



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111511730 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 25

(21) 申请号 201880082765.0
 (22) 申请日 2018.12.18
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111511730 A
 (43) 申请公布日 2020.08.07
 (30) 优先权数据
 62/607,388 2017.12.19 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.06.19
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2018/066106 2018.12.18
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/126081 EN 2019.06.27
 (73) 专利权人 百时美施贵宝公司
 地址 美国新泽西州
 (72) 发明人 A·J·戴克曼 D·S·多德
 C·P·穆萨里 T·C·舍伍德
 T·S·哈克 S·L·波西
 S·R·库马尔 L·帕苏诺里
 S·黑格得 R·K·努穆拉
 (74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
 专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
 C07D 401/14 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 403/10 (2006.01)
 C07D 403/14 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 417/14 (2006.01)
 C07D 453/02 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 471/10 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 487/08 (2006.01)
 C07D 209/12 (2006.01)
 A61K 31/407 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 1630657 A, 2005.06.22
 CN 1409708 A, 2003.04.09
 CN 104507939 A, 2015.04.08
 US 2011183967 A1, 2011.07.28

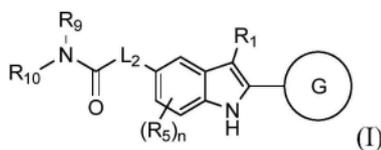
审查员 李占成

权利要求书9页 说明书99页

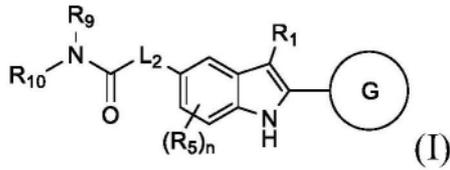
(54) 发明名称
 可用作TLR抑制剂的被酰胺取代的吡啶化合物

(57) 摘要

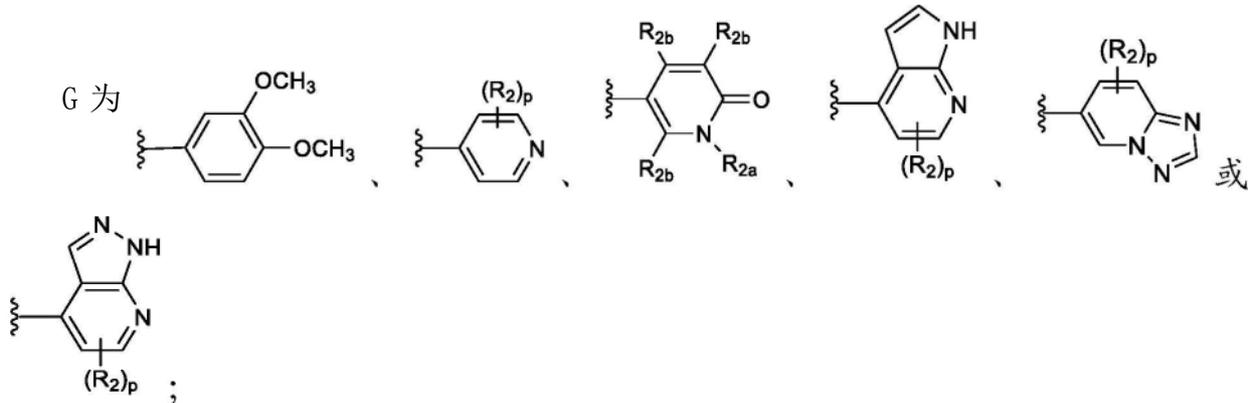
本文公开了式 (I) 的化合物、其N-氧化物或盐,其中G、L₂、R₁、R₅、R₉、R₁₀和n如本文所定义。本文还公开了使用此类化合物作为通过Toll样受体7或8或9的信号传导的抑制剂的方法,以及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病。



1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中:



L_2 为键、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

各个 R_2 独立地为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{NH}_2$;

R_{2a} 为 $-\text{CH}_3$;

各个 R_{2b} 独立地为H、Cl或 $-\text{CH}_3$;

R_9 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$;

R_{9a} 为环己基、环庚基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基,其各自被0至2个取代基取代,所述取代基独立地选自 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基;

R_{10} 为H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或环丙基;

或 R_9 和 R_{10} 与其所连接的氮原子一起形成杂环,所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吲哚啉基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基,其各自被0至2个 R_{10a} 取代;

各个 R_{10a} 独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (甲基三唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (呋喃基)、 $-\text{O}$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (二乙基氨基甲酰基哌啶基)、甲基哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、二乙基氨基甲酰基哌啶基、异丙基哌啶基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、嘧啶基和二氢苯并[d]咪唑酮基;

n 为0;和

p为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_9 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 羟基氟烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)或 $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$;和

R_{10} 为H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$ 烷基)或 C_{3-6} 环烷基。

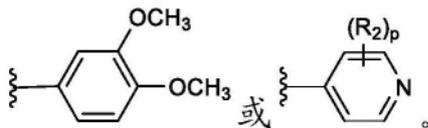
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_9 和 R_{10} 与其所连接的氮原子一起形成杂环,所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基,其各自被0至3个 R_{10a} 取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L_2 为键。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L_2 为 $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ 。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L_2 为 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G为:



8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基}-3-(丙-2-基)-1H-吡啶(1);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酰胺(2);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-N,N-二甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(3);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(4);((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)甲酰胺(5);2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-N,N-二甲基乙酰胺(6);2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(7);1-(2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(8);1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(9);1-(2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(10-11);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基(5-(2-(甲基氨基)乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酰胺(12);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酰胺(13);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酰胺(14);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基(5-(1-甲基哌啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酰胺(15);1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)

基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮(16);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(17);(R)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(18);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(19);N-环庚基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(20);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(21);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(22);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-甲基-N-((2-(哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(23);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(24);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮(25);(R)-1-(1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)吡咯烷-3-基)丙-2-酮(26);(S)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(27);(S)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(28);(R)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(29);(S)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(30);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(31);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮(32);1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(33);1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌啶-4-甲酰胺(34);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙-1-酮(35);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(36);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-苯乙基哌嗪-1-基)甲酮(37);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(38);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(39);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)甲酮(40);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲酮(41);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(2-吗啉代乙基哌嗪-1-基)甲酮(42);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(43);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(44);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(45);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(4-(哌嗪-1-基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(46);N-((1r,4r)-4-氨基环己基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(47);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(48);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(49);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(50);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(51);N-(4-氨基苄基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(52);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(53);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(54);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(55);[1,

4'-联哌啶]-1'-基(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)甲酮(56);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(57);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(58);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(59);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮(60);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(61);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌嗪-2-酮(62);1-(1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(63);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(咪啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(64);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(65);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(吡啶啉-1-基)甲酮(66);N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(67);N-(3-氨基-3-氧代丙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(68);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(69);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰氨基)甲磺酸(70);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-甲基-3-(甲基亚磺酰氨基)丁基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(71);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(72);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(73);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(74);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(75);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-乙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(76);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N,N-双(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(77);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(78);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(79);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(1-异丙基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(80);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(81);2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(82);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(83);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(84);(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(85);(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(86);2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(87);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(88);1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(89);2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(90);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(91);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(92);

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-乙基-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(93);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N,N-二甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(94);N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(95);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(96);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(97);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(4-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲酮(98);N-苄基-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(99);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(100);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(101);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-N-苄乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(102);N-(3-氨基苄基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(103);(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)甲酮(104);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-羟基乙基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(105);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(106);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮,HCl(107);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(108);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(109);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(110);2-(二甲基氨基)-1-(5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酮(111);(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮,HCl(112);3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(113);(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(114);(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(115);(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(116);2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(117);2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(118);1-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮(119);2-(二甲基氨基)-1-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮(120);(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮,HCl(121);(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(122);3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(123);(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(124);3-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(125);(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮(126);3-异

丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(127);(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(128);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(129);N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(130);N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(131);N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(132);(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(133);N-(2-氨基乙基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(134);N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(135);3-(3-异丙基-2-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-1-吗啉代丙-1-酮(136);3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-1-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮(137);(S)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(吡咯烷-3-基)丙酰胺(138);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺(139);(R)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(140);(R)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(吡咯烷-3-基)丙酰胺(141);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(142);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(143);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(144);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺(145);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(146);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(147);1-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(148);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮(149);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)丙-1-酮(150);1-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(151);1-(7-氨基-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(152);1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(153);1-(3-(2-氨基乙基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(154);(S)-1-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(155);1-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(156);1-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(157);1-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(158);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-2-基甲基)

丙酰胺(159); (S)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)丙酰胺(160); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N,2-二甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(161); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N,2-二甲基-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(162); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-3-基甲基)丙酰胺(163); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)丙酰胺(164); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N,2-二甲基-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(165); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)丙酰胺(166); N-(4-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(167); N-(3-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(168); N-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(169); N-((1S,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(170); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(2-(哌啶-3-基)乙基)丙酰胺(171); N-((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(172); N-((4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(173); N-((3-羟基奎宁环-3-基)甲基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(174); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮(175); 1-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(176); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)丙-1-酮(177); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)丙-1-酮(178); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)丙-1-酮(179); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)丙-1-酮(180); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)丙-1-酮(181); 1-([2,4'-联哌啶]-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(182); 1-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(183); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丙-1-酮(184); 1-(3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(185); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(186); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(187); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(R)-吡咯烷-3-基)丙酰胺(188); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(S)-吡咯烷-3-基)丙酰胺(189); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(S)-吡咯烷-3-基)丙酰胺(190); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(191); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(192); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-

5-基)-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(193);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)丙酰胺(194);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-哌啶-3-基)丙酰胺(195);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-哌啶-3-基)丙酰胺(196);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-1-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮(197);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-1-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)丙-1-酮(198);1-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(199);1-(7-氨基-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(200);1-(7-氨基-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(201);1-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(202);1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(203);1-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(204);1-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(205);1-(3-(2-氨基乙基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(206);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(207);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-吡咯烷-3-基)甲基)丙酰胺(208);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(209);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(210);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(211);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)甲基)丙酰胺(212);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(哌啶-3-基)甲基)丙酰胺(213);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)丙酰胺(214);N-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(215);N-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(216);N-(4-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(217);N-(3-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(218);N-(3-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(219);3-氯-5-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-2-基)-1,4-二甲基吡啶-2(1H)-酮(220);2-(5-氯-1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-环丙基-3-异丙基-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(221);以及2-(5-氯-1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(222)。

