。使反应混合物回流1小时。在减压下移除挥发物且用水稀释反应混合物。用乙酸乙酯(50mL)萃取水相且用水、盐水洗涤有机层,干燥,过滤且在减压下浓缩,得到4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(羟基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(100mg,69%产率)。LCMS:m/z=504.3$[M+H]^+$;保留时间1.78分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持2.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1222] 实施例424及425

[1223] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(甲氧基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1224] 

(424-425)

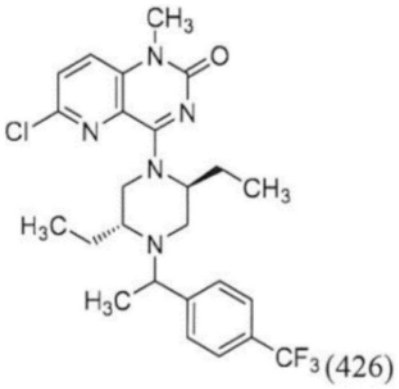
[1225] 在0℃下向NaH(17mg,0.42mmol,60%w/w)于DMF(3mL)中的搅拌悬浮液中添加4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(羟基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(70mg,0.14mmol)。5分钟后,添加碘代甲烷(0.02mL,0.28mmol)于DMF(1mL)中的溶液且在室温下搅拌2小时。使反应混合物冷却至0℃。通过添加冰冷水淬灭反应。用EtOAc(2×50mL)萃取反应混合物。经合并有机萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,其使用制备型SFC纯化。SFC方法:柱:Chiralpak IG(250×30mm,5μm);移动相:70%CO_2/30%of MeOH;流动:80g/min;检测波长:220nm;温度:35℃。实施例424:分离1:第一洗脱峰,rt=2.96分钟。实施例425:分离2:第二洗脱峰,rt=4.01分钟。

[1226] 实施例424:(5.1mg,7%产率):LCMS:m/z,518.3[M+H]$^+$;保留时间2.48分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.64(m,3H),7.60(br d,J=8.3Hz,2H),6.28-5.87(m,1H),5.18-4.80(m,1H),4.60-4.34(m,2H),3.91-3.68(m,1H),3.42(s,3H),3.28(br s,2H),3.11-2.85(m,2H),2.79-2.69(m,1H),2.40-2.18(m,1H),2.14-1.83(m,2H),1.32-1.18(m,3H),0.89(br t,J=7.2Hz,3H),0.75-0.36(m,3H)。

[1227] 实施例425:(2.2mg,3%产率)):LCMS:m/z,518.3[M+H]$^+$;保留时间2.49分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.92-7.83(m,1H),7.75-7.64(m,3H),7.64-7.56(m,2H),5.91-5.73(m,1H),5.15-4.84(m,1H),4.60-4.35(m,2H),3.72-3.60(m,1H),3.42(s,3H),3.19-2.96(m,2H),2.26-2.08(m,2H),1.94-1.74(m,2H),1.52-1.38(m,2H),1.25(br d,J=6.1Hz,3H),1.03-0.73(m,3H),0.67-0.47(m,3H)。

[1228] 实施例426

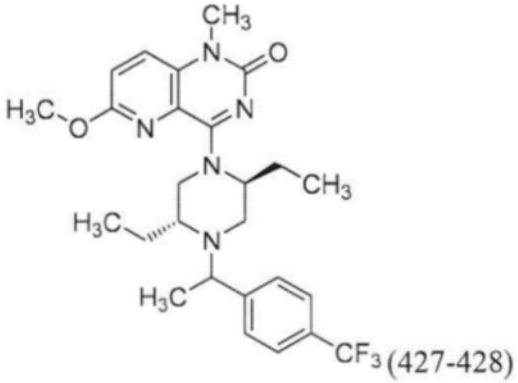
[1229] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1230] 

[1231] 向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮,TFA(1.0g,2.22mmol)于乙腈(15mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.165mL,6.67mmol)。搅拌反应混合物5分钟,且随后在室温下添加1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(0.556g,2.67mmol)。在85℃下加热反应混合物且搅拌20小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,得到粗产物,其使用硅胶(24g)色谱通过使用0-10%甲醇/氯仿作为洗脱剂来纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到呈非对映异构混合物的6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(750mg,58%产率)。LCMS:m/z=508.3[M+H]$^+$;rt 1.50及1.53分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1232] 实施例427及428

[1233] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1234] 

[1235] 向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(100mg,0.2mmol)于MeOH(2.0mL)中的溶液中添加甲醇钠(0.23mL,0.98mmol)。在60℃下搅拌反应混合物48小时。在减压下浓缩反应混合物,溶解于乙酸乙酯(50mL)中,用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到粗产物,通过手性制备型HPLC纯化。HPLC方法:柱:Cellulose-5(150×19mm,5μm);移动相:10mM乙酸铵/MeOH,流动:22mL/min)。峰1(非对映异构体1):rt=10.04分钟且峰2(非对映异构体2),rt=11.53分钟。

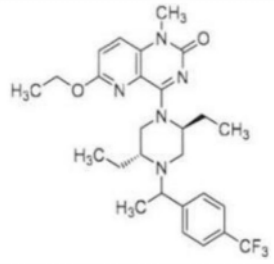
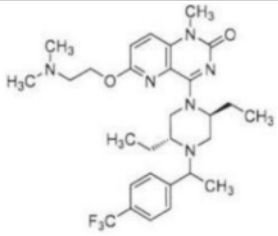
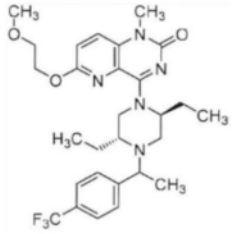
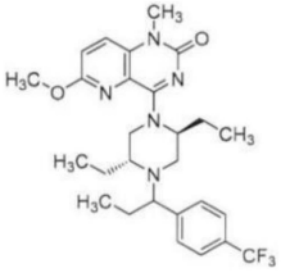
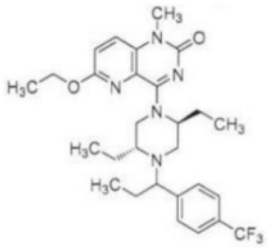
[1236] 实施例427:(17mg,23%产率);LCMS:m/z,504.3$[M+H]^+$;rt 2.48分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.88(d,J=9.3Hz,1H),7.71(d,J=8.3Hz,2H),7.61(d,J=7.8Hz,2H),7.24(br d,J=8.8Hz,1H),6.31-5.91(m,1H),5.23-4.69(m,1H),3.87-3.75(m,3H),3.42(s,3H),3.13-2.71(m,3H),2.98-2.73(m,2H),2.39-2.29(m,1H),2.16-1.88(m,2H),1.54-1.34(m,1H),1.49-1.16(m,3H),0.93-0.71(m,3H),0.68-0.36(m,3H)。

[1237] 实施例428:(14mg,18%产率);LCMS:m/z,504.3$[M+H]^+$;rt 2.49分钟;LCMS方法:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1mm,2.5μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.88(d,J=9.3Hz,1H),7.76-7.67(m,2H),7.64-7.53(m,2H),7.31-7.14(m,1H),6.32-6.01(m,1H),5.00(br s,1H),3.97-3.62(m,4H),3.43(s,3H),3.20-2.97(m,2H),2.76-2.57(m,1H),2.27-2.15(m,1H),2.05-1.83(m,1H),1.76-1.63(m,1H),1.58-1.32(m,2H),1.24(d,J=6.6Hz,3H),1.00-0.43(m,6H)。

[1238] 表19中的实施例根据实施例427及428中所述的通用程序使用以合成顺序的适当醇及氯衍生物来制备。当合成得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。

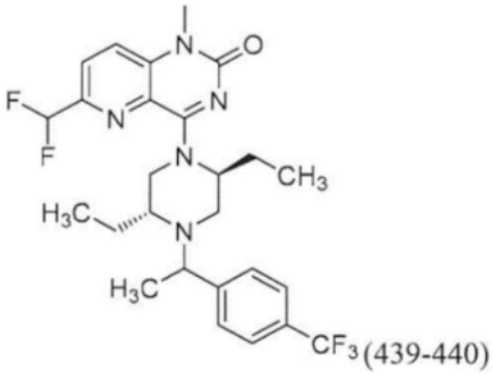
[1239] 表19

[1240]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
429		H	C	2.60	518.3
430		H	C	2.61	518.3
431		H	C	2.08	561.4
432		H	C	2.10	561.4
433		H	C	2.37	548.4
434		H	C	2.38	548.4
435		H	C	2.61	518.3
436		H	C	2.61	518.3
437		H	C	2.72	532.4
438		H	C	2.72	532.4

[1241] 实施例439及440

[1242] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(二氟甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1243] 

(439-440)

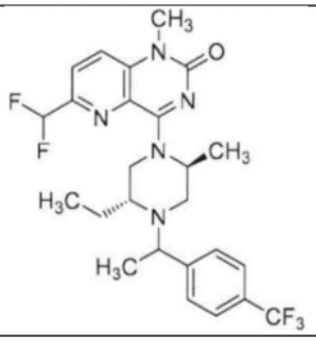
[1244] 向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(80mg,0.16mmol)于甲苯(5mL)中的搅拌溶液中添加(1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑啶-2-亚基)(二氟甲基)银(87mg,0.16mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(9.0mg,0.016mmol)及双(二亚苯甲基丙酮)钯(0)(4.53mg,7.87μmol)。用氩气吹扫反应混合物5分钟且在80℃下加热16小时。通过添加水(20mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取反应混合物。经合并有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化。HPLC方法:柱:Gemini NX(250×21.2mm,5μm);移动相A=10mM乙酸铵/水,pH 4.5,移动相B=乙腈,流动20mL/min,得到实施例439及实施例440。

[1245] 实施例439:(2mg,3.0%产率)。LCMS:m/z=524.3[M+H]$^+$;rt 2.67分钟;LCMS方法:柱:Ascentis Express C18(50×2.1mm,2.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.03-7.92(m,2H),7.71-7.71(m,2H),7.60-7.62(m,2H),7.19-6.80(m,1H),6.18-5.87(m,1H),5.21-4.80(m,1H),3.90-3.79(m,1H),3.51-3.40(m,3H),3.14-3.04(m,1H),2.99-2.87(m,1H),2.84-2.70(m,1H),2.34-2.38(m,1H),2.29-1.84,(m,2H),1.52-1.36(m,2H),1.29(d,J=6.5Hz,3H),0.99-0.82(m,3H),0.77-0.31(m,3H)。

[1246] 实施例440:(2.3mg,4.39μmol,2.79%产率)。LCMS:m/z=524.3[M+H]$^+$;rt 2.68分钟;LCMS方法:柱:Ascentis Express C18(50×2.1mm,2.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.95-7.95(m,1H),8.09-7.86(m,1H),7.78-7.65(m,2H),7.65-7.51(m,2H),7.25-6.75(m,1H),6.42-5.72(m,1H),5.21-4.80(m,1H),3.66-3.70(m,2H),3.45(s,3H),3.29-2.92(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.14-2.18(m,1H),1.94-1.72(m,2H),1.61-1.34(m,2H),1.26(d,J=6.5Hz,3H),1.04-0.71(m,3H),0.68-0.45(m,3H)。

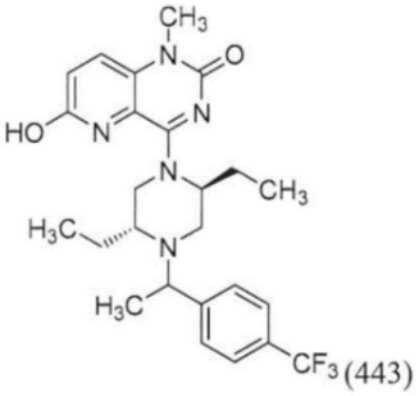
[1247] 表20

[1248]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS 方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
441		H	C	2.46	510.3
442		H	C	2.42	510.3

[1249] 实施例443

[1250] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

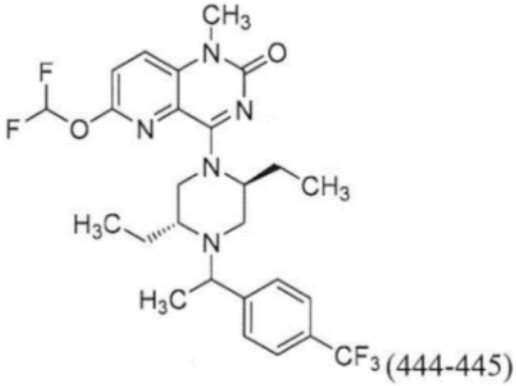
[1251] 

(443)

[1252] 向4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg,0.3mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加氯化锂(63.1mg,1.49mmol)。在180℃下加热反应混合物6小时。添加水(50mL)以淬灭反应。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取反应混合物。经合并有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发,得到4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(90mg,61.7%产率)。LCMS:m/z=490.2$[M+H]^+$;保留时间0.79分钟;LCMS方法;柱:AQUITY BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/HCO_2H(pH:5)/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/HCO_2H(pH:5)/水:乙腈(5:95);梯度=0-5%B历经1.1分钟,随后在95%B下保持1.7分钟,流动:0.8mL/min,温度:27℃;检测:在220nm下的UV。

[1253] 实施例444及445

[1254] 4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(二氟甲氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1255] 

(444-445)

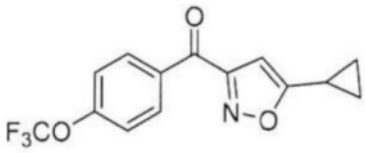
[1256] 在0℃下向4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-羟基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(90mg,0.18mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(18mg,0.46mmol,60%w/w)。在室温下搅拌反应混合物20分钟且添加2 2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(0.03mL,0.31mmol)。在室温下再搅拌反应混合物3小时。添加水以淬灭反应。在减压下浓缩混合物,得到粗产物,将其用水(20mL)悬浮且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。经合并有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗产物,通过制备型HPLC纯化[方法信息:制备型柱:ACE C18(250×21.2mm,5μm),移动相A=10mM乙酸铵/水,移动相B=乙腈:MeOH(1:1),流动19mL/min,梯度:70-100%B历经25分钟,随后在100%B下保持5分钟]。

[1257] 实施例444:(1.0mg,1.853μmol,1.0%产率)。LCMS:m/z=540.3[M+H]$^+$;rt 2.48分钟;LCMS方法:柱:Ascentis Express C18(50×2.1mm,2.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.03(d,J=9.0Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,2H),7.60-7.62(m,2H),7.36-7.55(m,2H),6.00-5.34(m,1H),5.25-4.64(m,1H),3.91-3.75(m,1H),3.62-3.41(m,1H),3.38-3.44(m,4H),3.16-2.98(m,1H),2.98-2.72(m,2H),2.39-2.28(m,1H),2.14-1.84(m,2H),1.32-1.20,(m,3H),1.54-1.11(m,2H),0.92-0.71(m,3H),0.94-0.25(m,1H)。

[1258] 实施例445:(1.0mg,1.86μmol,1%产率)。LCMS:m/z=540.3[M+H]$^+$;rt 2.49分钟;LCMS方法:柱:Ascentis Express C18(50×2.1mm,2.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=0-100%B历经3分钟;温度:50℃;流动速率:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=8.04(d,J=9.3Hz,1H),7.68-7.76(m,2H),7.61-7.63(m,2H),7.43-7.50(m,2H),5.80-5.59(m,1H),5.04-4.89(m,1H),3.80-3.71(m,1H),3.67-3.70(m,1H),3.44(s,3H),3.27-3.22(m,1H),3.04-2.98(m,1H),2.17-2.20(m,1H),2.04-1.87(m,1H),1.63-1.70(m,1H),1.42-1.46(m,2H),1.24(d,J=6.4Hz,3H),1.01-0.78(m,2H),0.73-0.39(m,4H)。

