



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113924298 A

(43) 申请公布日 2022.01.11

(21) 申请号 202080042092.3
(22) 申请日 2020.04.22
(30) 优先权数据
1905721.5 2019.04.24 GB
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.07
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/061173 2020.04.22
(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/216779 EN 2020.10.29
(71) 申请人 邓迪大学
地址 英国邓迪
(72) 发明人 A·伍德兰 M·贝尔
(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313
代理人 王珺 段丹辉
(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书99页

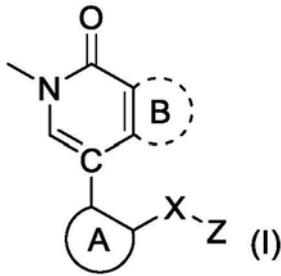
(54) 发明名称

包含N-甲基-2-吡啶酮的化合物及药学上可接受的盐

(57) 摘要

本发明涉及包含N-甲基-2-吡啶酮的化合物,以及此类化合物的药学上可接受的盐和组合物。此类化合物可用于抗炎和抗癌疗法。因此,本发明还涉及用作药物,尤其是用于治疗炎症性疾病和肿瘤的此类化合物。

1. 一种式 (I) 化合物:



其中环结构A是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的5或6元芳环或杂芳环;

其中每个第一取代基独立地选自自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基醇、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 SO_2C_1 - C_4 烷基醇、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基醇、 C_1 - C_5 烷基氧基、 C_1 - C_5 烷基氨基、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1$ - C_4 烷基、 $NHCOC_1$ - C_4 烷基、 $NHSO_2N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 C_1 - C_6 氟烷基、 SO_2C_1 - C_4 氟烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 氟烷基、 C_1 - C_5 氟烷基氧基和 C_1 - C_5 氟烷基氨基;

X是O、 CR_2 、 NR' 或S,其中R独立地选自自由H、 C_1 - C_4 烷基和卤基组成的组,并且R'选自自由 C_1 - C_4 烷基和H组成的组;

Z是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $CR^A R^B R^C$ 、 C_2 - C_5 氧杂环烷基、 C_2 - C_5 氮杂环烷基或吗啉基;

其中 R^A 是 C_3 - C_5 环烷基, R^B 是 C_3 - C_5 环烷基、甲基或乙基,并且 R^C 是OH;并且

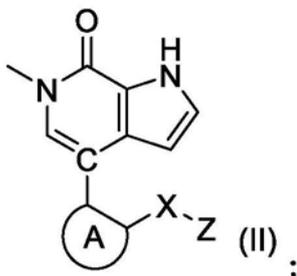
每个第二取代基独立地选自自由以下组成的组:羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 C_1 - C_5 烷基氧基、 C_1 - C_5 烷基氨基、氧代、氰基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_5 氟烷基氧基和 C_1 - C_5 氟烷基氨基;

环结构B任选地存在;其中当环结构B存在时,它是任选取代的吡咯,其被键合以使得C相对于NH位于4位置;其中所述吡咯在位置2任选地被第三取代基取代;

其中所述第三取代基选自自由以下组成的组:在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的 $CONHC_1$ - C_4 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1$ - C_6 氟烷基、 $CONHC_3$ - C_6 环烷基;在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的 $CONHC_3$ - C_5 环氟烷基, $NHCOC_1$ - C_4 烷基和 $NHCOC_1$ - C_4 氟烷基;

条件是当A为6元时,它被羟基或氧代基团取代至少一次。

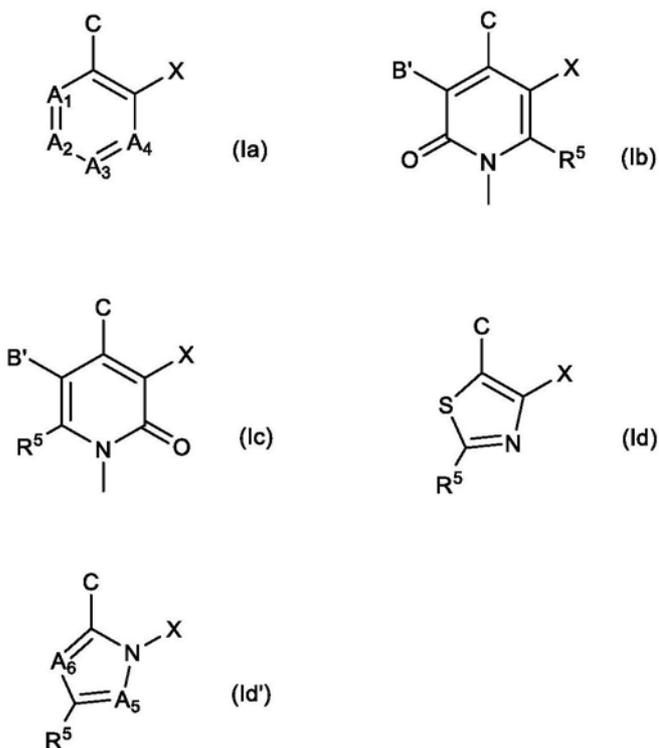
2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式 (II):



其中A、X和Z如对于式 (I) 所定义。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中A选自自由以下组成的组:在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被所述第一取代基取代的苯、吡啶、噻唑、吡啶酮、吡唑、咪唑和1,2,4-三唑。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中所述吡啶酮是2-吡啶酮。
5. 如权利要求4所述的化合物,其中位置3的2-吡啶酮碳与X结合并且位置4的2-吡啶酮碳与C结合;或位置5的2-吡啶酮碳与X结合并且位置4的2-吡啶酮碳与C结合。
6. 如权利要求3至5中任一项所述的化合物,其中位置4的噻唑碳与C结合并且位置5的噻唑碳与X结合。
7. 如权利要求3至6中任一项所述的化合物,其中位置5的吡唑碳与C结合并且位置1的吡唑氮与X结合。
8. 如权利要求3至7中任一项所述的化合物,其中位置2的咪唑碳与C结合并且位置1的氮与X结合。
9. 如权利要求3至8中任一项所述的化合物,其中位置5的1,2,4-三唑碳与C结合并且位置1的氮与X结合。
10. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个第一取代基独立地选自由羟基、氧代、甲基和卤基组成的组。
11. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R独立地选自由H、甲基和氟组成的组,并且R'是甲基。
12. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X是O。
13. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳或杂原子处任选地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基。
14. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳或杂原子处任选地被第二取代基取代的6元芳环或杂芳环、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基。
15. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环。
16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个第二取代基独立地选自由羟基、C₁-C₄烷基和卤基组成的组。
17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个第二取代基是羟基、甲基和氟中的任一个或组合。
18. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中式(I)的C-A-X是式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Id')中的任一个:



其中 A_1 是 CR^1 或N, A_2 是 CR^2 或N, A_3 是 CR^3 或N, A_4 是 CR^4 , A_5 是 CR^5 或N,并且 A_6 是 CR^5 或N;

R^1 是H或羟基;

R^2 是H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基;

R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组:H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基;

条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是羟基;

B' 是H或羟基;并且

R^5 要么是H,要么是如上定义的第一取代基。

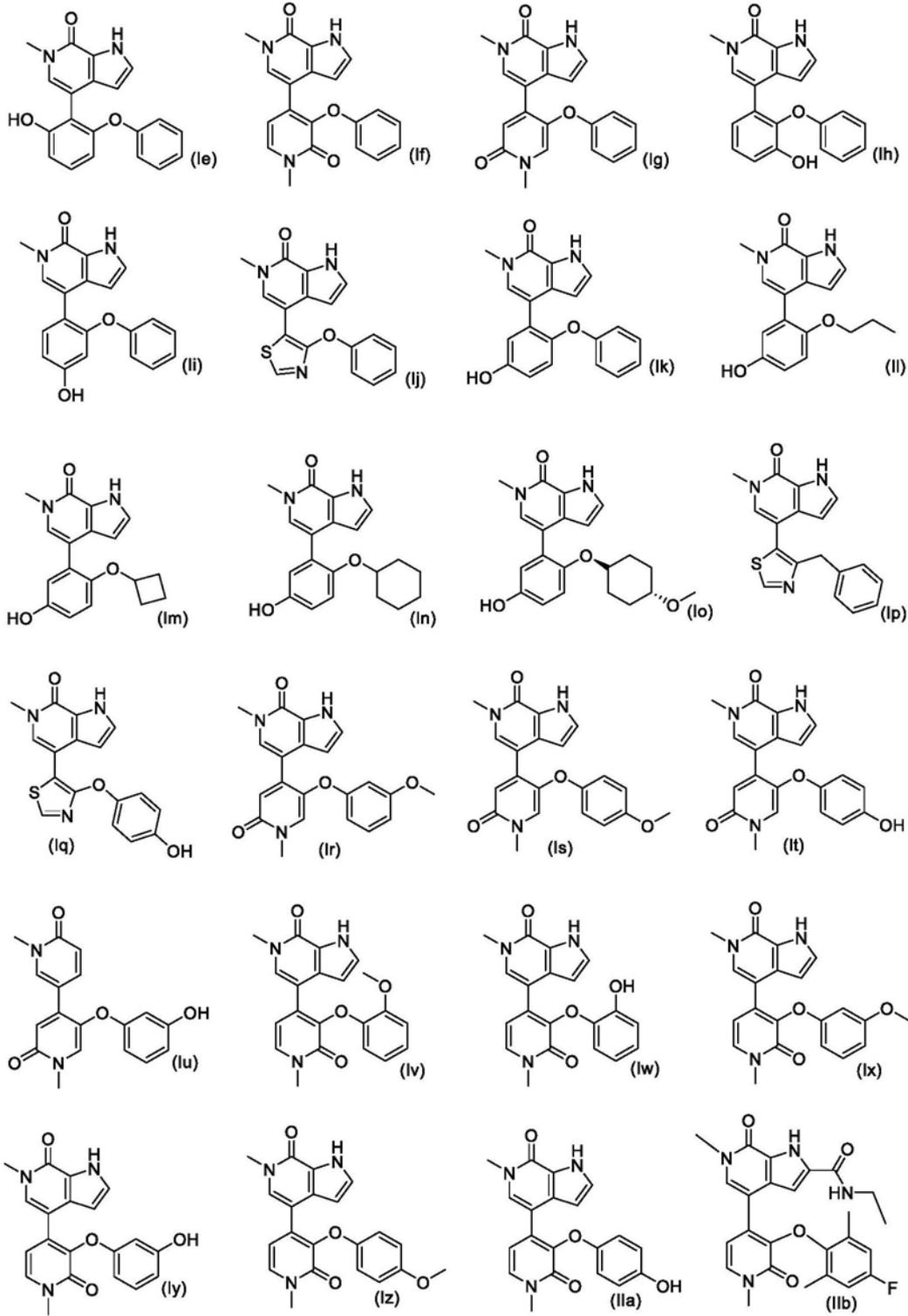
19. 如权利要求18所述的化合物,其中 R^2 是H、 C_1 - C_3 烷基、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基或 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基;并且 R^3 和 R^4 独立地选自由H、羟基、 C_1 - C_3 烷基和卤基组成的组。

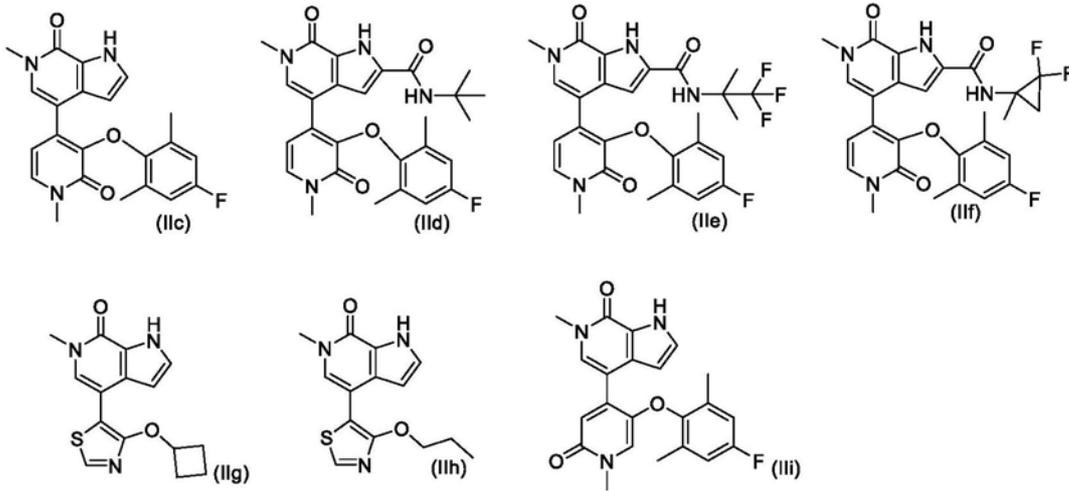
20. 如权利要求18或权利要求19所述的化合物,其中当CAX由式(Ia)表示时,Z是在一个或多个碳原子处任选地被第二取代基取代的苯基环;并且当CAX由式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Id')中的任一个表示时,Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环。

21. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中卤基是氟或氯。

22. 如权利要求18或权利要求19所述的化合物,其中当CAX由式(Ia)表示时,Z是未取代的苯基环;并且当CAX由式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Id')中的任一个表示时,Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环,所述第二取代基选自由羟基、甲基、氟和氯组成的组。

23. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ie)至(IIe)中的任一个:





24. 如权利要求1至23中任一项所述的化合物,其呈药学上可接受的盐形式。

25. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的如权利要求1至24中任一项所述的化合物的任一种或组合。

26. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物或如权利要求25所述的药物组合物,其用作药物。

27. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物或如权利要求25所述的药物组合物,其用于在治疗或预防炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法中使用。

28. 如权利要求27中使用的所述化合物或组合物,其中所述使用是在治疗或预防肠道、皮肤或肺部的炎症或癌症的方法中。

29. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物或如权利要求25所述的药物组合物,其用于抑制溴结构域和超末端蛋白。

30. 一种用于治疗或预防炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的如权利要求1至24中任一项所述的化合物或如权利要求25所述的药物组合物。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述方法用于治疗或预防肠道、皮肤或肺部的炎症或癌症的纤维化。

32. 一种抑制受试者的溴结构域和超末端蛋白活性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的如权利要求1至24中任一项所述的化合物或如权利要求25所述的药物组合物。

包含N-甲基-2-吡啶酮的化合物及药学上可接受的盐

技术领域

[0001] 本发明涉及包含N-甲基-2-吡啶酮的化合物,以及此类化合物的药学上可接受的盐和组合物。本发明的化合物可用作抗炎和抗癌疗法。因此,本发明还涉及用作药物,尤其是用于治疗炎症性疾病和肿瘤的包含N-甲基-2-吡啶酮的化合物。

背景技术

[0002] 溴结构域和超末端 (BET) 蛋白是四种含溴结构域 (BRD) 蛋白 (BRD2、BRD3、BRD4和BRDT) 的家族。所有四个成员都含有两个BRD (定位成朝向蛋白质的N末端彼此相邻) 和一个超末端结构域 (Shi, J. 等人 *Cancer Cell* 25 (2) :210-225 (2014))。每种BET蛋白中的两个BRD被称为结合结构域I (BDI) 和结合结构域II (BDII)。BRD是一个功能性蛋白质结构域,其含有一个确定的和主要疏水的口袋,所述口袋与乙酰化赖氨酸残基结合,典型地是在转录因子上 (Shi, J. 等人 *Cancer Cell* 25 (2) :210-225 (2014)) 或在组蛋白的N-末端尾部发现的那些乙酰化赖氨酸残基。BRD作为表观遗传学调节因子发挥作用,即它们在功能上改变基因活性和表达而不改变DNA序列。例如,BRD4将转录因子P-TEFb募集到启动子,导致参与细胞周期的基因的表达改变 (Yang等人, *Mol. Cell Biol.* 28:967-976 (2008))。BRD2和BRD3还调控生长促进基因 (LeRoy等人, *Mol Cell* 30:51-60 (2008))。因此,BRD负责将乙酰化赖氨酸残基所携带的信号转导为各种表型。BET在本领域中被认为在人类中普遍表达,除了BRDT,它通常在睾丸中表达,但一些癌症也表达BRDT (Ekaterina B.F. 等人, *Cell J.* 19 (增刊1) :1-8 (2017))。

[0003] BET蛋白在许多通路 (诸如MYC、BCL2、FOSL1、P-TEFb、NFkB、糖皮质激素信号传导等) 的调控中发挥作用 (Shi J. 等人 *Mol Cell*. 6月5日;54 (5) :728-36 (2014)), (Hajmirza A. *Biomedicines*. 2月6日;6 (1) .pii:E16 (2018)), (Shan N. *Elife*. 9月11日;6.pii:e27861. (2017)), (Huang B. *Mol Cell Biol*. 3月;29 (5) :1375-87 (2009))。因此,BET抑制剂被认为在一系列炎症性疾病、癌症、感染、代谢疾病、CNS病症、纤维化疾病和心脏病中具有潜在用途 (Deanna A.M等人 *J Exp Med*. 10月21;210 (11) :2181-2190 (2013)), (Rab K.P. 等人, *Trends Pharmacol. Sci.* 3月;33 (3) :146-53 (2012)), (Anna C.B. 等人, *J Immunol*. 4月1;190 (7) :3670-3678 (2013)), (Zuber J. 等人, *Nature*. 8月3;478 (7370) :524-8. (2011)), (Montserrat P.S. 等人, *Epigenetics.*;12 (5) :323-339 (2017)), (Qiming D. 等人, *Sci Transl Med*. 5月17;9 (390) :e27861. (2017)), (Kristin M.K等人, *J Biol Chem*. 8月11;292 (32) :13284-13295 (2017)), (Ning D. 等人, *PNAS* 12月22, 112 (51) 15713-15718 (2015))。

[0004] 能够抑制或影响BET蛋白功能的化合物具有调节基因表达和治疗至少部分由BET蛋白活性的异常调控引起的疾病的潜力。据报道,若干种小分子可有效抑制BET,所述小分子包括基于二氮杂萘、3,5-二甲基异噻唑、噻唑-2-酮、重氮苯和4-酰基吡咯的化合物 (参见M.Brand等人, *ACS Chem. Biol.* 2015, 10, 22-39, W02011054553, W02011054845)。能够选择性抑制BDII而非BDI功能的化合物具有调节基因表达和治疗至少部分由BET蛋白活性的异

常调控引起的疾病的潜力,同时提供改善治疗指数的潜力。BDII选择性BET抑制剂与泛BET抑制剂相比,已经证明治疗指数和临床前安全性得以改善(E.Faivre等人Nature 578,306-310(2020))。

[0005] 包含在4-和/或2-位置被取代的6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮部分的化合物在专利申请WO 2017177955、WO 2016077378、WO 2015081280、WO 2014206150、WO 2014206345、WO 2013097601、WO 2013097052和WO 2018130174中描述为可用于抑制BET蛋白。

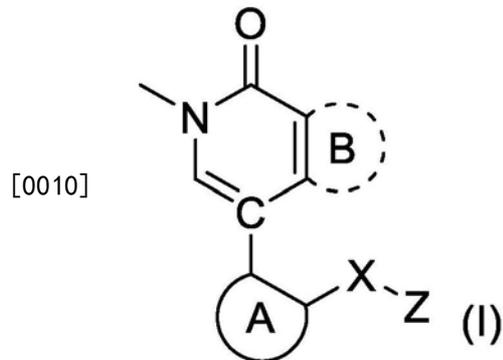
[0006] 本发明提供了可用于治疗或预防本文所述的病状的替代BET蛋白抑制剂。

发明内容

[0007] 已发现,此教义的化合物和组合物在抑制所有四种BET BRD方面具有惊人的活性,在纳摩尔浓度下具有有效效力。所述化合物和组合物在一系列适用于局部和/或口服施加的溶剂和制剂中高度可溶。有利地,本发明的许多化合物和组合物在人体皮肤中和在一定pH值范围的水解条件下是稳定的。此外,化合物和组合物的制剂可将可行浓度的化合物递送到皮肤的表皮中,并且化合物对皮肤细胞没有毒性。所述化合物和组合物中的一些表现出惊人有效的肝脏清除率,从而提供作为具有较低副作用风险的药物的潜在用途。其他化合物和组合物惊人地稳定,从而提供作为口服施用的药物的潜在用途。所述化合物中的一些对BDII而非BDI具有惊人的选择性,从而提供改善治疗指数和降低副作用风险的潜力。

[0008] 技术人员知道对当前公开的一个方面的任何引用包括所述方面的每个实施方案。例如,对第一方面的任何引用包括第一方面和第一方面的所有实施方案。

[0009] 从第一方面来看,提供了式(I)化合物:



[0011] 其中环结构A是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的5或6元芳环或杂芳环;

[0012] 其中每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基醇、卤基、 $SO_2C_1-C_4$ 烷基、 $NHSO_2C_1-C_4$ 烷基、 $SO_2C_3-C_6$ 环烷基、 $NHSO_2C_3-C_6$ 环烷基、 $SO_2C_1-C_4$ 烷基醇、 $NHSO_2C_1-C_4$ 烷基醇、 C_1-C_5 烷基氧基、 C_1-C_5 烷基氨基、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1-C_4$ 烷基、 $NHCOC_1-C_4$ 烷基、 $NHSO_2N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 氟烷基、 $SO_2C_1-C_4$ 氟烷基、 $NHSO_2C_1-C_4$ 氟烷基、 C_1-C_5 氟烷基氧基和 C_1-C_5 氟烷基氨基;

[0013] X是O、 CR_2 、 NR' 或S,其中R独立地选自由H、 C_1-C_4 烷基和卤基组成的组,并且R'选自由 C_1-C_4 烷基和H组成的组;

[0014] Z是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂

芳环、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $CR^A R^B R^C$ 、 C_2-C_5 氧杂环烷基、 C_2-C_5 氮杂环烷基或吗啉基；

[0015] 其中 R^A 是 C_3-C_5 环烷基， R^B 是 C_3-C_5 环烷基、甲基或乙基，并且 R^C 是OH；并且

[0016] 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组：羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、卤基、 C_1-C_5 烷基氧基、 C_1-C_5 烷基氨基、氧代、氰基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_5 氟烷基氧基和 C_1-C_5 氟烷基氨基；

[0017] 环结构B任选地存在；其中当环结构B存在时，它是任选取代的吡咯，其被键合以使得C相对于NH位于4位置；其中所述吡咯在位置2任选地被第三取代基取代；

[0018] 其中第三取代基选自由以下组成的组：在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的 $CONHC_1-C_4$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1-C_6$ 氟烷基、 $CONHC_3-C_6$ 环烷基；在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的 $CONHC_3-C_5$ 环氟烷基， $NHCOC_1-C_4$ 烷基和 $NHCOC_1-C_4$ 氟烷基；

[0019] 条件是当A为6元时，它被羟基或氧代基团取代至少一次。

[0020] 从第二方面来看，提供了一种药物组合物，其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的第一方面中定义的化合物的任一种或组合。

[0021] 从第三方面来看，提供了一种用作药物的如第一方面所定义的化合物或如第二方面所定义的药物组合物。

[0022] 从第四方面来看，提供了一种用于在治疗或预防炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法中使用的如第一方面所定义的化合物或如第二方面所定义的药物组合物。

[0023] 从第五方面来看，提供了一种用于抑制溴结构域和超末端蛋白的如第二方面所定义的化合物或如第二方面所定义的药物组合物。

[0024] 从第六方面来看，提供了一种用于治疗或预防炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的如第一方面所定义的化合物或如第二方面所定义的药物组合物。

[0025] 从第七方面来看，提供了一种抑制受试者中溴结构域和超末端蛋白活性的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的如第一方面所定义的化合物或如第二方面所定义的药物组合物。

具体实施方式

[0026] 已发现N-甲基-2-吡啶酮的结构上新型的衍生物在抑制所有四种BET BRD方面惊人地有效，其抑制程度至少与本领域已知的抑制剂类似。在一些情况下，已知的BET蛋白抑制剂的性能优于本文所述的化合物。现在详细描述所述化合物。

[0027] 在随后的讨论中，引用了许多具有以下提供的含义的术语，除非上下文有相反的指示。本文用于定义化合物（尤其是根据本发明的化合物）的命名法，一般基于IUPAC组织的化学化合物规则，特别是“IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book)”。为免生疑问，如果IUPAC组织的规则与本文提供的定义相反，那么以本文的定义为准。此外，如果化合物结构与为所述结构提供的名称相反，那么以所述结构为准。

[0028] 术语“治疗指数”，也称为“治疗窗”或“安全窗”，定义了药物的相对安全性。治疗指数可计算为在导致无毒性的药物浓度（未观察到不良反应水平-NOAEL）下与在达到产生所期望的功效率的药物浓度（典型地是具有50%效果的剂量-有效剂量50或ED50）下血液中的曲

线下面积 (AUC) 的比率。 $TI = AUC (NOAEL) / AUC (ED50)$ 具有较高治疗指数的药物是优选的, 因为施用所述药物不太可能导致不希望的副作用, 并且可施用更多的药物以更有效地治疗受试者。BET抑制剂的功效是由它们对BDII功能的抑制驱动的, 而对BDI功能的抑制会导致不希望的副作用。因此, 选择性抑制BDII而非BDI的功能的药物具有调节基因表达和治疗至少部分由BET的异常调控引起的疾病的潜力, 并且相对于以相同剂量施用的泛抑制剂, 不太可能引起不希望的副作用。相对于泛抑制剂, 可施用更高剂量的选择性抑制BDII而非BDI的药物, 因此此类选择性药物可更有效。

[0029] 术语“芳族”定义了一种环状缀合分子实体, 其稳定性 (由于离域) 显著高于假设的局部结构的稳定性。休克尔规则 (Hückel rule) 在本领域中经常用于评估芳族特性; 含有 $(4n+2)$ 个 π 电子 (其中 n 是非负整数) 的三角 (或有时是双角) 杂化原子的单环平面 (或近平面) 系统将表现出芳族特性。所述规则一般限于 $n=0$ 至 5。

[0030] 术语“杂芳族”定义了一种包含杂原子的环状缀合分子实体, 其稳定性 (由于离域) 显著高于假设的局部结构的稳定性。

[0031] 术语“环状”或其变体定义了一种化合物, 其中所述化合物中的一个或多个系列的原子连接以形成环。而术语“无环”定义了一种不含原子环的化合物。

[0032] 术语“缀合”或其变体定义了一种分子实体, 其结构可表示为交替单键和多键的系统。在此类系统中, 缀合是此类结构中的一个 p 轨道与另一个 p 轨道跨中间 π 键的相互作用。在适当的分子实体中, 可涉及 d 轨道。所述术语还扩展到涉及含有非共享电子对的 p 轨道的类似相互作用。

[0033] 术语“离域”定义了缀合系统中的 π 键合, 其中所述键合不局限于两个原子之间, 而是每个连接都具有部分双键特征或键级。

[0034] 术语“包含”或其变体将被理解为暗示包括所陈述的元素、整数或步骤, 或元素、整数或步骤的组, 但不排除任何其他元素、整数或步骤, 或元素、整数或步骤的组。

[0035] 术语“组成”或其变体将被理解为暗示包括所陈述的元素、整数或步骤, 或元素、整数或步骤的组, 并且排除任何其他元素、整数或步骤, 或元素、整数或步骤的组。

[0036] 术语“烷基”是本领域众所周知的并且定义了通过从任何碳原子上去除氢原子而衍生自烷烃的单价基团, 其中术语“烷烃”旨在定义具有通式 C_nH_{2n+2} 的环状或无环支化或非支化烃, 其中 n 是 ≥ 1 的整数。

[0037] 术语“环烷基”定义了通过从环碳原子去除氢原子而衍生自环烷烃的所有单价基团。术语“环烷烃”定义了饱和单环和多环烃。

[0038] 术语“烷基醇”定义了烷基的羟基衍生物, 即羟基-烷基。

[0039] 术语“卤基”是本领域众所周知的并且定义了卤素基团, 当与碳基团键合时, 其形成氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

[0040] 术语“烷基氧基 (alkyloxy)”与“烷基氧基 (alkoxy)”同义, 并且当在本文中使用时定义了包含与氧原子单键合的烷基的单价基团, 其通过去除与氧原子键合的氢原子而衍生自对应的醇。

[0041] 术语“烷基氨基 (alkylamino)”与“烷基氨基 (alkamino)”同义, 并且当在本文中使用时定义了包含与氨基单键合的烷基的单价基团, 其通过去除与氮原子键合的氢原子而衍生自对应的胺。

[0042] 术语“氧杂环烷基”定义了包含环烷基的单价基团,其中CH₂部分之一被氧化物替换。类似地,术语“氮杂环烷基”定义了包含环烷基的单价基团,其中CH₂部分之一被NH部分替换。

[0043] 术语“治疗”定义了人或非人动物的治疗性治疗,以便阻止或降低或停止病状的进展速度,或者缓解或治愈病状。作为治疗结果的病状预防也包括在内。本文引用的预防不旨在要求完全防止病状:而是通过根据本发明的治疗来阻碍其发展。典型地,治疗不是预防性的,并且将化合物或组合物施用于患有诊断病状或疑似病状的患者。本文中的“有效量”定义了足以阻止所述疾病并因此产生所期望的治疗或抑制效果的本发明化合物或组合物的量。

[0044] 术语“立体异构体”在本文中用于指具有相同分子式和键合原子序列但其原子在空间中的排列不同的异构体。

[0045] 术语“对映异构体”定义了一对分子实体中的一个,它们是彼此的镜像且不可重叠,即不能通过平移和刚性旋转变换而重合。对映异构体是手性分子,即可以从它们的镜像中区分出来。

[0046] 术语“外消旋的”在本文中用于涉及外消旋物。外消旋物定义了一对对映异构体的基本上等摩尔的混合物。

[0047] 术语“非对映异构体(diastereoisomers)”(也称为非对映体(diastereomers))定义与镜像无关的立体异构体。

[0048] 术语“溶剂化物”在本文中用于指包含溶质(诸如化合物或所述化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂化物可称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等,这取决于每分子底物存在的水分子数。

[0049] 术语“同位素”在本文中用于定义特定化学元素的变体,其中原子核必然具有相同的原子序数,但由于其具有不同数量的中子而具有不同的质量数。

[0050] 术语“前药”在本文中用于指充当药物前体并且在施用于受试者后通过代谢或其他化学过程进行转化以产生式(I)化合物的化合物。

[0051] 术语“药学上可接受的赋形剂”定义了除药理活性药物或前药之外的物质,其包含在药物产品中。

[0052] 当关于本发明的化合物或组合物使用时,术语“局部”用于指将化合物或组合物施加于身体表面(例如皮肤或粘膜)的能力。局部化合物或组合物可以呈乳膏、泡沫、凝胶、洗剂或软膏的形式施加。

[0053] 当关于本发明的化合物或组合物使用时,术语“口服”用于指通过口腔施用化合物或组合物的能力。典型地,口服化合物表现出全身作用而不是局部作用,即它们影响多个器官系统,而不是局部区域。

[0054] 当用于信号时,术语“转导(transduce)”或“转导(transducing)”与“传递(transfer)”或“传递(transferring)”同义,即“信号转导”是在整个生物体中(例如通过细胞)传递信号的过程。

[0055] 术语“泛”在本文中用于指代“所有”。例如,BET家族的泛抑制意指BET家族的所有成员(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)都被抑制。

[0056] 术语“T细胞”(也称为T淋巴细胞)在本领域中已知是指在细胞表面上具有T细胞受

体(负责识别抗原肽片段的分子)的淋巴细胞。

[0057] 术语“细胞因子”在本文中用于指作为免疫调节剂在细胞信号传导(诸如自分泌、旁分泌和内分泌信号传导)中重要的小蛋白质(~5至20kDa)。

[0058] 术语“趋化因子”在本文中用于指能够在响应细胞中诱导定向趋化性的细胞因子家族,即它们充当趋化剂以引导细胞迁移。

[0059] 术语“内在清除率”是本领域众所周知的,并且是指在没有流动限制以及与血液中的细胞或蛋白质结合的情况下肝脏去除药物的能力。内在清除率在本文中表示为肝脏血流量的百分比,即:

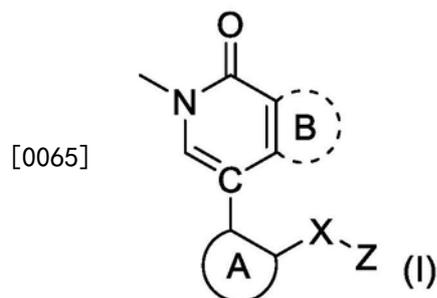
$$[0060] \quad \text{内在清除率(\%)} = \frac{\text{药物清除率}}{\text{肝脏血流速率}} \times 100$$

[0061] 术语“软药”是指到达血液或肝脏后迅速代谢的化合物。认为高度清除的化合物的清除率>70%的肝脏血流量,最常见的清除率为>75%,中等清除率为30%-70%,最常见为50%-75%,以及低清除率为<30%,最常见为<50%。软药的特征通常在于其在达到其治疗作用后在体内可预测且可控地代谢为无毒产物。软药的全身暴露较低并且会降低副作用的风险。

[0062] 药物靶标的全身抑制通常与剂量限制性副作用相关联,并且对患者耐受良好的有效剂的需求未得到满足。进入血流后迅速清除的化合物具有较低的全身暴露并会降低副作用的风险(参见Atkinson AJ Jr.和Kushner W.,Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.,1979,19,105-127以及Rowland M.和Tozer T.N.,Clinical Pharmacokinetics.Concepts and Applications.Lippincott Williams&Wilkins,1995,161-167)。

[0063] 药物结构中的哪些基团会导致药物的快速全身清除是不可预测的。在一些情况下,观察到可经由II阶段缀合清除机制(诸如葡萄糖醛酸化和硫酸化)来清除苯酚基团(参见Pathways of Biotransformation—Phase II Reactions.In:Ionescu C.,Caira M.R.(编)Drug Metabolism.Springer,Dordrecht,2005)。

[0064] 如上所述,第一方面提供了式(I)化合物:



[0066] 其中环结构A是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的5或6元芳环或杂芳环;

[0067] 其中每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷基醇、卤基、SO₂C₁-C₄烷基、NHSO₂C₁-C₄烷基、SO₂C₃-C₆环烷基、NHSO₂C₃-C₆环烷基、SO₂C₁-C₄烷基醇、NHSO₂C₁-C₄烷基醇、C₁-C₅烷基氧基、C₁-C₅烷基氨基、SO₂NH₂、CONH₂、CONHC₁-C₄烷基、NHCOC₁-C₄烷基、NHSO₂N(C₁-C₄烷基)₂、C₁-C₆氟烷基、SO₂C₁-C₄氟烷基、NHSO₂C₁-C₄氟烷基、C₁-C₅氟烷基氧基和C₁-C₅氟烷基氨基;