9. 药物组合物,其包含根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐,其用于治疗自身免疫性疾病或慢性炎性疾病。

11. 根据权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述自身免疫性疾病或慢性炎性疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化(MS)和肖格伦综

合征。

可用作TLR抑制剂的被酰胺取代的吡啶化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年12月19日提交的美国临时申请序列号62/607,388的权益,其全部内容并入本文。

[0003] 描述

[0004] 本发明总体上涉及被酰胺取代的吡啶化合物,其可用作通过Toll样受体7、8或9 (TLR7、TLR8、TLR9)或其组合的信号传导的抑制剂。本申请提供了被酰胺取代的吡啶化合物、包含此类化合物的组合物、及其使用方法。本发明还涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物,其可用于治疗与TLR调节有关的病症,诸如炎症和自身免疫性疾病,以及抑制哺乳动物中TLR活性的方法。

[0005] Toll/IL-1受体家族成员是炎症和宿主抗性的重要调节因子。Toll样受体家族识别衍生自传染性生物体(包括细菌、真菌、寄生虫和病毒)的分子模式(综述于Kawai,T.等人,Nature Immunol.,11:373-384(2010))。与受体结合的配体诱导衔接子分子的二聚化和募集到被称为Toll/IL-1受体(TIR)的受体的结构域中的保守细胞质基序。除TLR3外,所有TLR都募集衔接子分子MyD88。IL-1受体家族还含有细胞质TIR基序并且在配体结合时募集MyD88(综述于Sims,J.E.等人,Nature Rev.Immunol.,10:89-102(2010))。

[0006] Toll样受体(TLR)是一族参与第一线防御的进化上保守的跨膜天然免疫受体。作为模式识别受体,TLR保护抵抗外来分子,通过病原体相关分子模式(PAMP)激活,或保护免受组织受损,通过危险相关分子模式(DAMP)激活。已经鉴定了总共13个TLR家族成员,其中10个在人类中,这些家族成员跨越细胞表面或内体区室。TLR7/8/9属于内体定位的并且响应单链RNA(TLR7和TLR8)或含有胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)基序的未甲基化单链DNA(TLR9)的集合。

[0007] TLR7/8/9的激活可引发多种炎性反应(细胞因子产生、B细胞激活和IgG产生,I型干扰素反应)。在自身免疫障碍的情况下,TLR7/8/9的异常持续激活导致疾病状态恶化。虽然已显示小鼠中TLR7的过度表达加剧了自身免疫性疾病,但发现小鼠中TLR7的敲除能够在易患狼疮的MRL/lpr小鼠中保护抵抗疾病。TLR7和9的双重敲除显示出进一步增强的保护。

[0008] 由于许多病症可以通过涉及调节细胞因子、IFN产生和B细胞活性的治疗而受益,因此立即显而易见的是,能够调节TLR7和/或TLR8和/或TLR9的新化合物以及使用这些化合物的方法可以为多种多样的病人提供实质性的治疗益处。

[0009] 本发明涉及一类新的被酰胺取代的吡啶化合物,发现这些化合物是通过TLR7/8/9的信号传导的有效抑制剂。提供的这些化合物可用作具有希望的稳定性、生物利用度、治疗指数和对其可药用性重要的毒性值的药物。

发明内容

[0010] 本发明提供了可用作通过Toll样受体7、8或9的信号传导的抑制剂并且可用于治疗增殖性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病和炎性疾病的式(I)的化合物,或其立体异构体、N-氧化物、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0011] 本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体以及至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0012] 本发明还提供了一种用于抑制To11样受体7、8或9的方法,包括向需要此类治疗的宿主给予治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中的至少一种。

[0013] 本发明还提供了一种用于治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法,包括向需要此类治疗的宿主给予治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中的至少一种。

[0014] 本发明还提供治疗与To11样受体7、8或9活性相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给予式(I)的化合物或其盐、水合物和前药中的至少一种。

[0015] 本发明还提供用于制备式(I)的化合物包括其盐、水合物和前药的方法和中间体。

[0016] 本发明还提供用于治疗的式(I)的化合物或其盐、水合物和前药中的至少一种。

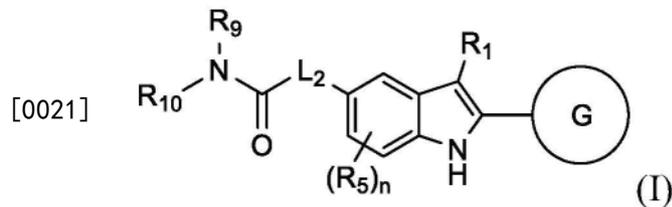
[0017] 本发明还提供式(I)的化合物或其盐、水合物和前药中的至少一种在制备药物中的用途,所述药物用于治疗预防To11样受体7、8或9相关的病况,例如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病。

[0018] 式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的组合物可用于治疗\预防或治愈各种与To11样受体7、8或9相关的病况。包含这些化合物的药物组合物可用于治疗和预防在诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病和增殖性疾病等多种治疗领域中的疾病或病症,或减慢其进展。

[0019] 随着公开内容的继续,将以扩展形式阐述本发明的这些和其它特征。

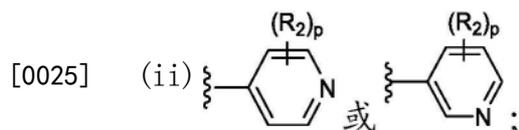
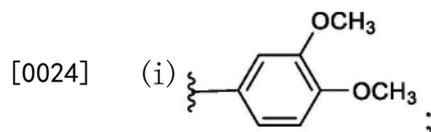
具体实施方式

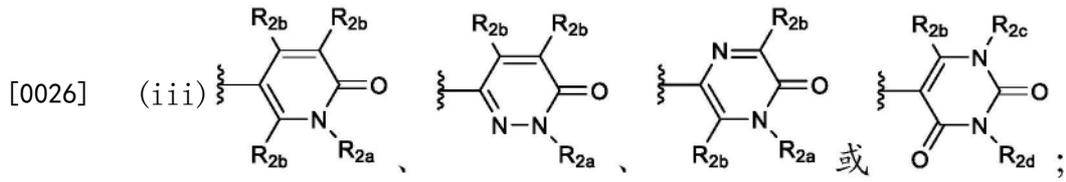
[0020] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)的化合物:



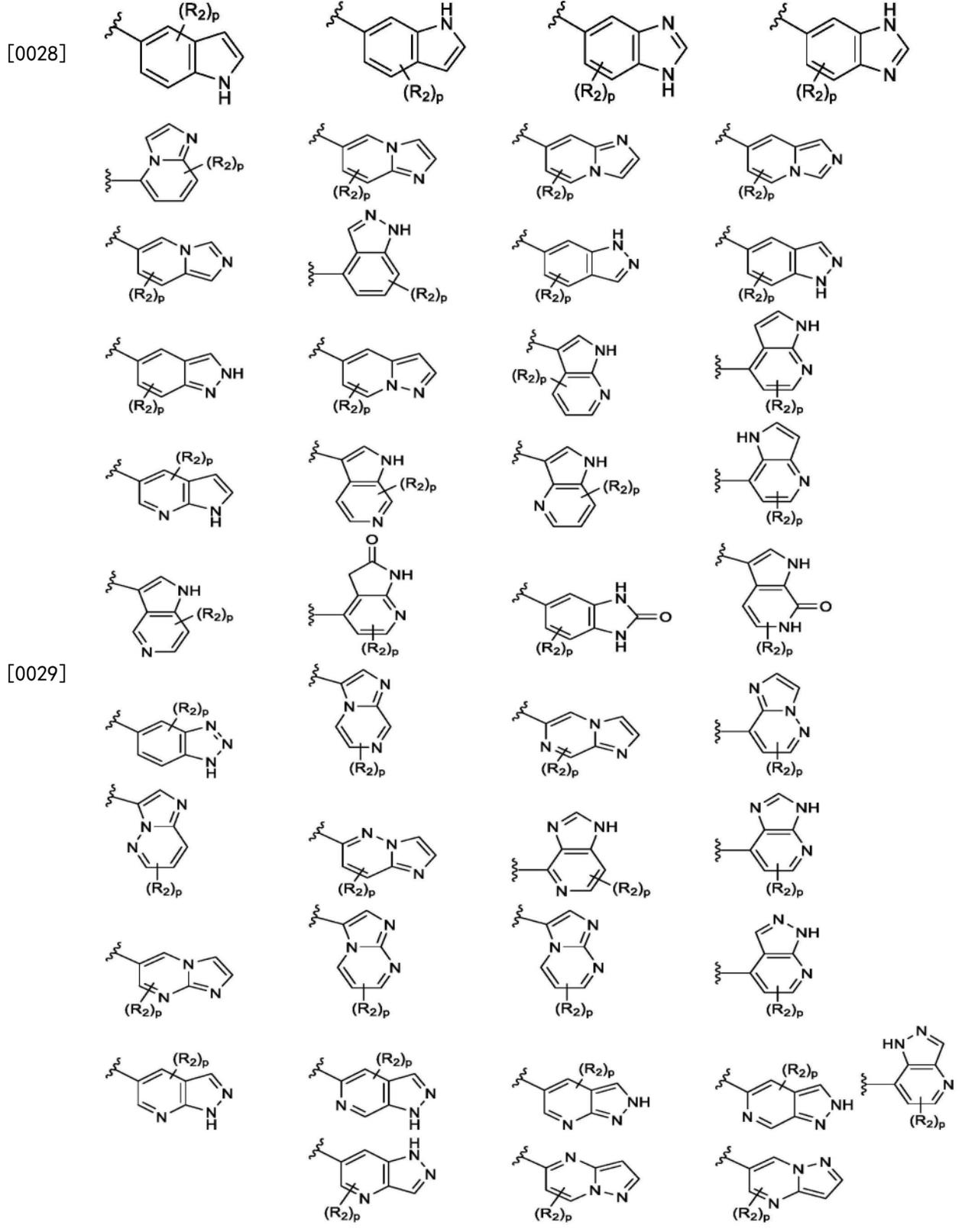
[0022] 其N-氧化物或盐,其中:

[0023] G为:

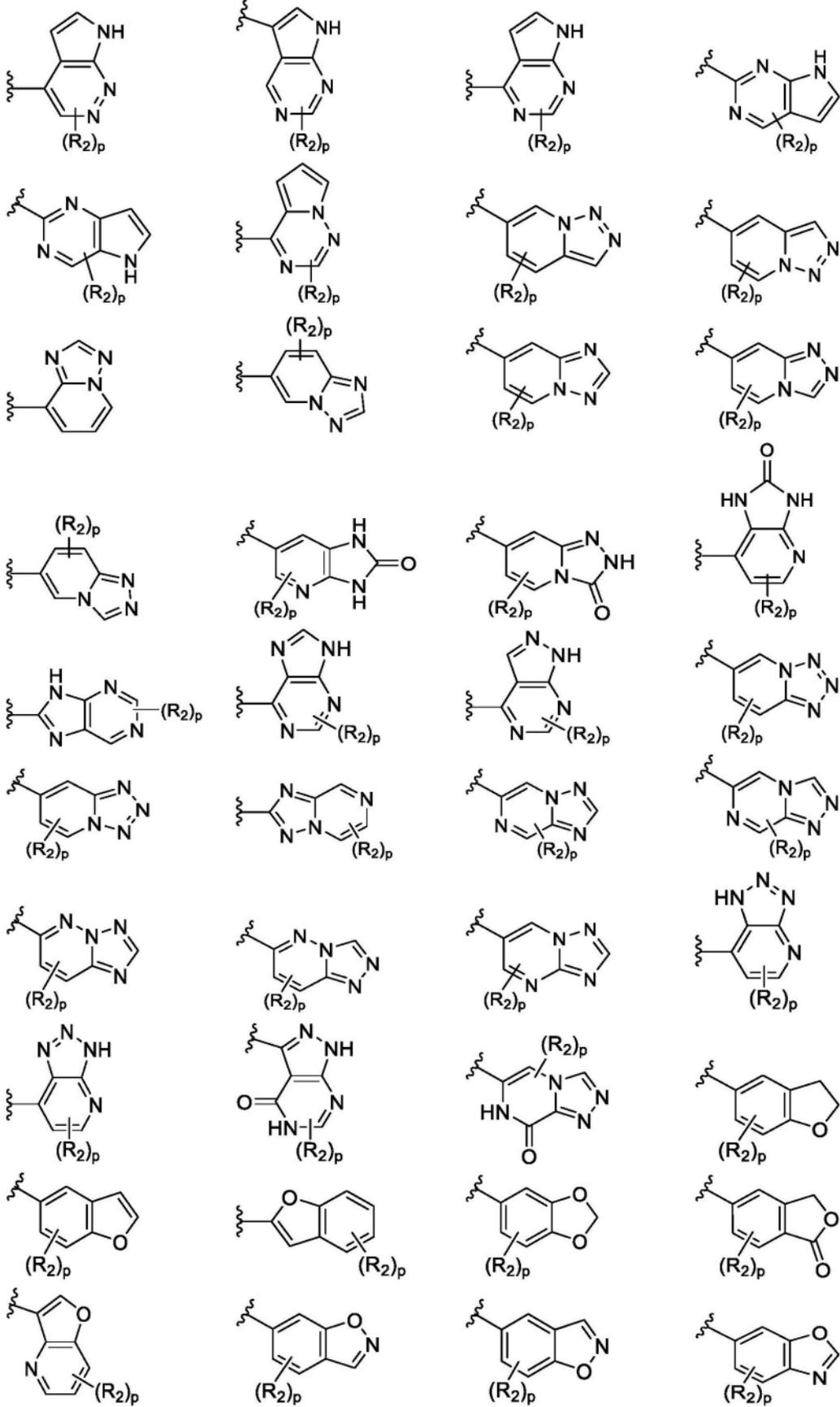


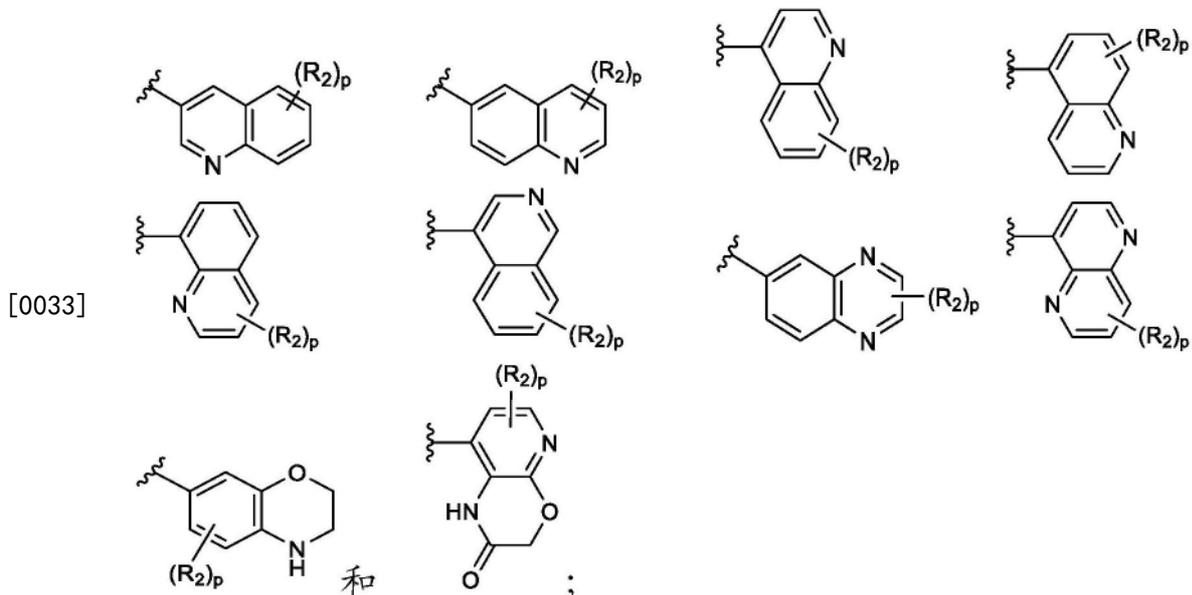
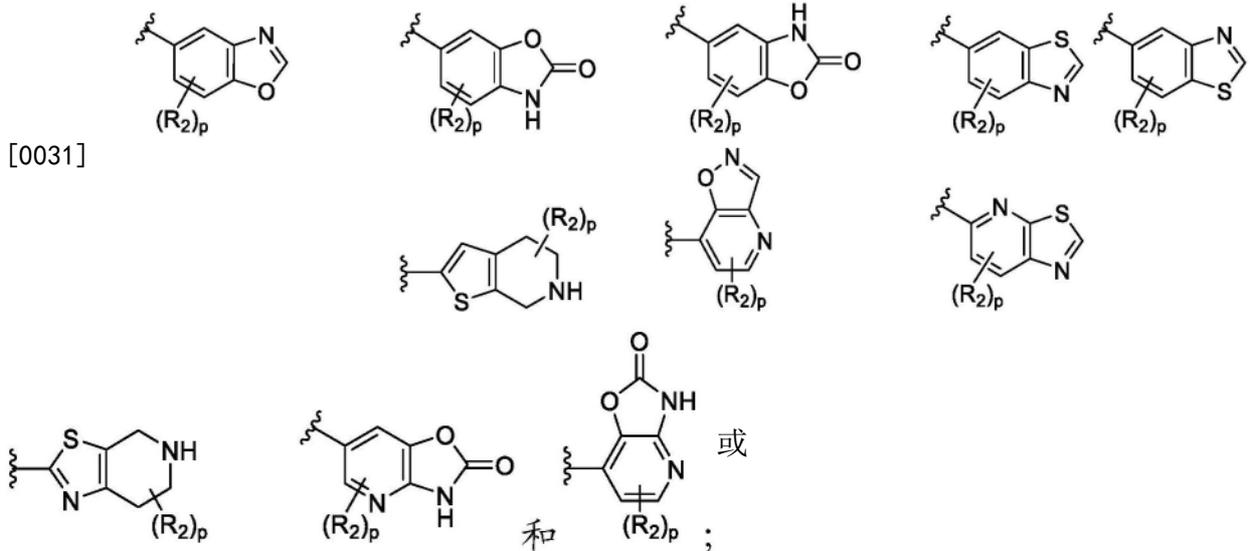


[0027] (iv) 9元杂环, 其选自:



[0030]





[0034] L_2 为键或 $-(CR_xR_x)_{1-3}-$;

[0035] R_1 为H、Cl、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基-氟烷基、 $-CR_v=CH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)或四氢吡喃基;

[0036] 各个 R_2 独立地为卤素、-CN、-OH、-NO₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-O(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ 羟基烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ 烷氧基烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-NR_yR_y$ 、 $-NR_y(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-NR_y(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-NR_xCH_2$ (苯基)、 $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}$ (苯基)、吗啉基、二氧代硫基吗啉基、二甲基吡啶基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或 $-C(O)$ (噻唑基);

[0037] R_{2a} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (苯基)、四氢呋喃基、四氢吡喃基或苯

基;

[0038] 各个 R_{2b} 独立地为H、卤素、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃氟烷氧基、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆环烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NR_x(C₁₋₃烷基)、-CR_x=CR_xR_x或-CR_x=CH(C₃₋₆环烷基);

[0039] R_{2c} 为 R_{2a} 或 R_{2b} ;

[0040] R_{2d} 为 R_{2a} 或 R_{2b} ;其前提为 R_{2c} 和 R_{2d} 之一为 R_{2a} ,且 R_{2c} 和 R_{2d} 中的另一者为 R_{2b} ;

[0041] 各个 R_5 独立地为F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基或-OCH₃;

[0042] R_9 为C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆羟基氟烷基、C₁₋₃氨基烷基、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃S(O)₂OH、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_xS(O)₂(C₁₋₂烷基)或-(CH₂)₀₋₃R_{9a};