[1259] 中间体100

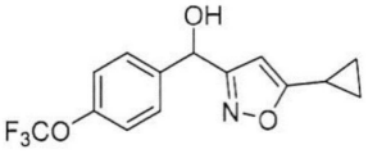
[1260] (5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮

[1261] 

[1262] 在0℃下向5-环丙基-N-甲氧基-N-甲基异噁唑-3-甲酰胺(250mg,1.27mmol)于四氢呋喃(4mL)中的搅拌溶液中添加(4-(三氟甲氧基)苯基)溴化镁(0.5M,12.7mL,6.37mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。通过添加NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯(2×20mL)萃取混合物。分离有机层,经Na_2SO_4干燥且在减压下蒸发,得到(5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮(250mg,66%产率)。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)=8.38-8.43(m,2H),7.33-7.38(m,2H),6.46(s,1H),1.67-1.78(m,1H),1.15-1.21(m,2H),1.04-1.10(m,2H)。

[1263] 中间体101

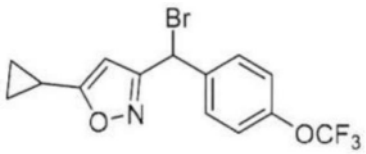
[1264] (5-环丙基异噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲醇

[1265] 

[1266] 在0℃下向(5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮(800mg,2.69mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(204mg,5.38mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。通过添加NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应。用水稀释混合物且用乙酸乙酯(20mL)萃取。分离有机层,经Na_2SO_4干燥且在减压下蒸发,得到(5-环丙基异噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲醇(710mg,88%产率)。^{1}HNMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)=7.44-7.49(m,2H),7.19-7.23(m,2H),5.92(d,J=4.0Hz,1H),5.78(s,1H),2.80(d,J=4.0Hz,1H),1.98(tt,J=8.5,5.0Hz,1H),1.01-1.05(m,2H),0.91-0.97(m,2H)。

[1267] 中间体102

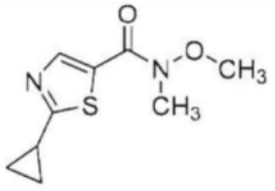
[1268] 3-(溴(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-环丙基异噁唑

[1269] 

[1270] 在0℃下向(5-环丙基异噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(300mg,1.00mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中添加BBr_3(2.005mL,2.005mmol)且在室温下搅拌2小时。在减压下蒸发反应混合物,得到3-(溴(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-环丙基异噁唑(240mg,66%产率)。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)=7.54-7.59(m,2H),7.23(dd,J=8.8,1.0Hz,2H),6.15(s,1H),6.10(s,1H),2.05(tt,J=8.5,5.2Hz,1H),1.07-1.13(m,2H),0.99-1.05(m,2H)。

[1271] 中间体103

[1272] 2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-甲酰胺

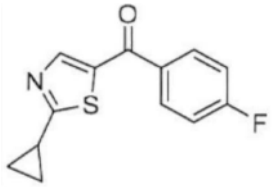
[1273] 

[1274] 在室温下向2-环丙基噻唑-5-羧酸(0.4g,2.36mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(1.348g,3.55mmol)、DIPEA(1.2mL,7.09mmol)及N,O-二甲基羟胺盐酸盐(0.346g,

3.55mmol)。在室温下搅拌反应混合物5小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,经合并有机层用水及盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物(2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.15g,46%产率)。LCMS:m/z=213.2[M+H]$^+$;rt 0.91分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[1275] 中间体104

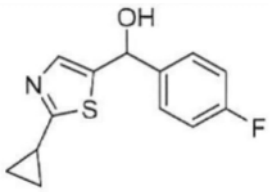
[1276] (2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲酮

[1277] 

[1278] 在0℃下向2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-甲酰胺(0.2g,0.94mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)溴化镁(1M,1.8mL,1.8mmol)。在25℃下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,经合并有机层用水、盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗所需产物(2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.15g,48%产率)。LCMS:m/z=248.1[M+H]$^+$;rt 1.56分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经2分钟,随后在90%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1279] 中间体105

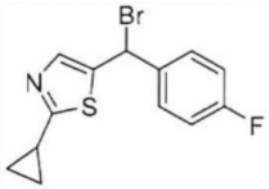
[1280] (2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇

[1281] 

[1282] 在0℃下向(2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲酮(0.2g,0.81mmol)于甲醇(5mL)中的溶液中添加硼氢化钠(0.046g,1.21mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。通过添加饱和氯化铵水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,用水及盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到(2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.15g,48%产率)。LCMS:m/z=250.2[M+H]$^+$;rt 1.22分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1283] 中间体106

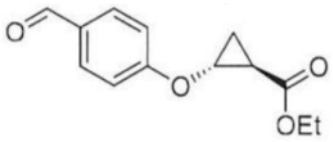
[1284] 5-(溴(4-氟苯基)甲基)-2-环丙基噻唑

[1285] 

[1286] 在0℃下向(2-环丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.2g,0.8mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加三溴化硼(1.2mL,1.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。通过添加水淬灭反应。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物,用水及盐水洗涤经合并有机层且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到5-(溴(4-氟苯基)甲基)-2-环丙基噻唑(0.18g,0.577mmol,71.9%产率)。

[1287] 中间体107

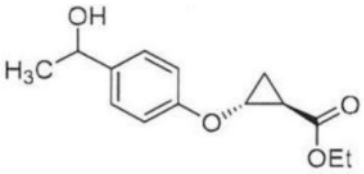
[1288] (1R,2R)-2-(4-甲酰基苯氧基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1289] 

[1290] 向KOH(1.378g,24.57mmol)于DMSO(12mL)中的搅拌悬浮液中添加4-羟基苯甲醛(0.75g,6.14mmol)及(1S,2R)-2-碘环丙烷-1-甲酸乙酯(1.769g,7.37mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。用水(100mL)淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。经合并有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗产物(350mg,24%)。LCMS:m/z=235.1[M+H]$^+$;保留时间1.49及1.51min(非对映异构混合物),LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[1291] 中间体108

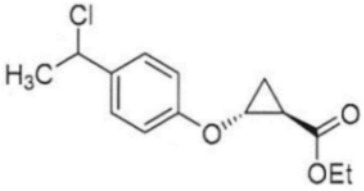
[1292] (1R,2R)-2-(4-(1-羟基乙基)苯氧基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1293] 

[1294] 在0℃下向(1R,2R)-2-(4-甲酰基苯氧基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.21mmol)于四氢呋喃(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含溴化甲基镁的乙醚(3M,0.1mL,0.3mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取混合物。经合并有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗产物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.25-7.19(m,2H),6.88(d,J=9.1Hz,2H),4.80(q,J=6.4Hz,1H),4.17-4.08(m,2H),4.02-3.95(m,1H),3.51-3.54(m,1H),1.87-1.83(m,1H),1.65-1.70(m,1H),1.42-1.36(m,3H),1.23-1.19(m,3H)。

[1295] 中间体109

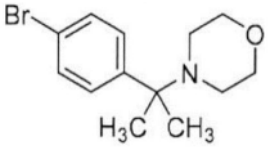
[1296] (1S,2R)-2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1297] 

[1298] 向(1R,2R)-2-(4-(1-羟基乙基)苯氧基)环丙烷-1-羧酸乙酯(70mg,0.28mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(0.16mL,2.24mmol)。在40℃下加热反应混合物5小时。在减压下浓缩反应混合物,得到(1R,2R)-2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)环丙烷-1-羧酸乙酯(68mg,0.25mmol,90%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.40-7.20(m,2H),6.97-6.74(m,2H),5.17-4.89(m,1H),4.21-4.03(m,2H),2.00-1.77,(m,2H),1.57-1.34(m,4H),1.34-1.14(m,4H)。

[1299] 中间体110

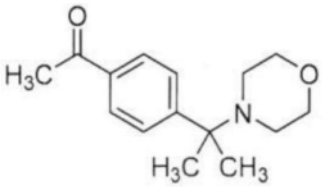
[1300] 4-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)吗啉

[1301] 

[1302] 在室温下向2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1g,4.67mmol)于乙腈(8mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(1.94g,14.01mmol)及2-溴乙基醚(1.63g,7.01mmol)。在微波照射下在100℃下搅拌反应混合物2小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用70-80%EtOAc/正己烷将其纯化,得到4-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)吗啉(1g,62%产率)。LCMS:m/z,285.1[M+2];rt 2.05分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经2分钟,随后在90%B下保持0.3分钟,流动:0.7mL/min。

[1303] 中间体111

[1304] 1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮

[1305] 

[1306] 在室温下向4-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)吗啉(0.5g,1.759mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(0.83g,2.29mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.12g,0.176mmol)。用氮气吹扫反应混合物且在70℃下加热16小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除挥发物,得到粗产物。将残余物溶解于1mL 5N HCl水溶液中且搅拌15分钟。在减压下移除溶剂,得到产物,其通过硅胶柱色谱(用40-50%EtOAc/正己烷洗脱)纯化,得到1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮(0.3g,69%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$DMSO-d_6$)δ(ppm)=8.05(d,J=8.3Hz,2H),7.97-7.90(m,2H),3.89(br d,J=6.8Hz,4H),3.20-3.10(m,2H),3.05-2.91(m,2H),2.62(s,3H),1.84(s,6H)。

[1307] 中间体112

[1308] 1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(外消旋体)

[1309]

[1310] 在0℃在氮气氛围下向1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮(0.3g,1.21mmol)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(0.09g,2.43mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。用水(5mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(2×20mL)萃取反应混合物。经合并有机层经无水Na_2SO_4干燥,在减压下蒸发,得到1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(250mg,50%产率)。LCMS:m/z,250.2$[M+H]^+$;rt 1.07分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1311] 中间体113

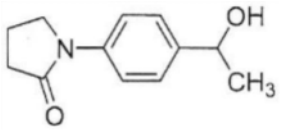
[1312] 4-(2-(4-(1-氯乙基)苯基)丙-2-基)吗啉(外消旋体)

[1313]

[1314] 在0℃下向1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(0.1g,0.40mmol)于二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(0.15mL,2.00mmol))。在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下自反应混合物移除挥发物,得到4-(2-(4-(1-氯乙基)苯基)丙-2-基)吗啉(0.1g,0.273mmol,68%产率)。LCMS:m/z,268.1$[M+H]^+$;rt 1.89分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1315] 中间体114

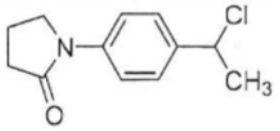
[1316] 1-(4-(1-羟基乙基)苯基)吡咯啶-2-酮

[1317] 

[1318] 在0℃下向1-(4-乙酰基苯基)吡咯啶-2-酮(250mg,1.23mmol)于无水MeOH(5.0mL)中的溶液中添加硼氢化钠(140mg,3.69mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应。搅拌反应混合物10分钟且用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。分离有机层,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的1-(4-(1-羟基乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(250mg,99%产率)。LCMS:m/z=206.1$[M+H]^+$;保留时间0.76分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.2分钟,流动:0.7mL/min。

[1319] 中间体115

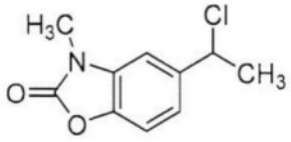
[1320] 1-(4-(1-氯乙基)苯基)吡咯啶-2-酮

[1321] 

[1322] 在0℃下向1-(4-(1-羟基乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(100mg,0.49mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液中缓慢添加亚硫酰氯(0.053mL,0.731mmol)。搅拌混合物1小时且随后用DCM(50mL)稀释。将混合物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,且在减压下浓缩,得到1-(4-(1-氯乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(100mg,92%产率)。LCMS:m/z=242.1[M+NH4+];保留时间1.11分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1323] 中间体116

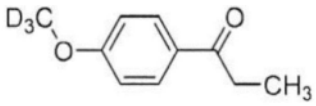
[1324] 5-(1-氯乙基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[1325] 

[1326] 在0℃下向5-(1-羟基乙基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.2g,1.04mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(0.1mL,1.55mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在减压下蒸发挥发物,得到5-(1-氯乙基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.2g,59%产率)。LCMS:m/z=212.1[M+H]+;保留时间0.60分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-90%B历经1.1分钟,随后在90%B下保持0.6分钟,流动:0.7mL/min。

[1327] 中间体117

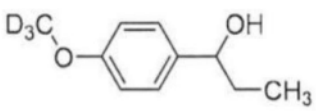
[1328] 1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-酮

[1329] 

[1330] 在室温下向1-(4-羟基苯基)丙-1-酮(0.5g,3.33mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(0.92g,6.66mmol)及碘甲烷-d_3(0.579g,4.00mmol)。搅拌反应混合物16小时。反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释且用水洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-酮(0.52g,92%产率)。LCMS:m/z=168.2[M+H]+;rt 2.129分钟。LCMS方法:(LCMS方法:柱:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:98%水:2%乙腈;10mM甲酸铵;移动相B:2%水:98%乙腈;10mM甲酸铵;流动:1.0mL/min;温度:50℃;时间(分钟):0-4;%B:0-100%)。

[1331] 中间体118

[1332] 1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-醇

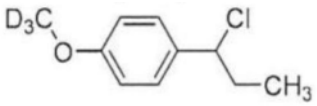
[1333] 

[1334] 在0℃下向1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-酮(0.5g,2.99mmol)于MeOH(1mL)及THF(10mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(0.283g,7.48mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。在

减压下移除溶剂,得到粗产物,将其溶解于乙酸乙酯中且用NH_4Cl饱和水溶液洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-醇(0.38g,75%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.21(d,J=8.80Hz,2H)6.86(d,J=7.83Hz,2H)4.98(d,J=4.40Hz,1H)4.34-4.40(m,1H)1.49-1.66(m,2H)0.79(t,J=7.34Hz,3H)。

[1335] 中间体119

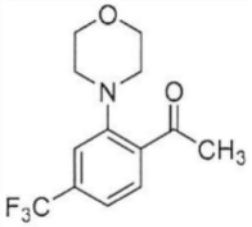
[1336] 1-(1-氯丙基)-4-(甲氧基-d_3)苯

[1337] 

[1338] 在室温下向1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-醇(0.35g,2.07mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1mL,13.70mmol)。搅拌反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,得到1-(1-氯丙基)-4-(甲氧基-d_3)苯(0.380g,98%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)=7.24-7.39(m,2H)6.84-6.98(m,2H)5.03(t,J=7.28Hz,1H)1.96-2.14(m,2H)0.91(t,J=7.28Hz,3H)。

[1339] 中间体120

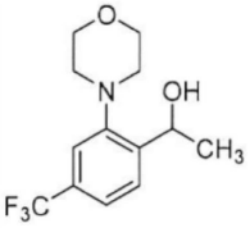
[1340] 1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮

[1341] 

[1342] 向1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(0.5g,2.43mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(0.528g,6.06mmol)且在100℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温,且用乙酸乙酯稀释,且用水洗涤,有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗化合物,通过柱色谱(用20-10%乙酸乙酯/石油醚洗脱)将其纯化,得到1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(0.55g,82%产率))。LCMS:m/z=274.2$[M+H]^+$;rt 2.502分钟。LCMS方法:方法信息:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:02);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(02:98),梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持16分钟;流动:1.5mL/min)。

[1343] 中间体121

[1344] 1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇

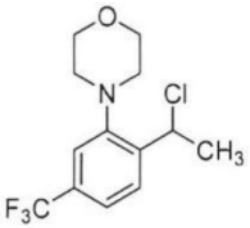
[1345] 