[0068] X是O、CR₂、NR'或S,其中R独立地选自由H、C₁-C₄烷基和卤基组成的组,并且R'选自由C₁-C₄烷基和H组成的组;

[0069] Z是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、CR^AR^BR^C、C₂-C₅氧杂环烷基、C₂-C₅氮杂环烷基或吗啉基;

[0070] 其中R^A是C₃-C₅环烷基,R^B是C₃-C₅环烷基、甲基或乙基,并且R^C是OH;并且

[0071] 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、卤基、C₁-C₅烷基氧基、C₁-C₅烷基氨基、氧代、氰基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₅氟烷基氧基和C₁-C₅氟烷基氨基;

[0072] 环结构B任选地存在;其中当环结构B存在时,它是任选取代的吡咯,其被键合以使得C相对于NH位于4位置;其中所述吡咯在位置2任选地被第三取代基取代;

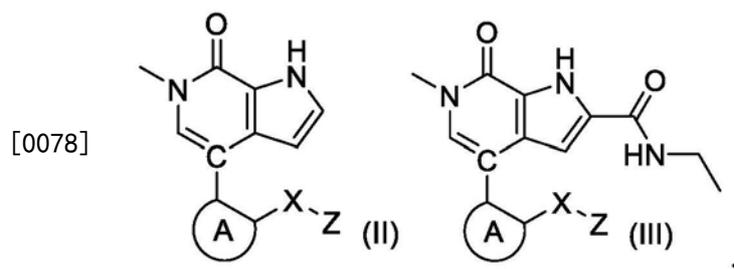
[0073] 其中第三取代基选自由以下组成的组:在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₁-C₄烷基、CONH₂、CONHC₁-C₆氟烷基、CONHC₃-C₆环烷基;在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₃-C₅环氟烷基、NHCOC₁-C₄烷基和NHCOC₁-C₄氟烷基;

[0074] 条件是当A为6元时,它被羟基或氧代基团取代至少一次。

[0075] B任选地存在。当不存在时,位于C邻位和间位的碳原子各自与H结合。当存在时,环结构B是任选取代的吡咯;C相对于NH位于4位置,从而形成6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮衍生物。

[0076] 吡咯在位置2任选地被第三取代基取代,所述第三取代基选自由以下组成的组:在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₁-C₄烷基、CONH₂、CONHC₁-C₆氟烷基、CONHC₃-C₆环烷基;在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₃-C₅环氟烷基、NHCOC₁-C₄烷基和NHCOC₁-C₄氟烷基。CONHC₃-C₆环烷基可以是未取代的。通常,第三取代基选自由以下组成的组:CONHC₁-C₄烷基、CONHC₁-C₆氟烷基、在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₃-C₆环烷基和在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₃-C₅环氟烷基。第三取代基可选自由以下组成的组:CONHC₁-C₄烷基、CONHC₁-C₆氟烷基、CONHC₃-C₆环烷基和在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的CONHC₃-C₅环氟烷基。第三取代基可选自由以下组成的组:CONHC₁-C₄烷基、CONH₂、CONHC₁-C₆氟烷基、CONHC₃-C₅环烷基;CONHC₃-C₅环氟烷基、NHCOC₁-C₄烷基和NHCOC₁-C₄氟烷基。通常,第三取代基是CONHC₁-C₄烷基,典型地是CONH乙基。典型地吡咯是未取代的。最典型地,吡咯未被取代或在位置2被CONH乙基取代。

[0077] 典型地,B存在并且有时是在位置2任选地被第三取代基取代的吡咯,所述第三取代基是CONHC₁-C₄烷基。通常第三取代基是CONH乙基。典型地,B存在并且是未取代的吡咯。最典型地,B存在并且是未取代的吡咯或在位置2被CONH乙基取代的吡咯。因此,本发明的化合物典型地由式(II)或(III)表示:



[0079] 其中A、X和Z如对于式(I)所定义,条件是当A为6元时,它被羟基或氧代基团取代至少一次。

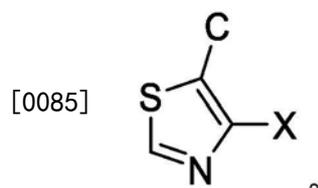
[0080] 通常,当A为6元时,它被位于X邻位或间位的羟基或氧代基团取代至少一次。

[0081] A将C连接到X并且可以是任何5元芳环或杂芳环,或任何被羟基或氧代基团取代至少一次的6元芳环或杂芳环。5元芳环或杂芳环包括噻唑、噁唑、咪唑、异噁唑、吡唑、噻吩、吡咯、呋喃和环戊二烯基。5元杂芳环还包括三唑,诸如1,2,4-三唑。6-元芳环或杂芳环包括苯、吡啶、吡啶酮、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪和1,3,5-三嗪。5元或6元芳环或杂芳环可以在一个或多个碳和/或杂原子处被第一取代基取代。例如,当A是吡啶环时,它可以在未与C或X结合的一个、两个或三个碳原子中的任一个处和/或在氮原子处被第一个取代基取代。

[0082] 当A为5元时,它通常是未取代的或在一个位置处被取代。典型地,当A为5元时,它是未取代的。

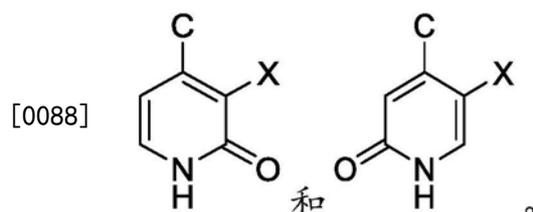
[0083] 通常,A选自由以下组成的组:在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的苯、吡啶、噻唑、吡啶酮、吡唑、咪唑和三唑。典型地,A选自由以下组成的组:在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的苯、吡啶、噻唑和吡啶酮。当A是吡啶酮时,它可以是2-、3-或4-吡啶酮。一般地,当A是吡啶酮时,它是2-吡啶酮,即A一般选自由以下组成的组:在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的苯、吡啶、噻唑和2-吡啶酮。

[0084] 当A是噻唑时,它一般经由位置5的噻唑碳原子与C结合,并经由位置4的噻唑碳原子与X结合。所得C-A-X部分由以下表示:



[0086] 噻唑可以在一个或多个碳和/或氮原子处被第一取代基取代。通常,噻唑在位置2被第一取代基取代。

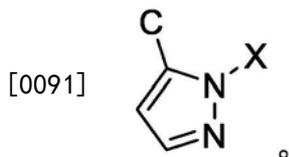
[0087] 当A是2-吡啶酮时,它典型地:要么经由位置4的碳原子与C结合并经由位置3的碳原子与X结合,要么经由位置4的碳原子与C结合并经由位置5的碳原子与X结合。所得C-A-X部分分别由以下表示:



[0089] 2-吡啶酮可以在一个或多个碳和/或氮原子处被第一取代基取代。通常,2-吡啶酮在一个或多个碳原子和/或氮原子处被 C_1 - C_6 烷基取代。一般地, C_1 - C_6 烷基是选自由甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基组成的组的 C_1 - C_4 烷基。典型地, C_1 - C_6 烷基是甲基。通常,2-吡啶酮在氮原子处被甲基取代。

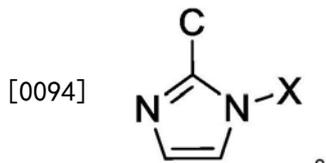
[0090] 当A是吡唑时,它一般经由位置5的吡唑碳原子与C结合,并通过位置1的氮原子与X

结合。所得C-A-X部分由以下表示：



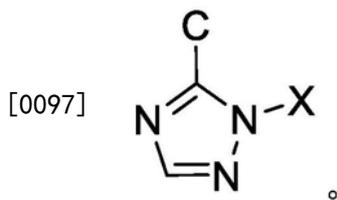
[0092] 吡唑可以在一个或多个碳和/或氮原子处被第一取代基取代。通常，吡唑在位置3或4被第一取代基取代。

[0093] 当A是咪唑时，它一般经由位置2的咪唑碳原子与C结合，并通过位置1的氮原子与X结合。所得C-A-X部分由以下表示：



[0095] 咪唑可以在一个或多个碳和/或氮原子处被第一取代基取代。通常，咪唑在位置4或5被第一取代基取代。

[0096] 当A是三唑时，它典型地是1,2,4-三唑。当A是1,2,4-三唑时，它一般经由位置5的咪唑碳原子与C结合，并通过位置1的氮原子与X结合。所得C-A-X部分由以下表示：



[0098] 1,2,4-三唑可以在一个或多个碳和/或氮原子处被第一取代基取代。通常，1,2,4-三唑在位置3被第一取代基取代。

[0099] 第一取代基可以是羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基醇、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 SO_2C_1 - C_4 烷基醇、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基醇、 C_1 - C_5 烷基氧基、 C_1 - C_5 烷基氨基、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1$ - C_4 烷基、 $NHCOC_1$ - C_4 烷基、 $NHSO_2N(C_1-C_4烷基)_2$ 、 C_1 - C_6 氟烷基、 SO_2C_1 - C_4 氟烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 氟烷基、 C_1 - C_5 氟烷基氧基和/或 C_1 - C_5 氟烷基氨基。当第一取代基选自 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_1 - C_4 氟烷基和 $NHSO_2C_1$ - C_4 氟烷基时，它通常是 SO_2CH_3 、 $NHSO_2CH_3$ 、 SO_2CF_3 和/或 $NHSO_2CF_3$ ，即甲磺酰基、甲磺酰氨基、三氟甲磺酰基和/或三氟甲磺酰氨基。当第一取代基选自 SO_2C_3 - C_6 环烷基和 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基时，它通常是 $SO_2C_3H_5$ 、 $SO_2C_5H_9$ 、 $SO_2C_6H_{11}$ 、 $NHSO_2C_3H_5$ 、 $NHSO_2C_5H_9$ 和/或 $NHSO_2C_6H_{11}$ ，即环丙磺酰基、环戊磺酰基、环己磺酰基、环丙磺酰氨基、环戊磺酰氨基和/或环己烷磺酰氨基。当第一取代基选自 SO_2C_1 - C_4 烷基醇和 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基醇时，它通常是 $SO_2C(CH_3)_2OH$ 和/或 $NHSO_2C(CH_3)_2OH$ ，即叔丁醇磺酰基和/或叔丁醇磺酰氨基。

[0100] 因此，每个第一取代基通常独立地选自由以下组成的组：羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基醇、卤基、 SO_2CH_3 、 $NHSO_2CH_3$ 、 SO_2^tBu 、 $NHSO_2^tBu$ 、 $SO_2C_3H_5$ 、 $SO_2C_5H_9$ 、 $SO_2C_6H_{11}$ 、 $NHSO_2C_3H_5$ 、 $NHSO_2C_5H_9$ 、 $NHSO_2C_6H_{11}$ 、 C_1 - C_5 烷基氧基、 C_1 - C_5 烷基氨基、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1$ - C_4 烷基、 $NHCOC_1$ - C_4 烷基、 $NHSO_2N(C_1-C_4烷基)_2$ 、 C_1 - C_6 氟烷基、 SO_2CF_3 、 $NHSO_2CF_3$ 、 C_1 - C_5 氟烷基氧基和/或 C_1 - C_5 氟烷基氨基。

[0101] 典型地,每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基醇、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 SO_2CH_3 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $SO_2C_3H_5$ 、 $SO_2C_5H_9$ 、 $SO_2C_6H_{11}$ 、 $NHSO_2C_3H_5$ 、 $NHSO_2C_5H_9$ 和 $NHSO_2C_6H_{11}$ 。通常,每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 SO_2CH_3 和 $NHSO_2CH_3$ 。

[0102] 一般地,每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基醇和卤基。典型地, C_1 - C_6 烷基是选自由甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基组成的组的 C_1 - C_4 烷基,并且 C_3 - C_6 环烷基选自由环丙基、环戊基和环己基组成的组。典型地, C_1 - C_6 烷基醇是羟基甲基、羟基乙基、羟基正丙基、羟基异丙基、羟基正丁基、羟基仲丁基、羟基异丁基和羟基叔丁基。典型地,卤基是氟或氯。因此,每个第一取代基一般独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、羟基甲基、羟基乙基、羟基正丙基、羟基异丙基、羟基正丁基、羟基仲丁基、羟基异丁基和羟基叔丁基以及氟和氯。

[0103] 最典型地,每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、羟基叔丁基、氟和氯。

[0104] 通常,每个第一取代基独立地选自由羟基、氧代、甲基和卤基组成的组。

[0105] 当A是苯或吡啶时,它被羟基取代至少一次。有时,它被羟基和另一第一取代基取代,所述第一取代基选自由以下组成的组:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、氟和氯。典型地,它被羟基和另一第一取代基取代,所述第一取代基选自由甲基、氟和氯组成的组。通常,至少一个羟基位于X的邻位或间位。

[0106] X是O、 CR_2 或 NR' ,其中R独立地选自由H、 C_1 - C_4 烷基和卤基组成的组,并且R'选自由 C_1 - C_4 烷基和H组成的组。

[0107] 当X是 $CR_{2\text{时}}$,卤基典型地是氯或氟。因此,R典型地独立地选自由H、 C_1 - C_4 烷基、氟和氯组成的组。

[0108] 当X是 CR_2 或 NR' 时, C_1 - C_4 烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。因此,R典型地独立地选自由以下组成的组:H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基、氟和氯,并且R'选自由以下组成的组:H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基和H。有时,R独立地选自由H、甲基和卤基组成的组,并且R'选自由甲基和H组成的组。通常,R独立地选自由H、甲基和氟组成的组,并且R'是甲基。

[0109] 典型地,X是O,即A经由氧化物与Z结合。

[0110] Z是在一个或多个碳和/或杂原子处被任选地第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $CR^A R^B R^C$ 、 C_2 - C_5 氧杂环烷基、 C_2 - C_5 氮杂环烷基或吗啉基,其各自独立地选自由以下组成的组:羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 C_1 - C_5 烷基氧基、 C_1 - C_5 烷基氨基、氧代、氰基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_5 氟烷基氧基和 C_1 - C_5 氟烷基氨基;

[0111] 其中 R^A 是 C_3 - C_5 环烷基, R^B 是 C_3 - C_5 环烷基、甲基或乙基,并且 R^C 是OH。

[0112] Z可以是任何任选取代的5元芳环或杂芳环,例如Z可以是噻唑、噁唑、咪唑、异噁唑、吡唑、噻吩、吡咯、呋喃或环戊二烯基。

[0113] 可选地,Z可以是任何任选取代的6元芳环或杂芳环,例如Z可以是苯、吡啶、吡啶酮、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪或1,3,5-三嗪。

[0114] 否则, Z可以是任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $CR^A R^B R^C$ 、 C_2-C_5 氧杂环烷基、 C_2-C_5 氮杂环烷基或吗啉基。典型地, C_1-C_6 烷基是选自由甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基组成的组的 C_1-C_4 烷基; C_3-C_6 环烷基选自由环丙基、环戊基和环己基组成的组; R^A 是环丙基、环丁基或环戊基, R^B 为环丙基、环丁基、环戊基、甲基或乙基; C_2-C_5 氧杂环烷基选自由氧杂环丙基、氧杂环戊基和氧杂环己基组成的组; C_2-C_5 氮杂环烷基选自由氮杂环丙基、氮杂环戊基和氮杂环己基组成的组。

[0115] 通常, Z选自由以下组成的组: 在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第二取代基取代的苯、吡啶、噻唑、吡啶酮、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环戊基、氮杂环己基和吗啉基。有时, Z选自由以下组成的组: 在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯、吡啶、吡啶酮、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环戊基和环己基。

[0116] Z一般是任选取代的6元芳环或杂芳环、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0117] 典型地, Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

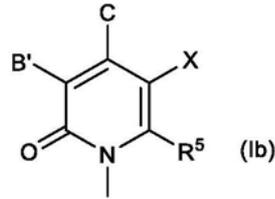
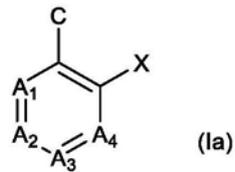
[0118] 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组: 羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、卤基、 C_1-C_5 烷基氧基、 C_1-C_5 烷基氨基、氧代、氰基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_5 氟烷基氧基和 C_1-C_5 氟烷基氨基。

[0119] 通常, 每个第二取代基独立地选自由羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基和卤基组成的组。典型地, C_1-C_6 烷基是选自由甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基组成的组的 C_1-C_4 烷基, 并且 C_3-C_6 环烷基选自由环丙基、环戊基和环己基组成的组。通常, 卤基是氟、氯或溴。因此, 每个第二取代基通常独立地选自由以下组成的组: 羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、氟、氯和溴。典型地, 卤基是氟或氯。因此, 每个第二取代基一般独立地选自由以下组成的组: 羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、氟和氯。

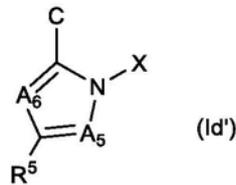
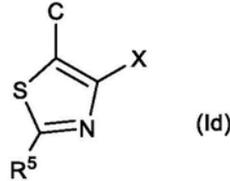
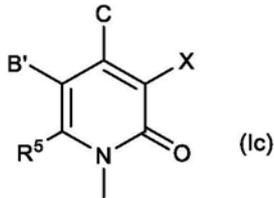
[0120] 有时, 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组: 羟基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、氟、氯和溴。通常, 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组: 羟基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、氟和氯。通常, 每个第二取代基独立地选自由羟基、甲基、氟和氯组成的组。例如, Z可以是位于X邻位的两个甲基取代的苯基环, 并且可进一步被位于X的对位的氟取代。典型地, 每个第二取代基选自羟基、甲基或氟的任一个或组合。最典型地, 每个第二取代基是羟基。

[0121] Z通常是在一至三个碳原子处任选地被第二取代基取代的苯基环, 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组: 羟基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、氟和氯; 在一个碳原子处任选地被羟基取代的吡啶基环; C_1-C_6 烷基; 或 C_3-C_6 环烷基。

[0122] 有时, 式(I)的C-A-X是式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Id')中的任一个:



[0123]



[0124] 其中 A_1 是 CR^1 或N, A_2 是 CR^2 或N, A_3 是 CR^3 或N, A_4 是 CR^4 , A_5 是 CR^5 或N,并且 A_6 是 CR^5 或N;

[0125] R^1 是H或羟基;

[0126] R^2 是H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基;

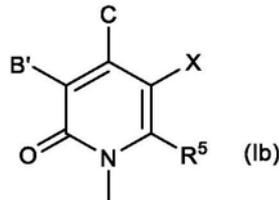
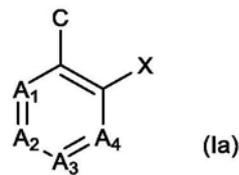
[0127] R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组:H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基;

[0128] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是羟基;

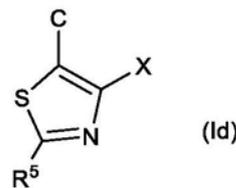
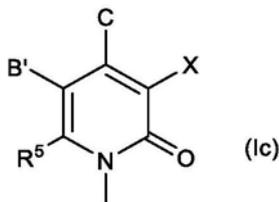
[0129] B' 是H或羟基;并且

[0130] R^5 要么是H,要么是如上定义的第一取代基。

[0131] 有时,式(I)的C-A-X是式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)中的任一个:



[0132]



[0133] 其中 A_1 是 CR^1 或N, A_2 是 CR^2 或N, A_3 是 CR^3 或N,并且 A_4 是 CR^4 ;

[0134] R^1 是H或羟基;

[0135] R^2 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、卤基、 $SO_2C_1-C_4$ 烷基、 $NHSO_2C_1-C_4$ 烷基、 $SO_2C_3-C_6$ 环烷基、 $NHSO_2C_3-C_6$ 环烷基、 C_1-C_5 烷基氧基或 C_1-C_5 烷基氨基；

[0136] R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、卤基、 C_1-C_5 烷基氧基或 C_1-C_5 烷基氨基；

[0137] 条件是 R^1 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是羟基；

[0138] B' 是H或羟基；并且

[0139] R^5 要么是H，要么是如上定义的第一取代基。

[0140] 典型地， R^2 是H、 C_1-C_3 烷基、卤基、 $SO_2C_1-C_4$ 烷基或 $NHSO_2C_1-C_4$ 烷基；并且 R^3 和 R^4 独立地选自由H、羟基、 C_1-C_3 烷基和卤基组成的组。通常， R^2 是H、 C_1-C_3 烷基、氟、氯、 SO_2CH_3 或 $NHSO_2CH_3$ ；并且 R^3 和 R^4 独立地选自由H、羟基、 C_1-C_3 烷基和氟或氯。

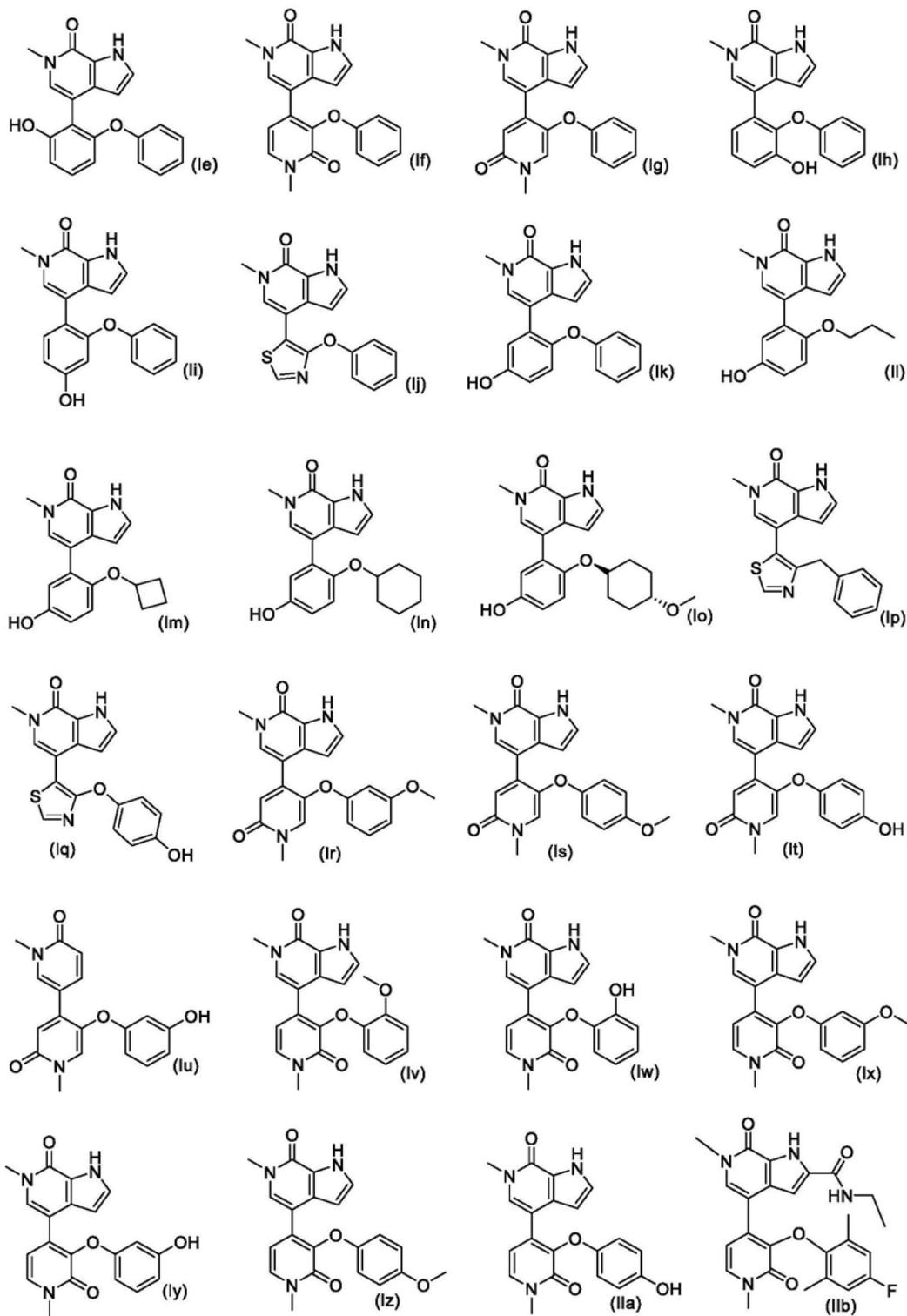
[0141] 典型地， R^5 是H。

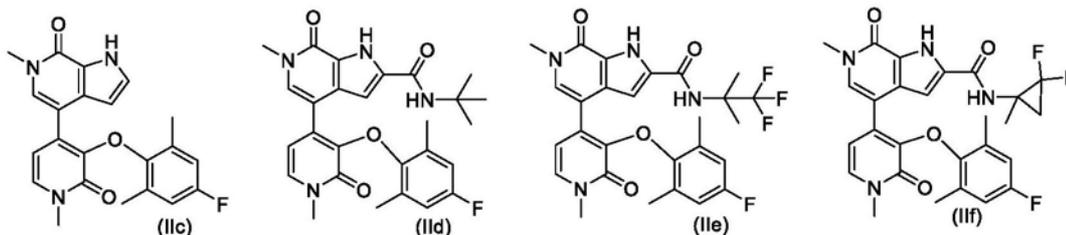
[0142] 通常，当CAX由式(Ia)表示时，Z是在一个或多个碳原子处任选地被第二取代基取代的苯基环； C_1-C_6 烷基；或 C_3-C_6 环烷基；并且当CAX由式(Ib)、(Ic)和(Id)中的任一个表示时，Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环； C_1-C_6 烷基；或 C_3-C_6 环烷基。

[0143] 通常，当CAX由式(Ia)表示时，Z是在一个或多个碳原子处任选地被第二取代基取代的苯基环； C_1-C_6 烷基；或 C_3-C_6 环烷基；并且当CAX由式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Id')中的任一个表示时，Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环； C_1-C_6 烷基；或 C_3-C_6 环烷基。

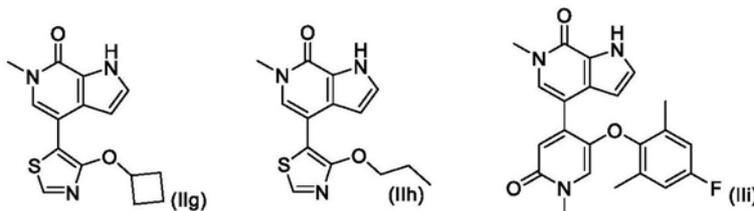
[0144] 典型地，当CAX由式(Ia)表示时，Z是未取代的苯基环；并且当CAX由式(Ib)、(Ic)和(Id)中的任一个表示时，Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环，每个第二取代基独立地选自由羟基、甲基、氟和氯组成的组。

[0145] 典型地，当CAX由式(Ia)表示时，Z是未取代的苯环；并且当CAX由式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Id')中的任一个表示时，Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环，每个第二取代基独立地选自由羟基、甲基、氟和氯组成的组。通常，化合物是式(Ie)至(IIi)中的任一个：





[0147]



[0148] 一般地,所述化合物是式 (Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 中的任一个。典型地,化合物具有式 (Ih) 或 (IIb)。

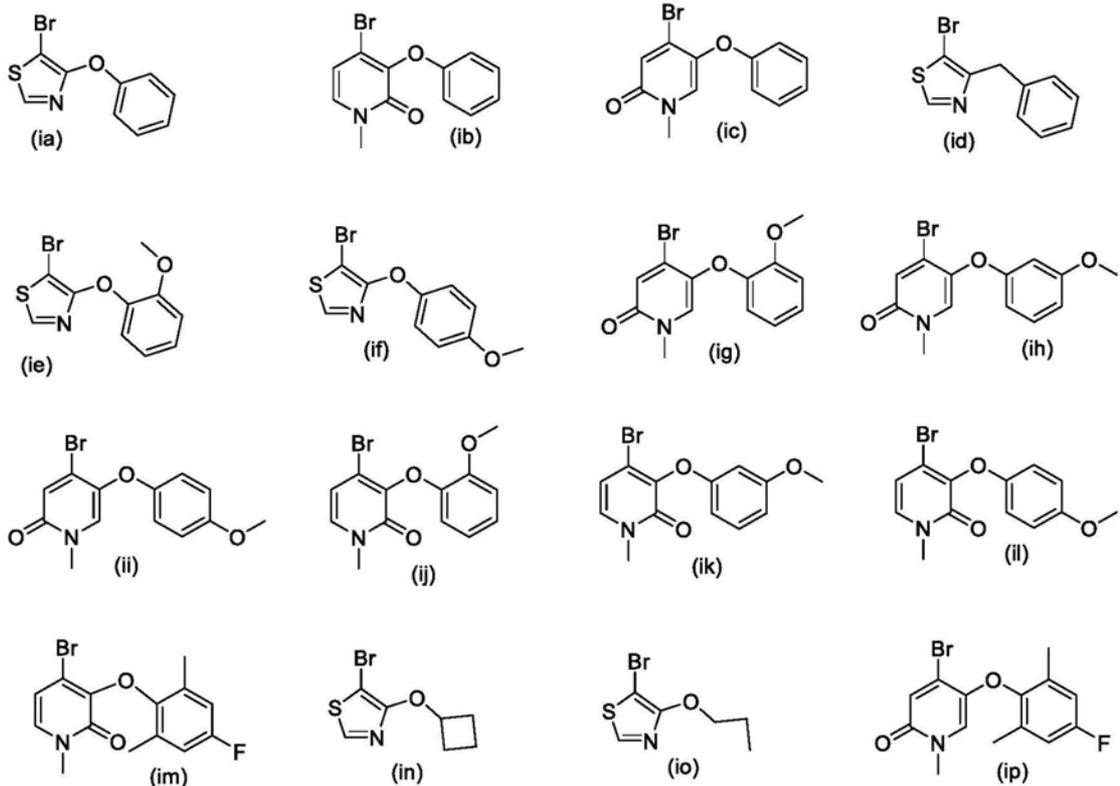
[0149] 本文所述的化合物可以呈药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”旨在定义药学上可用的有机和/或无机盐。本发明的化合物可以作为药学上可接受的盐从反应混合物中分离出来。可替代地,药学上可接受的盐可在本发明化合物的最终分离和纯化过程中通过使含羧酸的部分与合适的碱(诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或与氨或伯胺、仲胺或叔胺反应来原位制备。药学上可接受的盐包括基于碱金属或碱土金属的阳离子,诸如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐以及无毒季铵盐;和胺阳离子,包括铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺和乙胺。可用于形成碱加成盐的有机胺的其他实例包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0150] 药学上可接受的盐也可通过用合适的酸处理本发明的化合物来制备,所述酸例如氯化氢、溴化氢、碘化氢、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸和抗坏血酸。

[0151] 本发明的化合物可以不同的立体异构形式存在。所有立体异构形式及其混合物,包括对映异构体和外消旋混合物,都包括在本发明的范围内。此类立体异构形式包括对映异构体和非对映异构体。包括本发明化合物的单独的立体异构体,即,与小于5%、优选小于2%、并且特别是小于1%的其他立体异构体相关联。任何比例的立体异构体的混合物,例如包含基本上等量的两种对映异构体的外消旋混合物,也包括在本发明内。

[0152] 还包括本发明的溶剂化物和同位素标记的化合物。同位素标记的化合物与本文叙述的那些化合物相同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于主要存在于自然界中的原子质量或质量数的原子所替换。可掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素,诸如分别是²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。

[0153] 在另一方面,包括适用于产生本发明化合物的中间体。具体而言,包括式 (ia) 至 (ip) 的中间体。



[0154]

[0155] 中间体可以具有式 (ig)、(ii)、(ij)、(ik) 或 (if)。通常, 中间体具有式 (ia) 至 (id)、(if) 或 (ih) 至 (ip)。典型地, 中间体具有式 (im)。

[0156] 本发明的化合物和组合物的前药也在本发明的范围内。在施用于受试者后, 前药通过代谢或其他化学过程进行转化以产生本发明的化合物。

[0157] 包括本发明化合物的所有非晶态和结晶形式。

[0158] 虽然单独施用化合物是可能的, 但典型地使用药物组合物。第二方面提供了一种药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的第一方面中定义的化合物的任一种或组合。赋形剂可以帮助将化合物运输到体内预期起作用的部位, 例如通过增加化合物溶解到血流中的速率或通过增加化合物的稳定性以延迟其释放, 以便提高其效率并防止损伤嫩组织。可替代地, 赋形剂可用于识别目的, 或使化合物对患者更有吸引力, 例如通过改善其味道、气味和/或外观。典型地, 赋形剂构成药物组合物的主体。

[0159] 赋形剂包括稀释剂或填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和防腐剂。稀释剂或填充剂是惰性成分, 其会影响最终组合物的化学和物理特性。如果本发明化合物的剂量小, 则需要更多的稀释剂来产生适合实际使用的组合物。如果本发明化合物的剂量高, 将需要较少的稀释剂。

[0160] 粘合剂增加粉末的粘结性以形成颗粒, 这可形成片剂。粘合剂还必须允许片剂在摄入后崩解, 使得本发明的化合物溶解。通过使用崩解剂可促进施用后组合物的崩解。

[0161] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版; 编辑R.C.Rowe、P.J.Sheskey 和M.E.Quinn, The Pharmaceutical Press, London, American Pharmacists Association, Washington, 2009中描述了药学上可接受的赋形剂的广泛概述。任何合适的药学上可接受的赋形剂都在本发明的范围内。

[0162] 药物组合物包括适用于口服、鼻腔、局部 (包括口腔、舌下和经皮)、胃肠外 (包括皮

下、静脉内和肌肉内)或直肠施用的那些药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物适用于局部或口服施用,即药物组合物是局部或口服制剂。

[0163] 药物组合物可被压缩成固体剂量单位(诸如片剂),或被加工成胶囊或栓剂。药物组合物还可被注射,并且可被制备成溶液、混悬液或乳液的形式用于这种应用。可替代地,药物组合物可作为喷雾剂施用,所述喷雾剂包括鼻喷雾剂或口腔喷雾剂。否则,药物组合物可被加工成凝胶、乳膏、贴剂、植入物或任何其他立即和/或持续释放的制品。典型地,药物组合物被加工成用于局部施用的凝胶、乳膏、洗剂、泡沫或软膏;或用于口服施用的片剂、胶囊剂或口腔喷雾剂。