[0043] R_{9a} 为C₃₋₇环烷基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基,其各自被0至3个取代基取代,所述取代基独立地选自F、Cl、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃羟基氟烷基、C₁₋₃氨基烷基、-NR_yR_y、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基;

[0044] R_{10} 为H、C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂烷基)或C₃₋₆环烷基;

[0045] 或 R_9 和 R_{10} 与其所连接的氮原子一起形成杂环,所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基,其各自被0至3个 R_{10a} 取代;

[0046] 各个 R_{10a} 独立地选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂(甲基三唑基)、-CH₂CH₂(苯基)、-CH₂CH₂(吗啉基)、-C(O)(C₁₋₂烷基)、-C(O)NR_yR_y、-C(O)CH₂NR_yR_y、-NR_yR_y、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(呋喃基)、-O(哌啶基)、-C(O)CH₂(二乙基氨基甲酰基哌啶基)、甲基哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、二乙基氨基甲酰基哌啶基、异丙基哌啶基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、嘧啶基和二氢苯并[d]咪唑酮基;

[0047] R_v 为H、C₁₋₂烷基或C₁₋₂氟烷基;

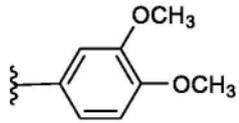
[0048] 各个 R_x 独立地为H或-CH₃;

[0049] 各个 R_y 独立地为H或C₁₋₆烷基;

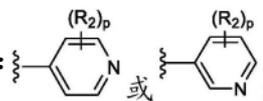
[0050] 各个 R_x 独立地为H或-CH₃;

[0051] n为0、1或2;和

[0052] p为0、1、2、3或4。

[0053] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中G为:;且 L_2 、 R_1 、 R_5 、

R_9 、 R_{10} 和n在第一方面中定义。

[0054] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中G为:;

且 L_2 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 、 n 和 p 在第一方面中定义。

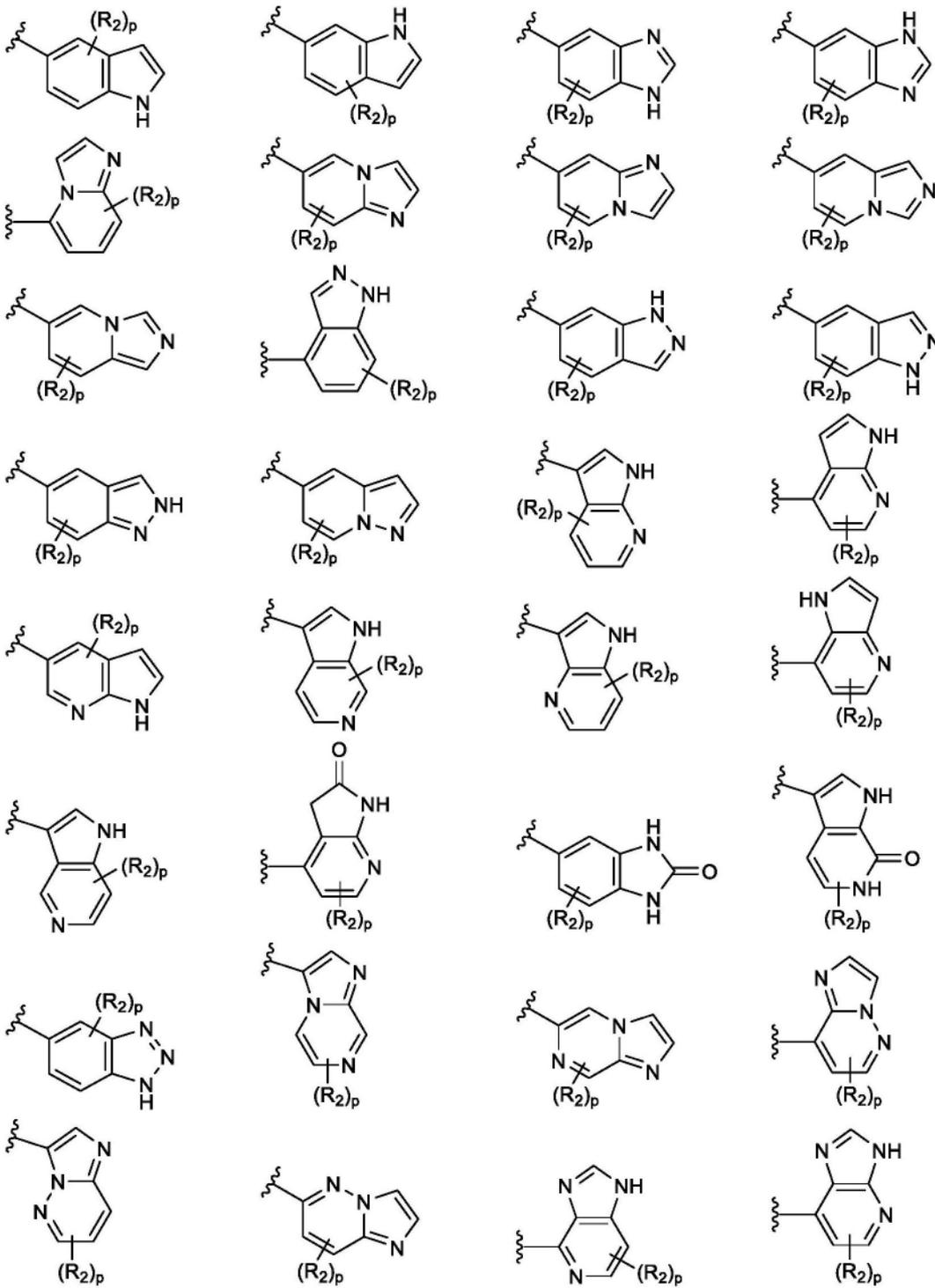
[0055] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中G为



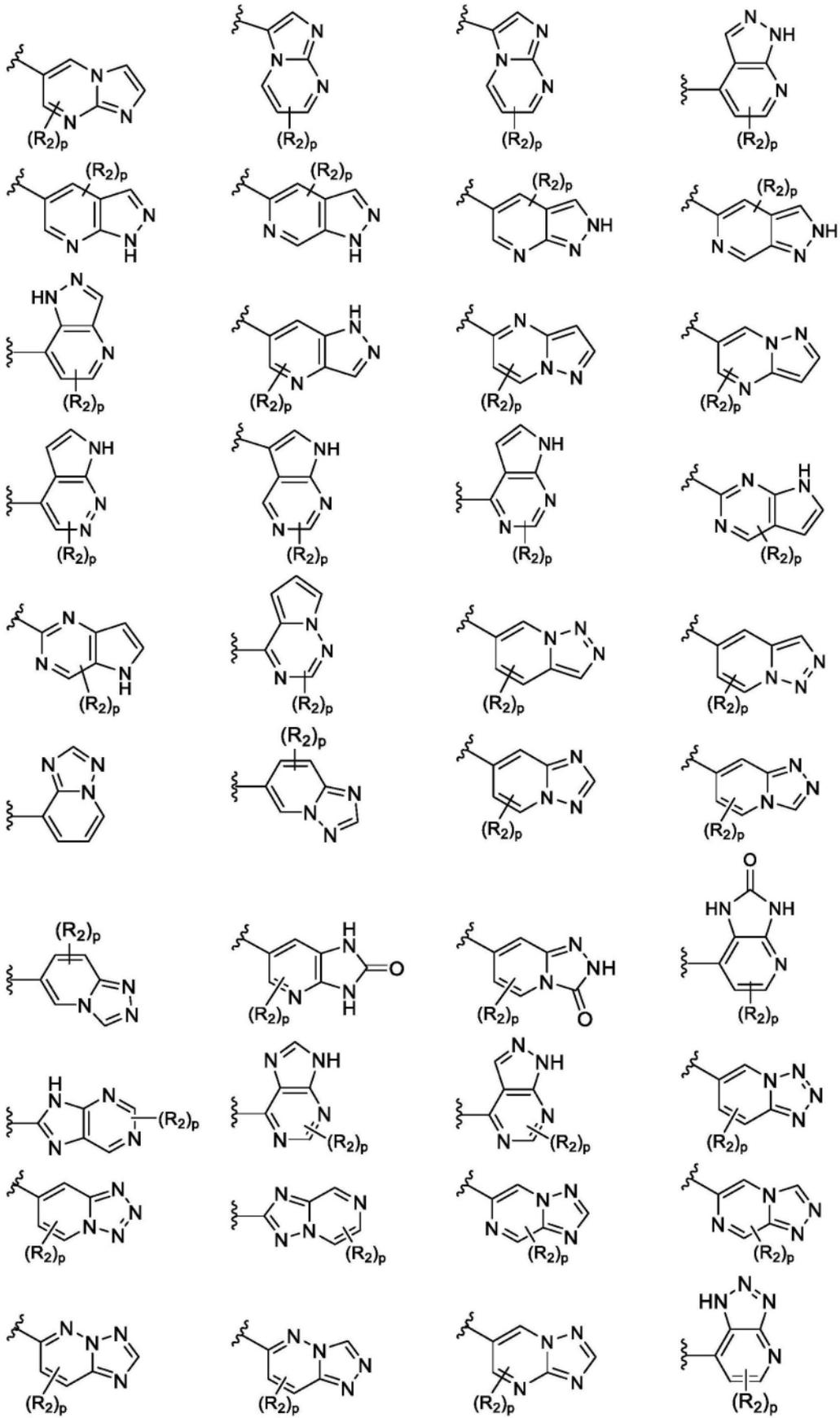
包括在此实施方案中为其中 R_{2a} 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (苯基)、四氢呋喃基或苯基;且各个 R_{2b} 独立地为H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}$ (环丙基)、 $-C(O)O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CR_x=CH_2$ 或 $-CH=CH(C_{3-6}$ 环烷基)的化合物。还包括在此实施方案中为其中 R_{2a} 为 $-CH_3$;且各个 R_{2b} 独立地为H、Cl或 $-CH_3$ 的化合物。

[0056] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中G为9元杂环,其选自:

[0057]