[1346] 在0℃下向1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(0.3g,1.1mmol)于无水甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(0.104g,2.74mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时。在减压下移除溶剂,得到粗产物,将其溶解于乙酸乙酯中且用饱和氯化铵水溶液洗涤。有机层

经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下蒸发,得到粗化合物,通过柱色谱(用40-30%乙酸乙酯/石油醚洗脱)来纯化,得到1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.3g,98%产率)。LCMS:m/z=276.2$[M+H]^+$;rt 2.174分钟。LCMS方法:方法信息:柱-Kinetex XB-C18(75×3mm-2.6μm),移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(98:02);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(02:98),梯度:20-100%B历经4分钟,随后在100%B下保持16分钟;流动:1.5mL/min)。

[1347] 中间体122

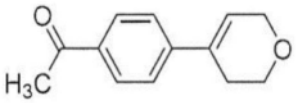
[1348] 4-(2-(1-氯乙基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉

[1349] 

[1350] 在室温下向1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.3g,1.09mmol)于无水DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1mL,13.70mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,得到4-(2-(1-氯乙基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉(0.32g,100%产率)。

[1351] 中间体123

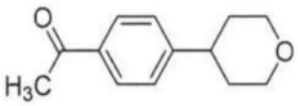
[1352] 1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮

[1353] 

[1354] 向2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.15g,5.53mmol)于1,4-二噁烷(15mL)及H_2O(1mL)中的搅拌溶液中添加1-(4-溴苯基)乙-1-酮(1.0g,5.02mmol)及K_2CO_3(1.4g,10.05mmol)。将反应混合物用氩气脱气10min。且添加$PdCl_2$(dppf)(0.37g,0.502mmol)。在100℃下加热反应混合物16小时。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc(2×100mL)萃取,用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且浓缩,得到粗产物,其通过快速色谱使用30%-40%EtOAc/石油醚纯化,得到1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮(800mg,79%产率)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.96-7.73(m,2H),7.41(d,J=8.3Hz,2H),6.26-6.11(m,1H),4.37-4.22(m,2H),3.94-3.81(m,2H),2.51(s,3H),2.50-2.44(m,2H)。

[1355] 中间体124

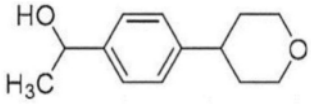
[1356] 1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮

[1357] 

[1358] 向1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮(500mg,2.47mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液中添加氧化铂(IV)(56.1mg,0.247mmol)。在H_2下搅拌溶液16小时。反应混合物经由硅藻土®垫过滤且用过量EtOAc(50mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮(400mg,79%产率)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.97-7.75(m,2H),7.37-7.24(m,2H),4.15-3.81(m,2H),3.59-3.35(m,2H),2.87-2.68(m,1H),2.50(s,3H),1.86-1.66(m,4H)。

[1359] 中间体125

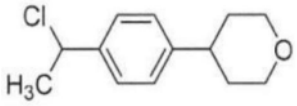
[1360] 1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮

[1361] 

[1362] 在0℃在氮气下向1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮(0.3g,1.21mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(0.09g,2.43mmol)。使反应混合物升温至室温,且搅拌2小时。通过添加水(5ml)淬灭反应。用乙酸乙酯(2×20mL)萃取反应混合物。经合并有机层经无水Na_2SO_4干燥,在减压下蒸发,得到1-(4-(2-(N-吗啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(250mg,50%产率)。LCMS:m/z,189.1[M-OH];rt 1.31分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.30-7.24(m,2H),7.17-7.12(m,2H),4.90-4.75(m,1H),4.08-3.94(m,2H),3.50-3.40(m,2H),2.75-2.60(m,1H),1.78-1.67(m,4H),1.43(d,J=6.4Hz,3H)。

[1363] 中间体126

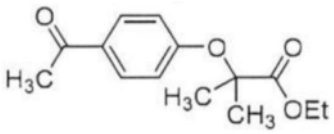
[1364] 4-(4-(1-氯乙基)苯基)四氢-2H-吡喃

[1365] 

[1366] 在0℃下向1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-醇(100mg,0.49mmol)于二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(0.14mL,1.94mmol))。在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下自反应混合物移除挥发物,得到粗产物,其用DCM(2×50mL)萃取且用饱和$NaHCO_3$溶液、水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到4-(4-(1-氯乙基)苯基)四氢-2H-吡喃(90mg,83%产率)。LCMS:m/z,189.1[M-Cl];rt 1.96分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持0.3分钟,流动:0.7mL/min。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.31(d,J=8.3Hz,2H),7.18-7.12(m,2H),5.03(q,J=6.9Hz,1H),4.08-3.94(m,2H),3.54-3.37(m,2H),2.79-2.60(m,1H),1.84-1.75(m,4H),1.74-1.67(m,3H)。

[1367] 中间体127

[1368] 2-(4-乙酰基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

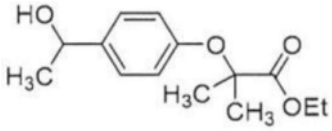
[1369] 

[1370] 在室温下向1-(4-羟基苯基)乙-1-酮(5g,36.7mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(25.4g,184mmol)及2-溴-2-甲基丙酸乙酯(10.9mL,73.4mmol)。在80℃下加热反应混合物16小时。反应混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释且用水洗涤,有机层经无水Na_2SO_4干燥且过滤。在减压下移除挥发物,得到2-(4-乙酰基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(5.1g,56%产率)。LCMS:m/z=251.3$[M+H]^+$;rt 1.52分钟,LCMS方法;柱:AQUITY UPLC BEH C18(3.0×

50mm,1.7μm);移动相A:10mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5);移动相B:10mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95);梯度=20-100%B历经2分钟,随后在100%B下保持1分钟,流动:0.7mL/min。

[1371] 中间体128

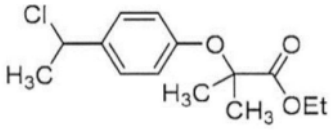
[1372] 2-(4-(1-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

[1373] 

[1374] 在0℃下向2-(4-乙酰基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(4g,15.98mmol)于MeOH(1mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(1.21g,32.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下移除溶剂,得到粗产物,将其溶解于乙酸乙酯中,用NH_4Cl饱和水溶液洗涤。有机层经无水干燥,过滤且在减压下蒸发,得到2-(4-(1-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(2.8g,69%产率)。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)=7.20-7.31(m,2H),6.74-6.86(m,2H),4.81-4.87(m,1H),4.01-4.37(m,2H),3.77(s,3H),1.59(s,6H),1.47(d,J=6.5Hz,3H)。

[1375] 中间体129

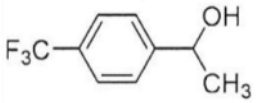
[1376] 2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

[1377] 

[1378] 在室温下向2-(4-(1-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(1g,3.96mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1.45mL,19.82mmol)。搅拌反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,得到2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(0.92g,86%产率)。^1H NMR($CDCl_3$,300MHz):δ(ppm)=7.24-7.28(m,2H),6.79-6.84(m,2H),4.21-4.27(m,1H),3.74-3.80(m,2H),1.58(s,3H),1.59(s,3H),1.45-1.49(m,3H),1.21-1.28(m,3H)。

[1379] 中间体130

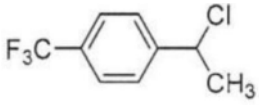
[1380] 1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇

[1381] 

[1382] 在0℃向4-(三氟甲基)苯甲醛(4.2g,24.12mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加溴化甲基镁(3M/Et_2O,12.06mL,36.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过添加NH_4Cl饱和水溶液淬灭反应。用EtOAc(2×100mL)萃取反应,经合并有机层用水、盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,通过硅胶柱色谱使用20%EtOAc/石油醚将其纯化。在减压下浓缩洗脱份,得到1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(4g,21.03mmol,87%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.67-7.57(m,2H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),4.97(dd,J=3.8,6.3Hz,1H),1.88(d,J=3.5Hz,1H),1.51(d,J=6.5Hz,3H)。

[1383] 中间体131

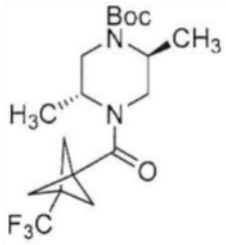
[1384] 1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯

[1385] 

[1386] 在0℃下向1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(1.1g,5.78mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(0.633mL,8.68mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在减压下蒸发挥发物,得到1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(1g,4.79mmol,83%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm)=7.65-7.60(m,2H),7.56-7.52(m,2H),5.11(q,J=6.8Hz,1H),1.86(d,J=7.0Hz,3H)。

[1387] 中间体132

[1388] (2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

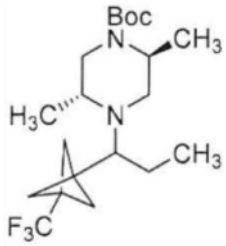
[1389] 

[1390] 向(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(74.4mg,0.347mmol)及3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(50mg,0.278mmol)于无水DMF(2.776mL)中的溶液中依序添加1-甲基咪唑(0.055mL,0.694mmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸酯(117mg,0.416mmol)且在室温下搅拌反应混合物17小时。通过添加水(30mL)淬灭反应,且用EtOAc萃取混合物(3次)。经合并萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且在减压下移除溶剂,且粗物质通过硅胶柱色谱使用0-60%EtOAc/正己烷纯化,得到(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(92mg,88%产率)。

[1391] LCMS:m/z,377.4$[M+H]^+$;rt 1.45mins(LCMS方法:柱:Acquity BEHC18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:0.05%TFA/乙腈:water(5:95);移动相B:0.05%TFA/乙腈:水(95:5),梯度=0-100%B历经1.8分钟,随后在100%B下保持0.2分钟;温度:50℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.79-4.67(m,1.2H),4.54-4.40(m,1.2H),4.34-4.21(m,1.5H),4.17(br dd,J=13.4,3.0Hz,1.4H),3.83(br d,J=13.4Hz,0.5H),3.74(br dd,J=13.2,9.5Hz,0.9H),3.65(br d,J=14.1Hz,0.7H),3.60-3.54(m,1.3H),3.53-3.42(m,1.3H),3.26-3.15(m,1.2H),3.10(br d,J=13.5Hz,0.9H),3.03(dd,J=13.6,4.4Hz,1.0H),2.36-2.32(m,J=3.1Hz,5.6H),2.30(s,6.7H),1.47(br s,7.8H),1.46(s,10.1H),1.28-1.23(m,3.0H),1.15(br t,J=6.3Hz,7.4H),1.10(t,J=7.0Hz,2.8H)。质子NMR展现出受限旋转(旋转异构体)的特征。

[1392] 中间体133

[1393] (2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(非对映异构混合物)

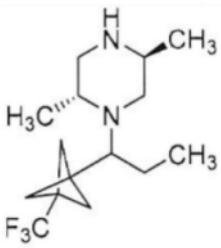
[1394] 

[1395] 向具有搅拌棒的烘干小瓶中装入(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.239mmol)及氯羰基双(三苯基膦)铱(I)(Vaska的复合物)(5.60mg,7.17μmol)且用氮气吹扫5分钟。在氮气氛围下添加无水THF(2.657mL)且在瓶上标记溶剂含量。在氮气下添加额外无水THF(3.5mL),且在室温下继续用氮气充气混合物15分钟。溶剂含量在此时间期间下降,一旦鼓泡完成,即大致到达标记的2.7mL管线。随后,在室温下添加1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(0.085mL,0.478mmol)且用氮气鼓泡混合物再3分钟。停止氮气喷雾且在室温下在氮气氛围下进一步搅拌混合物1小时15分钟。鲜黄色溶液逐渐变成无色。使反应混合物冷却至-78℃。随后逐滴添加溴化乙基镁(0.159mL,0.478mmol,3M于乙醚中)且在-78℃下搅拌混合物5分钟,且随后升温至室温且搅拌17小时。将反应冷却至0℃且用NH_4Cl饱和水溶液(10mL)淬灭。剧烈搅拌混合物,升温至室温且添加EtOAc及水。用EtOAc萃取水层(4次)。用盐水(1×)洗涤经合并有机层且用EtOAc反萃取盐水层(1次)。经合并有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,得到黄色油状物。通过硅胶柱色谱使用2-60%EtOAc/正己烷纯化粗物质,得到呈非对映异构混合物形式(1.3:1dr)的(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(93mg,100%产率)。

[1396] LCMS:m/z,391.0[M+H]+;rt 1.16mins(LCMS方法:柱:Acquity BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:0.05%TFA/乙腈:水(5:95);移动相B:0.05%TFA/乙腈:水(95:5),梯度=0-100%B历经1.8分钟,随后在100%B下保持0.2分钟;温度:50℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV,尽管产物不具有发色团;由MS TIC检测到的峰)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.10-3.98(m,1.9H),3.59(dd,J=13.2,1.0Hz,1.9H),3.26(td,J=13.4,4.2Hz,1.9H),2.96-2.86(m,1.5H),2.86-2.79(m,2.3H),2.44-2.33(m,3.8H),1.96-1.90(m,5.7H),1.86(td,J=9.6,1.5Hz,5.9H),1.46(s,9.2H),1.46(s,7.6H),1.44-1.38(m,1.3H),1.38-1.34(m,1.9H),1.34-1.26(m,1.6H),1.17(d,J=6.6Hz,2.5H),1.14(d,J=6.6Hz,3.3H),1.02-0.94(m,8.9H),0.90(t,J=7.5Hz,3.0H)。报导此1.3:1非对映异构混合物的质子信号,分数为混合物的反射性。

[1397] 中间体134

[1398] (2R,5S)-2,5-二甲基-1-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪(非对映异构混合物)

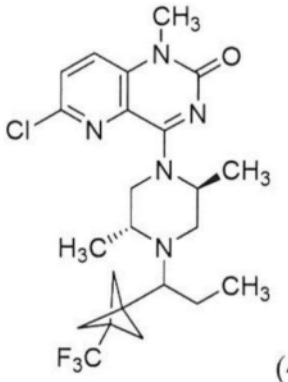
[1399] 

[1400] 在室温下向(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(93mg,0.238mmol,非对映异构混合物)于无水CH_2Cl_2(2.382mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.183mL,2.382mmol)。搅拌反应混合物19小时,其后在减压下移除溶剂,在高真空下干燥之后得到(2R,5S)-2,5-二甲基-1-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪(123mg,100%产率)的TFA盐。

[1401] LCMS:m/z,291.0及290.9[M+H]$^+$;rt 0.97及0.99分钟。(LCMS方法:柱:Acquity BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:0.05%TFA/乙腈:水(5:95);移动相B:0.05%TFA/乙腈:水(95:5),梯度=0-100%B历经1.8分钟,随后在100%B下保持0.2分钟;温度:50℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV,尽管产物不具有发色团;由MS TIC检测到的峰)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ3.59-3.43(m,2.0H),3.43-3.33(m,4.9H),3.23(dd,J=13.4,2.9Hz,1.0H),3.05(t,J=11.9Hz,1.0H),2.98-2.90(m,0.8H),2.86-2.71(m,1.8H),2.22-2.09(m,8.1H),2.03(dd,J=9.4,1.5Hz,3.0H),1.81-1.68(m,1.1H),1.64-1.58(m,1.7H),1.56-1.50(m,0.7H),1.35(d,J=2.3Hz,2.6H),1.33(d,J=2.4Hz,2.5H),1.31-1.25(m,7.0H),1.05(t,J=7.5Hz,3.0H),0.98(t,J=7.4Hz,2.4H)。报导此非对映异构混合物的质子信号,分数为混合物的反射性。