[0164] 本发明的第三方面提供了一种用作药物的第一方面的化合物或第二方面的药物组合物。具体而言,所述化合物可用于治疗与溴结构域和超末端蛋白的活性相关联的疾病或病状。在第五方面,提供了一种用于抑制溴结构域和超末端蛋白的第一方面的化合物或第二方面的药物组合物。与溴结构域和超末端蛋白的活性相关联的疾病或病状包括炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病。因此,在第四方面,本发明提供了一种用于在治疗或预防炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法中使用的本发明的化合物或本发明的药物组合物,并且在第六方面,本发明提供了一种治疗或预防皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的第一方面的化合物或第二方面的药物组合物。

[0165] 炎性疾病依赖于T辅助细胞 Th_1 、 Th_2 和 Th_{17} 进行先天和适应性免疫反应,这些免疫反应影响疾病的急性或慢性阶段中的一个或两个。许多细胞因子和趋化因子在炎性疾病中上调,并且降低这些炎性标志物水平的能力是药物改善疾病能力的证据。此类细胞因子和趋化因子包括但不限于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);白细胞介素IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、IL-17、IL-22;趋化因子(c-c基序)配体CCL2、CCL27和CCL20;肿瘤坏死因子 α (TNF- α);胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)和趋化因子(c-x-c基序)配体9(CXCL9)。

[0166] 泛BET抑制剂在炎性病的治疗中可具有价值。这些包括皮肤病症,诸如斑秃、特应性皮炎、大疱性疾病、皮炎、疱疹样皮炎、皮炎、白斑病、接触性皮炎、银屑病、酒渣鼻、硬皮病、干燥症、荨麻疹和慢性特发性瘙痒症和白斑病;呼吸系统疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纤维化、囊性纤维化、鼻炎、细支气管炎、棉尘肺、尘肺、支气管扩张、过敏性肺炎、间皮瘤、结节病;胃肠疾病,诸如炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病(Crohn's disease)、腹膜后纤维化、乳糜泻和胃肠道癌症;眼部疾病,诸如重症肌无力、干燥综合征(Sjögren's syndrome)、结膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎、干眼综合征、角膜炎和虹膜炎;全身适应症如艾迪生病(Addison's disease)、急性痛风、强直性脊柱炎、动脉粥样硬化、白塞氏病(Behcet's disease)、巨细胞关节炎、肾小球肾炎、肝炎、垂体炎、狼疮性肾炎、川崎病(Kawasaki disease)、多发性硬化症、心肌炎、肌炎、肾炎、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病(皮肤或全身)、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、中毒性休克、甲状腺炎、1型糖尿病和糖尿病并发症、葡萄膜炎、血管炎和韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis);以及其他需要免疫抑制的自身免疫性疾病和适应症,例如

器官移植。还已知BET抑制剂会影响一系列癌症(特别是皮肤癌和全身性癌症)的生长或存活,并可用于治疗听神经瘤,急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性粒细胞白血病(单核细胞、成髓细胞、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、粒单核细胞和早幼粒细胞),急性T细胞白血病,基底细胞癌,胆管癌,膀胱癌,脑癌,乳腺癌,支气管癌,宫颈癌,软骨肉瘤,脊索瘤,绒毛膜癌,慢性白血病,慢性淋巴细胞白血病,慢性髓细胞(粒细胞)白血病,慢性骨髓性白血病,结肠癌,结直肠癌,颅咽管瘤,囊腺癌,皮肤T细胞淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤,增殖异常变化(发育异常和化生),胚胎癌,子宫内膜癌,内皮肉瘤,室管膜瘤,上皮癌,红白血病,食道癌,雌激素受体阳性乳腺癌,原发性血小板增多症,尤文氏瘤(Ewing's tumor),纤维肉瘤,滤泡性淋巴瘤,生殖细胞睾丸癌,神经胶质瘤,胶质母细胞瘤,胶质肉瘤,重链疾病,血管母细胞瘤,肝癌,肝细胞癌,激素不敏感前列腺癌,平滑肌肉瘤,白血病,脂肪肉瘤,肺癌,淋巴管内皮肉瘤,淋巴管肉瘤,淋巴母细胞白血病,淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金),膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和过度增殖性病征,T细胞或B细胞来源的淋巴恶性肿瘤,白血病,淋巴瘤,髓样癌,髓母细胞瘤,黑色素瘤,脑膜瘤,间皮瘤,多发性骨髓瘤,骨髓性白血病,骨髓瘤,黏液肉瘤,神经母细胞瘤,NUT中线癌(NMC),非小细胞肺癌,少突胶质细胞瘤,口腔癌,骨原性肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,乳头状腺癌,乳头状癌,松果体瘤,真性红细胞增多症,前列腺癌,直肠癌,肾细胞癌,视网膜母细胞瘤,横纹肌肉瘤,肉瘤,皮脂腺癌,精原细胞瘤,皮肤癌,小细胞肺癌,实体瘤(癌和肉瘤),小细胞肺癌,胃癌,鳞状细胞癌,滑膜瘤,汗腺癌,甲状腺癌,华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia),睾丸肿瘤,子宫癌和维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)。

[0167] BET抑制剂还可用于治疗肥胖症、血脂异常、高胆固醇血症、阿尔茨海默氏病、代谢综合征、肝脂肪变性、II型糖尿病、胰岛素抵抗、糖尿病性视网膜病或糖尿病性神经病。

[0168] 第七方面提供了一种抑制受试者中溴结构域和超末端蛋白活性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的第一方面的化合物或第二方面的药物组合物。

[0169] 可将有效量的化合物局部、胃肠外或肠内施用于受试者。所述化合物可胃肠外施用,有时通过直接注射施用,这典型地是肌肉内、皮下或静脉内施用。然而,典型地,所述化合物经由乳膏、凝胶、泡沫、洗剂或软膏局部施用于皮肤或粘膜,或经由片剂、胶囊或口腔喷雾剂肠内施用。

[0170] 受试者可以并且典型地是人,并且可患有或易于患有炎性皮肤病、呼吸系统疾病、胃肠疾病和眼部疾病。所述受试者的治疗可包括施用有效量的本发明化合物。术语“有效量”表示改善上述疾病并因此产生所期望的治疗或抑制作用的化合物的量。

[0171] 技术人员知道有效量可能随本发明的特定化合物、受试者和所用施用程序而变化。经由常规工作和实验来鉴定本发明化合物和组合物的有效量在技术人员的手段和能力范围内。

[0172] 本文对文件、行为、材料、设备、制品等的任何讨论均不应被视为承认任何或所有这些事项形成现有技术基础的一部分,或者是与本发明相关的领域中的一般知识,因为其在每个权利要求的优先权日之前就存在。

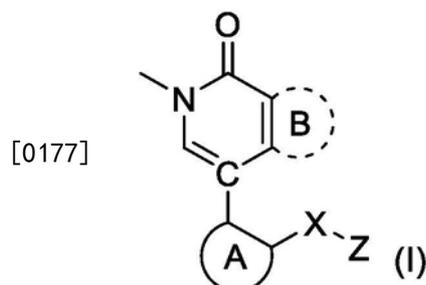
[0173] 本领域技术人员应当理解,在不脱离所描述的本发明的范围的情况下,可对如本文所述的本发明进行多种变化和/或修改。因此,本实施方案被认为是出于描述性目的而不是限制性的,并且不限于实施方案中描述的范围。本领域技术人员可以理解,本实施方案可

单独或组合阅读,并且可以与本文所述的特征的一个或组合相结合。

[0174] 本文引用的每个专利和非专利参考文献的主题特此以引用的方式整体并入。

[0175] 本公开的方面和实施方案在以下条款中进一步描述:

[0176] 1. 一种式(I)化合物:



[0178] 其中环结构A是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的5或6元芳环或杂芳环;

[0179] 其中每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基醇、卤基、 $SO_2C_1-C_4$ 烷基、 $NHSO_2C_1-C_4$ 烷基、 $SO_2C_3-C_6$ 环烷基、 $NHSO_2C_3-C_6$ 环烷基、 $SO_2C_1-C_4$ 烷基醇、 $NHSO_2C_1-C_4$ 烷基醇、 C_1-C_5 烷基氧基、 C_1-C_5 烷基氨基、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1-C_4$ 烷基、 $NHCOC_1-C_4$ 烷基、 $NHSO_2N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 氟烷基、 $SO_2C_1-C_4$ 氟烷基、 $NHSO_2C_1-C_4$ 氟烷基、 C_1-C_5 氟烷基氧基和 C_1-C_5 氟烷基氨基;

[0180] X是O、 CR_2 、 NR' 或S,其中R独立地选自由H、 C_1-C_4 烷基和卤基组成的组,并且R'选自由 C_1-C_4 烷基和H组成的组;

[0181] Z是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $CR^A R^B R^C$ 、 C_2-C_5 氧杂环烷基、 C_2-C_5 氮杂环烷基或吗啉基;

[0182] 其中 R^A 是 C_3-C_5 环烷基, R^B 是 C_3-C_5 环烷基、甲基或乙基,并且 R^C 是OH;并且

[0183] 每个第二取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、卤基、 C_1-C_5 烷基氧基、 C_1-C_5 烷基氨基、氧代、氰基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_5 氟烷基氧基和 C_1-C_5 氟烷基氨基;

[0184] 环结构B任选地存在;其中当环结构B存在时,它是任选取代的吡咯,其被键合以使得C相对于NH位于4位置;其中所述吡咯在位置2任选地被第三取代基取代;

[0185] 其中第三取代基选自由以下组成的组:在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的 $CONHC_1-C_4$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1-C_6$ 氟烷基、 $CONHC_3-C_6$ 环烷基;在一个或多个碳原子处任选地被甲基或乙基取代的 $CONHC_3-C_5$ 环氟烷基、 $NHCOC_1-C_4$ 烷基和 $NHCOC_1-C_4$ 氟烷基;

[0186] 条件是当A为6元时,它被羟基或氧代基团取代至少一次。

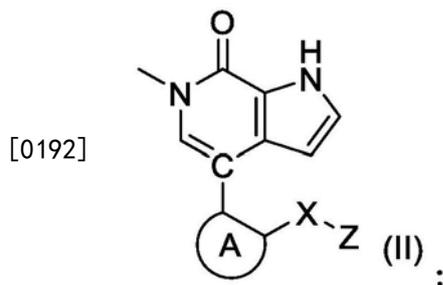
[0187] 2. 如条款1所述的化合物,其中第三取代基选自由以下组成的组: $CONHC_1-C_4$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONHC_1-C_6$ 氟烷基、 $CONHC_3-C_5$ 环烷基; $CONHC_3-C_5$ 环氟烷基、 $NHCOC_1-C_4$ 烷基和 $NHCOC_1-C_4$ 氟烷基。

[0188] 3. 如条款1或条款2所述的化合物,其中当A为6元时,它被位于X邻位或间位的羟基或氧代基团取代至少一次。

[0189] 4. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中第三取代基是 $CONHC_1-C_4$ 烷基。

[0190] 5. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中第三取代基是CONH乙基。

[0191] 6. 如条款1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II):



[0193] 其中A、X和Z如对于式(I)所定义。

[0194] 7. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的苯、吡啶、噻唑、吡啶酮、吡唑、咪唑和1,2,4-三唑。

[0195] 8. 如条款7所述的化合物,其中位置5的吡唑碳与C结合并且位置1的吡唑氮与X结合。

[0196] 9. 如条款7或条款8所述的化合物,其中位置2的咪唑碳与C结合并且位置1的氮与X结合。

[0197] 10. 如条款7至9中任一项所述的化合物,其中位置5的1,2,4-三唑碳与C结合并且位置1的氮与X结合。

[0198] 11. 如条款1至6中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代的苯、吡啶、噻唑和吡啶酮。

[0199] 12. 如条款7至11中任一项所述的化合物,其中吡啶酮是2-吡啶酮。

[0200] 13. 如条款12所述的化合物,其中位置3的2-吡啶酮碳与X结合并且位置4的2-吡啶酮碳与C结合;或位置5的2-吡啶酮碳与X结合并且位置4的2-吡啶酮碳与C结合。

[0201] 14. 如条款7至13中任一项所述的化合物,其中位置4的噻唑碳与C结合并且位置5的噻唑碳与X结合。

[0202] 15. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基醇、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 SO_2C_1 - C_4 烷基醇、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基醇、 C_1 - C_5 烷基氧基和 C_1 - C_5 烷基氨基。

[0203] 16. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中每个第一取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基醇和卤基。

[0204] 17. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中每个第一取代基独立地选自由羟基、氧代、甲基和卤基组成的组。

[0205] 18. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中R独立地选自由H、甲基和卤基组成的组,并且R'选自由甲基和H组成的组。

[0206] 19. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中卤基是氟或氯。

[0207] 20. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中R独立地选自由H、甲基和氟组成的组,并且R'是甲基。

[0208] 21. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中X是O。

[0209] 22. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳或杂原子处任选

地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0210] 23. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳或杂原子处任选地被第二取代基取代的6元芳环或杂芳环、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0211] 24. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳或杂原子处任选地被第二取代基取代的5或6元芳环或杂芳环

[0212] 25. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳或杂原子处任选地被第二取代基取代的6元芳环或杂芳环

[0213] 26. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环。

[0214] 27. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基环。

[0215] 28. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中每个第二取代基独立地选自由以下组成的组:羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、卤基、 C_1-C_5 烷基氧基、 C_1-C_5 烷基氨基、氧代和氰基。

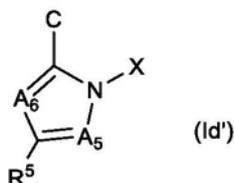
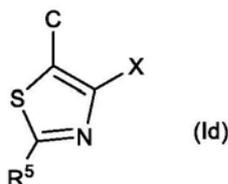
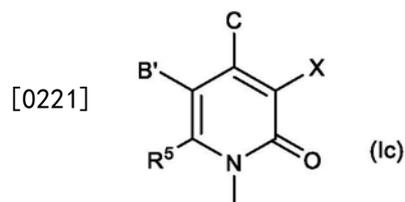
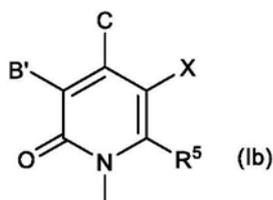
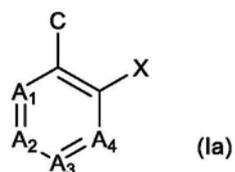
[0216] 29. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中每个第二取代基独立地选自由羟基、 C_1-C_4 烷基和卤基组成的组。

[0217] 30. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中第二取代基是羟基。

[0218] 31. 如条款27所述的化合物,其中每个第二取代基独立地选自由甲基和氟组成的组。

[0219] 32. 如条款27所述的化合物,其中Z是被位于X邻位的两个甲基和位于X对位的一个氟取代的苯基环。

[0220] 33. 如前述条款中任一项所述的化合物,其中式(I)的C-A-X是式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Id')中的任一个:



[0222] 其中 A_1 是 CR^1 或N, A_2 是 CR^2 或N, A_3 是 CR^3 或N, A_4 是 CR^4 , A_5 是 CR^5 或N,并且 A_6 是 CR^5 或N;

[0223] R^1 是H或羟基；

[0224] R^2 是H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基；

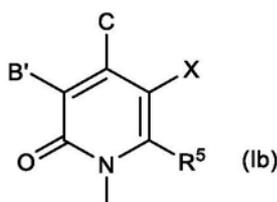
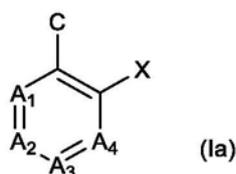
[0225] R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基；

[0226] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是羟基；

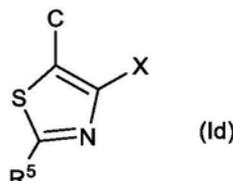
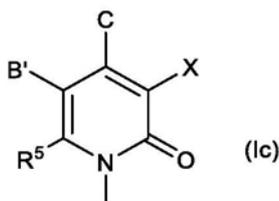
[0227] B' 是H或羟基；并且

[0228] R^5 要么是H，要么是如上定义的第一取代基。

[0229] 34. 如前述条款中任一项所述的化合物，其中C-A-X是式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)中的任一个：



[0230]



[0231] 其中 A_1 是 CR^1 或N， A_2 是 CR^2 或N， A_3 是 CR^3 或N，并且 A_4 是 CR^4 ；

[0232] R^1 是H或羟基；

[0233] R^2 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基、 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基、 SO_2C_3 - C_6 环烷基、 $NHSO_2C_3$ - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基；

[0234] R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、卤基、 C_1 - C_5 烷基氧基或 C_1 - C_5 烷基氨基；

[0235] 条件是 R^1 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是羟基；

[0236] B' 是H或羟基；并且

[0237] R^5 要么是H，要么是第一取代基。

[0238] 35. 如条款33或34所述的化合物，其中 R^2 是H、 C_1 - C_3 烷基、卤基、 SO_2C_1 - C_4 烷基或 $NHSO_2C_1$ - C_4 烷基；并且 R^3 和 R^4 独立地选自由H、羟基、 C_1 - C_3 烷基和卤基组成的组。

[0239] 36. 如条款33至35中任一项所述的化合物，其中当CAX由式(Ia)表示时，Z是在一个或多个碳原子处任选地被第二取代基取代的苯基环；并且当CAX由式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Id')中的任一个表示时，Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环。

[0240] 37. 如条款33至35中任一项所述的化合物，其中当CAX由式(Ia)表示时，Z是未取代的苯基环；并且当CAX由式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Id')中的任一个表示时，Z是在一个或多个碳和/或氮原子处任选地被第二取代基取代的苯基或吡啶基环，所述第二取代基选自由羟基、

甲基、氟和氯组成的组。

[0241] 38. 如条款33至37中任一项所述的化合物,其中所述化合物是下式中的任一个:

[0242] (i) 式 (Ia)、(Id) 或 (Id');或

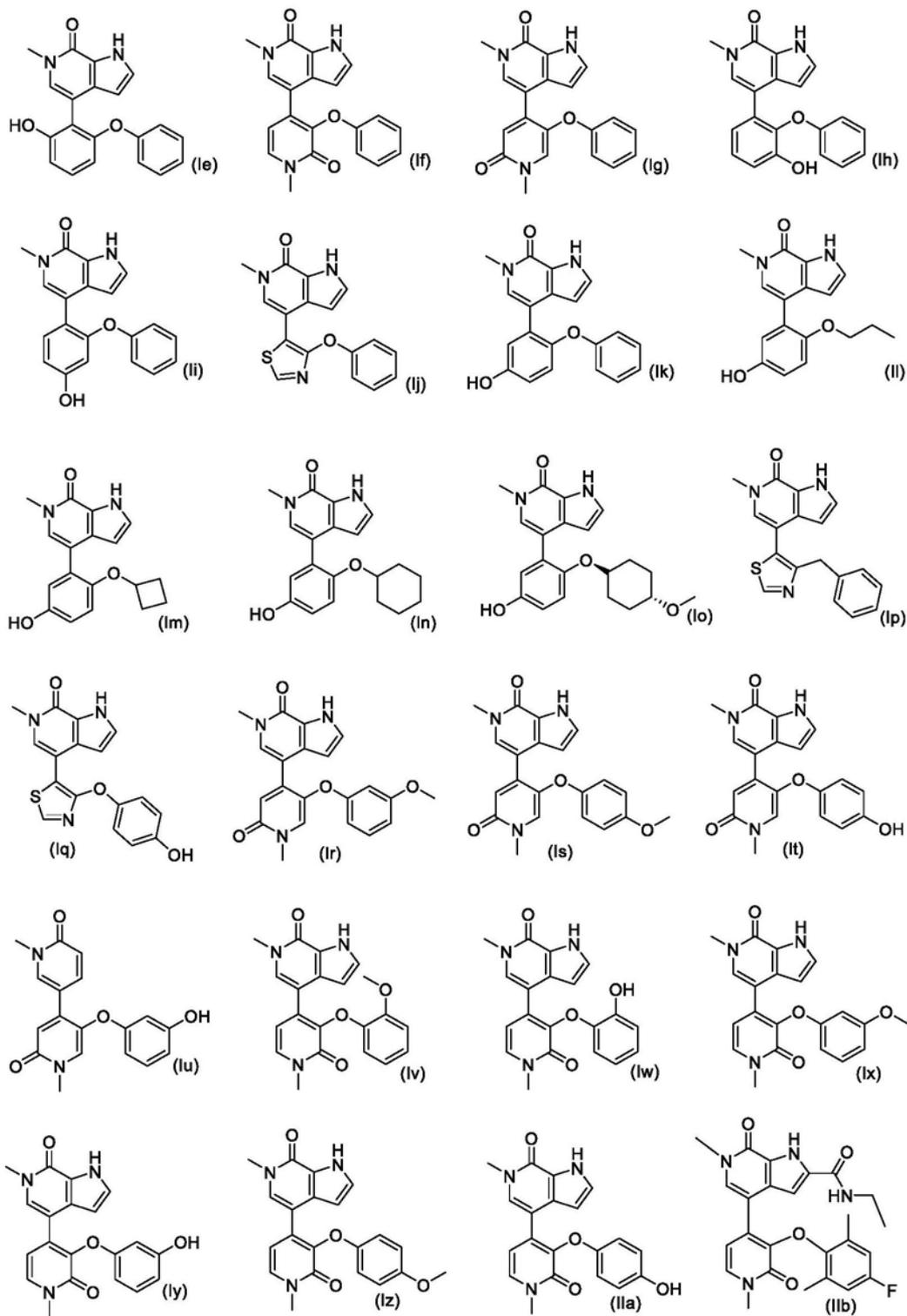
[0243] (ii) 式 (Ib) 或 (Ic)。

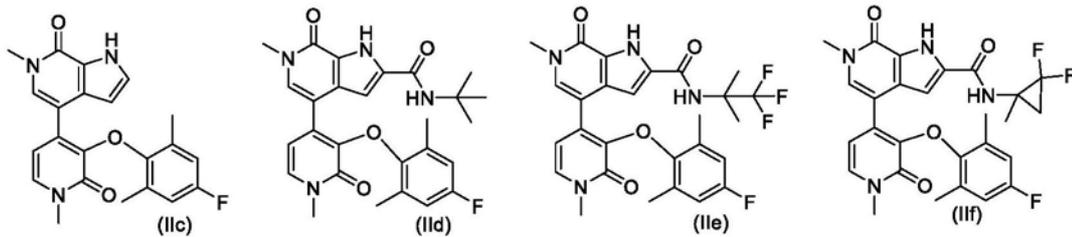
[0244] 39. 如条款33至37中任一项所述的化合物,其中所述化合物是下式中的任一个:

[0245] (i) 式 (Ia) 或 (Id);或

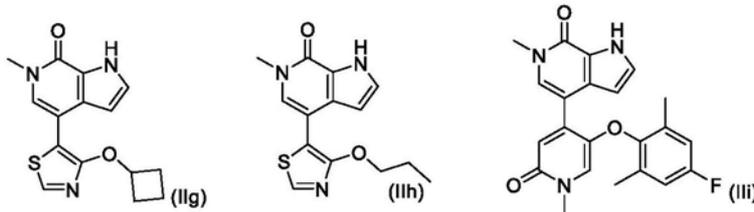
[0246] (ii) 式 (Ib) 或 (Ic)。

[0247] 40. 如条款1所述的化合物,其中所述化合物是式 (Ie) 至 (IIe) 中的任一个:





[0249]



[0250] 41. 如条款40所述的化合物,其中所述化合物是式 (Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 中的任一个。

[0251] 42. 如前述条款中任一项所述的化合物,其呈药学上可接受的盐形式。

[0252] 43. 如条款33至41中任一项所述的式 (Ib) 或 (Ic) 化合物,其呈药学上可接受的盐形式。

[0253] 44. 如条款33至41中任一项所述的式 (Ia)、(Id) 或 (Id') 化合物,其呈药学上可接受的盐形式。

[0254] 44. 如条款33至41中任一项所述的式 (Ia) 或 (Id) 化合物,其呈药学上可接受的盐形式。

[0255] 45. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的如条款1至41中任一项所述的化合物的任一种或组合。

[0256] 46. 如条款45所述的药物组合物,其中所述药物组合物是局部制剂。

[0257] 47. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的如条款33至41中任一项所述的式 (Ia)、(Id) 或 (Id') 化合物的任一个或组合。

[0258] 48. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的如条款33至41中任一项所述的式 (Ia) 或 (Id) 化合物的任一个或组合。

[0259] 49. 如条款45所述的药物组合物,其中所述药物组合物是口服制剂。

[0260] 50. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的如条款33至41中任一项所述的式 (Ib) 或 (Ic) 化合物的任一个或组合。

[0261] 51. 如条款1至44中任一项所述的化合物或如条款45至50中任一项所述的药物组合物,其用作药物。

[0262] 52. 如条款1至44中任一项所述的化合物或如条款45至50中任一项所述的药物组合物,其用于在治疗或预防炎性皮肤病症、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法中使用。

[0263] 53. 如条款52中使用的所述化合物或组合物,其中所述使用是在治疗或预防肠道、皮肤或肺部的炎症或癌症的方法中。

[0264] 54. 如条款1至44中任一项所述的化合物或如条款45至50中任一项所述的药物组合物,其用于抑制溴结构域和超末端蛋白。

[0265] 55. 一种用于治疗或预防炎性皮肤病、呼吸系统疾病、胃肠疾病、眼部疾病、癌症、风湿性疾病、脱髓鞘疾病和纤维化疾病的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的如条款1至44中任一项所述的化合物或如条款45至50中任一项所述的药物组合物。

[0266] 56. 根据条款55所述的方法,其中所述方法用于治疗或预防肠道、皮肤或肺部的炎症或癌症的纤维化。

[0267] 57. 一种抑制受试者中溴结构域和超末端蛋白活性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的如条款1至44中任一项所述的化合物或如条款45至50中任一项所述的药物组合物。

[0268] 以下作为非限制性实施例呈现。

[0269] 实施例

[0270] 已发现,本文所述的化合物作为BET BRD的泛抑制剂惊人地有效。本文公开的实例在抑制来自受刺激的角质形成细胞的GM-CSF、IL-1a、IL-6、IL-8、CCL2、TNF-a、TSLP、CCL27、CCL20和CXCL9方面表现出纳摩尔级的效力。它们还表现出惊人有效的人肝细胞清除率和在适用于局部施加的制剂中的溶解性。有利的是,对于局部施用,例示的化合物在人体皮肤S9级分中和在一定范围的pH值的水解条件下是稳定的。此外,例示的局部制剂将可行浓度的化合物递送到皮肤表皮中,并且所述例示的化合物对原代角质形成细胞没有毒性。

[0271] 缩写

APCI	大气压化学电离质谱
BD	结合结构域
br	宽峰
c	厘
CCL	趋化因子(C-C 基序)配体
CXCL	趋化因子(C-X-C 基序)配体
δ	化学位移
d	双峰
dd	双二重峰
[0272] DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EC	有效浓度
ES	电喷雾
ESI	电喷雾电离
g	克
GM-CSF	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
hr	小时

[0273]

HPLC	高效液相色谱
HRMS	高分辨率质谱
IL	白细胞介素
<i>J</i>	耦合常数
K_d	解离常数
L	升
LC	液相色谱
LG	离去基团
m	多重峰
m	毫
m	米
M	摩尔
M^+	分子离子
MHz	兆赫兹
min	分钟
mol	摩尔
MS	质谱
m/z	质量/电荷
n	纳
NMR	核磁共振
<i>p</i>	对
PTSA	对甲苯磺酸
q	四重峰
R _f	延迟因子
rpm	每分钟转数
RT	室温
s	单峰
SM	起始材料
S _N Ar	亲核芳族取代(加成消除)
t	三重峰
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
TLR	toll 样受体
TBME	甲基叔丁基醚
t _r	保留时间
TSLP	胸腺基质淋巴细胞生成素
TNF	肿瘤坏死因子
XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
Ts 或 Tosyl	甲苯磺酰基
DTT	二硫苏糖醇(dithioereitol)
BSA	牛血清白蛋白
PBS	磷酸盐缓冲盐水

[0274]	MEG	单乙二醇
	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
	μ	微
	UDPGA	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸
	UPLC	超高效液相色谱
	UV	紫外线
	vis	可见
	w/w	重量比重量
	°C	摄氏度
	%	百分之

[0275] 设备

[0276] 使用微波辐射的反应在Biotage Initiator微波中进行。

[0277] 正相TLC在预涂硅胶板(Kieselgel 60F₂₅₄, BDH)上进行,经由紫外光(UV254/365nm)和/或茚三酮溶液进行可视化。

[0278] 快速色谱使用Combiflash Companion Rf (Teledyne ISCO) 和购自Grace Davison Discovery Science或SiliCycle的预装硅胶柱进行。

[0279] 质量导向制备型HPLC分离使用连接到Waters 2998光电二极管阵列和Waters 3100质量检测器的Waters HPLC(2545个二元梯度泵、515个HPLC补充泵、2767个样品管理器)进行。

[0280] 制备型HPLC分离用连接到Gilson 155UV/vis检测器的Gilson HPLC(321个泵,819个注射模块,215个液体处理器/注射器)进行。在两种仪器上,HPLC色谱分离均使用Waters XBridge C18柱,19x100mm,粒径5μm;使用含0.1%氨的水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)作为流动相来进行。

[0281] ¹H NMR和¹⁹F NMR光谱在Bruker Avance DPX 500光谱仪(500.1MHz下的¹H,125MHz下的¹³C,470.5MHz下的¹⁹F)或Bruker Avance DPX 300(300MHz下的¹H)上记录。在所有情况下,化学位移(δ)以ppm表示,使用残留溶剂作为内部参考来记录。信号分裂模式描述为单峰(s)、双峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、多重峰(m)、宽峰(br)或它们的组合。耦合常数(J)引用到最接近的0.5Hz。低分辨率电喷雾(ES)质谱在以正模式运行的Bruker MicroTof质谱仪上记录。高分辨率质谱(HRMS)使用Bruker MicroTof质谱仪进行。

[0282] LC-MS分析和色谱分离用Agilent Technologies 1200系列HPLC来进行,其连接到与Agilent二极管阵列检测器连接的Agilent Technologies 6130四极杆LC/MS。所用柱是Waters XBridge柱(50mm×2.1mm,粒径3.5μm),并且化合物用5%至95%乙腈/水的梯度+0.1%甲酸洗脱,或使用Shimadzu HPLC进行,其连接到与Shimadzu二极管阵列检测器连接的LCMS-2020四极杆LC/MS。所用柱是Kinetex EVO C18柱(30mm×1.8mm,粒径5.0μm),并且化合物用5%至95%乙腈/水的梯度+0.0375%三氟乙酸洗脱。

[0283] 除非本文另行指出,否则尚未优化反应。溶剂和试剂购自商业供应商,并且未经进一步纯化即使用。干燥溶剂购买于储存在分子筛上的密封瓶中。

[0284] 制剂和化合物已使用ChemDraw Professional 15.0命名应用程序进行命名。

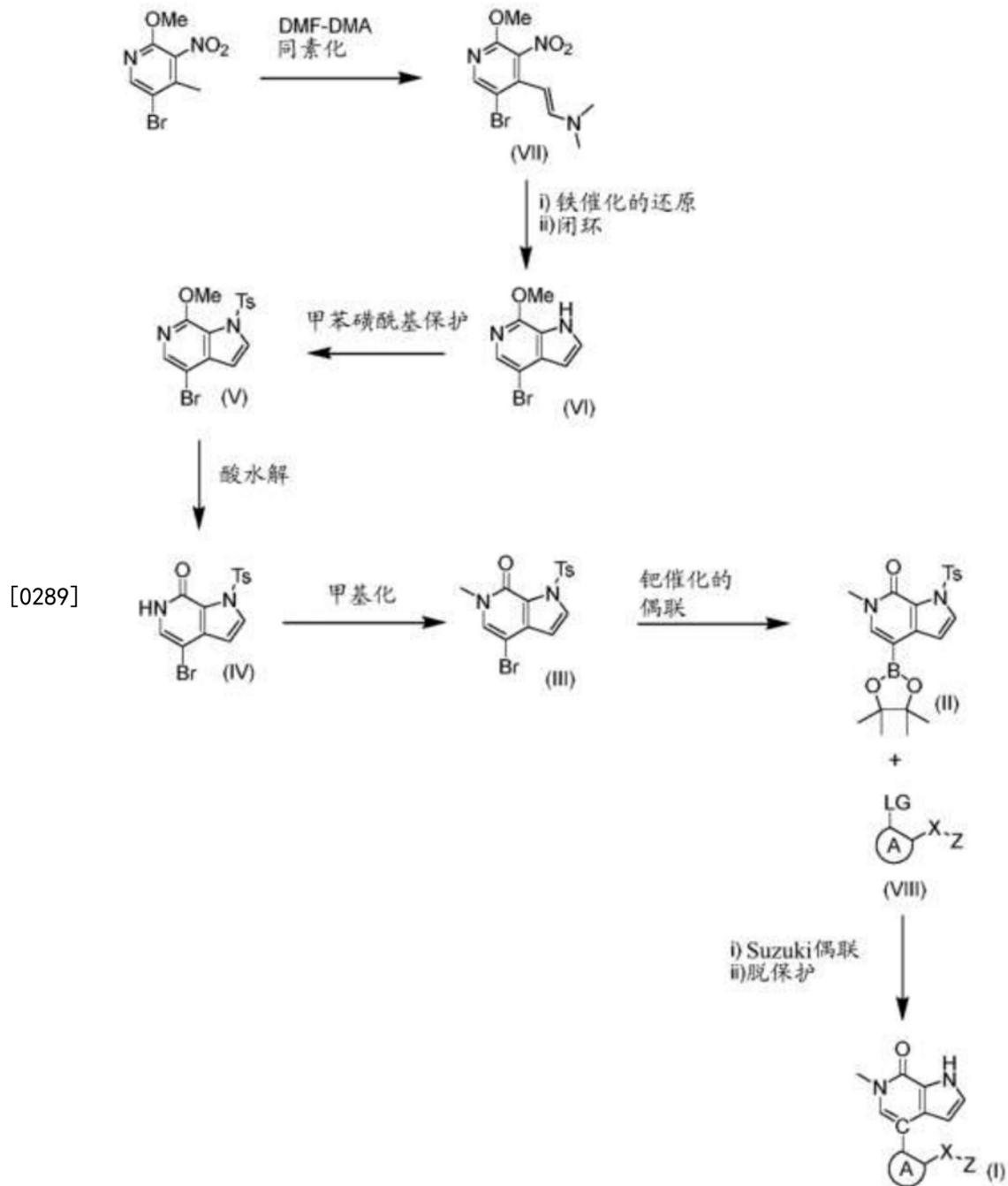
[0285] 制备过程

[0286] 以下方案说明了合成本发明化合物的方法。方案1说明了经由中间体(II)和

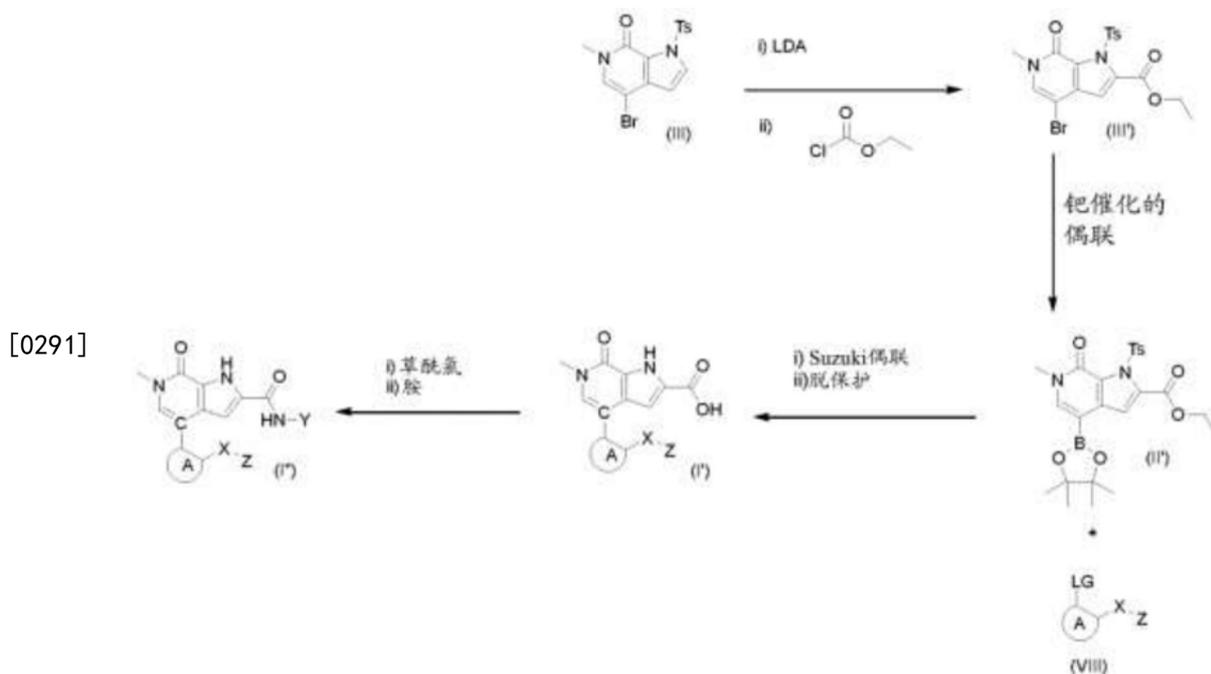
(VIII)的Suzuki偶联之后进行脱保护来制备本发明化合物的一般路线。6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮硼酸酯中间体(II)如下进行制备:

[0287] 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶与DMF-DMA反应以得到中间体(VII)。铁催化的3-硝基还原成对应的胺引发闭环,以得到中间体(VI)。进行甲苯磺酰基保护,之后用HBr进行酸水解得到中间体(IV)。然后用甲基碘和氢化钠将吡啶酮基团N-甲基化以得到中间体(III)。然后经由在钯催化的偶联反应中用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷处理由4-溴芳基化合物(III)形成中间体(II)。(II)和(VIII)的Suzuki偶联,之后进行脱保护,产生化合物(I)。脱保护包括使用例如氢氧化钠去除中间体(II)的甲苯磺酰基。通常,脱保护还包括使用例如三溴化硼将A和/或Z上的甲氧基取代基转化为羟基。

[0288] 可替代地,化合物可以在吡咯的位置2被第三取代基(典型地是CONH乙基)官能化。这可通过使用方案2中所示的替代合成途径来进行,其中中间体(III)与氯甲酸乙酯和强碱(诸如二异丙基氨基锂(LDA))反应以形成中间体(III')。然后经由在钯催化的偶联反应中用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷处理由化合物(III')形成中间体(II')。(II')和(VIII)的Suzuki偶联,之后进行脱保护,产生化合物(I')。脱保护包括使用例如氢氧化钠去除甲苯磺酰基。这也将乙基甲酰基的乙氧基取代基转化为羟基。最后,中间体(I')的吡咯的位置2的羧酸与合适的胺反应以产生所期望的第三取代基。草酰氯典型地用于通过首先将羧酸转化为酰基氯来催化此反应步骤,酰基氯更容易被胺亲核取代。技术人员能够评估哪些胺和反应条件适合使中间体(I')的羧酸官能化以产生化合物(I'')。

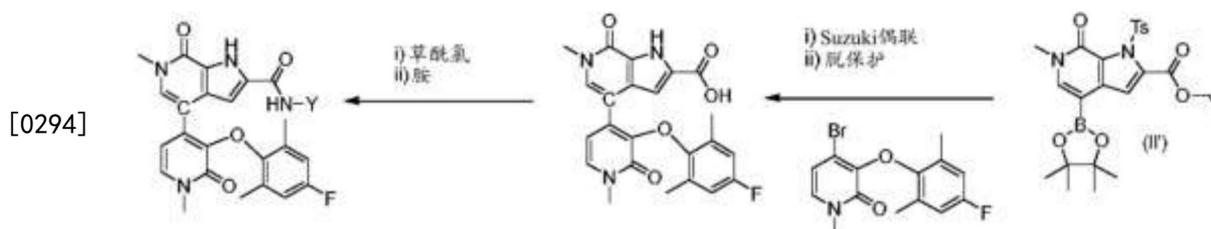


[0290] 方案1:用于合成本发明化合物的一般合成途径。化合物(I)和(VIII)的A、X和Z的定义如上文对于式(I)化合物的定义。化合物(VIII)的LG是卤基或三氟甲磺酸盐。优选地, LG是溴或碘。



[0292] 方案2:用于合成本发明化合物的一般合成途径。化合物(I'')、(I')和(VIII)的A、X和Z的定义如上文对于式(I)化合物的定义。化合物(VIII)的LG是卤基或三氟甲磺酸盐。优选地, LG是溴或碘。

[0293] 使用方案2合成本文所述的化合物在方案3中示出,其中A是2-吡啶酮,X是氧化物并且Z是2,6-二甲基-4-氟-苯基,诸如实例41。



[0295] 方案3:一般方案2的示例,其中A是2-吡啶酮,X是氧化物,Z是2,6-二甲基-4-氟-苯基,并且LG是溴。

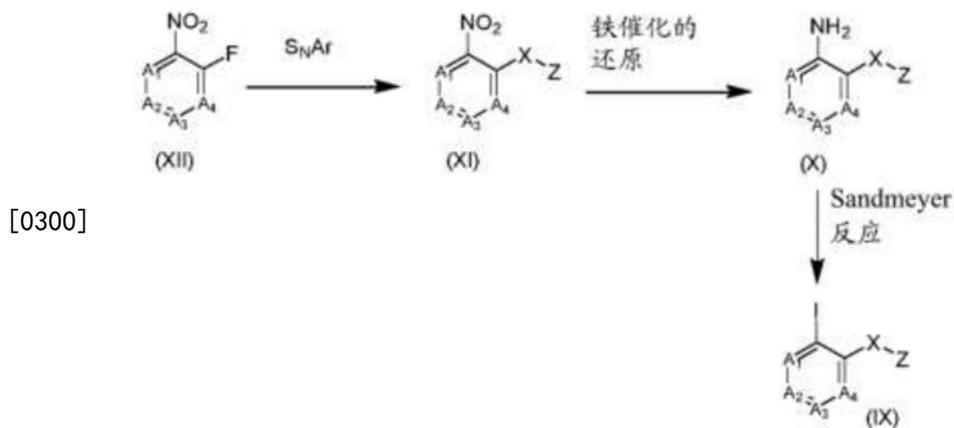
[0296] 方案1和2中式(VIII)中间体适用于合成的合成途径取决于A的身份。合成式(VIII)中间体的合适途径在方案4、5和6中示出,其中:A是在一个或多个碳和/或杂原子处任选地被第一取代基取代并且在至少一个碳原子处被羟基或氧代基团取代的6元芳环或杂芳环;A是任选地被羟基取代的N-甲基-2-吡啶酮;并且A是噻唑。

[0297] 碘中间体(IX)经由对应的苯胺(X)的Sandmeyer反应制备,而苯胺(X)转而通过含硝基化合物(XI)的铁催化的还原形成。(XI)经由邻氟硝基芳基化合物(XII)的 S_NAr 反应形成。

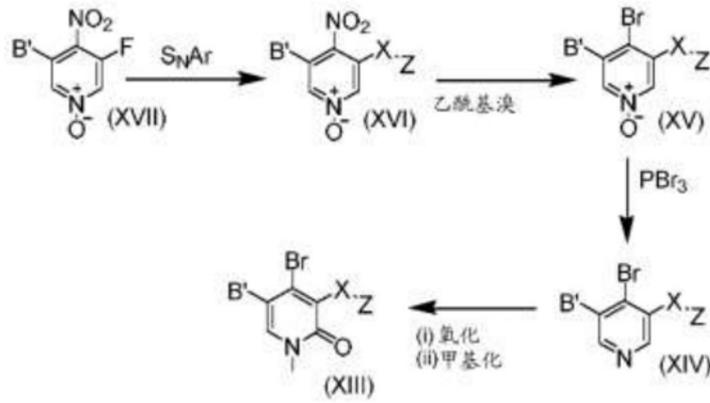
[0298] N-甲基-2-吡啶酮-中间体(XIII)经由对应的吡啶(XIV)的甲基化和铁催化的氧化来制备,而吡啶(XIV)转而经由使用三溴化磷还原对应的氧化吡啶(XV)而形成。溴中间体(XV)经由对应的硝基中间体(XVI)与乙酰基溴的反应制备,而化合物(XVI)转而经由对应的氧化邻氟硝基吡啶化合物(XVII)的 S_NAr 反应产生。

[0299] 5-溴噻唑中间体(XVIII)经由对应的噻唑中间体(XIX)的溴化制备,而噻唑中间体

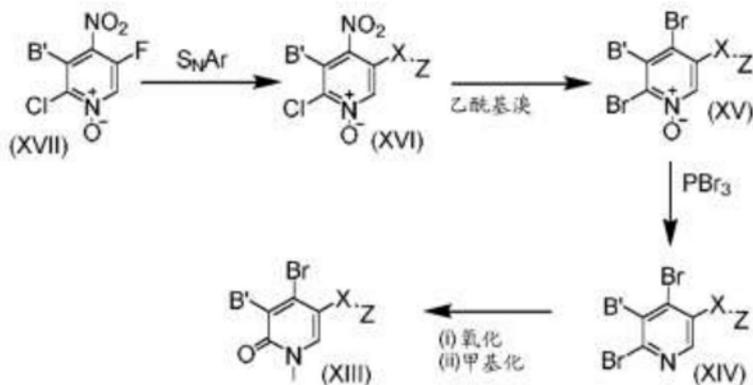
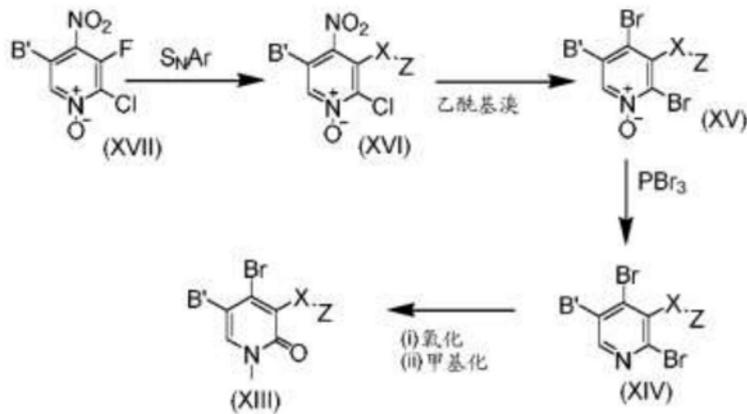
(XIX) 转而经由对应的溴化合物 (XX) 的铜催化的Ullmann型反应制备。



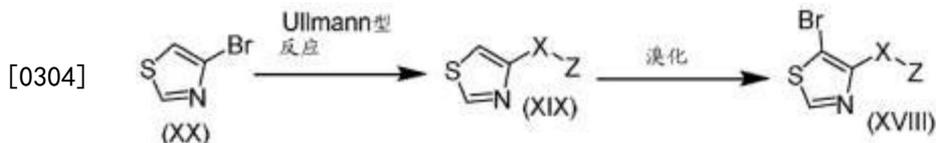
[0301] 方案4:用于合成本发明化合物的一般合成途径,其中A是6元芳环或杂芳环。X、Z、 A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 的定义如上文对于式(I)和(Ia)化合物的定义。



[0302]

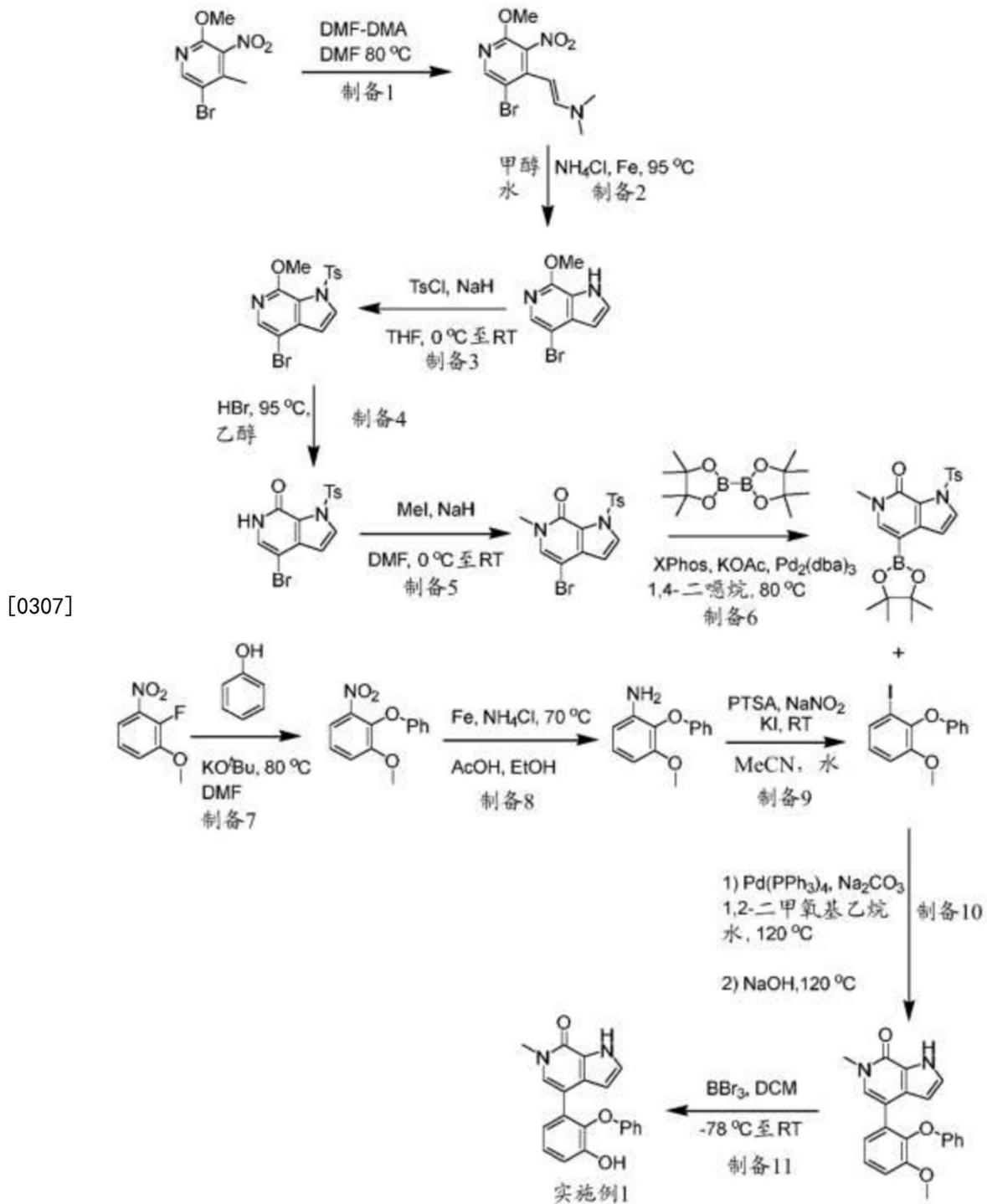


[0303] 方案5:用于合成本发明化合物的一般合成途径,其中A是2-吡啶酮。X、Z和B'的定义如上文对于式(I)、(Ib)和(Ic)化合物的定义。



[0305] 方案6:用于合成本发明化合物的一般合成途径,其中A是噻唑。X和Z的定义如上文对于式(I)和(I d)化合物的定义。

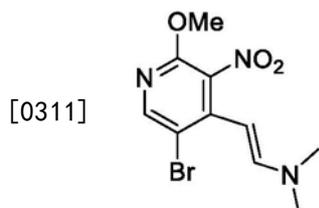
[0306] 典型地,X是O(氧化物)。方案7说明了用于制备实施例1的化合物的合适试剂和反应条件。技术人员知道在方案7的化学转化中采用的试剂和条件可以被利用、修改和/或需要时替换为替代品,以便经由方案1和2中的一般过程提供各种替代化合物。



[0308] 方案7:用于合成实施例1的化合物的合成途径。

[0309] 实施例1:4-(3-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

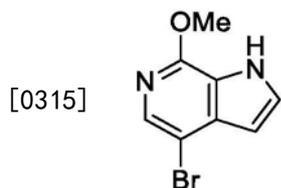
[0310] 制备1:(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺



[0312] 在氮气下将5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (50g, 202mmol) 溶解在DMF (410mL) 中并加热至80℃。在20min内加入DMF-DMA (224mL, 1.686mol)。将所得深色溶液在95℃下加热。5hr后TLC (4:1庚烷/EA) 表明没有SM剩余。将混合物冷却至RT并倒入冰水 (1100mL) 中。将所得悬浮液搅拌15min, 然后过滤。将收集的红色固体用水洗涤并在50℃下真空干燥过夜 (56.6g, 61%)。所述材料不经进一步纯化直接用于制备2。

[0313] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.02 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 4.94 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (s, 6H)。

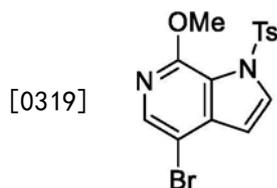
[0314] 制备2: 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



[0316] 将(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺 (23.3g, 77.1mmol) 部分溶解在甲醇 (1100mL) 和氯化铵 (23.3g, 436mmol) 中, 之后溶解在水 (140mL) 中。加入铁粉 (23.3g, 417mmol) 并将混合物加热回流。使用顶置式搅拌器搅拌反应混合物。5hr后, 加入另一等分铁粉 (23.3g, 417mmol) 并继续加热过夜。冷却混合物并加入固体 Na_2CO_3 。将混合物通过硅藻土垫过滤。过滤滤液, 并将残余物用4:1庚烷/乙酸乙酯研磨。将混合物通过硅胶垫过滤。蒸发滤液。将残余物在硅胶上纯化, 用100:0至80:20庚烷/乙酸乙酯洗脱。溶剂还原得到灰白色固体 (3.7g, 21%)。

[0317] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.46min, MS: m/z 229.0 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 。

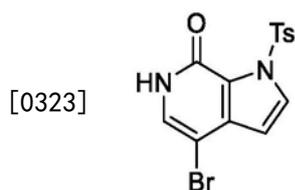
[0318] 制备3: 4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



[0320] 在氮气下将氢化钠 (60%w/w, 7.90g, 198mmol) 悬浮在THF (290mL) 中, 并在冰浴中冷却至4℃以下。将4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (14.0g, 61.7mmol) 溶解在THF (290mL) 中并在30min内逐滴加入 (观察到气体逸出并且形成放热使反应温度升高至5℃)。将栗色混合物在RT下搅拌45min, 然后冷却至3℃。将4-甲基苯磺酰氯 (15.7g, 82.1mmol) 溶解在THF (290mL) 中并逐滴加入。将所得灰色悬浮液在冷却条件下搅拌1.5hr, 然后在RT下搅拌1hr。TLC (3:2庚烷/乙酸乙酯) 表明没有剩余的SM。通过逐滴加入饱和 NH_4Cl (300mL) 来淬灭反应混合物。将混合物搅拌5min, 然后分离各相。将水相用乙酸乙酯 (2x300 mL) 萃取。将合并的有机物洗涤 (盐水)、干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发成油状物, 其在冷却时结晶以得到浅褐色固体 (26.2g, 99%)。所述材料不经进一步纯化直接用于制备4。

[0321] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.94min, $m/z=383.1 [M+2H]^+$ 。

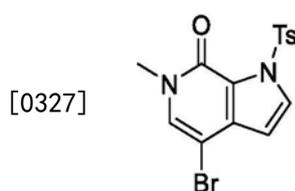
[0322] 制备4:4-溴-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0324] 将4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (26.2g, 65.3mmol) 悬浮在乙醇 (50mL) 中并且以稳定的流加入溴化氢 (48%w/w, 280mL)。在90°C下加热所得混合物。2hr后TLC (3:2庚烷/乙酸乙酯) 表明没有剩余的SM。将反应混合物冷却至RT, 然后在冰浴中冷却并搅拌30min。过滤混合物, 并且收集奶油色固体并用水洗涤。将固体在50°C下真空干燥过夜 (22.5g, 94%)。所述材料不经进一步纯化直接用于制备5。

[0325] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.59min, $m/z=369.0 [M+2H]^+$ 。

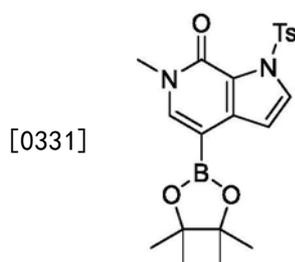
[0326] 制备5:4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0328] 在氮气下将4-溴-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (22.5g, 61.3mmol) 溶解在DMF (225mL) 中。将混合物冷却至3°C, 并分小份加入氢化钠 (60%w/w, 3.06g, 76.6mmol), 产生气体逸出并放热至5°C。将混合物在冷却条件下搅拌20min, 在气体逸出停止后, 逐滴加入碘甲烷 (7.63mL, 123mmol), 产生放热, 使反应温度升高至10°C。将混合物在冷却条件下搅拌15min, 然后在RT下搅拌15分钟。2hr后LCMS表明没有剩余的SM。通过逐滴加入水 (100mL, 逸出气体并放热至39°C) 来淬灭反应混合物。将混合物用乙酸乙酯 (3x300 mL) 萃取。将合并的有机物洗涤 (盐水)、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。将粗产物用TBME研磨并过滤。将收集的灰白色固体用TBME洗涤并在真空下干燥 (15g, 64%)。

[0329] HPLC t_R (Agilent, 碱性, 6.0min): 4.0min, $m/z=382.9 [M+H]^+$ 。

[0330] 制备6:6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

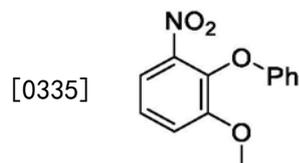


[0332] 向装有XPhos (625.22mg, 1.31mmol)、4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (5g, 13.1mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (6.66g, 26.23mmol) 和乙酸钾 (2.83g, 28.85mmol) 的烧瓶中加入1,4-二噁烷 (100mL) 并且将悬浮液脱气10min。加入 $Pd_2(dba)_3$

(300mg, 0.32mmol) 并且将混合物脱气1min以上。将反应在80℃下加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用50%盐水洗涤。将有机物干燥、过滤并浓缩成黄色/棕色油状物。将产物在硅胶(80g)上通过快速色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷梯度(0%-80%)洗脱。将对应于产物的级分合并并浓缩以得到黄色固体(3.4g, 55%)。

[0333] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.93min, $m/z=429.2 [M+H]^+$ 。

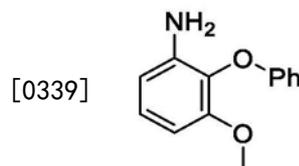
[0334] 制备7:1-甲氧基-3-硝基-2-苯氧基苯



[0336] 将苯酚(2.3g, 24.10mmol)和叔丁醇化钾(2.7g, 24.10mmol)溶解在DMF(40mL)中并在RT下搅拌30min,然后加入2-氟-1-甲氧基-3-硝基-苯(3.75g, 21.91mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物,然后再溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤。将有机相用MgSO₄干燥并在真空中蒸发。将粗材料通过柱色谱(含0%-100%乙酸乙酯的庚烷)纯化以得到呈黄色固体的1-甲氧基-3-硝基-2-苯氧基-苯(5.4g, 90%)。

[0337] ¹H NMR (500MHz, CDC13) δ 7.55 (dd, $J=1.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.24 (dd, $J=1.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)。

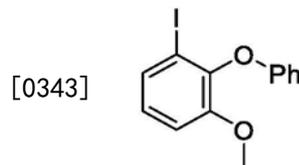
[0338] 制备8:3-甲氧基-2-苯氧基苯胺



[0340] 将铁(7.37g, 132.12mmol)在乙酸(12mL)/乙醇(30mL)中的溶液用氮气脱气5min。加入1-甲氧基-3-硝基-2-苯氧基-苯(5.4g, 22.02mmol)并将反应加热至70℃。5min后橙色溶液变黑。4小时后,使反应冷却并去除溶剂。加入DCM,并且将有机层用碳酸氢钠洗涤,穿过疏水性玻璃料并浓缩。将粗产物通过柱色谱(乙酸乙酯/庚烷梯度0%-100%)纯化。合并对应于产物的级分并浓缩以提供呈棕色固体的3-甲氧基-2-苯氧基苯胺(830mg, 15%)。

[0341] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.53min, $m/z=216.2 [M+H]^+$ 。

[0342] 制备9:1-碘-3-甲氧基-2-苯氧基苯

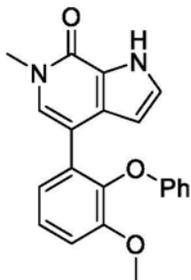


[0344] 向3-甲氧基-2-苯氧基苯胺(770mg, 3.57mmol)在MeCN(21mL)和水(12mL)中的溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(2.0g, 10.72mmol)并且将反应混合物剧烈搅拌。在10min内逐滴加入碘化钾(1.48g, 8.93mmol)和亚硝酸钠(0.49g, 7.13mmol)在水(12mL)中的溶液。溶液变成棕色,并搅拌1hr。然后将饱和碳酸氢钠溶液加入到溶液中,直到达到pH 8。然后加入1M 硫代硫酸钠溶液。将产物萃取到DCM中,并经由相分离器收集有机物并浓缩。将产物在硅胶(12g)上通过快速色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷梯度(0%-40%)洗脱。将对应于产物的级分

合并并浓缩以提供1-碘-3-甲氧基-2-苯氧基苯 (740mg, 57%)。

[0345] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J=1.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=1.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)。

[0346] 制备10:4-(3-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

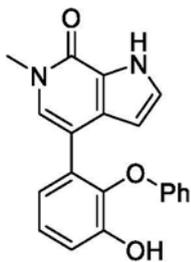


[0347]

[0348] 在微波管中,将在1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 和水 (1mL) 中的1-碘-3-甲氧基-2-苯氧基苯 (83.7mg, 0.25mmol)、碳酸钠 (81.6mg, 0.77mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (110mg, 0.25mmol) 通过鼓泡氮气脱气10min。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14.83mg, 0.013mmol), 将管密封并将反应在 120°C 下加热30min。加入 NaOH (53mg, 1.25mmol) 并将反应在 120°C 下加热1h。加入乙酸乙酯 (50ml), 并且将有机物先后用2x 50ml水和1x 50ml饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥 (MgSO_4), 然后浓缩至干燥。然后将粗品通过快速柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/庚烷梯度 (0%-100%) 洗脱。合并所期望的级分并干燥以得到呈白色固体的4-(3-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (22mg, 26%)。

[0349] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.62min, $m/z=347.5[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0350] 制备11:4-(3-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0351]

[0352] 将4-(3-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (21mg, 0.06mmol) 溶解在DCM (2mL) 中并冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (74mg, 0.29mmol)。将反应温度保持1hr, 然后升温至 0°C , 并再搅拌1小时。用水淬灭反应混合物并且用饱和水性 NaHCO_3 将pH调节至8。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。分离合并的有机层, 穿过相分离器并在真空下浓缩。将粗材料通过柱色谱 (0%-50%在DCM中的20%MeOH/DCM) 纯化, 之后通过反相制备型HPLC (Gilson酸性60%-90%梯度) 纯化。级分在genevac上浓缩过夜以得到呈白色固体的4-(3-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (17mg, 85%)。

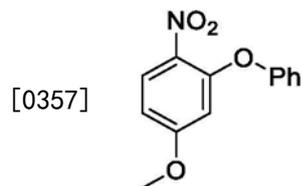
[0353] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.43min, $m/z=333.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0354] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 10.36-10.30 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.15-7.06 (m,

4H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.68-6.64 (m, 2H), 6.39 (dd, $J=2.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.53 (s, 3H)。

[0355] 实施例2: 4-(4-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

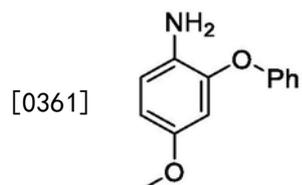
[0356] 制备12: 4-甲氧基-1-硝基-2-苯氧基苯



[0358] 按照制备7中的程序,使2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(400mg, 2.34mmol)反应以得到标题化合物(541mg, 85%)。

[0359] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.70 (dd, $J=2.7, 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H)。

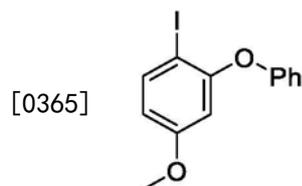
[0360] 制备13: 4-甲氧基-2-苯氧基苯胺



[0362] 按照制备8中的程序,使4-甲氧基-1-硝基-2-苯氧基苯(525mg, 2.14mmol)反应以得到标题化合物(366mg, 71%)。

[0363] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.08 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 2H), 6.60 (dd, $J=2.5, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (bs, 2H)。

[0364] 制备14: 1-碘-4-甲氧基-2-苯氧基苯

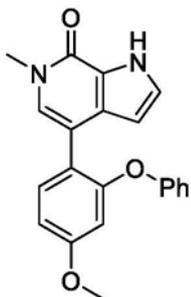


[0366] 按照制备9中的程序,使4-甲氧基-2-苯氧基苯胺(366mg, 1.70mmol)反应以得到标题化合物(197mg, 35%)。

[0367] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.14 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H)。

[0368] 制备15: 4-(4-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0369]

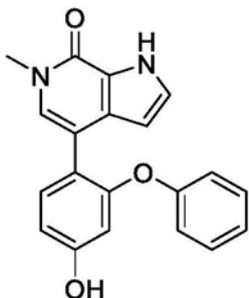


[0370] 按照制备10中的程序,使1-碘-4-甲氧基-2-苯氧基苯(198mg,0.61mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(260mg,0.61mmol)反应以得到标题化合物(182mg,86%)。

[0371] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.59min, $m/z=347.2[M+H]^+$ 。

[0372] 制备16:4-(4-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0373]



[0374] 按照制备11中的程序,使4-(4-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(94mg,0.27mmol)反应以得到标题化合物(41mg,43%)。

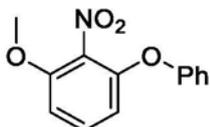
[0375] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.48min, $m/z=333.2[M+H]^+$ 。

[0376] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 11.82 (s,1H),9.89 (bs,1H),7.25 (dd, $J=7.4,8.6$ Hz,2H),7.18-7.12 (m,2H),7.00 (s,2H),6.84 (d, $J=7.6$ Hz,2H),6.75 (d, $J=7.8$ Hz,1H),6.35 (d, $J=8.1$ Hz,1H),6.00 (d, $J=2.6$ Hz,1H),3.46 (s,3H)。

[0377] 实施例3:4-(2-羟基-6-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0378] 制备17:1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯

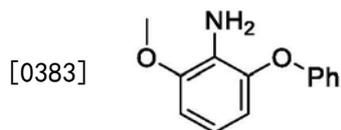
[0379]



[0380] 按照制备7中的程序,使1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(400mg,2.34mmol)反应以得到标题化合物(565mg,89%)。

[0381] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.37 (m,2H),7.30 (dd, $J=7.4,7.4$ Hz,1H),7.21 (dd, $J=7.4,7.4$ Hz,1H),7.11-7.09 (m,2H),6.76 (d, $J=7.8$ Hz,1H),6.53 (d, $J=8.5$ Hz,1H),3.95 (s,3H)。

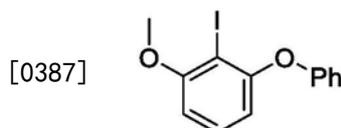
[0382] 制备18:2-甲氧基-6-苯氧基苯胺



[0384] 按照制备8中的程序,使1-甲氧基-2-硝基-3-苯氧基苯(565mg,2.30mmol)反应以得到标题化合物(350mg,64%)。

[0385] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 2H)。

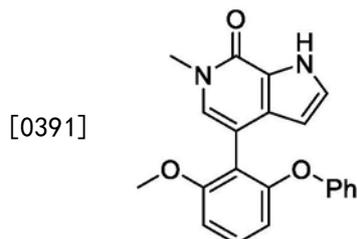
[0386] 制备19:2-碘-1-甲氧基-3-苯氧基苯



[0388] 按照制备9中的程序,使2-甲氧基-6-苯氧基苯胺(350mg,1.63mmol)反应以得到标题化合物(324mg,55%)。

[0389] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.45-6.39 (m, 2H), 3.64 (s, 3H)。

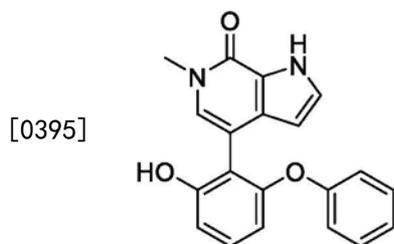
[0390] 制备20:4-(2-甲氧基-6-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0392] 按照制备10中的程序,使2-碘-1-甲氧基-3-苯氧基苯(320mg,0.98mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(420mg,0.98mmol)反应以得到标题化合物(143mg,42%)。