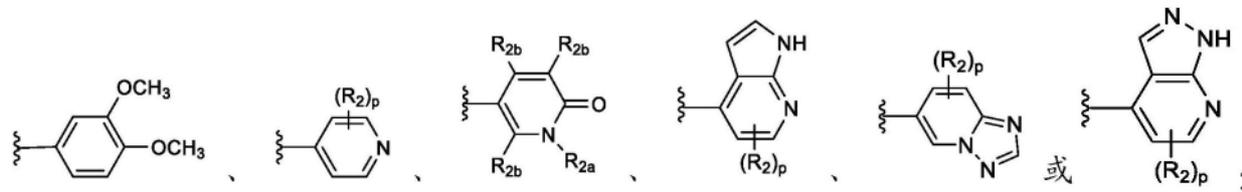


[0058]



C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-2} 氨基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (苯基)或苯基； R_{2a} 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-CH_2$ (苯基)、四氢呋喃基或苯基；各个 R_{2b} 独立地为H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}$ (环丙基)、 $-C(O)O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CR_x=CH_2$ 或 $-CH=CH(C_{3-6}$ 环烷基)； L_2 为键或 $-(CR_xR_x)_{1-2}$ ； R_9 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 羟基烷基、 C_{2-5} 羟基氟烷基、 C_{1-2} 氨基烷基、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_{1-2}CR_xR_xNHS(O)_2CH_3$ 或 $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ ； R_{9a} 为 C_{5-7} 环烷基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基，其各自被0至2个取代基取代，所述取代基独立地选自 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-NR_xR_x$ 、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基； R_{10} 为H、 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基)或 C_{3-6} 环烷基；或 R_9 和 R_{10} 与其所连接的氮原子一起形成杂环，所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基，其各自被0至3个 R_{10a} 取代；各个 R_{10a} 独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2$ (甲基三唑基)、 $-CH_2CH_2$ (苯基)、 $-CH_2CH_2$ (吗啉基)、 $-C(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $-NHC(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)$ (呋喃基)、 $-O$ (哌啶基)、 $-C(O)CH_2$ (二乙基氨基甲酰基哌啶基)、甲基哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、二乙基氨基甲酰基哌啶基、异丙基哌啶基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、噻唑基和二氢苯并[d]咪唑酮基；各个 R_5 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-2} 烷基或 $-OCH_3$ ；n为0或1；且p为0、1、2或3；且G和 R_x 在第一方面中定义。

[0065] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐，其中G为



R_1 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$ ；各个 R_2 独立地为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ； R_{2a} 为 $-CH_3$ ；各个 R_{2b} 独立地为H、Cl或 $-CH_3$ ；L为键、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ； R_9 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2S(O)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ 或 $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ ； R_{9a} 为环己基、环庚基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基，其各自被0至2个取代基取代，所述取代基独立地选自 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基； R_{10} 为H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或环丙基；或 R_9 和 R_{10} 与其所连接的氮原子一起形成杂环，所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和

吡咯烷基,其各自被0至2个 R_{10a} 取代;各个 R_{10a} 独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (甲基三唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (呋喃基)、 $-\text{O}$ (哌啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (二乙基氨基甲酰基哌啶基)、甲基哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、二乙基氨基甲酰基哌啶基、异丙基哌啶基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、嘧啶基和二氢苯并[d]咪唑酮基;n为0;且p为0、1或2。

[0066] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中 L_2 为键或 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}$;且G、 R_1 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 和n在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中 L_2 为键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x$ -或 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CH}_2$ -的化合物。还包括在此实施方案中为其中 L_2 为键、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -的化合物。

[0067] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中 R_1 为H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基-氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{CH}_2$ (C_{3-6} 环烷基)或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基);且G、 L_2 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 和n在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中 R_1 为H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 羟基烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)的化合物。还包括在此实施方案中为其中 R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 的化合物。

[0068] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中各个 R_2 独立地为F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})$ (C_{1-2} 烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$ (C_{1-5} 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$ (C_{2-6} 烷氧基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_y$ (C_{1-3} 氟烷基)、 $-\text{NR}_y$ (C_{1-4} 羟基烷基)、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})$ (C_{1-2} 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (C_{1-2} 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (苯基)、吗啉基、二氧化硫基吗啉基、二甲基吡啶基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基或三唑基;且G、 L_2 、 R_1 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 和n在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中各个 R_2 独立地为F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 氰基烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-2} 氨基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)或苯基的化合物。还包括在此实施方案中为其中各个 R_2 独立地为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{NH}_2$ 的化合物。

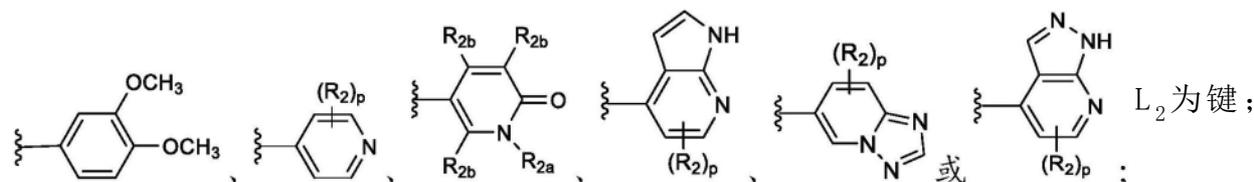
[0069] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中 R_9 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 羟基氟烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2$ (C_{1-2} 烷基)或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$; R_{10} 为H、 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)或 C_{3-6} 环烷基;且G、 L_2 、 R_1 、 R_5 、 R_{9a} 、 R_x 和n在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中 R_9 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 羟基烷基、 C_{2-5} 羟基氟烷基、 C_{1-2} 氨基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$;且 R_{10} 为H、 C_{1-3} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)或 C_{3-6} 环烷基的化合物。还包括在此实施方案中为其中 R_9 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$;且 R_{10} 为H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或环丙基的化合物。

[0070] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中R₉为C₁₋₃烷基、C₁₋₅羟基烷基、C₂₋₅羟基氟烷基、C₁₋₂氨基烷基、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂烷基)、-(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-(CH₂)₁₋₂CR_xR_xNHS(O)₂CH₃或-(CH₂)₀₋₃R_{9a};R_{9a}为C₅₋₇环烷基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基,其各自被0至2个取代基取代,所述取代基独立地选自-OH、C₁₋₃烷基、-NR_xR_x、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基;R₁₀为H、C₁₋₃烷基、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂烷基)或C₃₋₆环烷基;且G、L₂、R₁、R₅、R_x和n在第一方面中定义。

[0071] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中R₉为-CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH₂S(O)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃或-(CH₂)₀₋₃R_{9a};R_{9a}为环己基、环庚基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基,其各自被0至2个取代基取代,所述取代基独立地选自-OH、C₁₋₃烷基、-NH₂、-N(CH₃)₂、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基;R₁₀为H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃或环丙基;且G、L₂、R₁、R₅和n在第一方面中定义。

[0072] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中R₉和R₁₀与其所连接的氮原子一起形成杂环,所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶基、吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基,其各自被0至3个R_{10a}取代;且G、L₂、R₁、R₅、R_{10a}和n在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中R₉和R₁₀与其所连接的氮原子一起形成杂环的化合物,所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶基、吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基,其各自被0至2个R_{10a}取代。还包括在此实施方案中为其中各个R_{10a}独立地选自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂(甲基三唑基)、-CH₂CH₂(苯基)、-CH₂CH₂(吗啉基)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-C(O)(呋喃基)、-O(哌啶基)、-C(O)CH₂(二乙基氨基甲酰基哌啶基)、甲基哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、二乙基氨基甲酰基哌啶基、异丙基哌啶基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、噻唑基和二氢苯并[d]咪唑酮基的化合物。

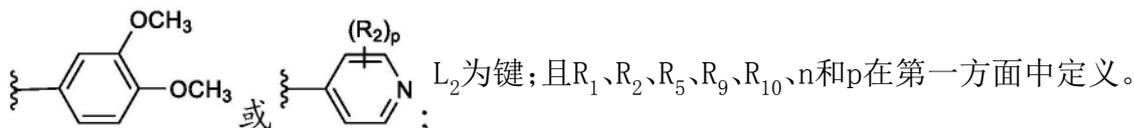
[0073] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中G为



且R₁、R₂、R_{2a}、R_{2b}、R₅、R₉、R₁₀、n和p在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中R₉为-CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH

(CH₂OH)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH₂S(O)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃或-(CH₂)₀₋₃R_{9a};R_{9a}为环己基、环庚基、呋喃基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、奎宁环基、噻唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基,其各自被0至2个取代基取代,所述取代基独立地选自-OH、C₁₋₃烷基、-NH₂、-N(CH₃)₂、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基;且R₁₀为H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃或环丙基的化合物。还包括在此实施方案中的为其中或R₉和R₁₀与其所连接的氮原子一起形成杂环的化合物,所述杂环选自氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、二氮杂环庚烷基、吡啶啉基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、哌嗪酮基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基,其各自被0至2个R_{10a}取代;且各个R_{10a}独立地选自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂(甲基三唑基)、-CH₂CH₂(苯基)、-CH₂CH₂(吗啉基)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-C(O)(呋喃基)、-O(哌啶基)、-C(O)CH₂(二乙基氨基甲酰基哌啶基)、甲基哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、二乙基氨基甲酰基哌啶基、异丙基哌啶基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、噻唑基和二氢苯并[d]咪唑酮基。

[0074] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中G为



[0075] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中各个R₅独立地为F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、-CF₃或-OCH₃;n为0、1或2;且G、L₂、R₁、R₉和R₁₀在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中各个R₅独立地为F、Cl、-CN、C₁₋₂烷基或-OCH₃;且n为0、1或2的化合物。还包括在此实施方案中为其中n为0或1的化合物。

[0076] 一个实施方案提供式(I)的化合物、其N-氧化物或盐,其中n为0或1;p为0、1、2或3;且G、L₂、R₁、R₂、R₅、R₉和R₁₀在第一方面中定义。包括在此实施方案中为其中n为0或1;且p为0、1或2的化合物。还包括在此实施方案中为其中n为0的化合物。

[0077] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中所述化合物选自2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基}-3-(丙-2-基)-1H-吡啶(1);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(2);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-N,N-二甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(3);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(4);((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)甲酮(5);2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-N,N-二甲基乙酰胺(6);2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(7);1-(2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(8);1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(9);1-(2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡

噪-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(10-11); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-(2-(甲基氨基)乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(12); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(13); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(14); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-(1-甲基哌啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(15); 1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮(16); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(17); (R)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(18); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(19); N-环庚基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(20); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(21); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(22); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-甲基-N-((2-(哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(23); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(24); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮(25); (R)-1-(1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)吡咯烷-3-基)丙-2-酮(26); (S)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(27); (S)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(28); (R)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(29); (S)-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(30); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(31); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮(32); 1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(33); 1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌啶-4-甲酰胺(34); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙-1-酮(35); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(36); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-苯乙基哌嗪-1-基)甲酮(37); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(38); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(39); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)甲酮(40); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲酮(41); (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(2-吗啉代乙基哌嗪-1-基)甲酮(42); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(43); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(44); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(45); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(4-(哌嗪-1-基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(46); N-((1r,4r)-4-氨基环己基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(47); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙

基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(48);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(49);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(50);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(51);N-(4-氨基苄基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(52);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(53);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(54);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(55);[1,4'-联哌啶]-1'-基(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)甲酮(56);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(咪啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(57);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(58);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(59);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮(60);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(61);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌嗪-2-酮(62);1-(1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(63);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(咪啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(64);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(65);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(吡啶啉-1-基)甲酮(66);N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(67);N-(3-氨基-3-氧代丙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(68);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(69);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰氨基)甲磺酸(70);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-甲基-3-(甲基亚磺酰氨基)丁基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(71);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(72);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(73);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(74);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(75);2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-乙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(76);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N,N-双(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(77);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(78);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(79);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(1-异丙基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(80);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(81);2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(82);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(83);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(84);(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(85);(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(86);2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(4-(二甲基氨基)

环己基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(87);(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(88);1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(89);2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(90);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(91);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(92);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-乙基-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(93);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N,N-二甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(94);N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(95);N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(96);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(97);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(4-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲酮(98);N-苄基-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(99);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(100);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(101);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-N-苄乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(102);N-(3-氨基苄基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(103);(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)甲酮(104);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-羟基乙基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(105);2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(106);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮,HCl(107);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(108);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(109);(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(110);2-(二甲基氨基)-1-(5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酮(111);(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮,HCl(112);3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(113);(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(114);(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(115);(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(116);2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(117);2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(118);1-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮(119);2-(二甲基氨基)-1-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮(120);(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-

(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮, HCl (121); (3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(122); 3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(123); (3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(124); 3-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(125); (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮(126); 3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(127); (3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(128); N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(129); N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(130); N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(131); N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(132); (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(133); N-(2-氨基乙基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(134); N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(135); 3-(3-异丙基-2-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-1-吗啉代丙-1-酮(136); 3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-1-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮(137); (S)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(吡咯烷-3-基)丙酰胺(138); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺(139); (R)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(140); (R)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(吡咯烷-3-基)丙酰胺(141); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(142); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(143); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(144); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺(145); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(146); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(147); 1-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(148); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮(149); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)丙-1-酮(150); 1-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(151); 1-(7-氨基-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(152); 1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮

(153); 1-(3-(2-氨基乙基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(154); (S)-1-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(155); 1-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(156); 1-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(157); 1-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(158); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-2-基甲基)丙酰胺(159); (S)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)丙酰胺(160); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N,2-二甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(161); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N,2-二甲基-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(162); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-3-基甲基)丙酰胺(163); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)丙酰胺(164); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N,2-二甲基-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(165); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)丙酰胺(166); N-(4-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(167); N-(3-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(168); N-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(169); N-((1S,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(170); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-N-(2-(哌啶-3-基)乙基)丙酰胺(171); N-((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(172); N-((4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(173); N-((3-羟基奎宁环-3-基)甲基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙酰胺(174); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮(175); 1-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(176); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)丙-1-酮(177); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)丙-1-酮(178); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)丙-1-酮(179); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)丙-1-酮(180); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)丙-1-酮(181); 1-([2,4'-联哌啶]-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(182); 1-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(183); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基-1-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丙-1-酮(184); 1-(3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2-甲基丙-1-酮(185); 2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(八氢环戊

二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(186);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)丙酰胺(187);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-吡咯烷-3-基)丙酰胺(188);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)丙酰胺(189);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)丙酰胺(190);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(191);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(192);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(193);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)丙酰胺(194);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-哌啶-3-基)丙酰胺(195);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-哌啶-3-基)丙酰胺(196);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-1-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮(197);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-1-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)丙-1-酮(198);1-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(199);1-(7-氨基-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(200);1-(7-氨基-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(201);1-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(202);1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(203);1-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(204);1-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(205);1-(3-(2-氨基乙基)哌啶-1-基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-酮(206);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)丙酰胺(207);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((R)-吡咯烷-3-基)甲基)丙酰胺(208);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(209);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(哌啶-3-基)丙酰胺(210);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-甲基-N-(奎宁环-3-基)丙酰胺(211);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)丙酰胺(212);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(哌啶-3-基)甲基)丙酰胺(213);2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)丙酰胺(214);N-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(215);N-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(216);N-(4-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(217);N-(3-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(218);N-(3-氨基环己基)-2-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)丙酰胺(219);3-氯-5-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-2-基)-1,4-二甲基吡啶-2(1H)-酮(220);2-(5-氯-1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-环丙基-3-异丙基-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(221);以及2-(5-氯-1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-

(2-(二甲基氨基)乙基)-3-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺(222)。

[0078] 在不脱离本发明的精神或本质属性的情况下,本发明可以其它特定形式实施。本发明包括本申请提到的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应理解,可以采用本发明的任何和所有实施方案结合任何其它一个或多个实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,这些实施方案中的每个单独要素意在与来自任何实施方案中的任何和所有其它要素组合来描述另外的实施方案。

[0079] 定义

[0080] 在阅读下面详细描述时,本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解,为了清楚起见,在单独的实施方案的背景下上面和下面描述的本发明的某些特征也可以组合以形成单个实施方案。相反,出于简洁性原因而在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征还可以组合以形成其子组合。本申请中标识为示例性或优选的实施方案旨在是说明性的而非限制性的。

[0081] 除非本申请另有明确说明,否则以单数形式作出的引用也可以包括复数形式。例如,“一个”和“一种”可以指代一个/一种或者一个/一种或多个/多种。

[0082] 除非另外指明,否则假定具有不满足的化合价的任何杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

[0083] 本申请所陈述的定义优先于在通过引用并入本申请的任何专利、专利申请和/或专利申请公开物中所陈述的定义。

[0084] 下文列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于在整个说明书中单独使用或者作为较大基团的一部分使用时的术语(除非它们在特定情况下另有限制)。

[0085] 在整个说明书中,本领域技术人员可以选择其基团和取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0086] 根据本领域中使用的惯例,本申请的结构式中使用

[0087] 

[0088] 来描绘作为部分或取代基与核心或骨架结构的附接点的键。

[0089] 如本申请所用的术语“卤代”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0090] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0091] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0092] 术语“氧代”是指基团=O。

[0093] 如本申请所用的术语“烷基”是指含有例如从1至12个碳原子、从1至6个碳原子并从1至4个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基两者。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当符号“C”后面的下标中出现数字时,该下标更具体地定义了特定基团可能含有的碳原子的数量。例如,“C₁₋₄烷基”表示具有1至4个碳原子的直链和支链烷基。

[0094] 如本申请所用的术语“氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和脂族烃基两者。例如,“C₁₋₄氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。氟烷基的代表性例子包括但不限于-CF₃和-CH₂CF₃。

[0095] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个胺基团取代的支链和直链饱和烷基两者。例如，“氨基烷基”包括 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 C_{1-4} 氨基烷基。

[0096] 术语“羟烷基”包括被一个或多个羟基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如，“羟烷基”包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 C_{1-4} 羟烷基。

[0097] 术语“羟基-氟烷基”包括被一个或多个羟基和一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和烷基两者。例如，“羟基-氟烷基”包括 $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 和 C_{1-4} 羟基-氟烷基。

[0098] 如本申请所用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子上除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性例子包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时，下标更具体地定义了特定环烷基可能包含的碳原子的数目。例如，“ C_{3-6} 环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0099] 如本申请所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的烷基，例如，甲氧基($-\text{OCH}_3$)。例如，“ C_{1-3} 烷氧基”表示具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0100] 本申请采用短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适合于与人和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0101] 式(I)的化合物可形成盐，所述盐也在本发明的范围内。除非另有说明，否则提及本发明化合物应理解为包括提及其一种或多种盐。术语“盐”表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。另外，术语“盐”可以包括两性离子(内盐)，例如，当式(I)的化合物同时包含碱性部分(例如胺或吡啶或咪唑环)和酸性部分(例如，作为羧酸)。优选药学上可接受的(即无毒的，生理上可接受的)盐，例如其中阳离子对盐的毒性或生物活性没有显著贡献的可接受的金属盐和胺盐。但是，其它盐也可为有用的，例如在制备过程中可以采用的分离或提纯步骤中 useful，因此考虑在本发明的范围内。式(I)化合物的盐可以例如通过使用式(I)化合物与一定量的酸或碱(例如当量)在介质(例如其中盐沉淀或在水性介质中然后冻干)反应而形成。

[0102] 示例性的酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤乙酸例如三氟乙酸形成的那些)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐(与甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(例如本文提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(例如甲苯磺酸盐)、十一烷酸盐等。

[0103] 示例性的碱性盐包括铵盐、碱金属盐，例如钠、锂和钾盐；碱土金属盐，例如钙和镁盐；钡、锌和铝盐；与有机碱(例如有机胺)形成的盐，例如与三烷基胺(如三乙胺)、普鲁卡因、二苄基胺、N-苄基-β-苯乙基胺、1-苯胺、N,N'-二苄基亚乙基-二胺、脱氢松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、二环己基胺或类似的药学上可接受的胺以及与氨基酸形成的盐，所述氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等。碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁

基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲基、二乙基、二丁基和酸二戊基酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴化物)等进行季铵化。优选的盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0104] 式(I)的化合物可以作为无定形固体或结晶固体来提供。可以使用冻干来提供作为固体的式(I)的化合物。