[1402] 实施例446

[1403] 6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非对映异构混合物)

[1404] 

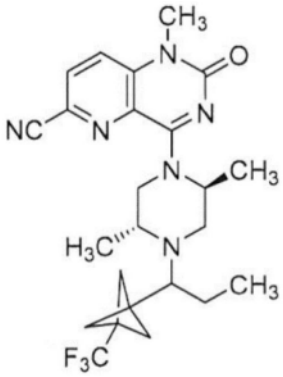
(446)

[1405] 在室温下向(2R,5S)-2,5-二甲基-1-(1-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪TFA盐(96mg,0.238mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中依序添加DIPEA(0.416mL,2.380mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(65.7mg,0.286mmol)。在80℃下加热反应混合物2小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下移除溶剂。将粗物质在硅藻土上干燥装载且通过硅胶柱色谱使用0-15%MeOH/CH_2Cl_2纯化,得到6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(101.9mg,88%产率)。LCMS:m/z,484.05[M+H]$^+$;rt 1.11及1.13分钟。(LCMS方法:柱:Acquity BEH C18(2.1×50mm,1.7μm);移动相A:0.05%TFA/乙腈:水(5:95);移动相B:0.05%TFA/乙腈:水(95:5),梯度=0-100%B历经1.8分钟,随后在100%B下保持0.2分钟;温度:50℃;流动速率:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50(s,4.0H),5.91-5.14(bm,2.2H),3.69-3.59(m,1.5H),3.56(s,3.2H),3.55(s,3.0H),3.25-3.07(m,2.2H),3.03-2.87(m,2.0H),2.65(dt,J=12.1,6.1Hz,2.0H),2.52-2.36(m,2.2H),2.05-1.96(m,2.9H),1.96-1.88(m,6.9H),1.87-1.78(m,3.9H),1.52-1.38(m,3.6H),1.37-1.28(m,8.3H),1.04(d,J=6.2Hz,6.1H),1.02-0.96(m,4.2H),0.88(t,J=7.3Hz,3.4H)。报导此非对映异构混合物的质子信号,分数为混合物的反射性。

[1406] 实施例447-449

[1407] 4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-

1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非对映异构混合物及经解析同手性样品)

[1408] 

(447-449)

[1409] 用氮气鼓泡6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(101.9mg,0.211mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(17.2mg,0.021mmol)、锌(11.0mg,0.168mmol)及氰化锌(33mg,0.281mmol)于无水NMP(2.376mL)中的溶液15分钟。在80℃下加热反应混合物19小时。用碳酸氢钠饱和水溶液淬灭反应。添加EtOAc且剧烈搅拌混合物。用EtOAc萃取水层(4次)。用盐水洗涤经合并有机层(2次),经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,得到红棕色油状物。经由制备型LCMS用如下条件纯化粗物质:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5-μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水及10-mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水及10-mM乙酸铵;梯度:在42%B下保持0分钟,42-82%B历经20分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS及UV信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。产物产量为60.5mg(60.6%产率),且其根据LCMS分析的估计纯度为100%。使用分析型LCMS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历经3分钟,随后在100%B下保持0.50分钟;流速:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。注射1结果:纯度:100%;观测到的质量:475.07,475.07;保留时间:1.39,1.42分钟。注射2条件:柱:Waters Xbridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水及10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水及10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历经3分钟,随后在100%B下保持0.50分钟;流动:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。注射2结果:纯度:100%;观测到的质量:475.06;保留时间:2.35分钟。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=8.9Hz,2H),7.97(br d,J=9.2Hz,2H),5.83-4.65(m,2H),3.44(s,6H),3.37-3.30(m,1H),3.26-3.06(m,1H),2.97-2.86(m,1H),2.85-2.73(m,1H),2.72-2.60(m,1H),2.49-2.41(m,1H),2.04(br d,J=9.5Hz,2H),1.98-1.82(m,10H),1.48-1.30(m,4H),1.30-1.20(m,6H),1.01-0.89(m,9H),0.82(br t,J=7.2Hz,3H)。一些峰由于所用的水抑制技术而遮蔽。在2.49-2.41ppm之间的多重峰由于与DMSO-d6 NMR溶剂峰重叠而遮蔽。

[1410] 通过以下手性SFC分离方法解析4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈的非对映异构混合物:将约29mg样品解析为在IPAw/0.1%DEA中收集的两个峰。使用以下分析型色谱图确定分离物的手性纯度。

[1411] 分离 手性纯度

[1412] 第1洗脱峰 >95%

[1413] 第2洗脱峰 >95%

[1414] 制备型色谱条件:

[1415] 仪器:Waters 100Prep SFC

[1416] 柱:手性OD,30×250mm,5微米

[1417] 移动相:80%CO_2/20%IPA w/0.1%DEA

[1418] 流动条件:100mL/min

[1419] 检测波长:220nm

[1420] 注射细节:1000μL,29mg溶解于3mL MeOH中

[1421] 分析型色谱条件(制备前):

[1422] 仪器:Shimadzu Nexera UC SFC

[1423] 柱:手性OD,4.6×100mm,5微米

[1424] 移动相:80%CO_2/20%IPA w/0.1%DEA

[1425] 流动条件:2mL/min

[1426] 检测波长:220nm

[1427] 实施例448:分离1:第一洗脱峰

[1428] 实施例449:分离2:第二洗脱峰

[1429] 实施例448:产物产量为6.7mg(22.3%),且其纯度为100%。使用分析型LCMS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水及10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水及10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:0%B to 100%B历经3分钟,随后在100%B下保持0.50分钟;流动:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。注射1结果:纯度:100%;观测到的质量:475.09;保留时间:2.34分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历经3分钟,随后在100%B保持0.50分钟;流速:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。注射2结果:纯度:100%;观测到的质量:474.90;保留时间:1.51分钟。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.22(d,J=8.9Hz,1H),7.96(d,J=8.9Hz,1H),5.88-4.58(m,1H),4.36-4.28(m,1H),3.43(s,3H),3.39-3.28(m,1H),3.25-3.13(m,1H),2.94-2.84(m,1H),2.83-2.70(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.11-1.90(m,6H),1.46-1.30(m,2H),1.26(br s,3H),0.92(br d,J=5.8Hz,3H),0.82(br t,J=7.2Hz,3H)。一些峰由于所用的水抑制技术而遮蔽。在2.49-2.45ppm之间的多重峰由于与DMSO-d_6 NMR溶剂峰重叠而遮蔽。

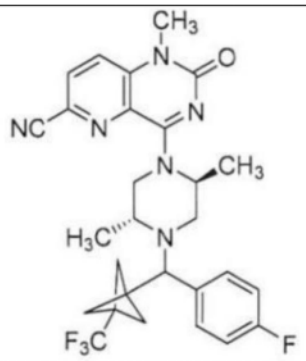
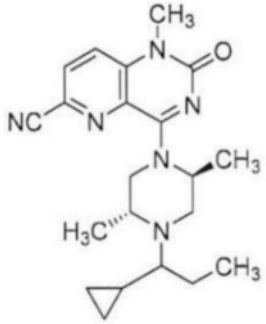
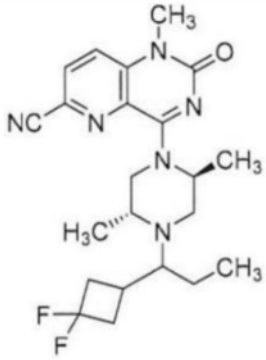
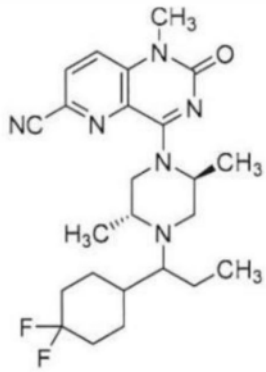
[1430] 实施例449:产物产量为10.0mg(33.3%),且其纯度为100%。使用分析型LCMS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水及10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水及10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历经3分钟,随后在100%B下保持0.50分钟;流动:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。注射1结果:纯度:100%;观测到的质量:475.30;保留时间:2.36分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历经3分钟,随后在100%B保持0.50分钟;流速:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。注射2结果:纯度:100%;观测到的质量:

474.92;保留时间:1.49分钟。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)Shift 8.21(d,J＝8.9Hz,1H),7.96(d,J＝8.9Hz,1H),5.86-4.52(m,1H),3.43(s,3H),3.40-3.31(m,1H),3.16-3.06(m,1H),2.99-2.85(m,1H),2.74-2.61(m,1H),2.45(br t,J＝6.7Hz,1H),1.95-1.79(m,6H),1.48-1.32(m,2H),1.26(br d,J＝2.4Hz,3H),1.02-0.88(m,6H)。一些峰由于所用的水抑制技术而遮蔽。

[1431] 表21中的实施例由实施例447-449中所述的通用程序,分别在第一及第二步骤中使用适当羧酸及格林纳试剂来制备。当反应得到非对映异构体混合物时,在最后阶段利用制备型色谱或制备型手性色谱来分离混合物。在新形成的碳-氮键处不指定绝对立体化学。

[1432] 表21

[1433]

实施例编号	结构	立体化学	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
450		D	F	1.80	540.9
451		H	F	1.76	541.2
452		H	F	1.79	541.0
453		D	F	1.04	381.0
454		H	F	1.21	381.3
455		H	F	1.20	381.3
456		D	F	1.07	431.0
457		H	F	1.23	431.2
458		H	F	1.23	431.2
459		H	F	1.20	459.1
460		H	F	1.23	459.1

[1434] 生物分析

[1435] 本发明化合物的药理学特性可通过多种生物分析证实。已对本发明化合物进行下文所例示的生物分析。

[1436] DGKαLIPGLO IC_{50}(μM)

[1437] DGKαADPGLO(截短)IC_{50}(μM)

[1438] 1.体外DGK抑制分析

[1439] DGKα及DGKζ反应是使用挤出的脂质体(DGKα及DGKζLIPGLO分析)或洗涤剂/脂质微胞底物(DGKα及DGKζ分析)进行的。反应是在50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、10mM MgCl2、1μM CaCl2及1mM DTT(分析缓冲液)中进行。使用洗涤剂/脂质微胞底物的反应物亦含有50mM辛基B-D-葡萄吡喃糖苷。对于洗涤剂/脂质微胞反应物而言,脂质底物浓度为11mM PS及1mM DAG。对于挤出的脂质体反应(5mM总脂质)而言,脂质底物浓度为2mM PS、0.25mM DAG及2.75mM PC。反应在150μM ATP下进行。DGKα及DGKζ的酶浓度为5nM。

[1440] 如下进行化合物抑制研究:将溶解于DMSO中的25nL(ADPGLO分析)或50nL(LIPGLO分析)各测试化合物的液滴(对于各化合物,最高浓度10mM,11个点,3倍稀释系列)转移至白色1536孔盘(Corning 3725)的孔中。通过将2.5mL 4倍酶溶液(20nM DGKα或DGKζ(如下文所述制备),分析缓冲液中)与2.5mL 4倍脂质体或4倍洗涤剂/脂质微胞溶液(下文所述的组成)合并来制备2倍最终反应浓度的5mL酶/脂质底物溶液,且在室温下培育10分钟。之后,将1μL 2倍酶/脂质底物溶液添加至含有测试化合物的孔中且经由添加1μL 300uM ATP来起始反应。允许反应进行2小时(ADPGLO分析)或1小时(LIPGLO分析),随后添加2μL Glo试剂(Promega V9101)且培育40分钟。之后,添加4μL激酶检测试剂且培育30分钟。使用EnVision微量培养盘读取器记录发光。根据ATP转化来计算抑制百分比,无酶对照反应所产生的ATP转化对应于100%抑制且单独媒剂反应对应于0%抑制。评估11种浓度的化合物以测定IC50。

[1441] 4倍洗涤剂/脂质微胞制备

[1442] 通过在2L圆底烧瓶中将15g磷脂酰丝氨酸(Avanti 840035P)与1g二酰基甘油(8008110)合并且溶解于150mL氯仿中来制备洗涤剂/脂质微胞。在高真空下通过旋转蒸发来移除氯仿。通过剧烈混合而将所得无色黏油再悬浮于400mL 50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、20mM NaF、10mM MgCl2、1μM CaCl2、1mM DTT及200mM辛基葡糖苷中。将脂质/洗涤剂溶液分成5mL等分试样且在-80℃储存。

[1443] 2倍脂质体制备

[1444] 脂质组成为5mol%DAG(Avanti 8008110)、40mol%PS(Avanti 840035P)及55mol%PC(Avanti 850457),脂质体溶液的总脂质浓度为7-8mg/mL。将PC、DAG及PS溶解于氯仿中,合并且真空干燥成薄膜。使脂质在50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、5mM MgCl2中水合至20mM,且冷冻-解冻五次。脂质悬浮液经由100nm聚碳酸酯过滤器挤出10-12次。执行动态光散射以证实脂质体尺寸(50-60nm半径)。脂质体制剂在4℃下储存长达四周。

[1445] 4倍脂质体制备

[1446] 脂质组成为5mol%DAG(Avanti 8008110)、40mol%PS(Avanti 840035P)及55mol%PC(Avanti 850457),4倍脂质体溶液的总脂质浓度为15.2mg/mL。将PC、DAG及PS溶解于氯仿中,合并且真空干燥成薄膜。使脂质在50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、5mM MgCl2中水合至20mM,且冷冻-解冻五次。脂质悬浮液经由100nm聚碳酸酯过滤器挤出十一次。执行动态光散射以证实脂质体尺寸(50-60nm半径)。脂质体制剂在4℃下储存长达四周。

[1447] 人类DGKα及DGKζ的杆状病毒表达

[1448] 使用Bac对Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen),根据制造商方案,得到人类DGK-α-TVMV-His-pFBgate及人类DGK-ξ-转录物变异体-2-TVMV-His-pFBgate杆状病毒样品。用

于表达DGK-α及DGK-ξ的DNA分别具有SEQ ID NO:1及3。使用被感染的Sf9细胞,以1:1500病毒/细胞比率达成杆状病毒扩增,且在转染后,在27℃下生长65小时。

[1449] 在来自GE Healthcare Bioscience的Cellbag 50L WAVE生物反应器系统20/50中,使各种蛋白质的表达按比例增加。ESF921昆虫培养基(Expression System)中所生长的12L Sf9细胞(2×106个细胞/毫升)(Expression System,Davis,CA)以1:200病毒/细胞比率感染病毒原液,且在感染后,在27℃下生长66-68小时。通过在SORVALL® RC12BP离心机中、在4℃下以2000rpm离心20分钟来收集所感染的细胞培养物。细胞集结粒在-70℃下储存直至纯化。

[1450] 人类DGK-α及DGK-ξ纯化

[1451] 自Sf9杆状病毒感染的昆虫细胞浆中纯化全长人类DGKα及DGKζ,其各自通过含有TVMV可裂解C末端Hexa-His标签序列(分别为SEQ ID NO:2及4)而表达且如上文所述产生。利用氮气空化方法、使用氮气弹(Parr Instruments)溶解细胞,且通过离心澄清溶解物。在ÄKTA Purifier Plus系统上,使用三个连续柱色谱步骤将澄清的溶解物纯化至约90%同质率。三步柱色谱包括镍亲和树脂捕捉(亦即,粗HisTrap FF,GE Healthcare),接着为尺寸排阻色谱(亦即,DGK-α为制备级HiLoad 26/600Superdex 200,GE Healthcare;且DGK-ξ为HiPrep 26/600Sephacryl S 300_HR,GE Healthcare)。第三步骤为离子交换色谱,且对于两种同功异型物而言为不同的。使用Q-琼脂糖阴离子交换色谱(GE Healthcare)精制DGKα。使用SP琼脂糖阳离子交换色谱(GE Healthcare)精制DGKζ。蛋白质递送浓度≥2mg/mL。两种蛋白质的调配缓冲剂相同:50mM Hepes pH 7.2、500mM NaCl、10v/v%甘油、1mM TCEP及0.5mM EDTA。