[0393] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.65min, $m/z=347.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0394] 制备21:4-(2-羟基-6-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0396] 按照制备12中的程序,使4-(2-甲氧基-6-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(190mg,0.55mmol)反应以得到标题化合物(32mg,16%)。

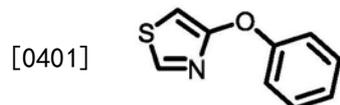
[0397] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.40min, $m/z=333.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0398] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.93 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.33-7.22 (m,

4H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.64 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.22-6.21 (m, 1H), 3.49 (s, 3H)。

[0399] 实施例4:6-甲基-4-(4-苯氧基噻唑-5-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

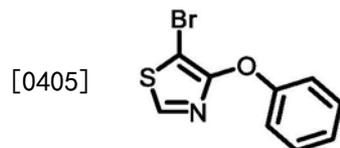
[0400] 制备22:4-苯氧基噻唑



[0402] 向经烘箱干燥的微波小瓶中加入CuI (58.0mg, 0.30mmol)、吡啶甲酸 (75.0mg, 0.61mmol)、苯酚 (0.31mL, 3.66mmol) 和磷酸三钾 (1.3g, 6.1mmol)。然后将管抽真空并用N₂回填两次。加入在DMSO (10mL) 中的4-溴-噻唑 (500mg, 3.0mmol) 并且将混合物在150°C下加热1hr。使用Genevac EZ-2去除DMSO。向残余物中加入乙酸乙酯 (50mL), 并且将有机物先后用2x 50mL水和1x 50mL饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥 (MgSO₄), 然后浓缩至干燥。将粗产物在硅胶上通过快速色谱纯化, 用乙酸乙酯/庚烷梯度 (0%-100%) 洗脱。将对应于产物的级分合并并浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物 (93mg, 17%)。

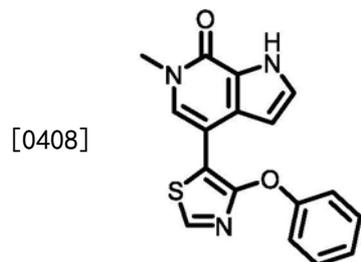
[0403] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.54min, m/z=177.9 [M+H]⁺。

[0404] 制备23:5-溴-4-苯氧基噻唑



[0406] 将MeCN (2mL) 中的4-苯氧基噻唑 (60mg, 0.34mmol) 冷却至0°C。逐滴加入在MeCN (2mL) 中的1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (72mg, 0.41mmol)。将反应升温至RT并放置3h。加入乙酸乙酯 (50ml), 并且将有机物先后用2x 50ml饱和碳酸钠和1x 50ml饱和盐水溶液洗涤。然后分离有机物并干燥 (MgSO₄), 然后浓缩至干燥以得到标题化合物 (75mg, 87%)。所述材料不经进一步纯化直接用于制备27。HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.71min, m/z=257.7 [M+H]⁺。

[0407] 制备24:6-甲基-4-(4-苯氧基噻唑-5-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0409] 按照制备10中的程序, 使5-溴-4-苯氧基噻唑 (72mg, 0.28mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (110mg, 0.26mmol) 反应以得到标题化合物 (10mg, 12%)。

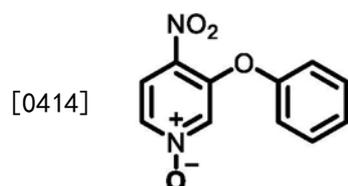
[0410] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.43min, m/z=324.2 [M+H]⁺。

[0411] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.31

(m, 3H), 7.09 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.53 (s, 3H)。

[0412] 实施例5: 6-甲基-4-(1-甲基-2-氧代-3-苯氧基-1,2-二氢吡啶-4-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

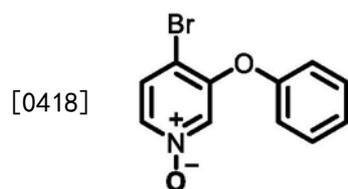
[0413] 制备25: 1-氧化4-硝基-3-苯氧基吡啶



[0415] 将在DMF (5mL) 中的氢化钠 (278mg, 6.96mmol) 冷却至0℃。加入在DMF (5mL) 中的苯酚 (0.58mL, 6.96mmol) 并将混合物在此温度下搅拌10min, 然后加入在DMF (5mL) 中的1-氧化3-氟-4-硝基-吡啶 (1.0g, 6.3mmol)。将反应在30min内升温至RT。将反应混合物与冰水一起搅拌并用DCM萃取。将有机萃取物用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩以得到呈蜡状固体的1-氧化4-硝基-3-苯氧基-吡啶 (1.1g, 74.9%)。所述材料不经进一步纯化直接用于制备29。

[0416] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.72min, m/z=233.4 [M+H]⁺。

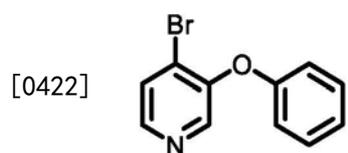
[0417] 制备26: 1-氧化4-溴-3-苯氧基吡啶



[0419] 将乙酰溴 (3.51mL, 47.4mmol) 中的1-氧化4-硝基-3-苯氧基-吡啶 (1.1g, 4.74mmol) 回流搅拌2hr。冷却至环境温度后, 将混合物倒在碎冰上并剧烈搅拌。小心加入饱和碳酸钠, 使溶液达到pH 10。将有机萃取物用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。通过硅胶色谱进行纯化, 用乙酸乙酯/庚烷梯度 (0%-100%) 洗脱, 以得到标题产物1-氧化4-溴-3-苯氧基-吡啶 (870mg, 62%)。

[0420] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.55min, m/z=267.9 [M+H]⁺。

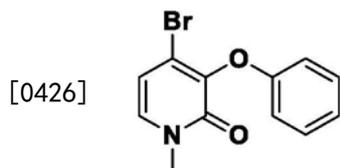
[0421] 制备27: 4-溴-3-苯氧基吡啶



[0423] 将氯仿 (20mL) 中的1-氧化4-溴-3-苯氧基-吡啶 (715mg, 2.69mmol) 冷却至0℃。逐滴加入在氯仿 (20mL) 中的PBr₃ (1.2g, 3.23mmol), 然后升温至50℃保持1hr。将反应浓缩至干燥, 并且将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 并且将有机物先后用2x 50mL水和1x50mL饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥 (MgSO₄), 然后浓缩至干燥。然后将粗混合物通过快速柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/庚烷梯度 (0%-100%) 洗脱。将所期望的级分在真空中浓缩至干燥以得到4-溴-3-苯氧基-吡啶 (500mg, 74%)。

[0424] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.61min, m/z=249.8 [M]⁺。

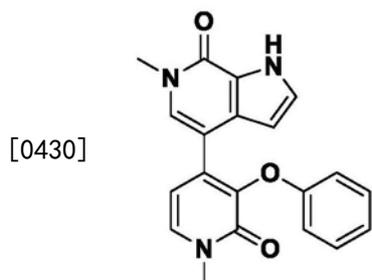
[0425] 制备28: 4-溴-1-甲基-3-苯氧基吡啶-2(1H)-酮



[0427] 在可密封管中,向在MeCN(10mL)中的4-溴-3-苯氧基-吡啶(528mg,2.11mmol)中加入硫酸二甲酯(2.0mL,21.1mmol)并且将混合物在80℃下加热30min。再加入硫酸二甲酯(7.0mL,73.9mmol),并且将混合物在80℃下加热16hr。将混合物在冰上冷却至0℃并加入在水(5mL)中的铁氰化钾(1.74g,5.28mmol),之后逐滴加入在水(5mL)中的氢氧化钾(948mg,16.9mmol)并在80℃下搅拌16hr。加入DCM和水并穿过相分离器。将有机层干燥,并且将残余物通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷梯度(0%-100%)洗脱。将所期望的级分在真空中浓缩至干燥以得到4-溴-1-甲基-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮(45mg,7.6%)。

[0428] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.42min, $m/z=281.0[M+H]^+$ 。

[0429] 制备29:6-甲基-4-(1-甲基-2-氧代-3-苯氧基-1,2-二氢吡啶-4-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



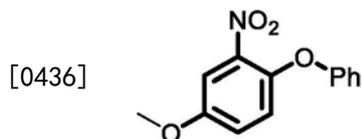
[0431] 按照制备10中的程序,使4-溴-1-甲基-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮(45mg,0.16mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(65mg,0.15mmol)反应以得到标题化合物(6mg,11%)。

[0432] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.17min, $m/z=348.1[M+H]^+$ 。

[0433] 1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.08(bs,1H),7.71(d, $J=7.0$ Hz,1H),7.36-7.30(m,2H),7.18(dd, $J=7.9,7.9$ Hz,2H),6.90(dd, $J=7.4,7.4$ Hz,1H),6.71(d, $J=7.8$ Hz,2H),6.41(d, $J=7.0$ Hz,1H),6.31(dd, $J=2.3,2.3$ Hz,1H),3.53(s,3H),3.47(s,3H)。

[0434] 实施例6:4-(5-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

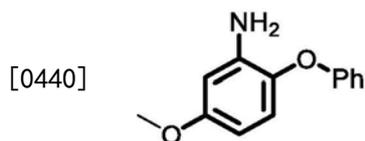
[0435] 制备30:4-甲氧基-2-硝基-1-苯氧基苯



[0437] 按照制备7中的程序,使1-氟-4-甲氧基-2-硝基苯(1.2g,7.01mmol)反应以得到标题化合物(1.50mg,87%)。

[0438] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.79min, $m/z=246.1[M+H]^+$ 。

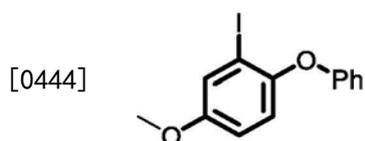
[0439] 制备31:5-甲氧基-2-苯氧基苯胺



[0441] 按照制备8中的程序,使4-甲氧基-2-硝基-1-苯氧基苯(1.80mg,5.38mmol)反应以得到标题化合物(1.23g,64%)。

[0442] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.64min, $m/z=216.1[M+H]^+$ 。

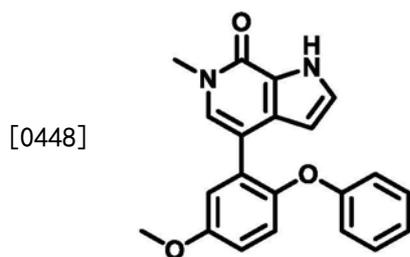
[0443] 制备32:2-碘-4-甲氧基-1-苯氧基苯



[0445] 按照制备9中的程序,使5-甲氧基-2-苯氧基苯胺(1.23g,5.71mmol)反应以得到标题化合物(180mg,10%)。

[0446] 1H NMR (500MHz,CDC13) 7.41 (d, $J=2.9$ Hz,1H),7.35-7.31 (m,2H),7.10-7.03 (m,1H),6.96-6.91 (m,4H),3.83 (s,3H)。

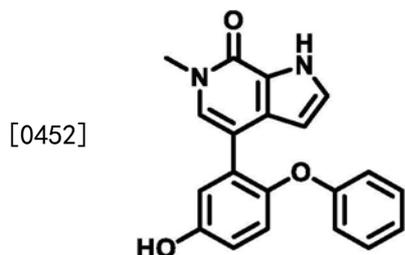
[0447] 制备33:4-(5-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0449] 按照制备10中的程序,使2-碘-4-甲氧基-1-苯氧基苯(152mg,0.47mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(200mg,0.47mmol)反应以得到标题化合物(88mg,39%)。

[0450] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.65min, $m/z=347.2[M+H]^+$ 。

[0451] 制备34:4-(5-羟基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0453] 按照制备11中的程序,使4-(5-甲氧基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(85mg,0.25mmol)反应以得到标题化合物(50mg,58%)。

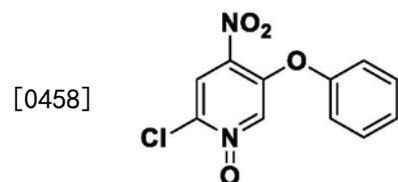
[0454] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.46min, $m/z=333.2[M+H]^+$ 。

[0455] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 11.97 (s,1H),9.47 (s,1H),7.26 (dd, $J=2.7,2.7$ Hz,1H),7.21-7.17 (m,3H),6.96-6.89 (m,3H),6.79 (dd, $J=2.9,8.7$ Hz,1H),6.73 (d, $J=7.6$ Hz,

2H), 6.25-6.23 (m, 1H), 3.46 (s, 3H)。

[0456] 实施例7: 6-甲基-4-(1-甲基-2-氧代-5-苯氧基-1,2-二氢吡啶-4-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

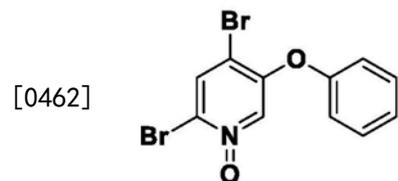
[0457] 制备35: 1-氧化2-氯-4-硝基-5-苯氧基吡啶



[0459] 在20℃下向1-氧化2-氯-5-氟-4-硝基吡啶(2.00g, 10.4mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入K₂CO₃(2.87g, 20.8mmol); 苯酚(1.03g, 10.9mmol), 将反应在90℃下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩, 并且将残余物用饱和NaHCO₃(100mL)稀释, 将反应混合物用DCM(100mL×2)萃取, 将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(950mg, 3.56mmol, 产率=34.3%)。

[0460] HPLC t_R(Agilent, 酸性, 3.5min): 1.47min, m/z=267.0[M+H]⁺。

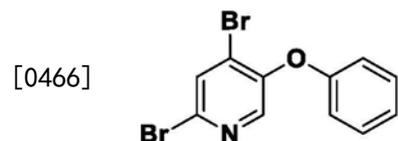
[0461] 制备36: 1-氧化2,4-二溴-5-苯氧基吡啶



[0463] 按照制备26中的程序, 使1-氧化2-氯-4-硝基-5-苯氧基吡啶(950mg, 3.56mmol)反应以得到标题化合物(1.2g, 98%)。

[0464] HPLC t_R(Agilent, 酸性, 3.5min): 1.49min, m/z=345.9[M+H]⁺。

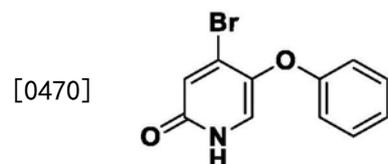
[0465] 制备37: 2,4-二溴-5-苯氧基吡啶



[0467] 按照制备27中的程序, 使1-氧化2,4-二溴-5-苯氧基吡啶(1.3g, 3.77mmol)反应以得到标题化合物(1.1g, 89%)。

[0468] HPLC t_R(Agilent, 酸性, 3.5min): 1.91min, m/z=330.0[M+H]⁺。

[0469] 制备38: 4-溴-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮

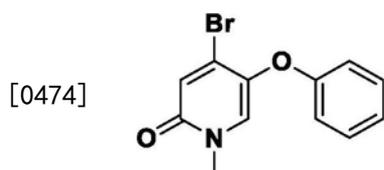


[0471] 在20℃下向2,4-二溴-5-苯氧基吡啶(1.28g, 3.9mmol)在t-BuOH(30mL)中的溶液中加入KOH(699mg, 12.5mmol), 将反应混合物在90℃下搅拌12小时。将反应在真空中浓缩。将残余物用H₂O(100mL)稀释并用DCM(100mL×2)萃取, 将合并的有机相用盐水(100mL)洗

涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC (TFA条件) 纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(80mg,0.3mmol,产率=7.8%)。

[0472] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.39min, $m/z=267.1$ [M+H]⁺。

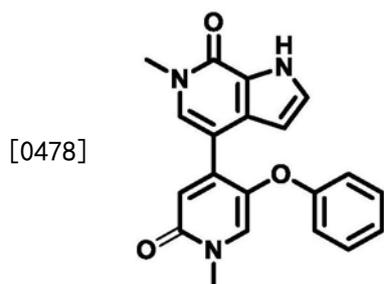
[0473] 制备39:4-溴-1-甲基-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮



[0475] 在20℃下向4-溴-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮(61mg,0.23mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中加入MeI(65.1mg,0.46mmol,2.52mL); Cs_2CO_3 (224.1mg,0.69mmol),将反应在20℃下搅拌1小时。向此反应加入 H_2O (100mL)并用DCM(100mL×2)萃取,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC (TFA条件) 纯化以得到呈黄色固体的4-溴-1-甲基-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮(63mg,0.23mmol,产率=98%)。

[0476] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.45min, $m/z=281.0$ [M+H]⁺。

[0477] 制备40:6-甲基-4-(1-甲基-2-氧代-5-苯氧基-1,2-二氢吡啶-4-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



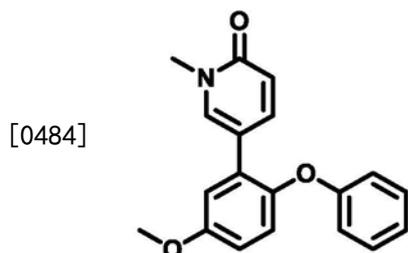
[0479] 按照制备10中的程序,使4-溴-1-甲基-5-苯氧基吡啶-2(1H)-酮(65mg,0.23mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(99mg,0.23mmol)反应以得到标题化合物(23mg,24%)。

[0480] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.26min, $m/z=348.2$ [M+H]⁺。

[0481] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.04(bs,1H),7.86(s,1H),7.37(s,1H),7.29(t,J=2.8Hz,1H),7.19-7.14(m,2H),6.89(t,J=7.4Hz,1H),6.79-6.76(m,2H),6.54(s,1H),6.34(t,J=2.4Hz,1H),3.48(s,3H),3.45(s,3H)。

[0482] 实施例8:5-(5-羟基-2-苯氧基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0483] 制备41:5-(5-甲氧基-2-苯氧基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

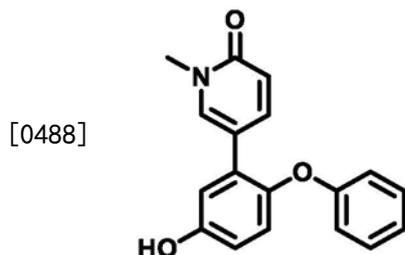


[0485] 在微波管中,将在1,2-二甲氧基乙烷(2mL)和水(1mL)中的2-碘-4-甲氧基-1-苯氧

基苯 (90mg, 0.28mmol)、碳酸钠 (81.6mg, 0.77mmol) 和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶-2(1H)-酮 (84mg, 0.36mmol) 通过鼓泡氮气脱气 10min。加入 Pd(PPh₃)₄ (14.83mg, 0.013mmol), 将管密封并将反应在 120℃ 下加热 30min。加入乙酸乙酯 (50ml), 并且将有机物先后用 2x 50ml 水和 1x 50ml 饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥 (MgSO₄), 然后浓缩至干燥。然后将粗品通过快速柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/庚烷梯度 (0% - 100%) 洗脱。合并所期望的级分并干燥以得到呈白色固体的标题化合物 (45mg, 48%)。

[0486] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.58min, $m/z=308.2[M+H]^+$ 。

[0487] 制备 42: 5-(5-羟基-2-苯氧基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



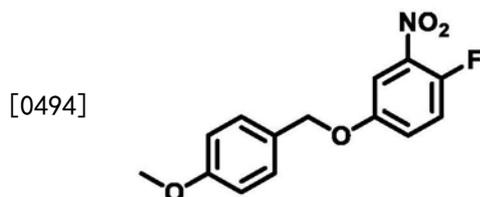
[0489] 按照制备 11 中的程序, 使 5-(5-甲氧基-2-苯氧基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (45mg, 0.15mmol) 反应以得到标题化合物 (26mg, 55%)。

[0490] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.43min, $m/z=294.2[M+H]^+$ 。

[0491] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.85-6.76 (m, 4H), 6.33 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.42 (s, 3H)。

[0492] 实施例 9: 4-(5-羟基-2-丙氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0493] 制备 43: 1-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯

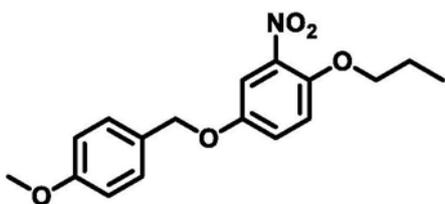


[0495] 在 20℃ 下向 4-氟-3-硝基苯酚 (2.30g, 14.6mmol) 在 DMF (20.0mL) 中的溶液中加入叔丁醇化钾 (1.97g, 17.6mmol) 并搅拌 15 分钟。加入 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (2.7mL, 19.0mmol) 并且将反应在 20℃ 下搅拌 1.5 小时。将反应在真空下浓缩。将残余物溶解在 EtOAc (2x400 mL) 中并用 H₂O (300mL) 洗涤, 将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的 1-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯 (2.52g, 8.64mmol, 产率=59%)。

[0496] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.60 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[0497] 制备 44: 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基-1-丙氧基苯

[0498]

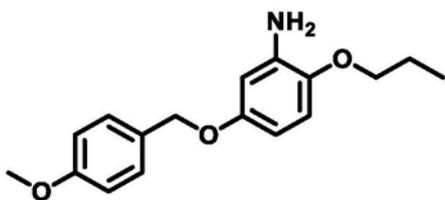


[0499] 在20℃下向1-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯(750mg, 2.7mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入氢化钠(194mg, 8.1mmol)并搅拌30分钟。加入1-丙醇(0.6mL, 8.1mmol)并且将反应在20℃下搅拌20分钟。将反应在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc(2x100 mL)中并用H₂O(100mL)洗涤,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基-1-丙氧基苯(710mg, 2.13mmol, 产率=79%)。

[0500] ¹H NMR(500MHz, CDC13) δ7.45-7.44(m, 1H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.13(dd, J=3.2, 9.2Hz, 1H), 7.01-6.91(m, 3H), 4.98(s, 2H), 4.01(t, J=6.4Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 1.84(tt, J=8.2, 8.8Hz, 2H), 1.05(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0501] 制备45:5-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-丙氧基苯胺

[0502]

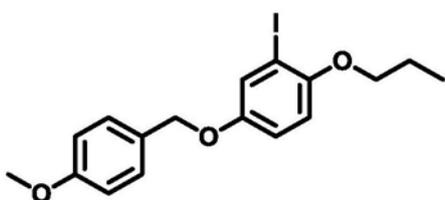


[0503] 按照制备8中的程序,使4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基-1-丙氧基苯(710mg, 2.23mmol)反应以得到标题化合物(495mg, 73%)。

[0504] HPLC t_R(Agilent, 酸性, 3.5min): 1.73min, m/z=288.2[M+H]⁺。

[0505] 制备46:2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-丙氧基苯

[0506]

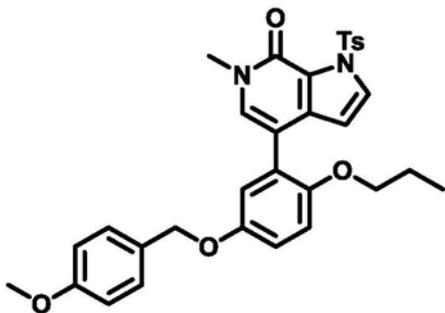


[0507] 按照制备9中的程序,使5-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-丙氧基苯胺(495mg, 1.73mmol)反应以得到标题化合物(360mg, 50%)。

[0508] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.41(d, J=2.9Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 6.92-6.87(m, 3H), 6.72(d, J=9.6Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 3.90(t, J=6.4Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 1.82(tdt, J=6.7, 6.7, 6.8Hz, 2H), 1.07(t, J=7.4Hz, 3H)。

[0509] 制备47:4-(5-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-丙氧基苄基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0510]

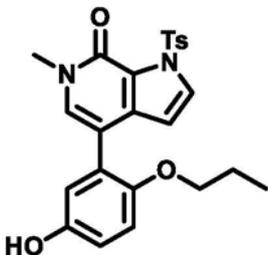


[0511] 按照制备40中的程序,使2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-丙氧基苯(107mg, 0.27mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(115mg,0.27mmol)反应以得到标题化合物(93mg, 54%)。

[0512] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):2.07min, $m/z=573.3[M+H]^+$ 。

[0513] 制备48:4-(5-羟基-2-丙氧基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0514]

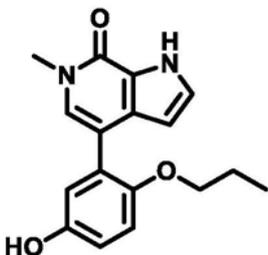


[0515] 在20℃下向4-(5-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-丙氧基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(90mg,0.16mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.072mL,0.94mmol)并搅拌4小时。将反应在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc(2x100 mL)中并用H₂O(100mL)洗涤,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的4-(4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基-1-丙氧基苯(55mg,0.12mmol,产率=62%)。

[0516] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.72min, $m/z=453.2[M+H]^+$ 。

[0517] 制备49:4-(5-羟基-2-丙氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0518]



[0519] 向4-(5-羟基-2-丙氧基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(55mg,0.12mmol)在THF(1mL)和甲醇(1mL)中的溶液中加入氢氧化钠(25.5mg, 0.61mmol)并且将反应混合物加热至60℃并搅拌4小时。将反应在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc(2x100 mL)中并用H₂O(100mL)洗涤,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无

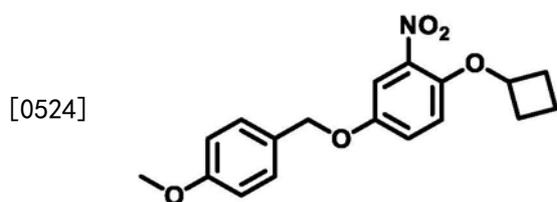
水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗材料通过柱色谱(0%-50%在DCM中的20%MeOH/DCM)纯化,之后通过反相制备型HPLC(Gilson酸性60%-90%梯度)纯化。将级分在genevac上浓缩过夜以得到呈黄色固体的4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基-1-丙氧基苯(55mg, 0.10mmol,产率=62%)。

[0520] HPLC t_R(Agilent,酸性,3.5min):1.39min,m/z=299.2[M+H]⁺。

[0521] ¹H NMR(500MHz,CDC13) δ10.21(bs,1H),7.22(s,1H),7.16(t,J=2.8Hz,1H),7.06(s,1H),6.92-6.85(m,3H),6.28(t,J=2.5Hz,1H),3.80(t,J=6.5Hz,2H),3.67(s,3H),1.61(dt,J=7.8,13.9Hz,2H),0.85(t,J=7.8Hz,3H)。

[0522] 实施例10:4-(2-环丁氧基-5-羟基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

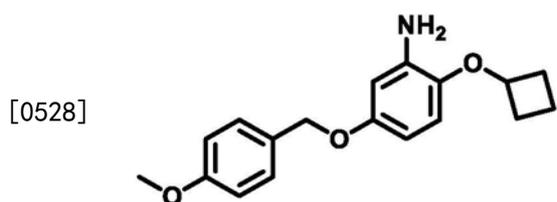
[0523] 制备50:1-环丁氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯



[0525] 按照制备44中的程序,使1-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯(750mg, 2.70mmol)和环丁醇(0.64mL,9.2mmol)反应以得到标题化合物(601mg,64%)。

[0526] ¹H NMR(400MHz,CDC13) δ7.44(d,J=3.1Hz,1H),7.34-7.31(m,2H),7.09(dd,J=3.2,9.1Hz,1H),6.93-6.83(m,3H),4.96(s,2H),4.71-4.64(m,1H),3.82(s,3H),2.47-2.39(m,2H),2.29-2.18(m,2H),1.91-1.83(m,1H),1.73-1.61(m,1H)。

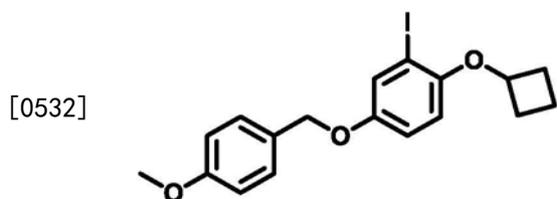
[0527] 制备51:2-环丁氧基-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯胺



[0529] 按照制备44中的程序,使1-环丁氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯(601mg,1.82mmol)反应以得到标题化合物(375mg,62%)。

[0530] HPLC t_R(Agilent,酸性,3.5min):1.76min,m/z=300.2[M+H]⁺。

[0531] 制备52:1-环丁氧基-2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯



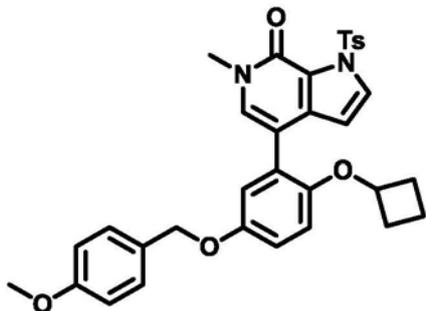
[0533] 按照制备45中的程序,使2-环丁氧基-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯胺(375mg, 1.25mmol)反应以得到标题化合物(360mg,67%)。

[0534] ¹H NMR(400MHz,CDC13) δ7.40(d,J=3.0Hz,1H),7.32(d,J=8.3Hz,2H),6.92-6.84(m,3H),6.60(d,J=8.3Hz,1H),4.89(s,2H),4.61-4.54(m,1H),3.81(s,3H),2.45-

2.37 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H)。

[0535] 制备53:4-(2-环丁氧基-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0536]

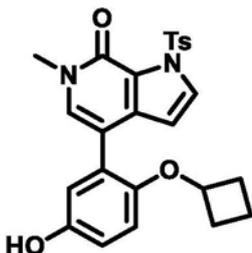


[0537] 按照制备40中的程序,使1-环丁氧基-2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯(119mg, 0.29mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(125mg, 0.29mmol)反应以得到标题化合物(130mg, 72%)。

[0538] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 2.10min, $m/z=585.2 [M+H]^+$ 。

[0539] 制备54:4-(2-环丁氧基-5-羟基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0540]

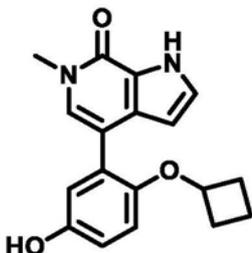


[0541] 按照制备48中的程序,使4-(2-环丁氧基-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(130mg, 0.22mmol)反应以得到标题化合物(75mg, 58%)。

[0542] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.71min, $m/z=465.2 [M+H]^+$ 。

[0543] 制备55:4-(2-环丁氧基-5-羟基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0544]



[0545] 按照制备49中的程序,使4-(2-环丁氧基-5-羟基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(74mg, 0.16mmol)反应以得到标题化合物(4mg, 7%)。

[0546] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.38min, $m/z=311.2 [M+H]^+$ 。

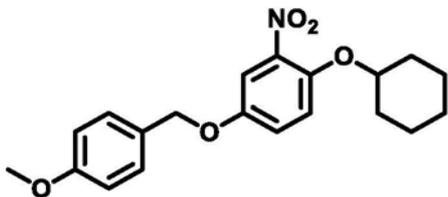
[0547] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.18 (s,

1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, J=2.9, 8.7Hz, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 2H)。

[0548] 实施例11:4-(2-(环己氧基)-5-羟基苄基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0549] 制备56:1-(环己氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯

[0550]

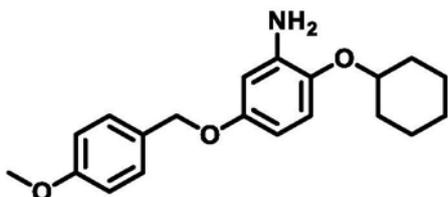


[0551] 按照制备44中的程序,使1-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯(750mg, 2.70mmol)和环己醇(0.87mL, 8.2mmol)反应以得到标题化合物(843mg, 82%)。

[0552] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.40 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.10 (dd, J=3.1, 9.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.97-4.96 (m, 2H), 4.28 (tt, J=4.2, 7.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.81 (dd, J=10.2, 10.2Hz, 2H), 1.68-1.50 (m, 3H), 1.38-1.26 (m, 3H)。

[0553] 制备57:2-(环己氧基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯胺

[0554]

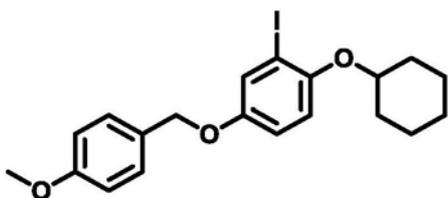


[0555] 按照制备44中的程序,使1-(环己氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯(843mg, 2.35mmol)反应以得到标题化合物(469mg, 55%)。

[0556] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.91min, $m/z=328.2$ [M+H] $^+$ 。

[0557] 制备58:1-(环己氧基)-2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯

[0558]

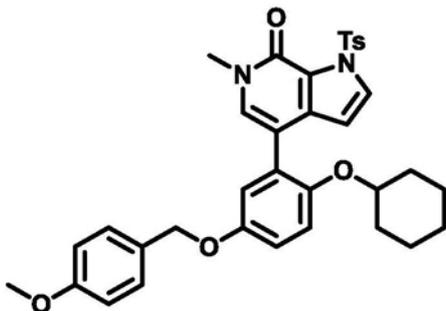


[0559] 按照制备45中的程序,使2-(环己氧基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯胺(469mg, 1.43mmol)反应以得到标题化合物(350mg, 52%)。

[0560] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.40 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 3H), 6.77 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 2H), 4.18 (tt, J=3.9, 7.7Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H)。

[0561] 制备59:4-(2-(环己氧基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0562]

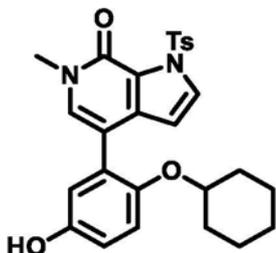


[0563] 按照制备40中的程序,使1-(环己氧基)-2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯(169mg,0.39mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(166mg,0.39mmol)反应以得到标题化合物(107mg,43%)。

[0564] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):2.21min, $m/z=613.3[M+H]^+$ 。

[0565] 制备60:4-(2-(环己氧基)-5-羟基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0566]

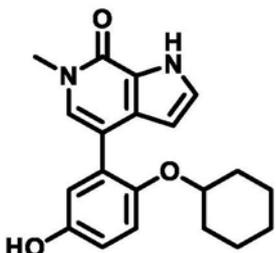


[0567] 按照制备48中的程序,使4-(2-(环己氧基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(105mg,0.17mmol)反应以得到标题化合物(58mg,62%)。

[0568] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.86min, $m/z=493.3[M+H]^+$ 。

[0569] 制备61:4-(2-(环己氧基)-5-羟基苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0570]



[0571] 按照制备49中的程序,使4-(2-(环己氧基)-5-羟基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(58mg,0.12mmol)反应以得到标题化合物(12mg,29%)。