[0105] 还应当理解,式(I)的化合物的溶剂合物(例如,水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂合物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机的还是无机的)的物理缔合物。这种物理缔合物包括氢键合。在某些情况下,溶剂合物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离溶剂合物两者。示例性溶剂合物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂合物、和乙酸乙酯溶剂合物。溶剂化作用的方法在本领域中是已知的。

[0106] 各种形式的前药在本领域中是公知的并且描述于:

[0107] a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth等人,第31章,(Academic Press,1996);

[0108] b) *Design of Prodrugs*, 由H. Bundgaard编辑,(Elsevier,1985);

[0109] c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson和H. Bundgaard编辑第5章,第113-191页(Harwood Academic Publishers,1991);以及

[0110] d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa和Joachim M. Mayer,(Wiley-VCH,2003)。

[0111] 此外,可以分离并且提纯式(I)的化合物(在其制备之后),以获得含有按重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物(“基本上纯的”)的组合物,该组合物然后被如本申请所描述的使用或配制。此类“基本上纯的”式(I)的化合物在本申请中也被考虑作为是本发明的一部分。

[0112] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指示足够稳固以经受以有用纯度程度从反应混合物中分离并且配制成有效治疗剂的化合物。本发明旨在实施稳定的化合物。

[0113] “治疗有效量”旨在包括单独的本发明化合物的量,或所要求保护的多种化合物的组合的量,或其它活性成分组合的本发明化合物的量,这些活性成分有效充当TLR7/8/9的抑制剂,或有效治疗或预防自身免疫性和/或炎性疾病状态,诸如SLE、IBD、多发性硬化(MS)、肖格伦综合征以及类风湿性关节炎。

[0114] 如本申请所用的,“治疗”涵盖哺乳动物(特别是人)的疾病状态的治疗,并且包括:(a)防止该疾病状态在哺乳动物中发生,特别是当这种哺乳动物易患该疾病状态,但尚未被诊断为患有该疾病状态时;(b)抑制该疾病状态,即阻止其发展;和/或(c)缓解该疾病状态,即引起该疾病状态的消退。

[0115] 本发明的化合物旨在包括在本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本申请所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替以其它方式使用的未标记的试剂来制备。

[0116] 根据式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐可以通过适用于待治疗病症的任何手段给予,这可取决于位点特异性治疗或待递送的式(I)的化合物的量的需要。

[0117] 本发明中还包括一类药物组合物,其包含式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(在本申请中统称为“载体”材料),以及(如果希望)其它活性成分。式(I)的化合物可以通过任何合适的途径、优选以适于此类途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量给予。本发明的化合物和组合物可以例如经口服、粘膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内和胸骨内)以含有常规药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位配制品给予。例如,该药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。该混合物可含有另外的组分,诸如润滑剂(例如,硬脂酸镁)和崩解剂(诸如交聚维酮)。载体混合物可以填充到明胶胶囊中或压缩成片剂。例如,该药物组合物可以作为口服剂型或输注给予。

[0118] 对于口服给予,该药物组合物可以呈例如片剂、胶囊剂、液体胶囊剂、悬浮液或液体的形式。该药物组合物优选地以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制备。例如,该药物组合物可以作为片剂或胶囊提供,该片剂或胶囊包含在约0.1至1000mg、优选约0.25至250mg、并且更优选约0.5至100mg范围内的量的活性成分。对于人或其它哺乳动物,合适的日剂量可以根据患者的状况和其它因素而广泛变化,但是可以使用常规方法来确定。

[0119] 本申请预期的任何药物组合物可以例如通过任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性的口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂和酏剂。旨在用于口服给予的药物组合物可根据本领域已知的用于制备旨在用于口服给予的药物组合物的任何方法来制备,以提供药学上可口的制剂,根据本发明的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂中的药剂。

[0120] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。示例性的赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外,片剂可以是未包衣的,或通过已知技术包衣,以掩盖尝起来令人不快的药物的不良味道,或延迟胃肠道中活性成分的崩解和吸收,从而维持活性成分的作用持续更长时间。示例性的水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性的延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0121] 硬明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种盐与至少一种惰性固体稀释剂(例如碳酸钙;磷酸钙;和高岭土)混合来制备。

[0122] 软明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种水溶性载体(例如聚乙二醇)和至少一种油介质(例如花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0123] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备。适合于生产水性悬浮液的示例性的赋形剂包括但不限于例如悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲

基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂，例如天然存在的磷脂，例如卵磷脂；环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯；环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，例如十七烷烯-氧基鲸蜡醇；环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯；以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯；至少一种着色剂；至少一种调味剂；和/或至少一种甜味剂，包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0124] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐悬浮在植物油(例如花生油；橄榄油；芝麻油；和椰子油)或矿物油(例如，液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以包含至少一种增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为提供可口的油性悬浮液，可以将至少一种上文已经描述的甜味剂和/或至少一种调味剂添加至该油性悬浮液中。油性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂，包括但不限于例如抗氧化剂，例如丁基化羟基茴香醚和 α -生育酚。

[0125] 可分散粉剂和颗粒剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或润湿剂；至少一种悬浮剂；和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和悬浮剂是如上已描述的。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂，例如除了抗坏血酸。此外，可分散粉末和颗粒还可以含有至少一种赋形剂，包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0126] 至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐的乳剂可以例如制备为水包油乳剂。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可以通过但不限于此例如植物油(例如橄榄油和花生油)、矿物油(例如液体石蜡)及其混合物来提供。虽然该相可以仅包含乳化剂，但是它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇单油酸酯；以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地，亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起被包括，所述亲脂性乳化剂用作稳定剂。还优选的是包括油和脂肪两者。乳化剂与或不与稳定剂一起构成所谓的乳化蜡，并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质，其形成乳膏配制品的油性分散相。乳液还可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明配制品的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温60、司盘80、十六十八醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯、或本领域熟知的其它材料。

[0127] 例如，式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐还可以经由任何药学上可接受且合适的可注射形式经静脉内、皮下和/或肌肉内递送。示例性的可注射形式包括但不限于例如无菌水溶液，其包含可接受的媒介物和溶剂，例如水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液；无菌水包油微乳液；以及水性或油性悬浮液。

[0128] 用于肠胃外给予的配制品可以呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液和悬浮液可以使用提及的用于在供口服给予的配制品中使用的一种或多种载体或稀释剂或者通过使用其它合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由无菌粉末或颗粒制备。可以将化合物溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化

钠、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其它佐剂和给药方式在制药领域中是众所周知的。活性成分也可以通过注射作为与合适的载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即Captisol)、共溶剂增溶(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物来给予。

[0129] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为了这个目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0130] 无菌可注射水包油微乳液可以例如通过以下方式来制备:1)将至少一种式(I)的化合物溶于油相(例如大豆油和卵磷脂的混合物)中;2)将含式(I)的油相与水和甘油混合物组合;并且3)加工该组合以形成微乳液。

[0131] 可以根据本领域已知的方法制备无菌水性或油性悬浮液。例如,可以用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇)制备无菌水溶液或悬浮液;并且可以用无菌无毒可接受溶剂或悬浮介质(例如无菌固定油,例如合成的甘油单酯或甘油二酯;和脂肪酸,例如油酸)制备无菌油性悬浮液。

[0132] 可用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDSS)诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,用于药物剂型的表面活性剂诸如吐温类,聚乙氧基化蓖麻油诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF),或其它类似的聚合物递送基质,血清蛋白诸如人血清白蛋白,缓冲物质诸如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐),胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。环糊精诸如 α -、 β -和 γ -环糊精,或化学改性的衍生物诸如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-环糊精,或者其它溶解的衍生物也可有利地用于增强本申请所描述的式的化合物的递送。

[0133] 可根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物,以生产用于给予患者(包括人类和其它哺乳动物)的医药剂。该药物组合物可以经受诸如灭菌的常规制药操作和/或可以含有常规佐剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可以另外用肠溶衣制备。此类组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0134] 所给予的化合物的量并用于用本发明的化合物和/或组合物治疗病状的剂量方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、重量、性别、医学状况,疾病类型,疾病的严重程度,给予途径和频率,以及所使用的具体化合物。因此,剂量方案可以广泛变化,但可以使用标准方法常规确定。约0.001至100mg/kg体重、优选约0.0025与约50mg/kg体重之间、最优选约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可能是适当的。日剂量能以每天一至四剂给予。其它给药方案包括每周一剂和每两天一剂的循环。

[0135] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一种或多种适合于所指示的给予途径的佐剂组合。如果口服给予,可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,并且然后压片或胶囊化以方便给予。此类胶囊

剂或片剂可以含有控释配制品,其可以在活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体中提供。

[0136] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐以及任选地选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的另外的试剂。本发明的替代组合物包含本申请所描述的式(I)的化合物或其前药,和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0137] 效用

[0138] 人类免疫系统已经进化使身体抵御可能导致感染、疾病或死亡的微生物、病毒和寄生虫。复杂的调节机制确保免疫系统的各种细胞组分靶向外来物质或生物体,同时不会对个体造成永久性或显著损害。虽然此时尚未充分理解起始事件,但在自身免疫性疾病状态中,免疫系统将其炎症反应引导至遭受痛苦的个体中的靶器官。不同的自身免疫疾病典型地以主要或初始靶器官或受影响组织为特征;诸如类风湿性关节炎情况下的关节、桥本氏甲状腺炎情况下的甲状腺、多发性硬化情况下的中枢神经系统、I型糖尿病情况下的胰腺以及炎性肠病情况下的肠。

[0139] 本发明化合物抑制通过Toll样受体7或8或9(TLR7、TLR8、TLR9)或其组合的信号传导。因此,式(I)的化合物具有治疗与通过TLR7、TLR8或TLR9中的一种或多种的信号传导的抑制相关的病症。此类病症包括TLR7、TLR8或TLR9受体相关的疾病,其中细胞因子水平因细胞内信号传导而被调节。