[1452] 2.拉吉(Raji)CD4 T细胞IL2分析

[1453] 使用预活化的CD4 T细胞及拉吉细胞,以4μL体积进行1536孔IL-2分析。分析之前,通过分别为1.5μg/mL、1μg/mL及10μg/mL的α-CD3、α-CD28及PHA处理而使CD4 T细胞预活化。用10,000ng/mL的葡萄球菌肠毒素B(SEB)处理拉吉细胞。首先将连续稀释的化合物转移至1536孔分析盘(Corning,#3727)中,随后添加2μL预活化CD4 T细胞(最终密度为6000个细胞/孔)及2μL经SEB处理的拉吉细胞(每孔2000个细胞)。在37℃/5%CO_2培育箱中培育24小时之后,将4μl IL-2检测试剂添加至分析盘(Cisbio,#64IL2PEC)中。在Envision读取器上读取分析盘。为了评估化合物的细胞毒性,将拉吉或CD4 T细胞与连续稀释的化合物一起培育。培育24小时之后,添加4μL Cell Titer Glo(Promega,#G7572),且在Envision读取器上读盘。使用四参数对数逻辑式y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))计算50%有效浓度(IC_{50}),其中A及B分别表示最小及最大活化或抑制%,C为IC_{50},D为希尔斜率(hill slope)且x表示化合物浓度。

[1454] 3.CellTiter-Glo CD8T细胞增殖分析

[1455] 使冷冻的原生人类CD8 T细胞在RPMI+10%FBS中解冻,在37℃培育2小时且计数。384孔组织培养盘在4℃下用20μl含有0.1μg/mL抗人类CD3的普通RPMI涂布隔夜,自培养盘移除,随后向各孔中添加每40μL 20k个CD8 T细胞与0.5μg/ml可溶性抗人类CD28。接种细胞之后,立即用echo将化合物转移至细胞盘中。在37℃培育箱中培育72小时之后,向各孔中添加10μL CellTiter-Glo试剂(Promega目录号G7570)。将培养盘剧烈振荡5分钟,在室温下再培育15分钟且在Envision上读取CD8 T细胞增殖。在分析中,0.1μg/mL抗CD3及0.5μg/mL抗

CD28刺激的CD8 T细胞信号为背景。使用3μM的参考化合物8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈设定100％范围且EC_{50}为根据绝对50％以使数据标准化。

[1456] 4.DGK AP1-报导子分析

[1457] 使用来自SABiosciences的Cignal Lenti AP1报导子(luc)试剂盒(CLS-011L)产生Jurkat AP1-荧光素酶报告子。

[1458] 使用Echo550仪器将化合物自Echo LDV盘转移至384孔盘(白色,实心底,不透明PE CulturPlate 6007768)的个别孔中。样品大小为每孔30nL;且每个源盘一个目的盘。通过将40mL细胞(2×20mL)转移至洁净的50mL锥形管中来制备细胞悬浮液。通过离心(1200rpm;5分钟;环境温度)浓缩细胞。移除上清液且将所有细胞悬浮于RPMI(Gibco 11875)+10％FBS中以达成1.35×10^6个细胞/毫升浓度。使用多通道移液管,以人工方式将细胞(每孔30微升细胞悬浮液)添加至含有化合物的384孔TC盘中(每孔4.0×10^4个细胞)。在37℃及5％CO_2下培育细胞盘20分钟。

[1459] 在培育期间,通过将3μL aCD3(1.3mg/mL)与10mL培养基[最终浓度＝0.4μg/mL]混合来制备抗CD3抗体(αCD3)溶液。随后将1.5μl aCD3(1.3mg/mL)与0.5mL培养基混合[最终浓度＝4μg/ml]。20分钟之后,将10μL培养基添加至第1行的所有孔(孔A至M)中,且在第1行、第N至P列中每孔添加10μLαCD3(4ug/mL)用作参考。随后使用多通道移液管每孔添加10μLαCD3(0.4ug/mL)。经αCD3刺激+/-经化合物处理的细胞在37℃、5％CO_2下培育6小时。

[1460] 在此培育期期间,使Steady-Glo(Promega E2520)试剂缓慢解冻至环境温度。接着,使用多点Combi分配器每孔添加20μL Steady-Glo试剂。通过离心(2000rpm,环境温度,10秒)移除气泡。在室温下培育细胞5分钟。通过使用Envision读盘器仪器、依发光方案测量相对光单位(RLU)来表征样品。通过利用参考化合物8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈使100％抑制标准化来分析数据。

[1461] 5.鼠类细胞毒性T淋巴球分析

[1462] 开发抗原特异性溶胞T细胞(CTL)分析来评估DGKα及DGKζ抑制剂在功能上增强效应T细胞介导肿瘤细胞杀死活性的能力。自OT-1转殖基因小鼠分离的CD8+T细胞识别呈递卵白蛋白衍生肽SIINFEKL的抗原呈递细胞MC38。同源抗原的识别起始OT-1抗原特异性CD8+T细胞的溶胞活性。

[1463] 功能性CTL细胞如下产生:自8-12周龄小鼠分离OT-1脾细胞且在1μg/mL的SIINFEKL肽及10U/mL的mIL2存在下扩增。三天之后,添加含有mIL2 U/ml的新鲜培养基。扩增第5天,分离CD8+T细胞且准备使用。活化的CTL细胞可冷冻储存6个月。一百万个MC38肿瘤细胞在37℃下分别经1μg/mL SIINFEKL-OVA肽脉冲3小时。用新鲜培养基洗涤细胞(3次)以移除过量肽。最后,将96孔U底盘中经DGK抑制剂预处理1小时的CTL细胞与载有抗原的MC38肿瘤细胞以1:10比率合并。随后以700rpm使细胞离心5分钟且置放于37℃培育箱中隔夜。24小时之后,收集上清液以便通过购自Perkin Elmer的AlphaLisa分析IFN-γ细胞因子含量。

[1464] 6.PHA增殖分析

[1465] 将来自冷冻原液的经植物凝血素(PHA)刺激的胚细胞在补充有10％胎牛血清(Sigma Aldrich,St.Louis,MO)的RPMI培养基(Gibco,ThermoFisher Scientific,Waltham,MA)中培育一小时,随后添加至384孔盘的个别孔中(每孔10,000个细胞)。将化合

物转移至384孔盘的个别孔中且使经处理的细胞在含有人类IL2(20ng/mL)的培养基中、在37℃、5％CO_2下维持72小时,随后使用MTS试剂[3-(4,5-二甲基-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓]、依照制造商说明书(Promega,Madison,WI)测量生长。计算抑制百分比,比较经IL2刺激(0％抑制)与未刺激的对照组(100％抑制)之间的数值。基于对IL2刺激处理与未刺激处理之间的诱导倍数的50％抑制来计算抑制浓度(IC_{50})确定值。

[1466] 7.人类CD8 T细胞IFN-γ分析

[1467] 使冷冻的原生人类CD8 T细胞在AIM-V培养基中解冻,在37℃培育2小时且计数。384孔组织培养盘在4℃下用20μL含有0.05μg/mL抗人类CD3的PBS涂布隔夜,自培养盘移除,随后向各孔中添加每40微升40,000个细胞(CD8 T细胞)与0.1μg/mL可溶性抗人类CD28。接种细胞之后,立即使用Echo液体处置器将化合物转移至细胞盘中。在37℃培育箱中培育20小时后,将每孔3微升上清液转移至新的384孔白色分析盘中以便测量细胞因子。

[1468] 使用AlphLISA试剂盒(Cat#AL217),如制造商手册(Perkin Elmer)所述,定量干扰素-γ(IFN-γ)。将各孔计数换算成IFN-γ浓度(pg/mL)。通过将0.05μg/mL抗CD3加0.1μg/mL抗CD28设定为基线且将3μM参考化合物8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈与抗CD3加抗CD28的共刺激设定为100％活化来测定化合物EC_{50}值。

[1469] 8.人类CD8 T细胞pERK分析

[1470] 使冷冻的原生人类CD8 T细胞在AIM-V培养基中解冻,在37℃培育2小时且计数。CD8阳性T细胞于AIM-V培养基中以每孔20,000个细胞添加至384孔组织培养盘中。向各孔中添加一种化合物,接着添加最终浓度为0.3μg/mL的珠粒结合的抗人类CD3及抗CD28 mAb。在37℃下培育细胞10分钟。通过添加来自AlphaLISA Surefire试剂盒的溶解缓冲液来停止反应。(Perkin Elmer,目录号ALSU-PERK-A)。将溶解物(5微升/孔)转移至新的384孔白色分析盘中以便测量pERK活化。

[1471] 通过将抗CD3加抗CD28设定为基线且将3μM 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈与抗CD3加抗CD28的共刺激设定为100％活化来测定化合物EC_{50}。

[1472] 9.人类全血IFN-γ分析

[1473] 获自健康供者的人类静脉全血(每孔22.5μL)在增湿的95％空气/5％CO_2培育箱中、在37℃用化合物预处理一小时。血液在37℃下用最终浓度各为1μg/mL的2.5μL抗人类CD3及抗CD28 mAb刺激24小时。使用AlphLISA试剂盒(目录号AL217)测量上清液中的IFN-γ。

[1474] 通过将抗CD3加抗CD28设定为基线且将3μM参考化合物8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈与抗CD3加抗CD28的共刺激设定为100％活化来测定化合物EC_{50}。

[1475] 表A体外DGK抑制IC_{50}活性值

[1476]

实施例编号	DGKα LIPGLO IC_{50} (μM)	DGKα ADPGLO (截短) IC_{50} (μM)	DGK ζ LIPGLO IC_{50} (μM)	IFN-γ 全血标准化 EC_{50} (μM)	pERK全血标准化 IC_{50} (μM)
1	0.016	-	0.036	0.027	1.04
2	0.032	-	0.047	0.076	0.15
3	0.19	-	0.11	0.031	-
4	1.33	-	0.76	0.97	-
5	0.16	0.064	0.13	0.02	0.13
6	4.66	0.058	2.44	3.75	6.98
7	0.39	0.18	0.81	0.52	-
8	0.12	0.14	0.044	0.032	0.18
9	0.007	-	0.048	-	-
10	0.37	-	0.97	-	-
11	0.005	-	0.060	-	-
12	0.41	-	0.60	4.15	0.60
13	0.70	-	0.23	2.12	-
14	0.35	-	0.036	0.094	0.90
15	0.49	-	1.22	1.74	-
16	0.045	-	0.037	-	-
17	0.32	-	2.14	2.89	-
18	0.030	-	0.025	-	-
19	4.05	-	3.10	2.06	-
20	0.14	-	0.036	0.06	0.13
21	0.386	-	1.01	2.85	-
22	0.002	-	0.18	0.38	-
23	0.058	-	0.029	0.011	0.086
24	0.68	-	0.63	0.45	-
25	1.23	0.33	1.34	1.25	-
26	0.081	0.029	0.21	0.18	0.24
27	0.002	-	0.23	0.62	-
28	1.57	-	2.65	2.04	-
29	0.040	-	0.010	0.027	0.10
30	0.076	-	0.004	0.023	0.059
31	1.70	-	0.96	0.27	-
32	0.50	-	0.031	0.019	-
33	2.56	-	5.93	3.83	-
34	0.62	-	0.31	0.42	-
35	0.030	-	0.12	0.12	0.15
36	0.016	0.19	0.075	0.082	0.25
37	0.069	0.12	0.47	20	-

[1477]

38	0.066	-	0.12	0.072	0.22
39	-	-	0.77	2.73	-
40	0.32	-	0.041	0.021	0.010
41	2.27	-	1.08	0.47	-
42	0.078	0.007	0.11	0.081	0.35
43	0.022	0.082	0.13	0.12	0.34
44	0.085	-	0.021	0.26	-
45	0.31	-	0.51	1.04	-
46	0.094	-	0.060	0.073	0.043
47	0.099	-	0.054	0.032	0.020
48	0.016	-	0.048	0.018	0.025
49	0.39	-	0.85	2.34	-
50	0.11	-	0.037	-	-
51	0.037	-	0.027	0.006	0.009
52	0.23	-	0.052	0.053	-
53	0.63	-	0.079	0.20	-
54	0.24	-	0.35	0.31	0.91
55	0.41	-	0.038	0.79	-
56	0.037	-	0.011	0.039	0.20
57	0.96	-	0.93	1.90	-
58	0.27	-	0.054	0.022	-
59	0.30	-	0.26	0.50	-
60	0.030	-	0.028	0.023	-
61	0.052	-	0.38	4.50	-
62	0.058	-	0.22	0.20	-
63	0.040	-	0.021	0.070	-
64	0.34	-	0.76	0.69	-
65	1.19	-	0.10	0.36	-
66	0.23	0.002	0.11	0.075	-
67	0.21	-	0.033	-	-
68	1.63	-	0.48	1.90	-
69	0.21	-	0.014	0.033	-
70	0.84	-	1.41	1.44	-
71	0.67	-	0.022	0.066	-
72	1.50	-	-	0.79	-
73	0.029	-	0.14	0.022	0.08
74	0.25	-	0.96	0.43	-
75	0.039	-	0.033	0.030	0.10
76	0.079	-	0.023	0.18	-
77	0.036	-	0.014	-	-
78	0.47	-	1.13	0.075	-
79	0.30	-	0.023	0.30	-
80	2.16	-	1.18	-	-
81	0.30	-	0.13	0.057	0.099
82	1.54	-	2.45	0.53	-
83	0.097	0.015	0.16	0.017	0.087
84	3.22	0.054	2.09	0.67	0.78

	85	0.21	0.066	0.091	0.022	0.066
	86	2.94	0.42	2.37	1.54	-
	87	0.028	-	0.31	0.44	-
	88	0.11	-	0.076	0.048	-
	89	0.055	0.060	0.11	0.035	0.26
	90	0.12	0.14	0.59	-	-
	91	0.33	-	0.044	0.19	-
	92	0.46	-	0.12	0.35	-
	93	-	0.018	0.52	0.17	0.67
	94	0.20	0.016	0.086	0.043	0.22
	95	0.15	-	0.29	0.37	10.48
	96	0.32	0.096	0.13	0.057	0.20
	97	0.63	0.21	0.045	0.099	0.38
	98	0.31	0.026	0.055	0.088	0.14
	99	0.13	0.004	0.12	0.12	0.14
	100	0.25	0.011	0.11	0.044	0.32
	101	0.14	-	0.066	0.10	0.25
	102	-	-	0.094	-	-
	103	0.17	-	0.036	0.094	-
	104	0.47	-	0.11	0.21	-
	106	0.039	-	0.13	0.24	-
	107	0.13	-	0.040	0.049	0.12
	108	0.40	-	0.050	0.057	0.028
[1478]	109	0.034	-	0.19	0.11	0.048
	110	0.067	-	0.029	0.009	0.015
	111	0.014	-	0.033	0.021	0.090
	112	0.043	0.011	0.022	0.011	0.015
	113	0.047	0.010	0.046	0.057	0.17
	114	0.16	-	0.44	0.47	-
	115	0.16	-	2.47	0.23	0.52
	116	1.00	-	2.11	1.43	-
	117	0.002	-	0.002	0.16	0.78
	118	0.095	-	0.016	-	-
	119	0.65	-	0.73	-	-
	120	1.71	-	0.74	-	-
	121	1.94	-	1.65	-	-
	122	0.032	-	1.96	-	-
	123	1.38	-	1.33	2.57	-
	124	0.56	-	2.56	0.50	0.27
	125	0.74	-	0.99	0.50	-
	126	0.19	-	0.44	0.68	-
	127	0.18	-	0.56	0.41	0.24
	128	0.026	-	0.11	-	-
	129	0.82	-	1.55	13.2	-
	130	12.4	-	0.96	4.07	-
	131	0.010	-	0.13	0.36	0.17
	132	0.70	-	5.95	2.65	-