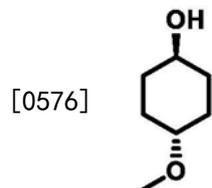
[0572] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.51min, $m/z=339.2[M+H]^+$ 。

[0573] 1H NMR (400MHz,DMSO) δ 11.95 (s,1H),9.01 (s,1H),7.27-7.22 (m,2H),6.91 (d, $J=8.7$ Hz,1H),6.79 (d, $J=3.0$ Hz,1H),6.67 (dd, $J=2.9,8.7$ Hz,1H),6.18-6.16 (m,1H),4.00-3.94 (m,1H),3.54 (s,3H),1.66-1.65 (m,2H),1.52-1.49 (m,2H),1.37 (s,1H),1.28-1.25 (m,

3H), 1.19-1.14 (m, 2H)

[0574] 实施例12: 4-(5-羟基-2-((4-甲氧基环己基)氧基)苄基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

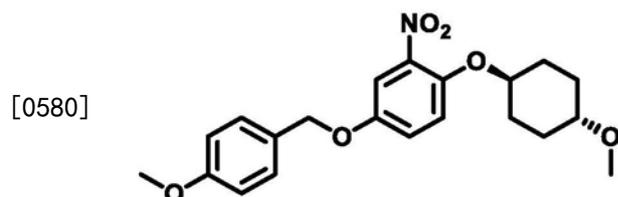
[0575] 制备62: 4-甲氧基环己烷-1-醇



[0577] 在20℃下向环己烷-1,4-二醇(4.6g, 39.6mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入在油中60%的氢化钠(1.74g, 43.5mmol)并搅拌30分钟。加入碘甲烷(0.6mL, 8.1mmol)并且将反应在20℃下搅拌16小时。将反应在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc(2x100 mL)中并用H₂O(100mL)洗涤,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈无色油状物的4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基-1-丙氧基苯(845mg, 5.84mmol, 产率=15%)。

[0578] ¹H NMR(400MHz, CDC13) δ3.70-3.64 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.35-1.24 (m, 4H)。

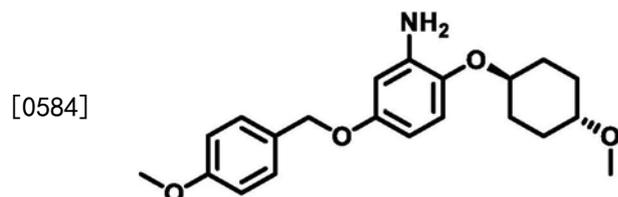
[0579] 制备63: 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-((4-甲氧基环己基)氧基)-2-硝基苯



[0581] 按照制备44中的程序,使1-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-硝基苯(600mg, 2.2mmol)和4-甲氧基环己烷-1-醇(845mg, 6.5mmol)反应以得到标题化合物(684mg, 78%)。

[0582] ¹H NMR(400MHz, CDC13) δ7.44 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, J=3.1, 9.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 4H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。

[0583] 制备64: 5-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((4-甲氧基环己基)氧基)苯胺

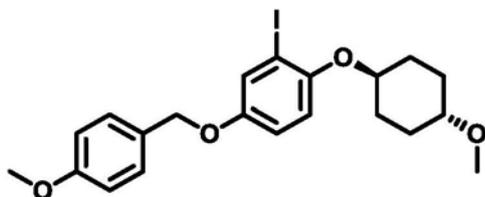


[0585] 按照制备44中的程序,使4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-((4-甲氧基环己基)氧基)-2-硝基苯(684mg, 1.76mmol)反应以得到标题化合物(506mg, 76%)。

[0586] HPLC t_R(Agilent, 酸性, 3.5min): 1.67min, m/z=358.2[M+H]⁺。

[0587] 制备65: 2-碘-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-((4-甲氧基环己基)氧基)苯

[0588]

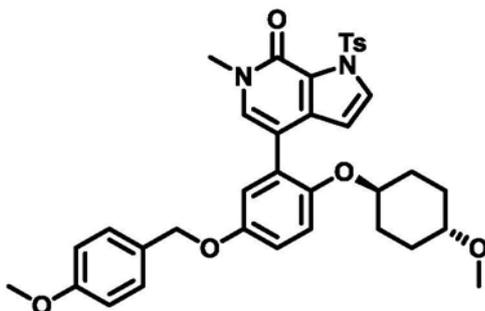


[0589] 按照制备45中的程序,使5-(4-甲氧基苄基)氧基)-2-(4-甲氧基环己基)氧基)苯胺(506mg,1.41mmol)反应以得到标题化合物(170mg,23%)。

[0590] ^1H NMR(400MHz,CDC13) δ 7.42(d,J=2.9Hz,1H),7.35(d,J=8.6Hz,2H),6.95-6.89(m,3H),6.80(d,J=9.0Hz,1H),4.93(s,2H),4.30-4.24(m,1H),3.84(s,3H),3.37(s,4H),2.12-2.01(m,4H),1.71-1.44(m,4H)。

[0591] 制备66:4-(5-(4-甲氧基苄基)氧基)-2-(4-甲氧基环己基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0592]

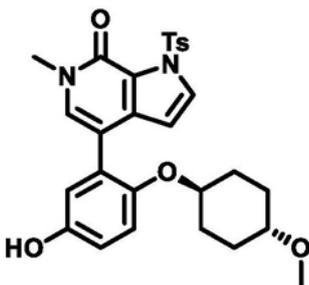


[0593] 按照制备40中的程序,使2-碘-4-(4-甲氧基苄基)氧基)-1-(4-甲氧基环己基)氧基)苯(169mg,0.36mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(155mg,0.36mmol)反应以得到标题化合物(185mg,72%)。

[0594] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.97min, $m/z=643.3[M+H]^+$ 。

[0595] 制备67:4-(5-羟基-2-(4-甲氧基环己基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0596]

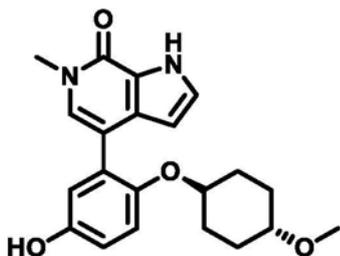


[0597] 按照制备48中的程序,使4-(5-(4-甲氧基苄基)氧基)-2-(4-甲氧基环己基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(185mg,0.29mmol)反应以得到标题化合物(97mg,58%)。

[0598] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.63min, $m/z=523.3[M+H]^+$ 。

[0599] 制备68:4-(5-羟基-2-(4-甲氧基环己基)氧基)苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0600]



[0601] 按照制备49中的程序,使4-(5-羟基-2-((4-甲氧基环己基)氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(94mg,0.18mmol)反应以得到标题化合物(21mg,30%)。

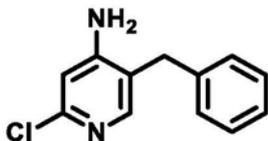
[0602] HPLC t_R (Agilent,酸性,8min):2.95min, $m/z=369.2[M+H]^+$ 。

[0603] 1H NMR (400MHz,DMSO) δ 11.92 (s,1H),8.99 (s,1H),7.29-7.23 (m, $J=2.7$ Hz,1H),7.21 (s,1H),6.97-6.88 (m, $J=8.7$ Hz,1H),6.80 (d, $J=3.0$ Hz,1H),6.68 (dd, $J=8.8,3.0$ Hz,1H),6.16 (d, $J=2.2$ Hz,1H),4.10-3.91 (m,1H),3.55 (s,3H),3.16 (s,3H),3.12-3.02 (m,1H),1.87-1.65 (m,4H),1.32-1.11 (m,4H)。

[0604] 实施例13:4-(5-苄基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0605] 制备69:5-苄基-2-氯吡啶-4-胺

[0606]

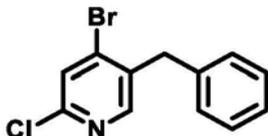


[0607] 在 N_2 下将5-溴-2-氯吡啶-4-胺(4.60g,22.17mmol)、2-苄基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.00g,27.51mmol)、 K_3PO_4 (13.8g,65.0mmol,2.93当量)和cataCXium A Pd-G3(500mg,687 μ mol,0.031当量)在 H_2O (8mL)和二噁烷(40mL)中的混合物在75 $^\circ C$ 下搅拌12小时。将混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(50mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=10:1-5:1-3:1)(石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.5$)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(3.60g,16.5mmol,产率74.2%)。

[0608] 1H NMR (400MHz,CDC13) δ 8.09 (s,1H),7.34-7.32 (m,2H),7.31-7.30 (m,1H),7.25-7.17 (m,2H),6.55 (s,1H),4.16-4.10 (m,2H),3.85 (s,2H)

[0609] 制备70:5-苄基-4-溴-2-氯吡啶

[0610]

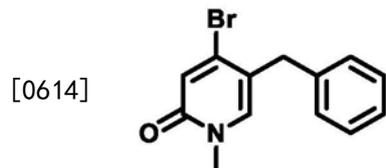


[0611] 将亚硝酸叔丁酯(2.70g,26.2mmol)和CuBr(4.81g,33.5mmol)的混合物在MeCN(10mL)中在70 $^\circ C$ 下搅拌10分钟。在70 $^\circ C$ 下将5-苄基-2-氯吡啶-4-胺(1.80g,8.23mmol)在MeCN(10mL)中的溶液逐滴加入到反应混合物中,并且将混合物在70 $^\circ C$ 下搅拌1小时。将混合物倒入水(80mL)中并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到呈绿色油状物的标题化合物(2.00g,7.08mmol,86.0%产率)

率)。

[0612] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.37-7.29 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.0Hz, 3H), 4.29 (s, 2H)。

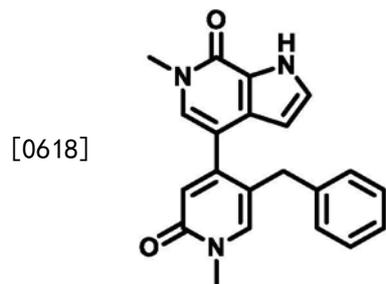
[0613] 制备71:5-苄基-4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0615] 将5-苄基-4-溴-2-氯吡啶 (2.00g, 7.08mmol) 溶解在 CHCl_3 (10mL) 中, 加入 Me_2SO_4 (5.35mL, 56.4mmol) 并且将溶液在70°C下加热12hr。冷却后, 加入TEA (15.0g, 148mmol)、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (13.7mL, 240mmol) 和EtOH (13.7mL, 235mmol) 的混合物, 并且将反应在70°C下再加热2hr。将反应混合物用 H_2O (50mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯200mL萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到油状物。将残余物通过制备型HPLC (HCl条件; 柱: Phenomenex luna C18 250x50 mmx10 μm) 纯化以得到呈黄色固体的5-苄基-4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (859mg, 3.09mmol, 43.6%产率)。

[0616] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

[0617] 制备72:4-(5-苄基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0619] 按照制备10中的程序, 使5-苄基-4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (71mg, 0.26mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (100mg, 0.23mmol) 反应以得到标题化合物 (34mg, 39%)。

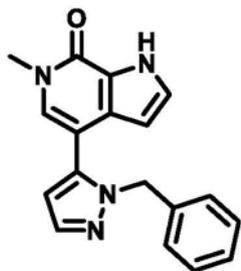
[0620] HPLC t_r (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.26min, $m/z=346.2$ [M+H] $^+$ 。

[0621] ^1H NMR (500MHz, CDC13) δ 10.61 (bs, 1H), 7.21 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.14 (t, J=2.4Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。

[0622] 实施例14:4-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0623] 制备73:4-(5-苄基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0624]



[0625] 按照制备10中的程序,使1-苄基-5-溴-1H-咪唑 (61mg,0.26mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(100mg,0.23mmol) 反应以得到标题化合物(17mg,23%)。

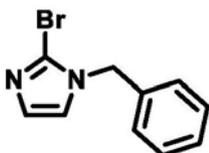
[0626] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.41min, $m/z=305.2[M+H]^+$ 。

[0627] 1H NMR (500MHz,CDC13) δ 9.61 (bs,1H),7.68 (d, $J=1.8$ Hz,1H),7.28-7.25 (m,4H),7.05-7.02 (m,2H),6.70 (s,1H),6.41 (d, $J=1.8$ Hz,1H),6.27 (t, $J=2.6$ Hz,1H),5.34-5.33 (m,2H),3.55 (s,3H)。

[0628] 实施例15:4-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0629] 制备74:1-苄基-2-溴-1H-咪唑

[0630]

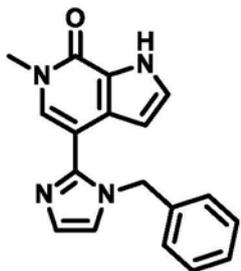


[0631] 在20℃下向2-溴-1H-咪唑(1.0g,7.1mmol) 在TMF(160mL) 中的溶液中加入在油中60%的氢化钠(286mg,7.1mmol) 并在70℃下搅拌10分钟。加入(溴甲基) 苯(0.85mL,8.1mmol) 并且将反应在70℃下搅拌1小时。将反应混合物加入到EtOAc(100mL) 中并用H₂O(100mL) 洗涤,将有机相用盐水(100mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到1-苄基-2-溴-1H-咪唑(920mg,54%)。

[0632] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.29min, $m/z=238.1[M+H]^+$ 。

[0633] 制备75:4-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0634]



[0635] 按照制备10中的程序,使1-苄基-2-溴-1H-咪唑 (61mg,0.26mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(100mg,0.23mmol) 反应以得到标题化合物(18mg,24%)。

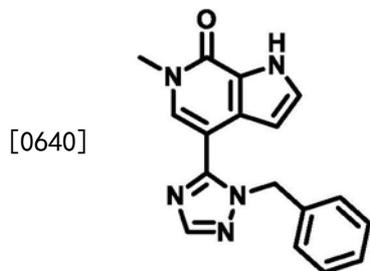
[0636] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):0.97min, $m/z=305.2[M+H]^+$ 。

[0637] 1H NMR (500MHz,CDC13) δ 10.09 (bs,1H),7.36-7.33 (m,2H),7.31 (t, $J=2.9$ Hz,

2H), 7.27 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.41 (t, J=2.5Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)。

[0638] 实施例16: 4-(1-苄基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0639] 制备76: 4-(1-苄基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



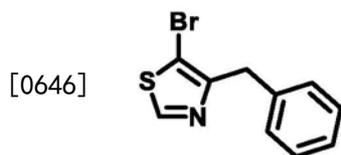
[0641] 按照制备10中的程序,使1-苄基-2-溴-1H-咪唑(61mg,0.26mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(100mg,0.23mmol)反应以得到标题化合物(18mg,24%)。

[0642] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 0.97min, $m/z = 305.2 [M+H]^+$ 。

[0643] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.09 (d, J=7.0Hz, 2H), 6.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.30 (s, 3H)。

[0644] 实施例17: 4-(4-苄基噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

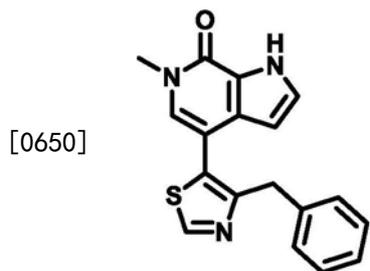
[0645] 制备77: 4-苄基-5-溴噻唑



[0647] 向加热至55°C的4-苄基-5-溴噻唑-2-胺(16.2g,60.2mmol)在DMF(160mL)中的溶液中逐滴加入亚硝酸叔丁酯(9.3g,90.2mmol)在DMF(50mL)中的溶液。将反应混合物在70°C下搅拌1h。然后冷却至RT,加入水(250mL),然后用EtOAc(3×100mL)萃取水层。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(洗脱液己烷:EtOAc 14:1)纯化以得到4-苄基-5-溴噻唑(1.1g,7.2%产率)

[0648] 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[0649] 制备78: 4-(4-苄基噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



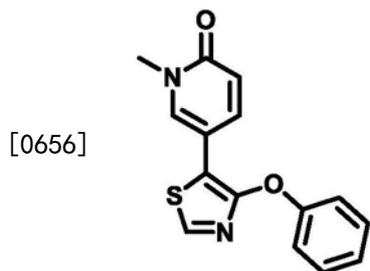
[0651] 按照制备10中的程序,使4-苄基-5-溴噻唑(65mg,0.26mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(100mg,0.23mmol)反应以得到标题化合物(5mg,6%)。

[0652] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.43min, $m/z=322.2[M+H]^+$ 。

[0653] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 11.18 (bs,1H),8.86 (s,1H),7.34 (t, $J=2.6$ Hz,1H),7.30-7.28 (m,2H),7.23-7.18 (m,3H),6.89 (s,1H),6.34 (t, $J=2.5$ Hz,1H),4.18-4.17 (m,2H),3.66-3.65 (m,3H)。

[0654] 实施例18:1-甲基-5-(4-苯氧基噻唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮

[0655] 制备79:4-(4-苄基噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



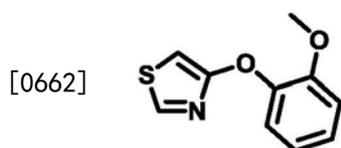
[0657] 按照制备40中的程序,使5-溴-4-苯氧基噻唑(89mg,0.35mmol)反应以得到标题化合物(48mg,48%)。

[0658] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.34min, $m/z=285.0[M+H]^+$ 。

[0659] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 8.93 (s,1H),8.06 (s,1H),7.70-7.66 (m,1H),7.37 (t, $J=7.3$ Hz,2H),7.12 (t, $J=7.4$ Hz,1H),7.04-7.00 (m,2H),6.48-6.45 (m,1H),3.47 (s,3H)。

[0660] 实施例19:4-(4-(2-羟基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

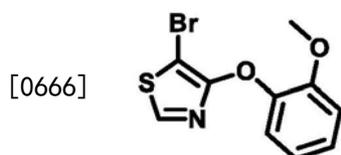
[0661] 制备80:4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑



[0663] 按照制备22中的程序,使2-甲氧基苯酚(1.1g,8.65mmol)反应以得到标题化合物(307mg,17%)。

[0664] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.47min, $m/z=208.0[M+H]^+$ 。

[0665] 制备81:5-溴-4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑

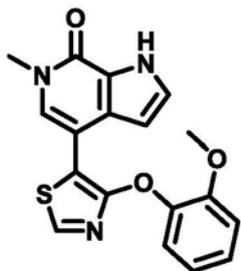


[0667] 按照制备23中的程序,使4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑(155mg,0.75mmol)反应以得到标题化合物(170mg,79%)。

[0668] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.65min, $m/z=287.2[M+H]^+$ 。

[0669] 制备82:4-(4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0670]

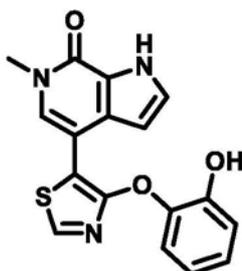


[0671] 按照制备10中的程序,使5-溴-4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑(169mg,0.59mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(230mg,0.54mmol)反应以得到标题化合物(43mg,23%)。

[0672] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.46min, $m/z=354.2[M+H]^+$ 。

[0673] 制备83:4-(4-(2-羟基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0674]



[0675] 按照制备11中的程序,使4-(4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(43mg,0.12mmol)反应以得到标题化合物(9mg,20%)。

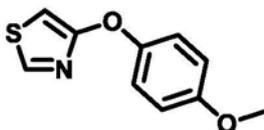
[0676] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.36min, $m/z=340.0[M+H]^+$ 。

[0677] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 12.21 (bs,1H),9.48 (bs,1H),8.88 (s,1H),7.69 (s,1H),7.36 (t, $J=2.6$ Hz,1H),6.98-6.89 (m,3H),6.75-6.71 (m,1H),6.56 (t, $J=2.1$ Hz,1H),3.55 (s,3H)。

[0678] 实施例20:4-(4-(4-羟基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0679] 制备84:4-(4-甲氧基苯氧基)噻唑

[0680]

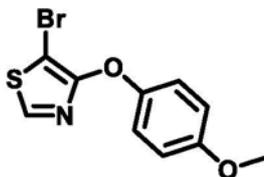


[0681] 按照制备22中的程序,使4-甲氧基苯酚(1.1g,8.65mmol)反应以得到标题化合物(332mg,19%)。

[0682] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.46min, $m/z=208.0[M+H]^+$ 。

[0683] 制备85:5-溴-4-苯氧基噻唑

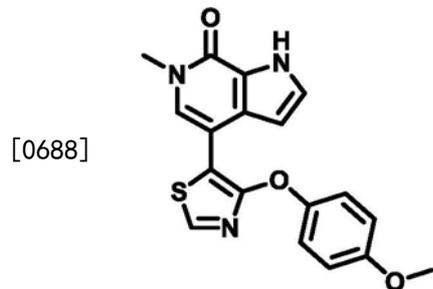
[0684]



[0685] 按照制备23中的程序,使4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑(280mg,1.35mmol)反应以得到标题化合物(195mg,50%)。

[0686] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.70min, $m/z=287.2[M+H]^+$ 。

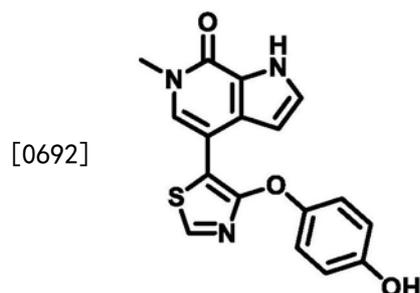
[0687] 制备86:4-(4-(4-甲氧基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0689] 按照制备10中的程序,使5-溴-4-苯氧基噻唑(162mg,0.57mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(220mg,0.51mmol)反应以得到标题化合物(40mg,22%)。

[0690] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.43min, $m/z=354.0[M+H]^+$ 。

[0691] 制备87:4-(4-(4-羟基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



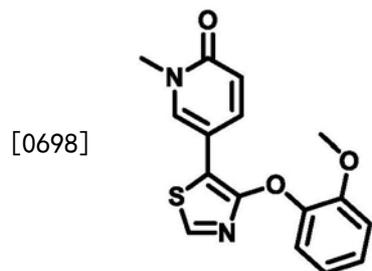
[0693] 按照制备11中的程序,使4-(4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(40mg,0.11mmol)反应以得到标题化合物(15mg,35%)。

[0694] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.30min, $m/z=340.0[M+H]^+$ 。

[0695] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 12.19 (bs,1H),9.18 (bs,1H),8.95 (s,1H),7.53 (s,1H),7.35 (t, $J=2.7$ Hz,1H),6.86-6.83 (m,2H),6.71-6.69 (m,2H),6.44 (t, $J=2.4$ Hz,1H),3.54 (s,3H)。

[0696] 实施例21:5-(4-(2-羟基苯氧基)噻唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0697] 制备88:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

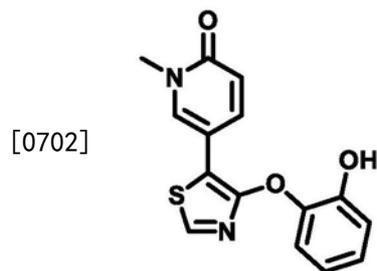


[0699] 按照制备40中的程序,使5-溴-4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑(167mg,0.58mmol)反应

以得到标题化合物 (110mg, 66%)。

[0700] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.35min, $m/z=315.0 [M+H]^+$ 。

[0701] 制备89: 5-(4-(2-羟基苯氧基)噻唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



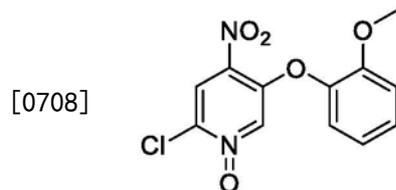
[0703] 按照制备11中的程序,使4-(4-(2-甲氧基苯氧基)噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(110mg, 0.35mmol)反应以得到标题化合物(53mg, 46%)。

[0704] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.26min, $m/z=301.0 [M+H]^+$ 。

[0705] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 3H), 6.75 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H)。

[0706] 实施例22: 4-(5-(2-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

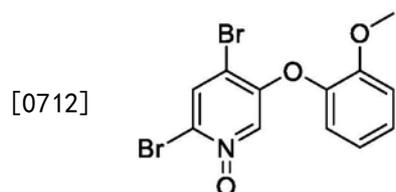
[0707] 制备90: 1-氧化2-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶



[0709] 按照制备35中的程序,使2-甲氧基苯酚(15.5g, 125mmol)反应以得到标题化合物(23.0g, 75%)。

[0710] HPLC t_R (Shimadzu, 酸性, 1.5min): 0.92min, $m/z=297.1 [M+H]^+$ 。

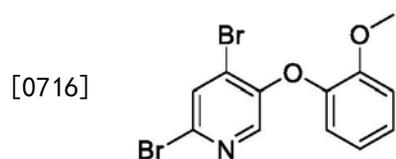
[0711] 制备91: 1-氧化2,4-二溴-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶



[0713] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶(6.0g, 20.2mmol)反应以得到标题化合物(7.0g, 92%)。

[0714] HPLC t_R (Shimadzu, 酸性, 1.5min): 0.85min, $m/z=376.0 [M+H]^+$ 。

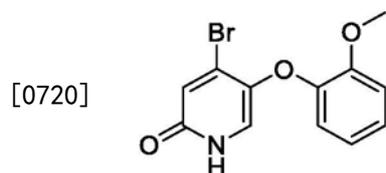
[0715] 制备92: 2,4-二溴-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶



[0717] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶(7.0g, 18.6mmol)反应以得到标题化合物(6.7g,100%)。

[0718] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.91min, $m/z=359.9[M+H]^+$ 。

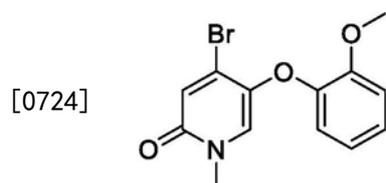
[0719] 制备93:4-溴-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0721] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶(6.7g,18.6mmol)反应以得到标题化合物(4.3g,77%)。

[0722] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.81min, $m/z=298.0[M+H]^+$ 。

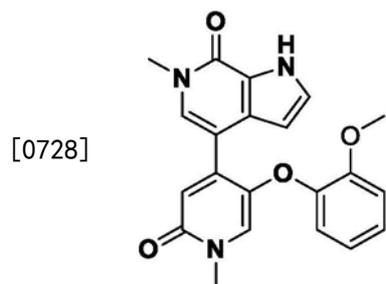
[0723] 制备94:4-溴-5-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0725] 按照制备39中的程序,使4-溴-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(4.2g, 14.3mmol)反应以得到标题化合物(50mg,1%)。

[0726] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H) , 7.13-7.02 (m, 2H) , 6.90-6.84 (m, 2H) , 6.80-6.76 (m, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.37 (s, 3H)

[0727] 制备95:4-(5-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

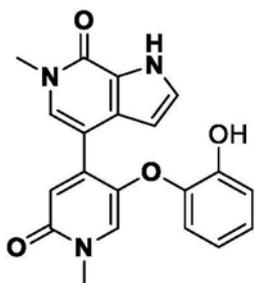


[0729] 按照制备10中的程序,使4-溴-5-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(36mg,0.11mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(50mg,0.11mmol)反应以得到标题化合物(8mg,18%)。

[0730] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.25min, $m/z=378.1[M+H]^+$ 。

[0731] 制备96:4-(5-(2-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0732]



[0733] 按照制备11中的程序,使4-(5-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(24mg,0.06mmol)反应以得到标题化合物(13mg,50%)。

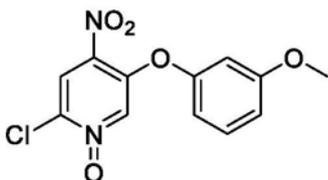
[0734] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.17min, $m/z=364.0[M+H]^+$ 。

[0735] 1H NMR (500MHz,CDC13) δ 9.56 (bs,1H),7.06 (s,1H),7.00 (s,1H),6.81-6.81 (m,1H),6.69-6.62 (m,2H),6.56 (s,1H),6.50-6.47 (m,2H),6.26 (t, $J=2.5$ Hz,1H),5.55 (bs,1H),3.36 (s,3H),3.32 (s,3H)。

[0736] 实施例23:4-(5-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0737] 制备97:1-氧化2-氯-5-(3-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶

[0738]

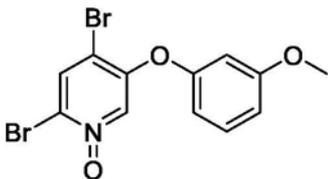


[0739] 按照制备35中的程序,使3-甲氧基苯酚(15.5g,125mmol)反应以得到标题化合物(24.0g,78%)。

[0740] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.94min, $m/z=297.1[M+H]^+$ 。

[0741] 制备98:1-氧化2,4-二溴-5-(3-甲氧基苯氧基)吡啶

[0742]

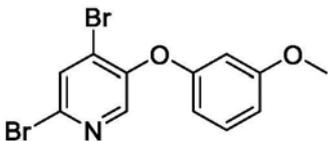


[0743] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-5-(3-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶(6.5g,21.9mmol)反应以得到标题化合物(7.0g,85%)。

[0744] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.83min, $m/z=376.0[M+H]^+$ 。

[0745] 制备99:2,4-二溴-5-(3-甲氧基苯氧基)吡啶

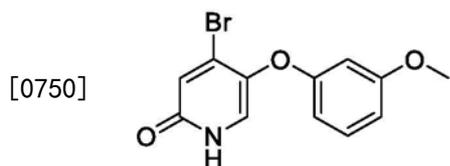
[0746]



[0747] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-5-(3-甲氧基苯氧基)吡啶(15g,40.0mmol)反应以得到标题化合物(2.0g,14%)。

[0748] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):1.00min, $m/z=359.9[M+H]^+$ 。

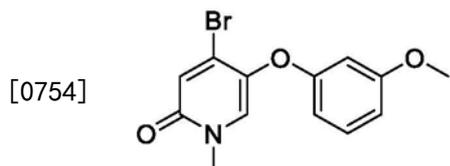
[0749] 制备100:4-溴-5-(3-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0751] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-5-(3-甲氧基苯氧基)吡啶(1.1g,3.06mmol)反应以得到标题化合物(900mg,90%)。

[0752] HPLC t_R (Agilent,酸性,1.5min):0.82min, $m/z=297.1[M+H]^+$ 。

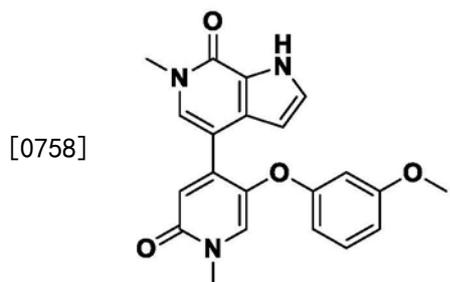
[0753] 制备101:4-溴-5-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0755] 按照制备39中的程序,使4-溴-5-(3-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(450mg,3.56mmol)反应以得到标题化合物(0.25g,53%)。

[0756] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.66min, $m/z=309.8[M+H]^+$ 。

[0757] 制备102:4-(5-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0759] 按照制备10中的程序,使4-溴-5-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(80mg,0.26mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(110mg,0.26mmol)反应以得到标题化合物(42mg,40%)。

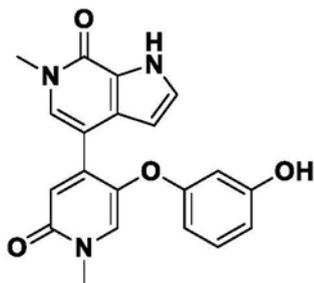
[0760] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.25min, $m/z=378.1[M+H]^+$ 。

[0761] 1H NMR (500MHz,CDC13) δ 9.63 (bs,1H),7.28-7.25 (m,2H),7.17-7.16 (m,1H),7.08 (t, $J=8.2$ Hz,1H),6.86-6.86 (m,1H),6.55 (t, $J=2.9$ Hz,1H),6.51 (dd, $J=2.6,8.4$ Hz,1H),6.36 (dd, $J=2.1,8.3$ Hz,1H),6.32 (t, $J=2.3$ Hz,1H),3.70-3.69 (m,3H),3.61 (s,3H),3.58 (s,3H)。

[0762] 实施例24:4-(5-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0763] 制备103:4-(5-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0764]



[0765] 按照制备11中的程序,使4-(5-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(37mg,0.10mmol)反应以得到标题化合物(22mg,58%)。

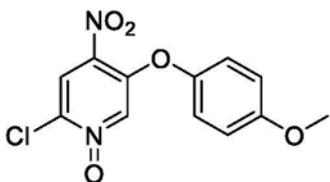
[0766] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.13min, $m/z=364.0[M+H]^+$ 。

[0767] 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.05(bs,1H),9.37(s,1H),7.85(s,1H),7.38(s,1H),7.31(t, $J=2.7$ Hz,1H),6.94(t, $J=8.0$ Hz,1H),6.55-6.54(m,1H),6.34(t, $J=2.3$ Hz,1H),6.30(dd, $J=1.9,8.0$ Hz,1H),6.20(dd, $J=2.2,8.1$ Hz,1H),6.17(d, $J=2.4$ Hz,1H),3.48(s,6H)。

[0768] 实施例25:4-(5-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0769] 制备104:1-氧化2-氯-5-(4-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶

[0770]

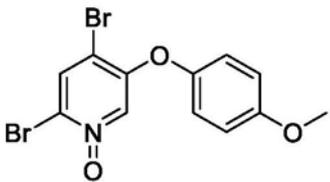


[0771] 按照制备35中的程序,使4-甲氧基苯酚(4.6g,37.4mmol)反应以得到标题化合物(6.0g,65%)。

[0772] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.69(s,1H),8.11(s,1H),7.21(d, $J=9.2$ Hz,2H),7.01(d, $J=9.2$ Hz,2H),3.77(s,3H)

[0773] 制备105:1-氧化2,4-二溴-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶

[0774]

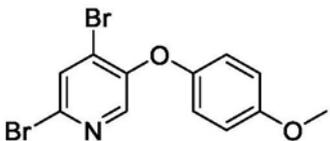


[0775] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-5-(4-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶(6.0g,20.2mmol)反应以得到标题化合物(7.60g,98%)。

[0776] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.85min, $m/z=376.0[M+H]^+$ 。

[0777] 制备106:2,4-二溴-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶

[0778]

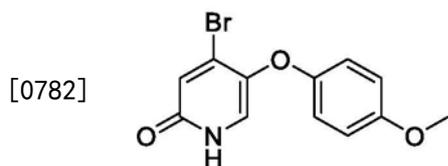


[0779] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶(7.6g,

20.3mmol) 反应以得到标题化合物 (7.3g, 99%)。

[0780] HPLC t_R (Shimadzu, 酸性, 1.5min): 1.02min, $m/z=359.9 [M+H]^+$ 。

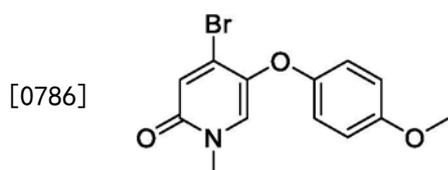
[0781] 制备107: 4-溴-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0783] 按照制备38中的程序, 使2,4-二溴-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶 (7.3g, 20.3mmol) 反应以得到标题化合物 (4.0g, 59%)。

[0784] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 3.71 (s, 3H)

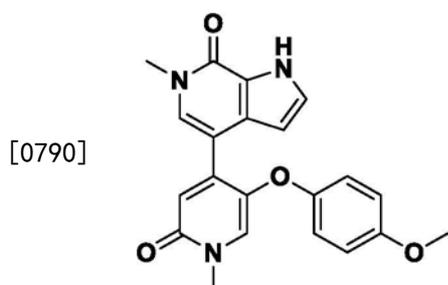
[0785] 制备108: 4-溴-5-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0787] 按照制备39中的程序, 使4-溴-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮 (4.0g, 13.5mmol) 反应以得到标题化合物 (0.7g, 16%)。

[0788] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)

[0789] 制备109: 4-(5-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0791] 按照制备10中的程序, 使4-溴-5-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (80mg, 0.26mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (110mg, 0.26mmol) 反应以得到标题化合物 (50mg, 47%)。

[0792] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.23min, $m/z=378.1 [M+H]^+$ 。

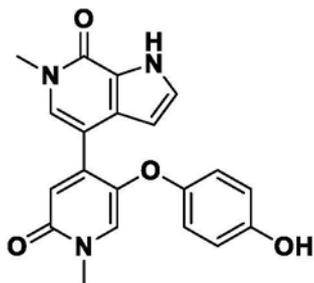
[0793] 1H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.94 (bs, 1H), 7.22 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 4H), 6.43 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)。

[0794] 实施例26: 4-(5-(4-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0795] 制备110: 4-(5-(4-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-

1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0796]



[0797] 按照制备11中的程序,使4-(5-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(46mg,0.12mmol)反应以得到标题化合物(27mg,59%)。

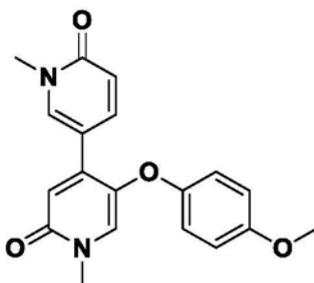
[0798] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.13min, $m/z=364.0[M+H]^+$ 。

[0799] 1H NMR (500MHz,DMSO) δ 12.03 (bs,1H),9.02 (s,1H),7.66 (s,1H),7.37-7.36 (m,1H),7.30 (t, $J=2.7$ Hz,1H),6.65-6.62 (m,2H),6.58-6.55 (m,2H),6.49 (d, $J=13.6$ Hz,1H),6.32 (t, $J=2.3$ Hz,1H),3.49 (s,3H),3.45 (s,3H)。

[0800] 实施例27:5'-(4-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0801] 制备111:5'-(4-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0802]



[0803] 按照制备40中的程序,使4-溴-5-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(50mg,0.16mmol)反应以得到标题化合物(31mg,53%)。

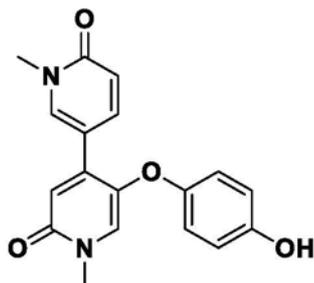
[0804] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.22min, $m/z=339.0[M+H]^+$ 。

[0805] 1H NMR (400MHz,CDC13) δ 7.67 (d, $J=2.6$ Hz,1H),7.56 (dd, $J=2.7,9.5$ Hz,1H),7.06 (s,1H),6.82-6.81 (m,4H),6.60-6.54 (m,2H),3.79-3.78 (m,3H),3.53 (s,6H)。

[0806] 实施例28:5'-(3-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0807] 制备112:5'-(3-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0808]



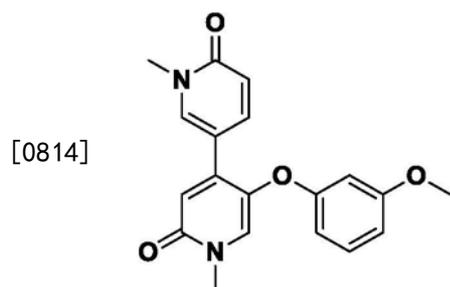
[0809] 按照制备11中的程序,使5'-(4-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮(25mg,0.07mmol)反应以得到标题化合物(12mg,49%)。

[0810] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.08min, $m/z=325.0[M+H]^+$ 。

[0811] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.10 (bs,1H),8.04 (d, $J=2.6$ Hz,1H),7.66-7.61 (m,2H),6.75-6.72 (m,2H),6.67-6.64 (m,2H),6.51 (s,1H),6.35 (d, $J=9.5$ Hz,1H),3.42 (s,3H),3.41 (s,3H)。

[0812] 实施例29:5'-(3-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

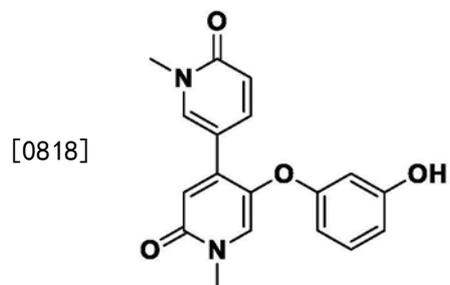
[0813] 制备113:5'-(3-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮



[0815] 按照制备40中的程序,使4-溴-5-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(50mg,0.16mmol)反应以得到标题化合物(29mg,48%)。

[0816] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.23min, $m/z=339.0[M+H]^+$ 。

[0817] 制备114:5'-(3-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮



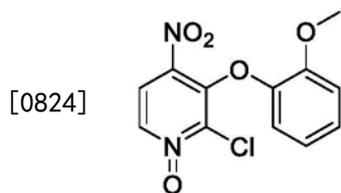
[0819] 按照制备11中的程序,使5'-(4-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮(23mg,0.07mmol)反应以得到标题化合物(13mg,53%)。

[0820] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.08min, $m/z=325.0[M+H]^+$ 。

[0821] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.48 (bs,1H),8.06-8.05 (m,1H),7.83-7.82 (m,1H),7.62-7.59 (m,1H),7.04 (t, $J=8.2$ Hz,1H),6.54 (s,1H),6.40-6.25 (m,4H),3.44 (s,3H),3.41 (s,3H)。

[0822] 实施例30:4-(3-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

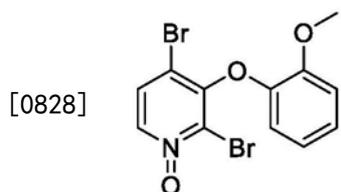
[0823] 制备115:1-氧化2-氯-3-(2-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶



[0825] 按照制备35中的程序,使2-甲氧基苯酚(6.45g,51.9mmol)和1-氧化2-氯-3-氟-4-硝基吡啶(10.0g,51.9mmol)反应以得到标题化合物(12.0g,78%)。

[0826] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.59(d,J=7.6Hz,1H),8.20(d,J=7.6Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),6.94-6.82(m,2H),3.83(s,3H)。

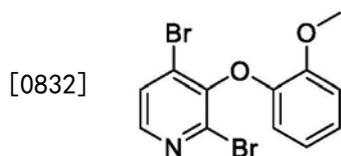
[0827] 制备116:1-氧化2,4-二溴-3-(2-甲氧基苯氧基)吡啶



[0829] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-3-(2-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶(12.0g,40.5mmol)反应以得到标题化合物(11.8g,82%)。

[0830] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.83min,m/z=376.1[M+H]⁺。

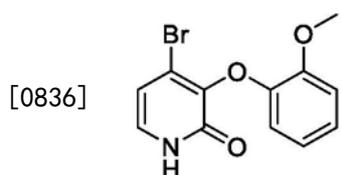
[0831] 制备117:2,4-二溴-3-(2-甲氧基苯氧基)吡啶



[0833] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-3-(2-甲氧基苯氧基)吡啶(18.0g,48.0mmol)反应以得到标题化合物(14.0g,68%)。

[0834] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.94min,m/z=360.1[M+H]⁺。

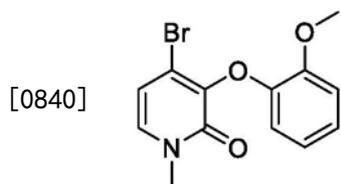
[0835] 制备118:4-溴-3-(2-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0837] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-3-(2-甲氧基苯氧基)吡啶(14.0g,39.0mmol)反应以得到标题化合物(2.5g,20%)。

[0838] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.1(brs,1H),7.26(d,J=6.8Hz,1H),7.06-7.04(m,1H),6.99-6.78(m,2H),6.53-6.50(m,2H),3.82(s,3H)。

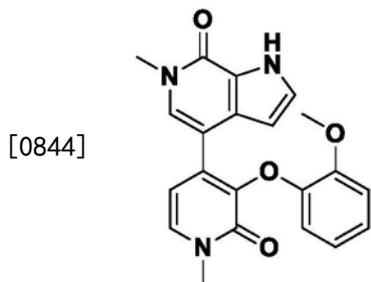
[0839] 制备119:4-溴-3-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0841] 按照制备39中的程序,使4-溴-3-(2-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(2.4g, 8.1mmol)反应以得到标题化合物(1.2g,46%)。

[0842] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.08-7.03(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.81-6.74(m,1H),6.58(d,J=7.2Hz,1H),6.54-6.48(m,1H),3.82(s,3H),3.43(s,3H)。

[0843] 制备120:4-(3-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



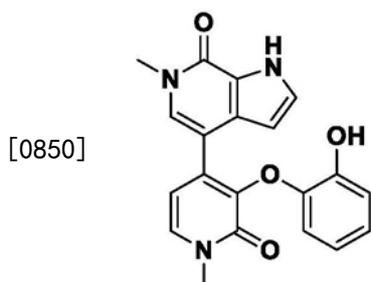
[0845] 按照制备10中的程序,使4-溴-3-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(30mg,0.10mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(41mg,0.10mmol)反应以得到标题化合物(13mg,33%)。

[0846] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.20min,m/z=378.1[M+H]⁺。

[0847] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.08(bs,1H),7.68(d,J=7.2Hz,1H),7.41(s,1H),7.29(t,J=2.7Hz,1H),6.95(dd,J=1.5,8.1Hz,1H),6.87-6.82(m,1H),6.71-6.66(m,1H),6.50-6.41(m,2H),6.31(t,J=2.3Hz,1H),3.76(s,3H),3.51(s,3H),3.45(s,3H)。

[0848] 实施例31:4-(3-(2-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0849] 制备121:4-(3-(2-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



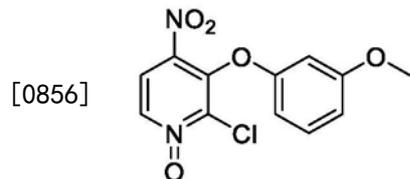
[0851] 按照制备11中的程序,使4-(3-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(66mg,0.18mmol)反应以得到标题化合物(17mg,26%)。

[0852] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.16min,m/z=364.1[M+H]⁺。

[0853] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.17(bs,1H),9.38(s,1H),7.72(d,J=7.2Hz,1H),7.64(s,1H),7.32(t,J=2.8Hz,1H),6.78-6.72(m,2H),6.53-6.47(m,2H),6.38-6.35(m,2H),3.54(s,3H),3.17(s,3H)。

[0854] 实施例32:4-(3-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0855] 制备122:1-氧化2-氯-3-(3-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶



[0857] 按照制备35中的程序,使3-甲氧基苯酚(6.45g,51.9mmol)和1-氧化2-氯-3-氟-4-硝基吡啶(10.0g,51.9mmol)反应以得到标题化合物(9.0g,58%)。

[0858] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 3H), 3.74 (s, 3H)。

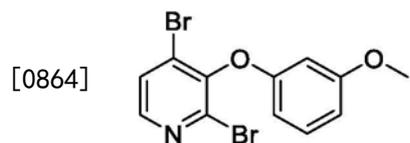
[0859] 制备123:1-氧化2,4-二溴-3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶



[0861] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-3-(3-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶(9.0g, 30.3mmol)反应以得到标题化合物(11.0g,97%)。

[0862] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.85min, $m/z=376.0[M]^+$ 。

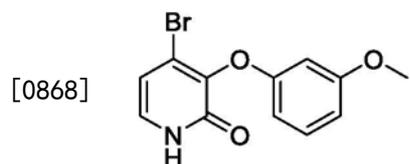
[0863] 制备124:2,4-二溴-3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶



[0865] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶(11.0g, 29.3mmol)反应以得到标题化合物(10.1g,96%)。

[0866] HPLC t_R (Agilent,酸性,1.5min):0.97min, $m/z=359.8[M+H]^+$ 。

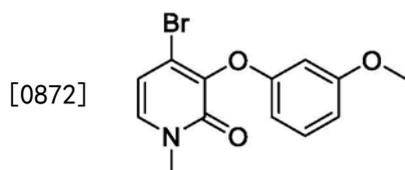
[0867] 制备125:4-溴-3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0869] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶(10.0g,27.9mmol)反应以得到标题化合物(1.0g,12%)。

[0870] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.52-6.21 (m, 4H), 3.70 (s, 3H)。

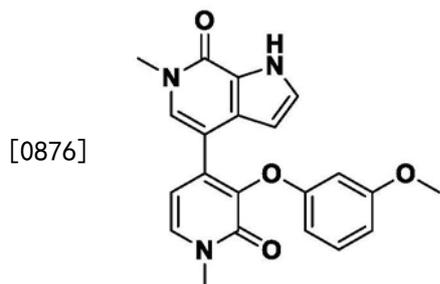
[0871] 制备126:4-溴-3-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0873] 按照制备39中的程序,使4-溴-3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(1.0g, 3.38mmol)反应以得到标题化合物(0.7g,66%)。

[0874] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.43 (t, J=2.4Hz, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

[0875] 制备127:4-(3-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



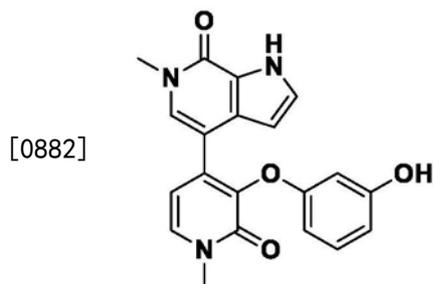
[0877] 按照制备10中的程序,使4-溴-3-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(30mg,0.10mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(39mg,0.092mmol)反应以得到标题化合物(12mg,30%)。

[0878] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.19min, m/z =378.1 [M+H]⁺。

[0879] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.0, 7.9Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.32-6.25 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

[0880] 实施例33:4-(3-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0881] 制备128:4-(3-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



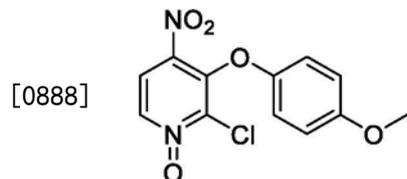
[0883] 按照制备11中的程序,使4-(3-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(66mg,0.18mmol)反应以得到标题化合物(15mg,23%)。

[0884] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.12min, m/z =364.1 [M+H]⁺。

[0885] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (bs, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.93 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.32-6.28 (m, 2H), 6.16-6.09 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

[0886] 实施例34: 4-(3-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0887] 制备129: 1-氧化2-氯-3-(4-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶



[0889] 按照制备35中的程序,使4-甲氧基苯酚(6.5g, 52.4mmol)和1-氧化2-氯-3-氟-4-硝基吡啶(10.0g, 51.9mmol)反应以得到标题化合物(12.0g, 78%)。

[0890] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 3.73 (s, 3H)。

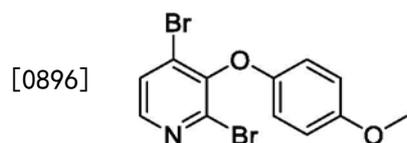
[0891] 制备130: 1-氧化2,4-二溴-3-(4-甲氧基苯氧基)吡啶



[0893] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-3-(4-甲氧基苯氧基)-4-硝基吡啶(12.0g, 40.5mmol)反应以得到标题化合物(12.1g, 79%)。

[0894] HPLC t_R (Shimadzu, 酸性, 1.5min): 0.85min, $m/z=375.9$ [M+H]⁺。

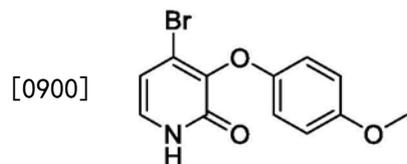
[0895] 制备131: 2,4-二溴-3-(4-甲氧基苯氧基)吡啶



[0897] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-3-(4-甲氧基苯氧基)吡啶(18.0g, 48.0mmol)反应以得到标题化合物(14.0g, 75%)。

[0898] HPLC t_R (Shimadzu, 酸性, 1.5min): 0.97min, $m/z=360.1$ [M+H]⁺。

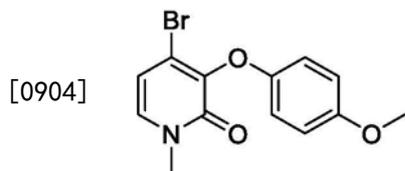
[0899] 制备132: 4-溴-3-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0901] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-3-(4-甲氧基苯氧基)吡啶(14.0g, 39.0mmol)反应以得到标题化合物(2.0g, 17%)。

[0902] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 2H), 6.46 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)。

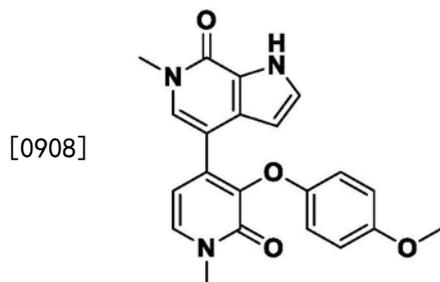
[0903] 制备133:4-溴-3-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0905] 按照制备39中的程序,使4-溴-3-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(2.0g, 6.8mmol)反应以得到标题化合物(1.8g,82%)。

[0906] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.57 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H)

[0907] 制备134:4-(3-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



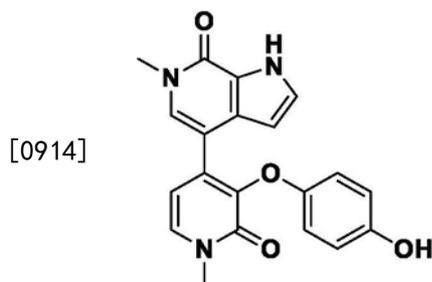
[0909] 按照制备10中的程序,使4-溴-3-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(30mg,0.10mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(39mg,0.092mmol)反应以得到标题化合物(8mg,20%)。

[0910] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.17min, $m/z=378.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0911] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.75-6.62 (m, 4H), 6.39 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.30 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H)。

[0912] 实施例35:4-(3-(4-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0913] 制备135:4-(3-(4-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



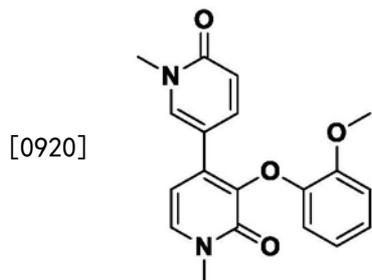
[0915] 按照制备11中的程序,使4-(3-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(63mg,0.17mmol)反应以得到标题化合物(17mg,27%)。

[0916] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min) : 1.06min, $m/z=364.0 [M+H]^+$ 。

[0917] 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.54-6.52 (m, 4H), 6.38 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.29 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

[0918] 实施例36: 3'-(2-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

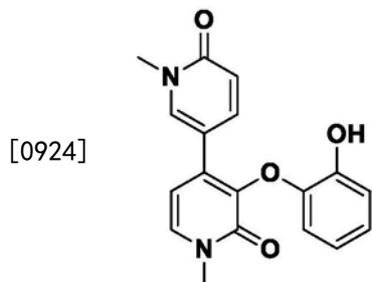
[0919] 制备136: 3'-(2-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮



[0921] 按照制备40中的程序,使4-溴-3-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.32mmol)反应以得到标题化合物(37mg, 34%)。

[0922] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min) : 1.15min, $m/z=339.0 [M+H]^+$ 。

[0923] 制备137: 5'-(2-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮



[0925] 按照制备11中的程序,使3'-(2-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮(37mg, 0.11mmol)反应以得到标题化合物(21mg, 53%)。

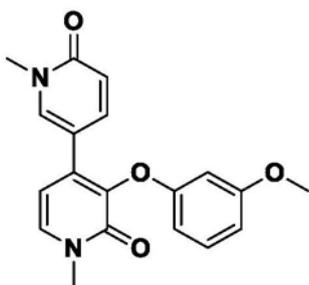
[0926] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min) : 1.10min, $m/z=325.0 [M+H]^+$ 。

[0927] 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=2.6, 10.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.60-6.56 (m, 1H), 6.46 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 3H)。

[0928] 实施例37: 3'-(3-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0929] 制备138: 3'-(3-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0930]

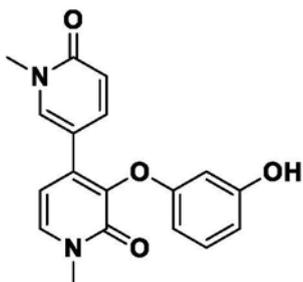


[0931] 按照制备40中的程序,使4-溴-3-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.32mmol)反应以得到标题化合物(58mg,53%)。

[0932] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.17min, $m/z=339.0[M+H]^+$ 。

[0933] 制备139:5'-(3-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0934]



[0935] 按照制备11中的程序,使3'-(3-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮(58mg,0.17mmol)反应以得到标题化合物(23mg,40%)。

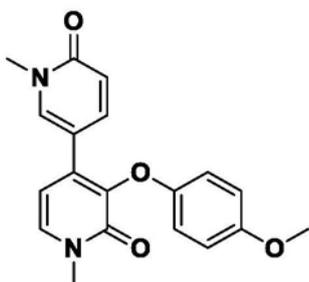
[0936] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.05min, $m/z=325.0[M+H]^+$ 。

[0937] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=2.7, 9.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 2H), 6.24 (dd, $J=2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.17 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

[0938] 实施例38:3'-(4-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0939] 制备140:3'-(4-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0940]

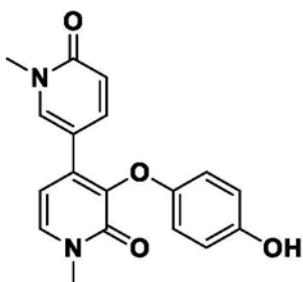


[0941] 按照制备40中的程序,使4-溴-3-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.32mmol)反应以得到标题化合物(50mg,46%)。

[0942] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.15min, $m/z=339.0[M+H]^+$ 。

[0943] 制备141:5'-(4-羟基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮

[0944]



[0945] 按照制备11中的程序,使3'-(4-甲氧基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6-(1H,1'H)-二酮(50mg,0.15mmol)反应以得到标题化合物(18mg,34%)。

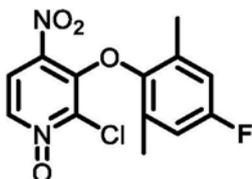
[0946] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.00min, $m/z=325.0[M+H]^+$ 。

[0947] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.02 (m,1H),8.08 (d, $J=2.6$ Hz,1H),7.69-7.62 (m,2H),6.62-6.61 (m,4H),6.39 (dd, $J=8.4,10.9$ Hz,2H),3.46 (s,3H),3.45 (s,3H)。

[0948] 实施例39:3'-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6-(1H,1'H)-二酮

[0949] 制备142:1-氧化2-氯-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-4-硝基吡啶

[0950]

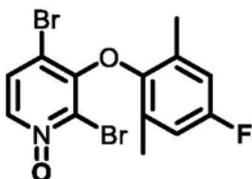


[0951] 按照制备35中的程序,使4-氟-2,6-二甲基苯酚(14.0g,99.9mmol)和1-氧化2-氯-3-氟-4-硝基吡啶(10.0g,51.9mmol)反应以得到标题化合物(11.0g,47%)。

[0952] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.94min, $m/z=313.2[M+H]^+$ 。

[0953] 制备143:1-氧化2,4-二溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶

[0954]

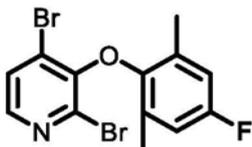


[0955] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-4-硝基吡啶(10.0g,31.9mmol)反应以得到标题化合物(11.6g,93%)。

[0956] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.92min, $m/z=392.0[M+H]^+$ 。

[0957] 制备144:2,4-二溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶

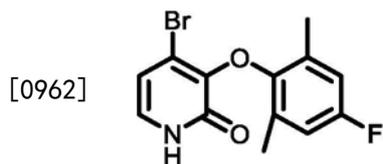
[0958]



[0959] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶(15.0mg,38.4mmol)反应以得到标题化合物(12.2g,85%)。

[0960] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):1.15min, $m/z=376.1[M+H]^+$ 。

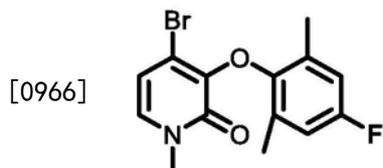
[0961] 制备145:4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0963] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶(11.6g, 30.9mmol)反应以得到标题化合物(8.0g,83%)。

[0964] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.88min, $m/z=313.8[M+H]^+$ 。

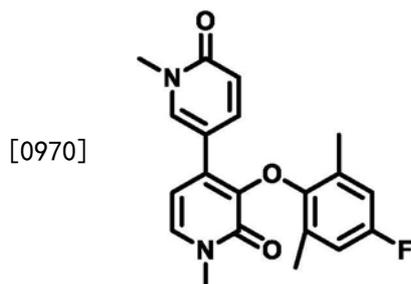
[0965] 制备146:4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[0967] 按照制备39中的程序,使4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(7.5g,24.0mmol)反应以得到标题化合物(1.0g,13%)。

[0968] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.46(d, $J=7.2$ Hz,1H),6.83(d, $J=9.2$ Hz,2H),6.55(d, $J=7.2$ Hz,1H),3.35(s,3H),2.09(s,6H)

[0969] 制备147:3'-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1,1'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2',6(1H,1'H)-二酮



[0971] 按照制备40中的程序,使4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.31mmol)反应以得到标题化合物(73mg,60%)。

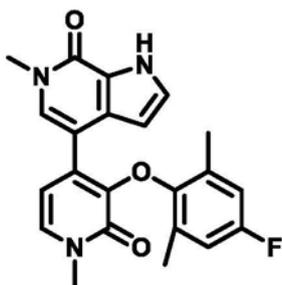
[0972] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.34min, $m/z=355.0[M+H]^+$ 。

[0973] 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.11-8.09(m,1H),7.80(dd, $J=2.7,9.5$ Hz,1H),7.53(d, $J=7.2$ Hz,1H),6.78-6.75(m,2H),6.45(d, $J=9.5$ Hz,1H),6.36(d, $J=7.2$ Hz,1H),3.51-3.50(m,3H),3.40(s,3H),2.04-2.03(m,6H)。

[0974] 实施例40:4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0975] 制备148:4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0976]



[0977] 按照制备10中的程序,使4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.31mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(124mg,0.29mmol)反应以得到标题化合物(50mg,40%)。

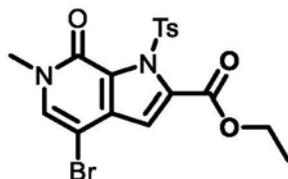
[0978] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.36min, $m/z=395.1[M+H]^+$ 。

[0979] 1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 12.07 (s,1H),7.54 (d, $J=7.0$ Hz,1H),7.36 (s,1H),7.31 (t, $J=2.7$ Hz,1H),6.69-6.66 (m,2H),6.32-6.26 (m,2H),3.55 (s,3H),3.44 (s,3H),2.01-2.00 (m,6H)。

[0980] 实施例41:N-乙基-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺

[0981] 制备149:4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯

[0982]

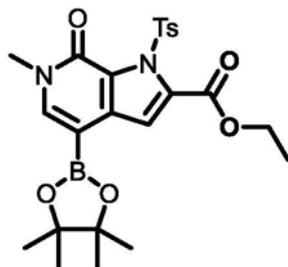


[0983] 将在THF (100mL) 中的4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(1.3g,3.4mmol)冷却至-78°C。逐滴加入LDA (2.03mL,4.06mmol) 并且将所得溶液在此温度下搅拌30分钟。加入氯甲酸乙酯(0.39mL,4.06mmol) 并且将反应在-78°C下搅拌1小时。加入乙酸乙酯(500ml), 并且将有机物先后用2x 500ml水和1x 500ml饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥($MgSO_4$), 然后浓缩至干燥。然后将粗品通过快速柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/庚烷梯度(0%-100%)洗脱。合并所期望的级分并干燥以提供反应, 以得到标题化合物(770mg,50%)。

[0984] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.85min, $m/z=454.8[M+H]^+$ 。

[0985] 制备150:6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯

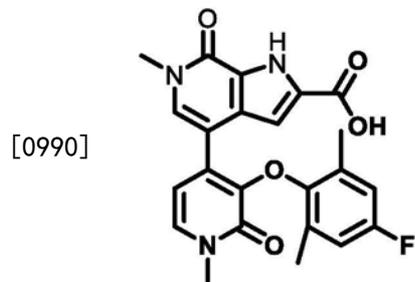
[0986]



[0987] 按照制备6中的程序,使4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(710mg,1.6mmol)反应以得到标题化合物(437mg,56%)。

[0988] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):2.10min, $m/z=501.1[M+H]^+$ 。

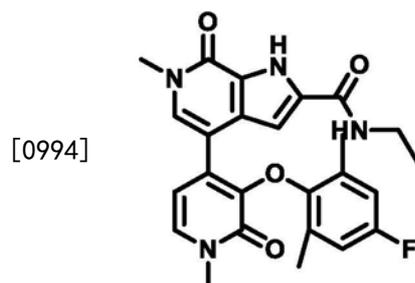
[0989] 制备151:4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸



[0991] 按照制备10中的程序,使4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(285mg,0.87mmol)和6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(436mg,0.87mmol)反应以得到标题化合物(112mg,29%)。

[0992] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.17min, $m/z=378.1[M+H]^+$ 。

[0993] 制备152:N-乙基-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺



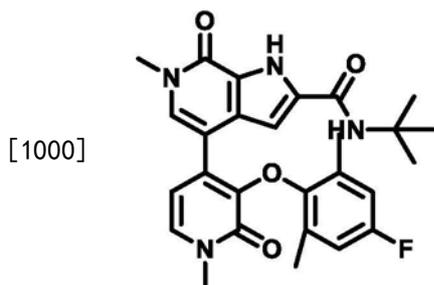
[0995] 向4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸(25mg,0.06mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入草酰氯(0.1mL,0.11mmol)和DMF(0.01mL)。将反应在室温下搅拌1h。在减压下去除溶剂并加入THF(1mL)。加入在THF中的30%乙胺溶液(0.11mL,0.23mmol)并且将所得溶液在室温下搅拌2h。加入乙酸乙酯(50ml),并且将有机物先后用2x 50ml水和1x 50ml饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干燥。然后将粗品通过快速柱色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷梯度(0%-100%)洗脱。合并所期望的级分并干燥以提供反应,以得到标题化合物(12mg,42%)。

[0996] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.52min, $m/z=465.2[M+H]^+$ 。

[0997] 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 12.25(bs,1H),8.34(t, $J=5.3$ Hz,1H),7.57(d, $J=7.2$ Hz,1H),7.41(s,1H),6.90(s,1H),6.70-6.67(m,2H),6.33-6.31(m,1H),3.56(s,3H),3.45(s,3H),3.28-3.30(m,2H),2.00(s,6H),1.14(t, $J=7.2$ Hz,3H)。

[0998] 实施例42:N-(叔丁基)-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺

[0999] 制备153:N-(叔丁基)-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺



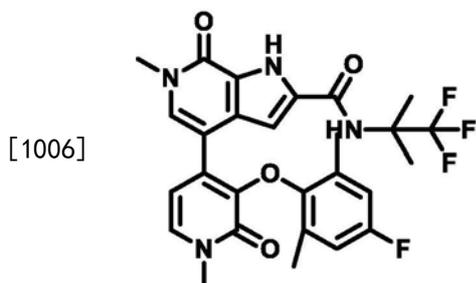
[1001] 按照制备152中的程序,使4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸(15.6mg, 0.04mmol)和2-氨基-2-甲基丙烷(0.015mL, 0.14mmol)反应以得到标题化合物(3mg, 16%)。

[1002] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.54min, $m/z=493.2$ [M+H]⁺。

[1003] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.33 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)。

[1004] 实施例43:N-(叔丁基)-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺

[1005] 制备154:N-(叔丁基)-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺



[1007] 按照制备152中的程序,使4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸(15.6mg, 0.04mmol)和1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-胺(18.3mg, 0.14mmol)反应以得到标题化合物(5mg, 23%)。

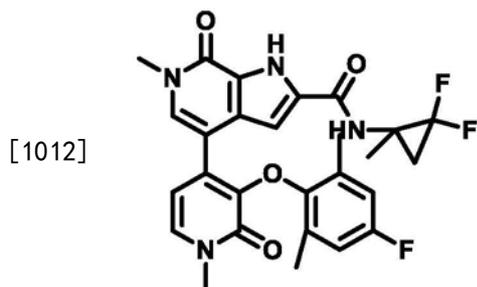
[1008] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min): 1.60min, $m/z=547.1$ [M+H]⁺。

[1009] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.33 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.63 (s, 6H)。

[1010] 实施例44:N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺

[1011] 制备155:N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酰胺

酰胺



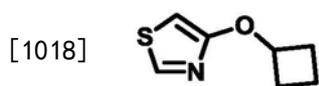
[1013] 按照制备152中的程序,使4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸(15.6mg, 0.04mmol)和2,2-二氟-1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐(20.5mg,0.14mmol)和DIPEA(0.019mL, 0.14mmol)反应以得到标题化合物(3mg,14%)。

[1014] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.49min, $m/z=527.2[M+H]^+$ 。

[1015] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.35(s,1H),8.79(s,1H),7.57(d, $J=7.1$ Hz,1H), 7.43(s,1H),6.96(d, $J=2.2$ Hz,1H),6.70-6.66(m,2H),6.33(d, $J=7.1$ Hz,1H),3.55(s, 3H),3.45(s,3H),2.00(s,6H),1.71-1.62(m,2H),1.48(s,3H)。