	133	0.53	-	0.24	0.71	-
	134	4.26	-	0.78	3.67	-
	135	4.50	-	1.41	10.7	-
	136	0.92	-	0.22	0.65	-
	137	0.083	-	0.19	2.65	-
	138	2.41	-	-	-	-
	139	25.6	-	2.88	20.0	-
	140	0.18	-	0.36	0.43	-
	141	1.27	-	1.76	3.55	-
	142	0.052	-	0.23	3.65	0.10
	143	1.33	-	2.12	-	1.14
	144	0.028	-	0.046	-	0.065
	145	1.13	-	1.89	20.0	0.75
	146	0.047	-	0.044	0.71	0.25
	147	1.46	-	1.13	-	1.00
	148	0.26	-	0.10	0.57	-
	149	4.56	-	1.18	8.06	1.95
	150	0.35	-	0.20	0.48	0.14
	151	3.46	-	0.83	-	1.87
	152	0.029	-	0.092	0.20	0.11
	153	0.69	-	1.98	2.31	-
	154	0.016	-	0.37	1.43	-
	155	0.25	-	0.75	-	-
[1479]	156	0.010	-	0.12	-	-
	157	0.33	-	1.38	1.42	4.36
	158	0.66	-	0.57	1.58	-
	159	0.094	-	0.038	0.25	-
	160	0.11	-	0.25	0.24	0.86
	161	2.10	-	1.21	4.01	-
	162	0.056	-	1.15	1.85	-
	163	0.038	-	0.46	0.25	0.49
	164	0.12	-	0.34	0.65	-
	165	0.38	-	0.37	0.63	-
	166	5.39	-	0.33	0.50	-
	167	17.8	-	2.38	3.85	-
	168	0.23	-	0.15	0.11	0.22
	169	4.62	-	2.18	1.33	-
	170	1.61	-	0.33	0.096	-
	171	1.56	-	0.56	0.22	-
	174	0.59	-	0.14	0.14	-
	175	0.98	-	0.83	1.69	-
	176	0.18	-	0.11	0.19	0.21
	177	0.61	-	0.77	1.71	0.52
	178	0.29	-	0.13	0.091	-
	179	0.081	-	0.022	0.055	-
	181	4.92	-	12.4	0.73	-
	182	0.43	-	2.03	2.53	-

	183	0.083	-	2.69	2.33	0.27
	184	2.66	-	45.0	20.0	-
	185	-	0.27	0.61	-	-
	188	-	0.014	0.31	0.073	0.27
	189	-	0.85	17.0	0.45	-
	190	0.029	-	0.017	0.009	-
	191	-	0.46	0.26	0.29	-
	192	-	0.061	0.052	0.11	-
	193	-	0.65	1.77	1.15	-
	194	-	-	5.25	-	0.27
	195	125	-	5.07	-	-
	196	0.12	-	0.012	0.031	0.049
	197	1.47	-	0.22	0.31	-
	198	-	0.037	0.038	0.015	-
	199	-	0.63	0.92	2.06	11.3
	200	-	0.012	0.013	-	-
	201	-	0.16	0.90	0.23	-
	202	-	0.36	0.42	0.16	-
	203	-	0.78	2.71	2.21	-
	204	-	0.12	1.41	0.41	-
	205	-	0.061	3.74	0.83	-
	206	-	3.98	51.0	20.0	0.080
	207	-	0.62	0.97	1.06	-
[1480]	208	-	0.025	0.078	0.017	-
	209	-	0.091	1.03	1.28	-
	210	-	0.046	0.97	0.031	-
	211	-	0.046	0.10	0.018	-
	212	-	0.018	0.070	0.022	-
	213	-	0.059	0.95	0.19	-
	214	-	2.01	6.62	20.0	0.066
	215	-	0.077	0.11	0.17	20.0
	216	-	0.087	0.088	0.012	-
	217	-	1.66	4.26	0.87	-
	218	-	0.078	0.018	-	-
	220	-	0.11	0.046	0.081	-
	221	-	0.002	0.25	0.48	-
	222	-	0.002	0.017	-	-
	223	-	0.13	2.08	0.90	-
	224	-	0.081	0.14	0.12	-
	225	-	0.46	4.13	0.61	-
	226	-	1.21	2.65	5.60	-
	227	-	2.45	1.79	0.64	-
	228	-	0.19	0.30	0.60	-
	229	-	0.68	3.56	1.61	-
	230	-	0.042	0.13	1.29	-
	231	-	-	-	9.74	-
	232	-	0.002	0.013	0.044	0.044

[1481]

233	-	0.17	0.95	2.77	-
234	-	0.036	0.059	-	0.08
235	-	0.43	0.78	-	-
236	-	0.009	0.058	0.012	0.044
237	-	0.053	3.96	1.43	-
238	-	0.015	0.11	0.023	-
239	-	0.094	2.23	2.85	-
240	-	0.073	0.11	0.27	0.29
241	-	0.46	0.92	2.42	0.19
242	-	0.26	0.19	-	-
243	-	0.006	0.039	0.059	-
244	-	-	-	13.3	-
245	-	0.018	0.29	0.22	0.41
246	-	4.67	5.85	-	0.44
247	-	5.87	0.84	-	-
249	-	-	0.04	-	0.42
250	-	0.33	1.15	-	1.80
251	-	0.034	0.018	-	1.58
252	-	0.27	0.78	-	4.28
253	-	3.80	0.097	-	-
254	-	2.85	2.15	-	-
255	-	0.058	0.12	-	0.54
256	-	1.51	2.94	-	0.29
257	-	0.17	0.25	-	-
258	-	0.064	0.36	-	-
259	-	2.17	1.80	-	-
260	-	-	3.03	-	-
261	-	0.17	0.017	-	0.68
262	-	-	-	-	4.15
263	-	0.29	0.062	-	-
264	-	0.75	1.17	-	-
265	-	0.79	0.37	1.59	-
266	-	0.083	0.028	0.18	-
267	-	0.041	0.10	0.045	1.02
268	-	0.34	4.06	1.00	-
269	-	0.58	0.26	-	-
270	-	0.008	2.32	1.39	-
271	-	0.010	12.7	14.4	-
273	-	1.00	7.33	0.42	-
274	-	16.0	174	5.33	-
275	-	0.53	0.15	0.035	-
276	-	0.12	1.38	3.56	-
277	-	0.16	0.018	-	-
278	-	2.86	-	1.15	-
279	-	17.0	62.4	-	2.92
280	-	42.7	125	-	0.15
281	-	7.17	43.6	-	-

[1482]

282	-	0.15	1.16	-	-
283	-	0.20	2.43	1.25	6.26
284	-	3.17	25.1	13.0	-
285	-	4.10	8.54	-	-
286	-	36.2	125	-	-
287	-	0.21	0.50	-	-
288	-	4.11	31.7	-	-
289	-	2.70	8.64	5.72	0.35
290	-	1.95	57.2	-	20.0
291	-	0.11	0.43	-	0.39
292	-	0.21	1.01	-	1.10
294	8.29	-	0.042	0.66	0.20
295	7.23	0.10	0.82	0.58	0.10
296	-	0.46	0.14	0.036	-
297	-	0.11	0.11	0.053	-
298	-	0.48	0.38	0.42	-
299	-	1.28	4.68	3.46	-
300	-	0.013	0.022	-	-
301	-	0.13	0.43	-	-
302	-	0.009	0.043	-	0.034
303	-	1.77	5.07	-	-
304	-	0.012	0.014	0.016	0.11
305	-	0.062	1.40	11.7	3.67
306	-	0.011	0.028	-	0.23
307	-	0.14	0.77	-	-
308	-	0.062	0.039	0.034	0.89
309	-	0.35	0.85	1.48	-
310	-	0.077	0.28	-	-
311	-	0.013	0.006	-	-
312	-	0.60	0.87	-	-
313	-	0.23	0.65	-	0.057
314	-	0.025	0.004	-	0.050
315	-	0.026	0.19	-	0.27
316	-	0.087	0.031	-	-
317	-	0.017	0.026	-	0.18
318	-	0.62	1.57	-	3.07
319	-	0.052	0.022	-	0.13
320	-	0.42	0.62	-	0.93
321	-	0.010	0.038	-	-
322	-	0.007	0.76	-	-
323	-	0.52	0.021	-	0.67
324	-	0.85	0.20	-	4.21
325	-	0.80	0.069	-	0.07
326	-	-	-	-	3.48
327	-	0.32	0.057	-	2.07
328	-	2.97	2.23	-	20.0
329	-	5.29	0.74	-	1.56

	330	-	0.64	2.83	-	11.0
	331	-	0.038	0.033	-	0.94
	332	-	0.074	0.72	-	-
	333	-	0.090	0.072	0.12	0.10
	334	-	0.46	0.53	0.73	20.0
	335	-	0.025	0.12	-	0.14
	336	-	0.48	1.10	-	20.00
	337	-	0.081	0.10	-	0.054
	338	-	0.91	1.31	-	20.0
	339	-	0.075	0.079	-	0.28
	340	-	6.31	15.9	-	12.9
	341	-	0.061	0.13	-	2.98
	342	-	1.09	1.20	-	7.93
	343	-	0.74	6.33	-	0.073
	344	-	10.1	17.1	-	20.0
	345	-	0.049	0.095	-	1.74
	346	-	1.28	1.24	-	0.19
	347	-	0.32	0.95	-	1.99
	348	-	0.061	0.045	-	1.95
	350	-	0.18	0.12	-	3.36
	351	-	0.18	1.04	-	0.38
	352	-	14.9	2.72	-	-
	354	-	-	0.65	-	7.95
[1483]	355	-	-	41.7	-	6.69
	356	-	18.0	0.44	-	0.93
	357	-	2.08	1.56	-	3.78
	359	-	0.024	0.22	-	-
	360	-	0.15	0.66	-	-
	361	-	0.005	0.022	0.26	-
	362	-	0.061	0.59	3.09	-
	363	-	0.017	0.032	0.16	0.024
	364	-	0.053	0.33	-	1.80
	365	-	0.016	0.021	-	4.41
	366	-	1.45	0.62	-	-
	367	-	0.12	0.85	-	-
	368	-	1.17	2.25	-	-
	371	-	0.013	0.10	0.19	3.32
	372	-	0.004	0.043	0.15	-
	373	0.86	-	2.55	0.17	-
	374	0.65	-	2.79	0.82	-
	375	1.39	-	6.05	2.16	-
	376	0.03	-	0.097	0.058	-
	377	0.24	-	0.37	0.52	-
	378	-	0.16	0.15	-	-
	379	-	0.45	3.60	-	-
	380	-	0.029	0.18	-	-
	381	-	0.85	3.41	-	-

[1484]

385	-	0.012	0.043	0.13	0.24
386	-	2.70	5.07	2.49	-
387	-	1.93	6.07	0.77	-
388	-	1.75	45.7	20.0	-
389	-	1.00	8.22	-	0.37
390	-	0.097	0.18	0.04	20.00
391	-	2.02	1.34	0.72	1.13
392	-	2.84	33.6	-	6.89
393	-	23.5	125	-	3.45
395	-	0.49	0.064	-	20.0
396	-	0.92	1.30	-	-
398	-	0.090	0.064	-	-
399	-	0.16	0.70	-	20.0
400	-	0.75	0.047	-	20.0
401	-	0.16	0.23	-	4.89
402	49.5	-	4.76	1.39	3.67
405	13.6	-	0.11	1.19	2.58
406	-	1.96	81.1	-	7.13
407	-	0.40	31.0	-	0.64
409	-	0.072	1.08	-	20.0
410	-	0.22	2.37	-	-
411	-	0.82	1.24	-	1.89
412	-	9.67	45.0	-	0.67
413	-	0.44	0.75	-	-
414	-	1.49	11.3	-	0.16
415	-	3.31	61.9	-	3.44
416	-	0.14	0.74	-	3.14
417	-	0.17	0.52	-	20.0
418	-	0.092	8.71	-	20.0
419	-	0.033	0.055	-	20.0
420	-	0.090	0.76	-	-
421	-	0.064	0.32	0.19	-
422	-	0.23	6.87	-	-
424	-	114.4	4.59	-	-
425	-	83.3	12.5	-	-
427	-	0.46	4.45	-	-
428	-	-	125	20.0	-
429	-	-	99.5	20.0	-
430	-	-	125	20.0	20.0
431	-	250	250	20.0	20.0
432	-	-	41.67	20.0	
433	-	125	125	20.0	
434	-	-	125	20.0	20.0
435	-	1.90	5.51	4.16	7.29
436	-	12.19	250	20.0	-
437	-	250	250	-	-
438	-	175	250	-	-

[1485]

439	-	0.36	0.40	-	10.9
440	-	1.14	44.6	-	8.07
441	-	0.19	26.9	-	0.70
442	-	0.28	0.91	-	-
444	-	0.40	0.18	-	-
445	-	0.95	2.21	-	9.59
447	-	13.6	5.57	-	20.0
448	-	13.4	5.14	-	20.0
449	-	7.41	4.08	-	20.0
450	-	0.20	0.37	-	20.0
451	-	-	-	-	20.0
452	-	-	-	-	20.0
453	-	215	79.4	-	-
454	-	14.2	28.8	-	-
455	-	5.12	7.55	-	-
456	-	10.2	12.1	-	-
457	-	4.01	1.05	-	-
458	-	7.74	6.47	-	-
459	-	29.8	23.9	-	-
460	-	11.6	12.0	-	-

[1486] 表A列举DGKα及DGKζ脂质体分析中所测量的体外DGK抑制IC_{50}活性值。

[1487] 本发明化合物具有DGKα及DGKζ酶中之一或两者的抑制剂活性,且因此可用于治疗与DGKα及DGKζ活性抑制有关的疾病。

[1488] 编码hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His的核苷酸序列:

[1489]

```
   1  ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
  51  AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
 101  TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
 151  GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
 201  CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
 251  TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
 301  TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
 351  CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
 401  AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
 451  TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
 501  TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
 551  GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
 601  AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
 651  CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
 701  GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
 751  CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
 801  CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
 851  GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
 901  GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
 951  TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001       TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051       AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101       GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151       AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201       TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
```

[1490]

```
1251  GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301  GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351  CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401  GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451  AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501  TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551  CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601  CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651  AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701  CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751  GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801  AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851  ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901  AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951  GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001  AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051  AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
2101  CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
2151  GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201  TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251  CACTGA
```

(SEQ ID NO: 1)