[1016] 实施例45:4-(4-环丁氧基噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

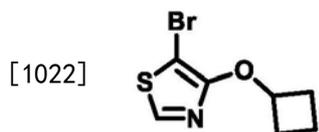
[1017] 制备156:4-环丁氧基噻唑



[1019] 在室温下将NaH(183mg,4.5mmol)加入到环丁醇(1.29mL,16.5mmol)中,然后将所得溶液加热至60℃保持1小时。加入4-溴-噻唑(300mg,1.83mmol)并将所得溶液加热至150℃保持1小时。加入乙酸乙酯(50ml),并且将有机物先后用2x 50ml水和1x 50ml饱和盐水溶液洗涤。然后将有机物分离并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干燥。然后将粗品通过快速柱色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷梯度(0%-100%)洗脱。合并所期望的级分并干燥以提供反应,以得到标题化合物(124mg,44%)。

[1020] 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.52(s,1H),6.04(s,1H),4.80-4.73(m,1H),2.47-2.16(m,4H),1.90-1.81(m,1H),1.70-1.61(m,1H)。

[1021] 制备157:5-溴-4-环丁氧基噻唑

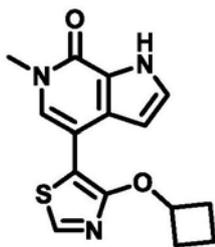


[1023] 按照制备23中的程序,使4-环丁氧基噻唑(485mg,3.1mmol)反应以得到标题化合物(453mg,62%)。

[1024] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.42(s,1H),5.03-4.90(m,1H),2.37-2.27(m,2H) 2.15-2.05(m,2H) 1.79-1.67(m,1H),1.58-1.45(m,1H)。

[1025] 制备158:4-(4-环丁氧基噻唑-5-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[1026]



[1027] 按照制备10中的程序,使5-溴-4-环丁氧基噻唑 (66mg,0.28mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(110mg,0.026mmol) 反应以得到标题化合物(7mg,8%)。

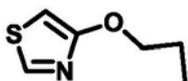
[1028] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.51min, $m/z=302.1[M+H]^+$ 。

[1029] 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 12.17 (bs,1H),8.85 (s,1H),7.56 (s,1H),7.36 (t, $J=2.8$ Hz,1H),6.44 (t, $J=2.4$ Hz,1H),5.12-5.05 (m,1H),3.58 (s,3H),2.40-2.32 (m,2H),2.15-2.05 (m,2H),1.81-1.72 (m,1H),1.66-1.56 (m,1H)。

[1030] 实施例46:6-甲基-4-(4-丙氧基噻唑-5-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[1031] 制备159:4-丙氧基噻唑

[1032]

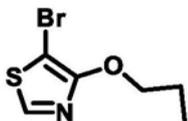


[1033] 按照制备156中的程序,使1-丙醇(3.6mL,54.9mmol) 反应以得到标题化合物(150mg,28%)。

[1034] 1H NMR (500MHz,CDC13) δ 8.56 (d, $J=2.1$ Hz,1H),6.14 (d, $J=2.3$ Hz,1H),4.13-4.09 (m,2H),1.89-1.82 (m,2H),1.07 (t, $J=7.5$ Hz,3H)。

[1035] 制备160:5-溴-4-丙氧基噻唑

[1036]

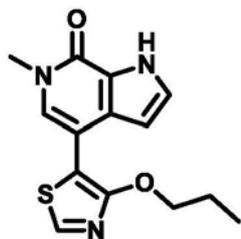


[1037] 按照制备23中的程序,使4-丙氧基噻唑(610mg,4.3mmol) 反应以得到标题化合物(592mg,62%)。

[1038] 1H NMR (500MHz,CDC13) δ 8.53 (s,1H),4.33-4.29 (m,2H),1.82-1.74 (m,2H),1.04-1.00 (m,3H)。

[1039] 制备161:6-甲基-4-(4-丙氧基噻唑-5-基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[1040]



[1041] 按照制备10中的程序,使5-溴-4-丙氧基噻唑(57mg,0.26mmol) 和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]

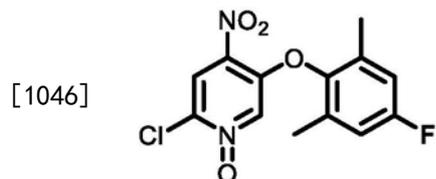
吡啶-7-酮(100mg,0.023mmol)反应以得到标题化合物(17mg,23%)。

[1042] HPLC t_R (Agilent,酸性,3.5min):1.52min, $m/z=290.1[M+H]^+$ 。

[1043] 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.19(bs,1H),8.87(s,1H),7.56(s,1H),7.35(t,J=2.8Hz,1H),6.44(t,J=2.4Hz,1H),4.31(t,J=6.5Hz,2H),3.29(s,3H),1.76-1.69(m,2H),0.96(t,J=7.4Hz,3H)。

[1044] 实施例47:4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

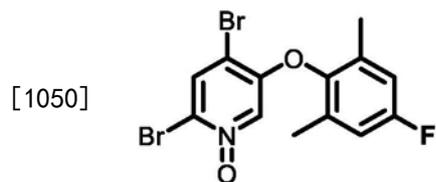
[1045] 制备162:1-氧化2-氯-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-4-硝基吡啶



[1047] 按照制备35中的程序,使4-氟-2,6-二甲基苯酚(15.0g,77.9mmol)反应以得到标题化合物(16.0g,64%)。

[1048] 1H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.25(s,1H),7.69(s,1H),6.88(d,J=8.4Hz,2H),2.183(s,6H)。

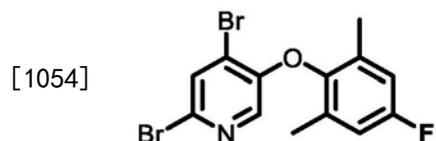
[1049] 制备163:1-氧化2,4-二溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶



[1051] 按照制备26中的程序,使1-氧化2-氯-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-4-硝基吡啶(11.0g,35.1mmol)反应以得到标题化合物(11.9g,78%)。

[1052] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):0.93min, $m/z=391.8[M+H]^+$ 。

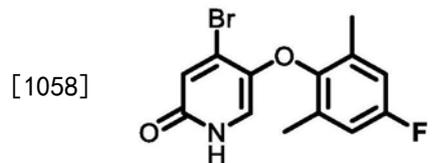
[1053] 制备164:2,4-二溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶



[1055] 按照制备27中的程序,使1-氧化2,4-二溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶(17.7g,42.5mmol)反应以得到标题化合物(16.5g,65%)。

[1056] HPLC t_R (Shimadzu,酸性,1.5min):1.08min, $m/z=375.8[M+H]^+$ 。

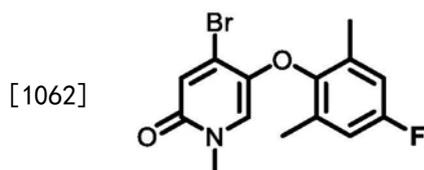
[1057] 制备165:4-溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮



[1059] 按照制备38中的程序,使2,4-二溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶(7.5g,20.0mmol)反应以得到标题化合物(6.2g,99%)。

[1060] HPLC t_R (Shimadzu, 酸性, 1.5min) : 0.90min, $m/z=312.0 [M+H]^+$ 。

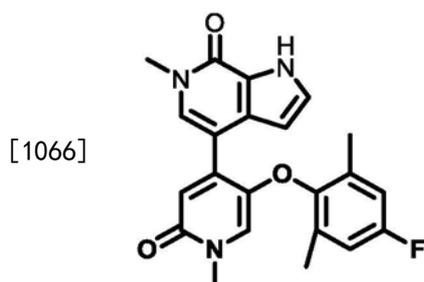
[1061] 制备166: 4-溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[1063] 按照制备39中的程序,使4-溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(6.24g, 20.0mmol)反应以得到标题化合物(1.42g, 22%)。

[1064] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.12 (s, 6H)

[1065] 制备167: 4-(3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[1067] 按照制备10中的程序,使4-溴-3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮(152mg, 0.47mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(200mg, 0.47mmol)反应以得到标题化合物(77mg, 42%)。

[1068] HPLC t_R (Agilent, 酸性, 3.5min) : 1.36min, $m/z=394.1 [M+H]^+$ 。

[1069] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (bs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.51-6.50 (m, 1H), 6.34 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.09 (s, 6H)。

[1070] 主要活性

[1071] 测定了本文所述化合物的实施例1至47从BRD4 BD1和BD2的解离常数(K_d)。BRD4是BET家族的代表性实例,因为迄今为止不存在高度同种型选择性的化合物。解离常数如下所述进行测定,并在表1中示出。

[1072] 溴结构域测定程序

[1073] 展示溴结构域的T7噬菌体菌株在源自BL21菌株的大肠杆菌宿主中的24孔块中平行生长。使大肠杆菌生长到对数期并用来自冷冻储备液的T7噬菌体感染(感染复数=0.4)并在32°C下振荡孵育直至裂解(90-150min)。将裂解物离心(5,000x g)并过滤(0.2 μ m)以去除细胞碎片。将链霉亲和素涂覆的磁珠在RT下用生物素化小分子或乙酰化肽配体处理30min,以产生用于溴结构域测定的亲和树脂。将连接的珠子用过量的生物素封闭并用封闭缓冲液(SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0.05% 吐温20, 1mM DTT)洗涤以去除未结合的配体并减少非特异性噬菌体结合。通过在1x结合缓冲液(16% SeaBlock, 0.32x PBS, 0.02% BSA, 0.04% 吐温20, 0.004% 叠氮化钠, 7.9mM DTT)中组合溴结构域、连接的亲和珠和测试化合

物来组装结合反应。将测试化合物制备为在100%DMSO中的1000X储备液,随后以1:25稀释在MEG中。然后将化合物直接稀释到测定中,使得DMSO和MEG的最终浓度分别为0.1%和2.4%。所有反应均以最终体积0.02ml在聚丙烯384孔板中进行。将测定板在RT下振荡孵育1hr,并且用洗涤缓冲液(1xPBS,0.05%吐温20)洗涤亲和珠。然后将珠子重悬在洗脱缓冲液(1xPBS,0.05%吐温20,2 μ M非生物素化亲和配体)中,并在RT下振荡孵育30min。通过定量聚合酶链反应(qPCR)测量洗出液中的溴结构域浓度。

[1074] 在100%DMSO中以1000x的最终测试浓度制备每种测试化合物的11点3倍系列稀释液。所有化合物均通过声学转移(非接触式分配)在100%DMSO中分配。然后将化合物直接稀释到测定中,使得DMSO的最终浓度为0.09%。大多数解离常数使用化合物最高浓度=10,000nM测定。如果测定的初始解离常数<0.169nM(测试的最低浓度),则从较低的最高浓度开始,用连续稀释重复测量。

[1075] 表1:例示化合物从BRD4 BD1和BD2的解离常数

实施例	BRD4 BD1	BRD4 BD2
	K _d	K _d
1	++++	++++
2	+++	
3	+++	++++
4	+++	++++
5	+++	++++
6	++++	
7	+++	++++
8	+++	
9	+++	
10	++++	
11	++++	
12	++++	
13	++	

[1076]

[1077]

14	++	
15	++	
16	++	
17	+++	
18	++	
19	++	
20	+++	
21	++	
22	++	
23	+++	
24	+++	
25	+++	
26	+++	
27	++	
28	++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	++++	
34	+++	
35	+++	
36	++	
37	++	
38	++	
39	+	++
40	++	+++
41	+	++++
42	+	++++
43	+	+++
44	+	+++
45	++	+++
46	++	+++
47	+++	++++

[1078] 注释

[1079] +Kd>1 μ M[1080] ++Kd>0.1 μ M且 \leq 1 μ M[1081] +++Kd>0.01 μ M且 \leq 0.1 μ M[1082] ++++Kd \leq 0.01 μ M

[1083] 优选地, BET蛋白抑制剂对于BRD4 BD2或BD1和BD2表现出<0.1 μ M的K_d。对BRD4 BD2具有选择性的K_d<0.1 μ M的BET蛋白抑制剂是有前景的口服候选药物,而对BRD4 BD1和BD2具有选择性的K_d<0.1 μ M的BET蛋白抑制剂是有前景的局部候选药物。

[1084] BET选择性

[1085] 本发明的实施例1和41针对BRD2、3、4以及T BD1和BD2的选择性如下所述进行测定并在表2中示出。

[1086] 溴结构域测定程序

[1087] 使用与上述相同的溴结构域测定程序。以其 K_d 的30倍筛选示例性化合物,并且初级筛选结合相互作用的结果报告为‘%对照’,其中数字越小指示矩阵中的命中越强。

[1088] $\% \text{对照} = \frac{\text{测试化合物信号} - \text{阳性对照信号}}{\text{阴性对照信号} - \text{阳性对照信号}} \times 100$

[1089] 测试化合物=式(I)化合物,诸如实施例1

[1090] 阴性对照=DMSO (100%对照)

[1091] 阳性对照=对照化合物 (0%对照)

[1092] 表2: 例示化合物的单点浓度结合相互作用

实施例	BRD2(1) %对照	BRD3(1) %对照	BRD4(1) %对照	BRDT(1) %对照
1	0	0	0	0
41	100	85	90	100

[1093]

实施例	BRD2(2) %对照	BRD3(2) %对照	BRD4(2) %对照	BRDT(2) %对照
1	0.6	0.05	2.6	3.8
41	0.1	2.3	8.7	13

[1094] 优选地,BET蛋白抑制剂对于BRD 2、3、4以及T BD2或T BD1和BD2表现出<10的%对照。对于BRD 2、3、4和T BD2%对照<10的BET蛋白抑制剂是有前景的口服候选药物,而对于BRD 2、3、4以及T BD1和BD2%对照<10的BET蛋白抑制剂是有前景的局部候选药物。表2的数据表明实施例41是有前景的口服候选药物,而实施例1是有前景的局部候选药物。

[1095] BET选择性剂量反应

[1096] 本发明的实施例41从BRD2、3、4以及T BD1和BD2的解离常数(K_d)如下所述进行测定并在表3中列出。

[1097] 溴结构域测定程序

[1098] 使用与上述相同的溴结构域测定程序。

[1099] 表3: 例示化合物的剂量反应结合相互作用

实施例	BRD2(1) Kd (nM)	BRD3(1) Kd (nM)	BRD4(1) Kd (nM)	BRDT(1) Kd (nM)
41	> 3000	> 3000	> 3000	> 3000

[1100]

实施例	BRD2(2) Kd (nM)	BRD3(2) Kd (nM)	BRD4(2) Kd (nM)	BRDT(2) Kd (nM)
41	< 10	< 10	< 10	< 10

[1101] 对于BRD 2、3、4和选择性地T BD2 $K_d < 10\text{nM}$ 的BET蛋白抑制剂是有前景的口服候选药物。实施例41表现出对于BRD4 (2)的 $K_d < 10\text{nM}$,并且对于BRD4 (1)的 $K_d > 3000\text{nM}$ 。因此,实施例41是有前景的口服候选药物。

[1102] 细胞活性-众多指标

[1103] 在受聚肌苷酸:聚胞苷酸刺激的原代角质形成细胞中测定了本发明的实施例化合

物1和3在GM-CSF、IL-1a、IL-6、IL-8、CCL2、TNF-a、TSLP、CCL27、CCL20和CXCL9水平降低方面的EC50值。EC50如下所述进行测定,并在表4中示出。

[1104] 测定程序

[1105] 1. 将原代人角质形成细胞 (PHK) 以9000个细胞/孔接种在平底96孔板中。

[1106] 2. 处理前,细胞必须达到90%-100%的细胞覆盖,然后用不含氢化可的松的新鲜培养基替换培养基。

[1107] 3. 将细胞在TLR配体刺激(聚肌苷酸:聚胞苷酸)前培养24hr。

[1108] 4. 将细胞在180 μ L培养基中用20 μ g/mL聚肌苷酸:聚胞苷酸处理48小时,并针对不同的化合物或对照进行处理。

[1109] 5. 收集上清液并通过Magpix-Luminex进行趋化因子和细胞因子分析。

[1110] 免疫测定程序

[1111] 第1天

[1112] 1. 每孔加入200 μ L测定缓冲液 (Assay Buffer)。振荡10min,RT。离心。

[1113] 2. 向适当的孔中加入25 μ L标品或对照。

[1114] 3. 向背景孔和样品孔中加入25 μ L测定缓冲液。

[1115] 4. 向背景孔、标品孔和对照孔中加入25 μ L细胞培养基。

[1116] 5. 向样品孔中加入25 μ L纯样品。

[1117] 6. 每孔加入25 μ L珠子。

[1118] 7. 在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜 (16-18hr)。

[1119] 第2天

[1120] 8. 去除孔内容物并用200 μ L洗涤缓冲液 (Wash buffer) 洗涤2次。

[1121] 9. 每孔加入25 μ L检测抗体 (Detection Antibodies)。

[1122] 10. 在RT (20 $^{\circ}$ C-25 $^{\circ}$ C) 下孵育1小时。

[1123] 11. 每孔加入25 μ L链霉亲和素-藻红蛋白 (不要吸出)。

[1124] 12. 在RT下孵育30min。

[1125] 13. 去除孔内容物并用200 μ L洗涤缓冲液洗涤2次。

[1126] 14. 每孔加入150 μ L洗涤缓冲液。将珠子在平板振荡仪上重悬5min。

[1127] 15. 在Luminex 100 μ l上读取 (每组珠子50个珠子)。

[1128] 表4:本发明的例示化合物的EC50值。测量的药物反应是在受聚肌苷酸:聚胞苷酸刺激的原代角质形成细胞中GM-CSF、IL-1a、IL-6、IL-8、CCL2、TNF-a、TSLP、CCL27、CCL20和CXCL9水平的降低。

实施例	GM-CSF	IL-6	IL-8
1	++++	+++	++++
3	++++	+++	++++

实施例	TSLP	IL-1a	TNF-a
1	+++	++++	++++
3	++++	++++	++++

[1129]

实施例	CCL2	CCL20	CCL27
1	+++	+++	+++
3	++++	++++	+++

实施例	CXCL9
1	++++
3	++++

[1130] 注释

[1131] +EC₅₀>1μM[1132] ++EC₅₀>0.1μM且≤1μM[1133] +++EC₅₀>0.01μM且≤0.1μM[1134] ++++EC₅₀≤0.01μM

[1135] 优选地, BET蛋白抑制剂对于受刺激的人原代角质形成细胞中的一种或多种疾病相关标志物表现出<0.1μM的细胞EC₅₀值。实施例1和3在受刺激的人原代角质形成细胞中表现出<0.1μM的细胞EC₅₀值。

[1136] 细胞活性-IL-4

[1137] 如下所述测定了本发明的具体实施例化合物在降低由CD2、CD3和CD28抗体激活的CD4⁺T细胞产生的IL-4水平方面的EC₅₀值并在表5中列出。

[1138] 测定程序

[1139] 1. 使用EasySep™试剂盒(产品目录号17952, Stemcell Technologies)从冷冻保存的人外周血单核细胞(PBMC)中分离CD4⁺T细胞。

[1140] 2. 将来自T细胞激活/扩增试剂盒(产品目录号130-091-441, Miltenyi Biotec)的CD2、CD3和CD28抗体涂覆的珠子以珠子与细胞1:2的比率加入到CD4⁺T细胞中。

[1141] 3. CD4⁺T细胞连同珠子一起以2x 10⁵个细胞/孔接种在圆底96孔板中, 并用不同的化合物和对照处理, 总体积为200μl。

[1142] 4. 细胞在37°C、5%CO₂下培养48hr。

[1143] 5. 收集上清液并通过ELISA分析IL-4。

[1144] 表5: 本发明的例示化合物的EC₅₀值。测量的药物反应是在受CD2、CD3和CD28抗体刺激的CD4⁺T细胞中IL-4水平的降低

[1145]

实施例	IL-4
1	++++
3	+++

4	+++
5	++++
6	+++
7	+++
8	++
10	+++
18	+
20	+++
24	++
39	+
40	++
41	+++
42	++
43	++
44	++
46	+++
47	++

[1146] 注释[1147] +EC₅₀>1 μ M[1148] ++EC₅₀>0.1 μ M且 \leq 1 μ M[1149] +++EC₅₀>0.01 μ M且 \leq 0.1 μ M[1150] ++++EC₅₀ \leq 0.01 μ M

[1151] 优选地, BET蛋白抑制剂对于降低IL-4水平表现出<0.1 μ M的细胞EC₅₀值, 实施例1、3、4、5、6、7、10、20、41和46在受来自T细胞激活/扩增试剂盒的CD2、CD3和CD28抗体涂覆的珠子刺激的CD4+T细胞中表现出<0.1 μ M的细胞EC₅₀值。

[1152] 人体组织数据-Th2和Th17对人体皮肤外植体的刺激

[1153] 如下所述在受Th2或Th17偏置混合物刺激的健康人皮肤中测定本发明下面列出的实施例化合物在2.5 μ M下对IL-4或IL-17A mRNA的%降低并在表6中列出。

[1154] 测定程序

[1155] 1. 从腹部整形手术中新鲜切除的健康人皮肤组织经过脱脂、清洁并切成7mm的活组织切片。

[1156] 2. 将活组织切片放置在Transwell®插入物中, 表皮顶端暴露在空气中, 并且真皮浸没在基底室的培养基中。

[1157] 3. 将活组织切片在37°C、5%CO₂下用加入到基底室的培养基中的不同的化合物和对照预处理过夜。

[1158] 4. 第二天, 将基底室的内容物替换为新鲜培养基, 其含有测试化合物和用于Th2炎症(专有Medpharm混合物)或Th17炎症(针对CD3、CD28、IL-4、IFN γ 和重组IL-1 β 、IL-6、IL-21、TGF- β 的抗体的混合物)的刺激混合物。

[1159] 5. 将活组织切片在37°C、5%CO₂下再孵育24小时。

[1160] 6.收获后,将活组织切片切成两半,并且将一半均质化并用于通过标准方法提取RNA。通过RT-qPCR评估IL-4或IL-17A。

[1161] 表6:本发明化合物1和41在2.5 μ M下对IL-4和IL-17A mRNA的%降低。测量的药物反应是在受Th2或Th17偏置混合物刺激的健康人体皮肤中IL-4或IL-17A mRNA水平的降低。

实施例	IL-17	IL-4
1	+++	+++
41	+++	++

[1163] 注释

[1164] +>25%降低

[1165] ++>50%降低

[1166] +++>75%降低

[1167] 优选地,BET蛋白抑制剂表现出IL-4或IL-17水平的降低>50%,实施例1和41表现出在受到Th2或Th17偏置混合物刺激的健康人体皮肤中的降低>50%。

[1168] 人肝细胞的内在清除率

[1169] 在人肝细胞中具有快速清除率的BET蛋白抑制剂是有前景的局部候选药物。本发明的示例性化合物中的一些在人肝细胞中具有快速清除,其速率表示为肝血流量的%。下文提供了实验方法和结果(表7)。

[1170] 测定程序

[1171] 根据制造商的说明解冻由Life Technologies提供的小瓶人冷冻保存的肝细胞,并且将细胞重悬在含有细胞维持补充包(CM4000,LifeTechnologies)的Williams培养基E(WME)中。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下将肝细胞在48孔非胶原涂覆的细胞培养板中悬浮(50万个细胞/mL)孵育10min。在加入等体积的含有1 μ M测试化合物的补充WME后,将一等分孵育溶液移至含有内标的乙腈中(最终浓度为0.5 μ M测试化合物,并且细胞密度为25万个细胞/mL)。类似地,在3、6、9、15、30、45、60、90和120min时取出等分试样。向所有样品中加入100 μ L 80:20水:乙腈,并且在进样和通过UPLC-MS/MS分析样品之前,将分析板在RT下离心10min。使用指数衰减模型将反应(测试化合物与内标的面积比)针对时间作图,从中计算出消失率。

[1172] 表7:示例性化合物1至3在人肝细胞中的内在清除率(%)。

实施例	%肝脏血流量
1	83
2	88
3	86
4	80
5	<34
6	94
7	<34
8	95
9	95
10	93
11	97

12	82
13	34
18	69
22	<34
23	38
24	45
25	38
26	<34
27	<34
28	<34
29	<34
30	<34
31	<34
32	<34
33	<34
34	<34
40	<34
41	<34
42	<34
43	38
44	34
45	86
46	89

[1174] 优选地,用作局部药物的BET蛋白抑制剂在人肝细胞中表现出内在清除率>75%。示例性化合物1至4、6、8至12、45和46表现出>75%的内在清除率。

[1175] 在局部制剂中的溶解度

[1176] 本发明的实施例1至3和6已经表明在一系列简单的局部制剂中具有期望的溶解度。溶解度以mg/mL表示。下文提供了实验方法和结果。

[1177] 测定程序

[1178] 在平衡之后,测定固体示例性化合物在所选择的溶剂和溶剂组合(Transcutol、50:50Transcutol:水、Labrasol、丙二醇和1:5:4乙醇:丙二醇:水)中的溶解度。将适当体积的每种组合加入到固体化合物的手动称重中以提供20mg/mL的浓度。将所得悬浮液在32℃下以1000rpm振荡5hr,然后以13,000x g离心10min以沉淀任何沉淀物。取出上清液并插入到HPLC小瓶中,并通过HPLC-UV针对DMSO中已知浓度的化合物的校准进行定量。

[1179] 表8:本发明的示例性化合物在各种溶剂和溶剂组合中的溶解度。TC是Transcutol;LB是Labrasol;PG是丙二醇;EtOH是乙醇。

[1180]

实施例	TC	TC:水1:1	LB
1	+++	++	++
2	+++	++	++

3	+++	+++	+++
6	+++	++	+++

实施例	PG	EtOH:PG: 水 1:5:4
1	++	++
2	++	-
3	+++	++
6	+++	++

[1182] 注释

[1183] +>0.1mg/mL且≤1mg/mL

[1184] ++>1mg/mL且≤10mg/mL

[1185] +++>10mg/mL

[1186] 优选地,用于局部制剂的BET蛋白抑制剂表现出制剂的溶解度>1mg/mL。示例性化合物1至3和6表现出所述制剂的溶解度>1mg/mL,并在一些情况下>10mg/mL。

[1187] 在人皮肤S9级分中的稳定性

[1188] 示例性化合物1至3和6在人皮肤S9级分中具有期望的稳定性。此类级分模拟人皮肤,并且稳定性表示为化合物浓度降低一半所需的时间(半衰期)。下文提供了实验方法和一些结果(表9)。

[1189] 测定程序

[1190] 制备含有50mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)、0.3mg/mL人皮肤S9(Sekisui Xenotech)、NADPH(最终浓度0.8mg/mL)、UDPGA(最终浓度0.16mg/mL)的孵育混合物并升温至37°C保持5min。加入测试化合物(最终浓度0.5μM)后开始反应。立即,在计时零点,然后在3、6、15、30、60、120和180min,取出一等分(50μL)的孵育混合物并与乙腈(100μL)混合以终止反应。将内标加入到所有样品中,将样品离心以沉积沉淀的蛋白质,然后将板密封,之后使用Quattro PremierXE(Waters corporation,USA)进行UPLC-MS/MS分析。

[1191] Grafit(Erithacus Ltd)用于计算指数衰减,并因此由每个时间点测试化合物的峰面积与内标的比率计算速率常数(k)。每种测试化合物的半衰期($T_{1/2}$)使用以下等式确定:

$$[1192] T_{1/2} = 0.693/k$$

[1193] 表7:示例性化合物在人皮肤S9级分中的 $T_{1/2}$ 。

实施例	$T_{1/2}$ (min)
1	>120
2	>120
3	>120
6	>120

[1195] 优选地,用于局部制剂的BET蛋白抑制剂在人皮肤中表现出的 $T_{1/2}$ 值>120分钟。示例性化合物1至3和6在人皮肤S9级分中表现出的 $T_{1/2}$ 值>120min。

[1196] 在一系列pH值下的水解稳定性

[1197] 本发明的示例性化合物1至3在被设计成促进水解降解的条件下是稳定的。稳定性

表示为6天后%减少。下文提供了实验方法和结果(表8)。

[1198] 测定程序

[1199] 为了测试水解稳定性,在DMSO(0.1%溶液)中制备了1mg/mL的测试材料溶液。向HPLC小瓶中300 μ L的每种溶液中加入1200 μ L下以下中的一种:

[1200] pH 4.0缓冲液-在60 $^{\circ}$ C下保持5天。取样t=0hr和6天

[1201] pH 5.5缓冲液-在60 $^{\circ}$ C下保持5天。取样t=0hr和6天

[1202] pH 7.4缓冲液-在60 $^{\circ}$ C下保持5天。取样t=0hr和6天

[1203] 在每个时间点取100 μ L等分试样并加入到900 μ L DMSO中。此样品用于测定%分解。

[1204] %分解用与具有二极管阵列检测器的Dionex Ultimate 3000RSLC系统并联的Bruker MicrOTOF II聚焦ESI质谱仪来测量。

[1205] 表8:本发明的示例性化合物在被设计成促进水解降解的条件下的水解稳定性,在特定pH值下测量并以%分解给出。

实施例	pH 4.0 %分解	pH 5.5 %分解	pH 7.4 %分解
[1206] 1	0	0	0
2	15	30	0
3	0	0	0

[1207] 优选地,BET蛋白抑制剂在被设计成促进水解裂解的条件下表现出<5%分解。当在7.4的pH值下测试时,示例性化合物1至3表现出<5%的分解。化合物1和3在所有测试的pH值下都表现出<5%的分解。

[1208] 皮肤渗透(Franz池)

[1209] 本发明的实施例1在人皮肤中具有期望的皮肤渗透特性。如下所述测定表皮皮肤浓度;下文提供了实验方法和一些结果(表9)。

[1210] 测定程序

[1211] 在适当的制剂混合物中以饱和浓度针对每种测试化合物制备给药溶液。阳性对照,咖啡因(最终浓度10mg/mL),在50:50transcutol/水中制备。将温热的脱气磷酸盐缓冲液(PBS)施加到每个带夹套的Franz池的接收室(1cm,包含磁力搅拌棒)。从-80 $^{\circ}$ C存储中取出猪/人皮肤,并使用手术刀将其切成一定大小($\sim 2\text{cm}^2$)。然后让皮肤在RT下解冻,之后放入温热的PBS中保持10min。然后将每个皮肤片干燥,之后将其放置在Franz池的孔口上,去除出现的任何气泡。将供体室放置在皮肤上并夹持就位。然后将10 μ L给药溶液放置在皮肤上,并将封口膜放置在供体室上以提供闭塞。使用1mL注射器,经由采样臂将200 μ L接收溶液移至96深孔板,这是第一个时间点(T_0)。加入200 μ L新鲜温热的缓冲液以替换移出的体积。如上所述在24hr内在所限定的时间点再移出200 μ L。然后将100 μ L每种样品移至100 μ L含有内标(IS,Donepezil,4ng/mL)的乙腈中。

[1212] 完成后,用棉签擦拭皮肤表面以去除任何剩余的化合物。然后将棉签头浸入DMSO中进行化合物提取。将皮肤从Franz池中取出并应用30条胶带去除角质层,将其放入含有已知体积DMSO的小瓶中。然后将皮肤表面朝下放置在70 $^{\circ}$ C的加热块上1分钟,然后使用手术刀将表皮逐渐从真皮中挑出。从压缩的组织上切下剩余的真皮,使得留下暴露的组织,将两片组织称重,之后放入单独的玻璃小瓶中,并加入已知体积的DMSO。

[1213] 将所有皮肤提取和洗涤样品在RT下放置在振荡器上24小时,然后将样品移至Eppendorfs (适用的情况下) 并离心。取出上清液并适当稀释 (例如, 1:10、100、500和1000)。

[1214] 在PBS (5000ng/mL-0.2ng/mL) 中制备校准线。将100 μ L每种样品加入到100 μ L含有IS的乙腈中。所有样品均使用UPLC-MS/MS (Waters Xevo TQ-S) 进行定量。

[1215] 每个时间点存在的化合物浓度对于新鲜缓冲液的加入进行校正。通过绘制化合物浓度相对于时间的关系图,可以计算J通量和T滞后 (咖啡因的值应为大约J通量:0.9-1.1 μ g/cm/hr, $T_{\text{滞后}}$:244-257min, 24小时后接收室中存在 \sim 20%的剂量,质量平衡70%-90%)。

[1216] 皮肤提取样品对于稀释因子和提取溶液的体积进行校正。在皮肤层和时间点样品中测量的剂量的量用于测量实验的质量平衡。

[1217] 示例性化合物没有穿透皮肤 (因此没有给出J通量和T滞后值)。相反,示例性化合物以高浓度存在于皮肤中 (参见表9)。质量平衡经计算为94%。

[1218] 表9:在皮肤表面暴露于对应的化合物24小时后,本发明的示例性化合物在猪/人皮肤表皮中的浓度。

[1219]	实施例	表皮浓度 (μ M)
	1	27

[1220] 原代角质形成细胞活力

[1221] 在受聚肌苷酸:聚胞苷酸刺激的人原代角质形成细胞中测定了本发明的示例性化合物1和3的EC50。EC50如下所述进行测定并在表10中示出,其中化合物编号对应于实施例中的编号。

[1222] 测定程序

[1223] 1. 将原代人角质形成细胞 (PHK) 以9000个细胞/孔接种在平底96孔板中。

[1224] 2. 处理前,细胞必须达到90%-100%的细胞覆盖,然后用不含氢化可的松的新鲜培养基替换培养基。

[1225] 3. 将细胞在TLR配体刺激 (聚肌苷酸:聚胞苷酸) 前培养24hr。

[1226] 4. 将细胞在180 μ l培养基中用20 μ g/ml聚肌苷酸:聚胞苷酸处理48小时,并针对不同的化合物或对照进行处理。

[1227] 6. 将20 μ L细胞滴定蓝试剂与100 μ L新鲜培养基一起直接加入到每个孔中,并在37 $^{\circ}$ C (细胞培养箱) 下孵育,直至蓝色变为淡粉色 (通常为1hr)。

[1228] 7. 使用Citation 3设备测量荧光。激发:560nm。发射:590nm。

[1229] 表10:本发明的示例性化合物在人原代角质形成细胞中的EC50值。

[1230]	实施例	活力 (EC50 μ M)
	1	>10
	3	>10

[1231] 优选地, BET蛋白抑制剂表现出的细胞活力 (EC50值) >1 μ M。示例性化合物1和3在人原代角质形成细胞中表现出的细胞活力 (EC50值) >1 μ M。