[1491] hDGKα-(9-727)-TVMV-His的氨基酸序列：

```
0001 MASPSDFAQL QKYMEYSTKK VSDVLKLFED GEMAKYVQGD AIGYEGFQQF LKIYLEVDNV 0060
0061 PRHLSLALFQ SFETGHCLNE TNVTKDVVCL NDVSCYFSLL EGGRPEDKLE FTFKLYDTDR 0120
0121 NGILDSSEVD KIILQMMRVA EYLDWDVSEL RPILQEMMKE IDYDGSGSVS QAEWVRAGAT 0180
0181 TVPLLVLLGL EMTLKDDGQH MWRPKRFPRP VYCNLCESSI GLGKQGLSCN LCKYTVHDQC 0240
0241 AMKALPCEVS TYAKSRKDIG VQSHVWVRGG CESGRCDRCQ KKIRIYHSLT GLHCVWCHLE 0300
0301 IHDDCLQAVG HECDCGLLRD HILPPSSIYP SVLASGPDRK NSKTSQKTMD DLNLSTSEAL 0360
0361 RIDPVPNTHP LLVFVNPKSG GKQGQRVLWK FQYILNPRQV FNLLKDGPEI GLRLFKDVPD 0420
0421 SRILVCGGDG TVGWILETID KANLPVLPPV AVLPLGTGND LARCLRWGGG YEGQNLAKIL 0480
0481 KDLEMSKVVH MDRWSVEVIP QQTEEKSDPV PFQIINNYFS IGVDASIAHR FHIMREKYPE 0540
0541 KFNSRMKNKL WYFEFATSES IFSTCKKLEE SLTVEICGKP LDLSNLSLEG IAVLNIPSMH 0600
0601 GGSNLWGDTR RPHGDIYGIN QALGATAKVI TDPDILKTCV PDLSDKRLEV VGLEGAIEMG 0660
0661 QIYTKLKNAG RRLAKCSEIT FHTTKTLPMQ IDGEPWMQTP CTIKITHKNQ MPMLMGPPPR 0720
0721 SGSSETVRFQ GHHHHHH  0737
```

(SEQ ID NO: 2)

[1493] 编码hDGKζ-(M1-A928)-转录物变异体-2Ct-TVMV-His的核苷酸序列：

[1494]

```
1   ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51  GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251 GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
```

401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451 TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551 AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001 CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051 GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101 GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151 GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201 CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG
1301 ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
1401 TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501 CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA
1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT
1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
[1495] 1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701 GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751 AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801 GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851 CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901 TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951 CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001 CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051 ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151 CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251 CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301 CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351 AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401 AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451 CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501 CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551 ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA

(SEQ ID NO: 3)

[1496] hDGKζ-(M1-A928)-转录物变异体-2Ct-TVMV-His的氨基酸序列：

[1497]
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120

[1498]

```
0121 mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH  0945
```

(SEQ ID NO: 4)

[0001] 序列表

[0002] <110> 百时美施贵宝公司

[0003] <120> 可作为T细胞活化剂的经取代吡啶并嘧啶酮基化合物

[0004] <130> 13255-WO-PCT

[0005] <150> US 62/892,799

[0006] <151> 2019-08-28

[0007] <160> 4

[0008] <170> PatentIn版本3.5

[0009] <210> 1

[0010] <211> 2256

[0011] <212> DNA

[0012] <213> 智人

[0013] <400> 1

[0014] atggccaagg agaggggcct aataagcccc agtgattttg cccagctgca aaaatacatg 60

[0015] gaatactcca ccaaaaaggt cagtgatgtc ctaaagctct tcgaggatgg cgagatggct 120

[0016] aaatatgtcc aaggagatgc cattgggtac gagggattcc agcaattcct gaaaatctat 180

[0017] ctcgaagtgg ataatgttcc cagacaccta agcctggcac tgtttcaatc ctttgagact 240

[0018] ggtcactgct taaatgagac aaatgtgaca aaagatgtgg tgtgtctcaa tgatgtttcc 300

[0019] tgctactttt cccttctgga gggtggtcgg ccagaagaca agttagaatt caccttcaag 360

[0020] ctgtacgaca cggacagaaa tgggatcctg gacagctcag aagtggacaa aattatccta 420

[0021] cagatgatgc gagtggctga atacctggat tgggatgtgt ctgagctgag gccgattctt 480

[0022] caggagatga tgaaagagat tgactatgat ggcagtggct ctgtctctca agctgagtgg 540

[0023] gtccgggctg gggccaccac cgtgccactg ctagtgctgc tgggtctgga gatgactctg 600

[0024] aaggacgacg gacagcacat gtggaggccc aagaggttcc ccagaccagt ctactgcaat 660

[0025] ctgtgcgagt caagcattgg tcttggcaaa cagggactga gctgtaacct ctgtaagtac 720

[0026] actgttcacg accagtgtgc catgaaagcc ctgccttgtg aagtcagcac ctatgccaag 780

[0027] tctcggaagg acattggtgt ccaatcacat gtgtgggtgc gaggaggctg tgagtccggg 840

[0028] cgctgcgacc gctgtcagaa aaagatccgg atctaccaca gtctgaccgg gctgcattgt 900

[0029] gtatggtgcc acctagagat ccacgatgac tgcctgcaag cggtgggcca tgagtgtgac 960

[0030] tgtgggctgc tccgggatca catcctgcct ccatcttcca tctatcccag tgtcctggcc 1020

[0031] tctggaccgg atcgtaaaaa tagcaaaaca agccagaaga ccatggatga tttaaatttg 1080

[0032] agcacctctg aggctctgcg gattgaccct gttcctaaca cccacccact tctcgtcttt 1140

[0033] gtcaatccta agagtggcgg gaagcagggg cagagggtgc tctggaagtt ccagtatata 1200

[0034] ttaaaccctc gacaggtgtt caacctccta aaggatggtc ctgagatagg gctccgatta 1260

[0035] ttcaaggatg ttcctgatag ccggattttg gtgtgtggtg gagacggcac agtaggctgg 1320

[0036] attctagaga ccattgacaa agctaacttg ccagttttgc ctcctgttgc tgtgttgccc 1380

[0037] ctgggtactg gaaatgatct ggctcgatgc ctaagatggg gaggaggtta tgaaggacag 1440

[0038] aatctggcaa agatcctcaa ggatttagag atgagtaaag tggtacatat ggatcgatgg 1500

[0039] tctgtggagg tgatacctca acaaactgaa gaaaaaagtg acccagtccc ctttcaaatc 1560

[0040] atcaataact acttctctat tggcgtggat gcctctattg ctcatcgatt ccacatcatg 1620

[0041] cgagagaaat atccggagaa gttcaacagc agaatgaaga acaagctatg gtacttcgaa 1680

[0042] tttgccacat ctgaatccat cttctcaaca tgcaaaaagc tggaggagtc tttgacagtt 1740
[0043] gagatctgtg ggaaaccgct ggatctgagc aacctgtccc tagaaggcat cgcagtgcta 1800
[0044] aacatcccta gcatgcatgg tggctccaac ctctggggtg ataccaggag accccatggg 1860
[0045] gatatctatg ggatcaacca ggccttaggt gctacagcta aagtcatcac cgaccctgat 1920
[0046] atcctgaaaa cctgtgtacc agacctaagt gacaagagac tggaagtggt tgggctggag 1980
[0047] ggtgcaattg agatgggcca aatctatacc aagctcaaga atgctggacg tcggctggcc 2040
[0048] aagtgctctg agatcacctt ccacaccaca aaaacccttc ccatgcaaat tgacggagaa 2100
[0049] ccctggatgc agacgccctg tacaatcaag atcacccaca agaaccagat gcccatgctc 2160
[0050] atgggcccac ccccccgctc caccaatttc tttggcttct tgagcggatc ctcggagaca 2220
[0051] gtgcggtttc agggacacca ccaccatcac cactga 2256
[0052] <210> 2
[0053] <211> 737
[0054] <212> PRT
[0055] <213> 智人
[0056] <400> 2
[0057] Met Ala Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu Gln Lys Tyr Met Glu Tyr
[0058] 1 5 10 15
[0059] Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys Leu Phe Glu Asp Gly Glu
[0060] 20 25 30
[0061] Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile Gly Tyr Glu Gly Phe Gln
[0062] 35 40 45
[0063] Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp Asn Val Pro Arg His Leu
[0064] 50 55 60
[0065] Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr Gly His Cys Leu Asn Glu
[0066] 65 70 75 80
[0067] Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu Asn Asp Val Ser Cys Tyr
[0068] 85 90 95
[0069] Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu Asp Lys Leu Glu Phe Thr
[0070] 100 105 110
[0071] Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly Ile Leu Asp Ser Ser Glu
[0072] 115 120 125
[0073] Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg Val Ala Glu Tyr Leu Asp
[0074] 130 135 140
[0075] Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu Gln Glu Met Met Lys Glu
[0076] 145 150 155 160
[0077] Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser Gln Ala Glu Trp Val Arg
[0078] 165 170 175
[0079] Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Glu Met
[0080] 180 185 190
[0081] Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp Arg Pro Lys Arg Phe Pro
[0082] 195 200 205
[0083] Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser Ser Ile Gly Leu Gly Lys

[0084] 210 215 220

[0085] Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr Thr Val His Asp Gln Cys

[0086] 225 230 235 240

[0087] Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser Thr Tyr Ala Lys Ser Arg

[0088] 245 250 255

[0089] Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp Val Arg Gly Gly Cys Glu

[0090] 260 265 270

[0091] Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys Ile Arg Ile Tyr His Ser

[0092] 275 280 285

[0093] Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His Leu Glu Ile His Asp Asp

[0094] 290 295 300

[0095] Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp Cys Gly Leu Leu Arg Asp

[0096] 305 310 315 320

[0097] His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Val Leu Ala Ser Gly

[0098] 325 330 335

[0099] Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln Lys Thr Met Asp Asp Leu

[0100] 340 345 350

[0101] Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile Asp Pro Val Pro Asn Thr

[0102] 355 360 365

[0103] His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys Ser Gly Gly Lys Gln Gly

[0104] 370 375 380

[0105] Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile Leu Asn Pro Arg Gln Val

[0106] 385 390 395 400

[0107] Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile Gly Leu Arg Leu Phe Lys

[0108] 405 410 415

[0109] Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val

[0110] 420 425 430

[0111] Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala Asn Leu Pro Val Leu Pro

[0112] 435 440 445

[0113] Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly Asn Asp Leu Ala Arg Cys

[0114] 450 455 460

[0115] Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln Asn Leu Ala Lys Ile Leu

[0116] 465 470 475 480

[0117] Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His Met Asp Arg Trp Ser Val

[0118] 485 490 495

[0119] Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys Ser Asp Pro Val Pro Phe

[0120] 500 505 510

[0121] Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly Val Asp Ala Ser Ile Ala

[0122] 515 520 525

[0123] His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr Pro Glu Lys Phe Asn Ser

[0124] 530 535 540

[0125] Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu Phe Ala Thr Ser Glu Ser

[0126] 545 550 555 560
[0127] Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu Ser Leu Thr Val Glu Ile
[0128] 565 570 575
[0129] Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu Ser Leu Glu Gly Ile Ala
[0130] 580 585 590
[0131] Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly Ser Asn Leu Trp Gly Asp
[0132] 595 600 605
[0133] Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly Ile Asn Gln Ala Leu Gly
[0134] 610 615 620
[0135] Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp Ile Leu Lys Thr Cys Val
[0136] 625 630 635 640
[0137] Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val Val Gly Leu Glu Gly Ala
[0138] 645 650 655
[0139] Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu Lys Asn Ala Gly Arg Arg
[0140] 660 665 670
[0141] Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His Thr Thr Lys Thr Leu Pro
[0142] 675 680 685
[0143] Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln Thr Pro Cys Thr Ile Lys
[0144] 690 695 700
[0145] Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu Met Gly Pro Pro Pro Arg
[0146] 705 710 715 720
[0147] Ser Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His
[0148] 725 730 735
[0149] His
[0150] <210> 3
[0151] <211> 2838
[0152] <212> PRT
[0153] <213> 智人
[0154] <400> 3
[0155] Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly
[0156] 1 5 10 15
[0157] Gly Thr Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Gly
[0158] 20 25 30
[0159] Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
[0160] 35 40 45
[0161] Thr Cys Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Cys Cys Thr Cys Gly Thr
[0162] 50 55 60
[0163] Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly
[0164] 65 70 75 80
[0165] Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly
[0166] 85 90 95
[0167] Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys

[0168] 100 105 110

[0169] Gly Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly

[0170] 115 120 125

[0171] Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly

[0172] 130 135 140

[0173] Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala

[0174] 145 150 155 160

[0175] Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Gly Ala Ala

[0176] 165 170 175

[0177] Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys

[0178] 180 185 190

[0179] Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys

[0180] 195 200 205

[0181] Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys

[0182] 210 215 220

[0183] Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly

[0184] 225 230 235 240

[0185] Cys Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala

[0186] 245 250 255

[0187] Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Gly Ala

[0188] 260 265 270

[0189] Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Ala Thr Gly Gly Gly

[0190] 275 280 285

[0191] Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Gly

[0192] 290 295 300

[0193] Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Gly Gly

[0194] 305 310 315 320

[0195] Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Cys Gly Thr Thr

[0196] 325 330 335

[0197] Gly Gly Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly

[0198] 340 345 350

[0199] Thr Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala

[0200] 355 360 365

[0201] Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala

[0202] 370 375 380

[0203] Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr

[0204] 385 390 395 400

[0205] Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala

[0206] 405 410 415

[0207] Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly

[0208] 420 425 430

[0209] Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Ala

[0210] 435 440 445

[0211] Ala Thr Thr Thr Cys Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Cys

[0212] 450 455 460

[0213] Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Thr Cys Ala

[0214] 465 470 475 480

[0215] Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Thr Cys Cys

[0216] 485 490 495

[0217] Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr

[0218] 500 505 510

[0219] Ala Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Ala

[0220] 515 520 525

[0221] Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly

[0222] 530 535 540

[0223] Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Cys Ala

[0224] 545 550 555 560

[0225] Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Thr Thr Cys

[0226] 565 570 575

[0227] Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr

[0228] 580 585 590

[0229] Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr

[0230] 595 600 605

[0231] Thr Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys

[0232] 610 615 620

[0233] Thr Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Gly

[0234] 625 630 635 640

[0235] Cys Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr

[0236] 645 650 655

[0237] Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly

[0238] 660 665 670

[0239] Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys

[0240] 675 680 685

[0241] Cys Gly Thr Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr

[0242] 690 695 700

[0243] Cys Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr Cys

[0244] 705 710 715 720

[0245] Ala Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala

[0246] 725 730 735

[0247] Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly

[0248] 740 745 750

[0249] Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Thr Ala Cys Thr Cys Thr Gly

[0250] 755 760 765

[0251] Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala

[0252] 770 775 780

[0253] Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Thr Thr

[0254] 785 790 795 800

[0255] Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys

[0256] 805 810 815

[0257] Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly

[0258] 820 825 830

[0259] Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys

[0260] 835 840 845

[0261] Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys

[0262] 850 855 860

[0263] Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala

[0264] 865 870 875 880

[0265] Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr

[0266] 885 890 895

[0267] Gly Thr Thr Thr Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly

[0268] 900 905 910

[0269] Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly

[0270] 915 920 925

[0271] Gly Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala

[0272] 930 935 940

[0273] Gly Thr Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr

[0274] 945 950 955 960

[0275] Cys Thr Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly

[0276] 965 970 975

[0277] Thr Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala

[0278] 980 985 990

[0279] Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly

[0280] 995 1000 1005

[0281] Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Ala Cys

[0282] 1010 1015 1020

[0283] Cys Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys

[0284] 1025 1030 1035

[0285] Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly

[0286] 1040 1045 1050

[0287] Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys

[0288] 1055 1060 1065

[0289] Ala Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys

[0290] 1070 1075 1080

[0291] Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys

[0292] 1085 1090 1095

[0293] Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly

[0294] 1100 1105 1110

[0295] Cys Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr

[0296] 1115 1120 1125

[0297] Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly

[0298] 1130 1135 1140

[0299] Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys

[0300] 1145 1150 1155

[0301] Thr Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Cys

[0302] 1160 1165 1170

[0303] Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys

[0304] 1175 1180 1185

[0305] Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Cys Thr

[0306] 1190 1195 1200

[0307] Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys

[0308] 1205 1210 1215

[0309] Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly

[0310] 1220 1225 1230

[0311] Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly

[0312] 1235 1240 1245

[0313] Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys

[0314] 1250 1255 1260

[0315] Cys Thr Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys

[0316] 1265 1270 1275

[0317] Ala Ala Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Gly

[0318] 1280 1285 1290

[0319] Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Thr

[0320] 1295 1300 1305

[0321] Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Gly Ala Cys

[0322] 1310 1315 1320

[0323] Cys Gly Gly Thr Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr

[0324] 1325 1330 1335

[0325] Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys

[0326] 1340 1345 1350

[0327] Thr Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Thr Thr

[0328] 1355 1360 1365

[0329] Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Cys Ala Cys Cys

[0330] 1370 1375 1380

[0331] Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Gly Ala Gly

[0332] 1385 1390 1395

[0333] Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys

[0334] 1400 1405 1410

[0335] Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys

[0336] 1415 1420 1425

[0337] Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Ala Ala Thr

[0338] 1430 1435 1440

[0339] Ala Ala Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys

[0340] 1445 1450 1455

[0341] Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr

[0342] 1460 1465 1470

[0343] Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly Gly Cys

[0344] 1475 1480 1485

[0345] Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly

[0346] 1490 1495 1500

[0347] Gly Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Cys Cys Gly Ala

[0348] 1505 1510 1515

[0349] Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala

[0350] 1520 1525 1530

[0351] Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys

[0352] 1535 1540 1545

[0353] Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly

[0354] 1550 1555 1560

[0355] Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Thr Thr

[0356] 1565 1570 1575

[0357] Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Thr Cys

[0358] 1580 1585 1590

[0359] Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly

[0360] 1595 1600 1605

[0361] Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly

[0362] 1610 1615 1620

[0363] Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly

[0364] 1625 1630 1635

[0365] Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly

[0366] 1640 1645 1650

[0367] Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Thr Gly Ala Cys

[0368] 1655 1660 1665

[0369] Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly

[0370] 1670 1675 1680

[0371] Gly Thr Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys

[0372] 1685 1690 1695

[0373] Ala Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Gly Thr Thr Gly Gly Cys Cys

[0374] 1700 1705 1710

[0375] Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys

[0376] 1715 1720 1725

[0377] Gly Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Gly Gly

[0378] 1730 1735 1740

[0379] Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Cys

[0380] 1745 1750 1755

[0381] Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys

[0382] 1760 1765 1770

[0383] Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys

[0384] 1775 1780 1785

[0385] Cys Cys Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr

[0386] 1790 1795 1800

[0387] Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly

[0388] 1805 1810 1815

[0389] Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Cys Gly Cys

[0390] 1820 1825 1830

[0391] Ala Thr Cys Cys Gly Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly

[0392] 1835 1840 1845

[0393] Cys Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys

[0394] 1850 1855 1860

[0395] Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys

[0396] 1865 1870 1875

[0397] Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys

[0398] 1880 1885 1890

[0399] Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys

[0400] 1895 1900 1905

[0401] Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Thr Gly

[0402] 1910 1915 1920

[0403] Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Cys Gly Cys

[0404] 1925 1930 1935

[0405] Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys

[0406] 1940 1945 1950

[0407] Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Gly Ala Cys

[0408] 1955 1960 1965

[0409] Thr Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys

[0410] 1970 1975 1980

[0411] Thr Ala Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly

[0412] 1985 1990 1995

[0413] Cys Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr

[0414] 2000 2005 2010

[0415] Gly Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Cys Thr

[0416] 2015 2020 2025

[0417] Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala

[0418] 2030 2035 2040

[0419] Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly Ala Gly

[0420] 2045 2050 2055

[0421] Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys

[0422] 2060 2065 2070

[0423] Ala Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly

[0424] 2075 2080 2085

[0425] Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Gly Thr

[0426] 2090 2095 2100

[0427] Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys

[0428] 2105 2110 2115

[0429] Cys Cys Gly Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala

[0430] 2120 2125 2130

[0431] Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly

[0432] 2135 2140 2145

[0433] Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys

[0434] 2150 2155 2160

[0435] Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys

[0436] 2165 2170 2175

[0437] Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Gly Ala Cys

[0438] 2180 2185 2190

[0439] Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys

[0440] 2195 2200 2205

[0441] Cys Thr Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr

[0442] 2210 2215 2220

[0443] Gly Ala Gly Ala Thr Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr

[0444] 2225 2230 2235

[0445] Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly

[0446] 2240 2245 2250

[0447] Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly

[0448] 2255 2260 2265

[0449] Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly

[0450] 2270 2275 2280

[0451] Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Cys

[0452] 2285 2290 2295

[0453] Cys Cys Cys Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys

[0454] 2300 2305 2310

[0455] Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys

[0456] 2315 2320 2325

[0457] Thr Cys Ala Cys Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly

[0458] 2330 2335 2340

[0459] Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala Thr

[0460] 2345 2350 2355

[0461] Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala

[0462] 2360 2365 2370

[0463] Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr Thr

[0464] 2375 2380 2385

[0465] Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly

[0466] 2390 2395 2400

[0467] Ala Ala Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly

[0468] 2405 2410 2415

[0469] Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys

[0470] 2420 2425 2430

[0471] Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys

[0472] 2435 2440 2445

[0473] Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys

[0474] 2450 2455 2460

[0475] Gly Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Ala Cys Gly

[0476] 2465 2470 2475

[0477] Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Ala

[0478] 2480 2485 2490

[0479] Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys

[0480] 2495 2500 2505

[0481] Ala Ala Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Gly Cys

[0482] 2510 2515 2520

[0483] Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Cys

[0484] 2525 2530 2535

[0485] Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys

[0486] 2540 2545 2550

[0487] Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly

[0488] 2555 2560 2565

[0489] Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys

[0490] 2570 2575 2580

[0491] Thr Gly Thr Thr Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala

[0492] 2585 2590 2595

[0493] Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly

[0494] 2600 2605 2610

[0495] Cys Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys

[0496] 2615 2620 2625

[0497] Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys

[0498] 2630 2635 2640

[0499] Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Gly Cys Thr Cys Ala Thr Gly

[0500] 2645 2650 2655

[0501] Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly

[0502] 2660 2665 2670

[0503] Gly Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly

[0504] 2675 2680 2685

[0505] Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly

[0506] 2690 2695 2700

[0507] Gly Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly

[0508] 2705 2710 2715

[0509] Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly

[0510] 2720 2725 2730

[0511] Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys

[0512] 2735 2740 2745

[0513] Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly

[0514] 2750 2755 2760

[0515] Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly

[0516] 2765 2770 2775

[0517] Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Thr Cys Cys

[0518] 2780 2785 2790

[0519] Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Gly Gly

[0520] 2795 2800 2805

[0521] Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Cys

[0522] 2810 2815 2820

[0523] Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Ala

[0524] 2825 2830 2835

[0525] <210> 4

[0526] <211> 945

[0527] <212> PRT

[0528] <213> 智人

[0529] <400> 4

[0530] Met Glu Pro Arg Asp Gly Ser Pro Glu Ala Arg Ser Ser Asp Ser Glu

[0531] 1 5 10 15

[0532] Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ser Gly Ser Glu Arg Asp Ala Gly Pro Glu

[0533] 20 25 30

[0534] Pro Asp Lys Ala Pro Arg Arg Leu Asn Lys Arg Arg Phe Pro Gly Leu

[0535] 35 40 45

[0536] Arg Leu Phe Gly His Arg Lys Ala Ile Thr Lys Ser Gly Leu Gln His

[0537] 50 55 60

[0538] Leu Ala Pro Pro Pro Pro Thr Pro Gly Ala Pro Cys Ser Glu Ser Glu

[0539] 65 70 75 80

[0540] Arg Gln Ile Arg Ser Thr Val Asp Trp Ser Glu Ser Ala Thr Tyr Gly

[0541] 85 90 95

[0542] Glu His Ile Trp Phe Glu Thr Asn Val Ser Gly Asp Phe Cys Tyr Val

[0543] 100 105 110

[0544] Gly Glu Gln Tyr Cys Val Ala Arg Met Leu Gln Lys Ser Val Ser Arg

[0545] 115 120 125

[0546] Arg Lys Cys Ala Ala Cys Lys Ile Val Val His Thr Pro Cys Ile Glu
[0547] 130 135 140
[0548] Gln Leu Glu Lys Ile Asn Phe Arg Cys Lys Pro Ser Phe Arg Glu Ser
[0549] 145 150 155 160
[0550] Gly Ser Arg Asn Val Arg Glu Pro Thr Phe Val Arg His His Trp Val
[0551] 165 170 175
[0552] His Arg Arg Arg Gln Asp Gly Lys Cys Arg His Cys Gly Lys Gly Phe
[0553] 180 185 190
[0554] Gln Gln Lys Phe Thr Phe His Ser Lys Glu Ile Val Ala Ile Ser Cys
[0555] 195 200 205
[0556] Ser Trp Cys Lys Gln Ala Tyr His Ser Lys Val Ser Cys Phe Met Leu
[0557] 210 215 220
[0558] Gln Gln Ile Glu Glu Pro Cys Ser Leu Gly Val His Ala Ala Val Val
[0559] 225 230 235 240
[0560] Ile Pro Pro Thr Trp Ile Leu Arg Ala Arg Arg Pro Gln Asn Thr Leu
[0561] 245 250 255
[0562] Lys Ala Ser Lys Lys Lys Lys Arg Ala Ser Phe Lys Arg Lys Ser Ser
[0563] 260 265 270
[0564] Lys Lys Gly Pro Glu Glu Gly Arg Trp Arg Pro Phe Ile Ile Arg Pro
[0565] 275 280 285
[0566] Thr Pro Ser Pro Leu Met Lys Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
[0567] 290 295 300
[0568] Ser Gly Gly Asn Gln Gly Ala Lys Ile Ile Gln Ser Phe Leu Trp Tyr
[0569] 305 310 315 320
[0570] Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asp Leu Ser Gln Gly Gly Pro Lys Glu
[0571] 325 330 335
[0572] Ala Leu Glu Met Tyr Arg Lys Val His Asn Leu Arg Ile Leu Ala Cys
[0573] 340 345 350
[0574] Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Ser Thr Leu Asp Gln Leu
[0575] 355 360 365
[0576] Arg Leu Lys Pro Pro Pro Pro Val Ala Ile Leu Pro Leu Gly Thr Gly
[0577] 370 375 380
[0578] Asn Asp Leu Ala Arg Thr Leu Asn Trp Gly Gly Gly Tyr Thr Asp Glu
[0579] 385 390 395 400
[0580] Pro Val Ser Lys Ile Leu Ser His Val Glu Glu Gly Asn Val Val Gln
[0581] 405 410 415
[0582] Leu Asp Arg Trp Asp Leu His Ala Glu Pro Asn Pro Glu Ala Gly Pro
[0583] 420 425 430
[0584] Glu Asp Arg Asp Glu Gly Ala Thr Asp Arg Leu Pro Leu Asp Val Phe
[0585] 435 440 445
[0586] Asn Asn Tyr Phe Ser Leu Gly Phe Asp Ala His Val Thr Leu Glu Phe
[0587] 450 455 460

[0588] His Glu Ser Arg Glu Ala Asn Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Phe Arg
[0589] 465 470 475 480
[0590] Asn Lys Met Phe Tyr Ala Gly Thr Ala Phe Ser Asp Phe Leu Met Gly
[0591] 485 490 495
[0592] Ser Ser Lys Asp Leu Ala Lys His Ile Arg Val Val Cys Asp Gly Met
[0593] 500 505 510
[0594] Asp Leu Thr Pro Lys Ile Gln Asp Leu Lys Pro Gln Cys Val Val Phe
[0595] 515 520 525
[0596] Leu Asn Ile Pro Arg Tyr Cys Ala Gly Thr Met Pro Trp Gly His Pro
[0597] 530 535 540
[0598] Gly Glu His His Asp Phe Glu Pro Gln Arg His Asp Asp Gly Tyr Leu
[0599] 545 550 555 560
[0600] Glu Val Ile Gly Phe Thr Met Thr Ser Leu Ala Ala Leu Gln Val Gly
[0601] 565 570 575
[0602] Gly His Gly Glu Arg Leu Thr Gln Cys Arg Glu Val Val Leu Thr Thr
[0603] 580 585 590
[0604] Ser Lys Ala Ile Pro Val Gln Val Asp Gly Glu Pro Cys Lys Leu Ala
[0605] 595 600 605
[0606] Ala Ser Arg Ile Arg Ile Ala Leu Arg Asn Gln Ala Thr Met Val Gln
[0607] 610 615 620
[0608] Lys Ala Lys Arg Arg Ser Ala Ala Pro Leu His Ser Asp Gln Gln Pro
[0609] 625 630 635 640
[0610] Val Pro Glu Gln Leu Arg Ile Gln Val Ser Arg Val Ser Met His Asp
[0611] 645 650 655
[0612] Tyr Glu Ala Leu His Tyr Asp Lys Glu Gln Leu Lys Glu Ala Ser Val
[0613] 660 665 670
[0614] Pro Leu Gly Thr Val Val Val Pro Gly Asp Ser Asp Leu Glu Leu Cys
[0615] 675 680 685
[0616] Arg Ala His Ile Glu Arg Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Gly Ala
[0617] 690 695 700
[0618] Lys Ser Pro Thr Cys Gln Lys Leu Ser Pro Lys Trp Cys Phe Leu Asp
[0619] 705 710 715 720
[0620] Ala Thr Thr Ala Ser Arg Phe Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Gln Glu His
[0621] 725 730 735
[0622] Leu Asn Tyr Val Thr Glu Ile Ala Gln Asp Glu Ile Tyr Ile Leu Asp
[0623] 740 745 750
[0624] Pro Glu Leu Leu Gly Ala Ser Ala Arg Pro Asp Leu Pro Thr Pro Thr
[0625] 755 760 765
[0626] Ser Pro Leu Pro Thr Ser Pro Cys Ser Pro Thr Pro Arg Ser Leu Gln
[0627] 770 775 780
[0628] Gly Asp Ala Ala Pro Pro Gln Gly Glu Glu Leu Ile Glu Ala Ala Lys
[0629] 785 790 795 800

[0630] Arg Asn Asp Phe Cys Lys Leu Gln Glu Leu His Arg Ala Gly Gly Asp
[0631] 805 810 815
[0632] Leu Met His Arg Asp Glu Gln Ser Arg Thr Leu Leu His His Ala Val
[0633] 820 825 830
[0634] Ser Thr Gly Ser Lys Asp Val Val Arg Tyr Leu Leu Asp His Ala Pro
[0635] 835 840 845
[0636] Pro Glu Ile Leu Asp Ala Val Glu Glu Asn Gly Glu Thr Cys Leu His
[0637] 850 855 860
[0638] Gln Ala Ala Ala Leu Gly Gln Arg Thr Ile Cys His Tyr Ile Val Glu
[0639] 865 870 875 880
[0640] Ala Gly Ala Ser Leu Met Lys Thr Asp Gln Gln Gly Asp Thr Pro Arg
[0641] 885 890 895
[0642] Gln Arg Ala Glu Lys Ala Gln Asp Thr Glu Leu Ala Ala Tyr Leu Glu
[0643] 900 905 910
[0644] Asn Arg Gln His Tyr Gln Met Ile Gln Arg Glu Asp Gln Glu Thr Ala
[0645] 915 920 925
[0646] Val Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His
[0647] 930 935 940
[0648] His
[0649] 945