[0140] 如本申请所用,术语“治疗”涵盖对哺乳动物(特别是人类)中疾病状态的治疗,并且包括:(a)预防或延迟哺乳动物中疾病状态的发生,特别是当这种哺乳动物易具有该疾病状态但尚未被诊断为具有该疾病状态时;(b)抑制该疾病状态,即,阻止其发展;和/或(c)实现症状或疾病状态的完全或部分缓解,和/或减轻、改善、减小或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0141] 鉴于它们作为TLR7、TLR8或TLR9的选择性抑制剂的活性,式(I)的化合物可用于分别治疗TLR7、TLR8或TLR9家族受体相关疾病,但不限于炎性疾病,诸如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,诸如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤红斑狼疮、银屑病;自身炎性疾病,包括Cryopyrin相关的周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人斯蒂尔病、全身性发作的幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨障碍,诸如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨障碍;增殖性障碍,诸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成障碍,诸如包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤的血管生成障碍;感染性疾病,诸如败血症、败血性休克和志贺氏菌病;神经变性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病,肿瘤疾病和病毒性疾病,诸如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤以及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0142] 更具体地,可用本发明化合物治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性

肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病、内毒素诱导的炎症反应、肺结核、动脉粥样硬化、肌肉退化、恶病质、银屑病关节炎、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺β细胞病；以大量嗜中性粒细胞浸润为特征的疾病；类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和其它关节炎病症、脑型疟疾、慢性肺部炎性疾病、矽肺病、肺结节病、骨吸收疾病、同种异体移植排斥、感染引起的发热和肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热病(pyresis)、流感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克和志贺氏菌病；阿尔茨海默病、帕金森病、创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病；血管生成障碍，包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤和疱疹；中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的局部缺血、器官缺氧、血管增生、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心脏肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症以及寻常型天疱疮。在该实施方案中，包括其中病症选自包括狼疮肾炎和系统性红斑狼疮(SLE)的狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎和寻常型天疱疮的治疗方法。还包括其中病症选自缺血再灌注损伤的治疗方法，该缺血再灌注损伤包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。另一种治疗方法是其中病症是多发性骨髓瘤的方法。

[0143] 在一个实施方案中，式(I)的化合物可用于治疗癌症，包括瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia, WM)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤、和原发性CNS淋巴瘤。

[0144] 此外，本发明的TLR7、TLR8或TLR9抑制剂会抑制诱导型促炎蛋白的表达，该诱导型促炎蛋白诸如前列腺素内过氧化物合酶-2(PGHS-2)，也称为环氧合酶-2(COX-2)、IL-1、IL-6、IL-18、趋化因子。因此，另外的TLR7/8/9相关的病症包括水肿、镇痛、发热和疼痛(诸如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛和关节炎疼痛)。本发明化合物还可用于治疗兽医病毒感染，诸如慢病毒感染，包括但不限于马传染性贫血病毒；或逆转录病毒感染，包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒、和犬免疫缺陷病毒。

[0145] 因此，本发明提供了用于治疗此类病症的方法，包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其盐。“治疗有效量”旨在包括当单独或组合给予时有效抑制自身免疫性疾病或慢性炎性疾病的本发明化合物的量。

[0146] 治疗TLR7、TLR8或TLR9相关的病症的方法可以包括单独或与彼此和/或用于治疗此类病症的其它合适治疗剂组合地给予式(I)的化合物。因此，“治疗有效量”还旨在包括有效抑制TLR7、TLR8或TLR9和/或治疗与TLR7、TLR8或TLR9相关的疾病的所要求保护的化合物的组合的量。

[0147] 此类其它治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、钙磷酸蛋白C、细胞因子抑制性抗炎药(CSAID)、白细胞介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其它免疫抑制剂；核易位抑制剂诸如脱氧精胍菌素(DSG)；非甾体抗炎药(NSAID)，诸如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布；类固醇诸如泼尼松或地塞米松；抗病毒药剂诸如阿巴卡韦；抗增殖剂，诸如甲氨蝶呤、

来氟米特、FK506(他克莫司, **PROGRAF®**); 抗疟药诸如羟氯喹; 细胞毒性药物, 诸如硫唑嘌呤(azathioprine) 和环磷酰胺; TNF- α 抑制剂, 诸如替尼达普、抗TNF抗体或可溶性TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或**RAPAMUNE®**), 或其衍生物。

[0148] 当与本发明化合物组合使用时, 以上其它治疗剂可以例如以Physicians' Desk Reference (PDR) 中指示的或者如在其它方面由本领域普通技术人员确定的那些量使用。在本发明的方法中, 此类其它一种或多种治疗剂可在本发明化合物之前、同时或之后给予。本发明还提供了能够治疗TLR7/8/9受体相关的病症的药物组合物, 这些病症包括如上所描述的IL-1家族受体介导的疾病。

[0149] 本发明的组合物可以含有如上所描述的其它治疗剂, 并且可以例如通过使用常规的固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所希望的给予方式的类型的药物添加剂(例如, 赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)根据药物配制领域熟知的那些的技术来配制。

[0150] 因此, 本发明还包括含有一种或多种式(I)的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0151] “药学上可接受的载体”是指本领域通常接受用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质。药学上可接受的载体根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质; 待被给予含有药剂的组合物的受试者; 给予该组合物的预期途径; 以及所针对的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者, 以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂, 此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如, 活性剂、粘合剂等)的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体及其选择中涉及的因素的描述在多种可容易获得的来源(例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版(1985))中找到, 将其通过引用以其全文并入本申请。

[0152] 根据式(I)的化合物可以通过适用于待治疗病症的任何手段给予, 这可取决于位点特异性治疗或待递送的式(I)的化合物的量的需要。

[0153] 本发明中还包括一类药物组合物, 其包含式(I)的化合物和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(在本申请中统称为“载体”材料), 以及(如果希望)其它活性成分。式(I)的化合物可以通过任何合适的途径、优选以适于此类途径的药物组合物的形式, 并且以对于预期治疗有效的剂量给予。本发明的化合物和组合物可以例如经口服、粘膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内和胸骨内)以含有常规药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位配制品给予。例如, 该药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。该混合物可含有另外的组分, 诸如润滑剂(例如, 硬脂酸镁)和崩解剂(诸如交聚维酮)。载体混合物可以填充到明胶胶囊中或压缩成片剂。例如, 该药物组合物可以作为口服剂型或输注给予。

[0154] 对于口服给予, 该药物组合物可以呈例如片剂、胶囊剂、液体胶囊剂、悬浮液或液体的形式。该药物组合物优选地以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制备。例如, 该药物组合物可以作为片剂或胶囊提供, 该片剂或胶囊包含在约0.1至1000mg、优选约0.25至250mg、并且更优选约0.5至100mg范围内的量的活性成分。对于人或其它哺乳动物, 合适的日剂量可以根据患者的状况和其它因素而广泛变化, 但是可以使用常规方法来确定。

[0155] 本申请预期的任何药物组合物可以例如通过任何可接受且合适的口服制剂口服

递送。示例性的口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂和酞剂。旨在用于口服给予的药物组合物可根据本领域已知的用于制备旨在用于口服给予的药物组合物的任何方法来制备,以提供药学上可口的制剂,根据本发明的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂中的药剂。

[0156] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。示例性的赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外,片剂可以是未包衣的,或通过已知技术包衣,以掩盖尝起来令人不快的药物的不良味道,或延迟胃肠道中活性成分的崩解和吸收,从而维持活性成分的作用持续更长时间。示例性的水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性的延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0157] 硬明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如碳酸钙;磷酸钙;和高岭土)混合来制备。

[0158] 软明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种水溶性载体(例如聚乙二醇)和至少一种油介质(例如花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0159] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备。适合于生产水性悬浮液的示例性的赋形剂包括但不限于例如悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七烷烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0160] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物悬浮在植物油(例如花生油;橄榄油;芝麻油;和椰子油)或矿物油(例如,液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以包含至少一种增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为提供可口的油性悬浮液,可以将至少一种上文已经描述的甜味剂和/或至少一种调味剂添加至该油性悬浮液中。油性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,例如丁基化羟基茴香醚和 α -生育酚。

[0161] 可分散粉剂和颗粒剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂;至少一种悬浮剂;和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和悬浮剂是如上已描述的。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如除了抗坏血酸。此外,可分散粉末和颗粒还可以含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0162] 其至少一种式(I)的化合物的乳剂可以例如制备为水包油乳剂。包含式(I)的化合

物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可以通过但不限于此例如植物油(例如橄榄油和花生油)、矿物油(例如液体石蜡)及其混合物来提供。虽然该相可以仅包含乳化剂,但是它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起被包括,所述亲脂性乳化剂用作稳定剂。还优选的是包括油和脂肪两者。乳化剂与或不与稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏配制品的油性分散相。乳液还可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明配制品的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温60、司盘80、十六十八醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯、或本领域熟知的其它材料。

[0163] 例如,式(I)的化合物还可以经由任何药学上可接受且合适的可注射形式经静脉内、皮下和/或肌肉内递送。示例性的可注射形式包括但不限于例如无菌水溶液,其包含可接受的媒介物和溶剂,例如水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液;无菌水包油微乳液;以及水性或油性悬浮液。

[0164] 用于肠胃外给予的配制品可以呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液和悬浮液可以使用提及的用于在供口服给予的配制品中使用的一种或多种载体或稀释剂或者通过使用其它合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由无菌粉末或颗粒制备。可以将化合物溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠溶液、黄耆胶和/或各种缓冲剂中。其它佐剂和给药方式在制药领域中是众所周知的。活性成分也可以通过注射作为与合适的载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即Captisol)、共溶剂增溶(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物来给予。

[0165] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为了这个目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0166] 无菌可注射水包油微乳液可以例如通过以下方式来制备:1)将至少一种式(I)的化合物溶于油相(例如大豆油和卵磷脂的混合物)中;2)将含式(I)的油相与水和甘油混合物组合;并且3)加工该组合以形成微乳液。

[0167] 可以根据本领域已知的方法制备无菌水性或油性悬浮液。例如,可以用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇)制备无菌水溶液或悬浮液;并且可以用无菌无毒可接受溶剂或悬浮介质(例如无菌固定油,例如合成的甘油单酯或甘油二酯;和脂肪酸,例如油酸)制备无菌油性悬浮液。

[0168] 可用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDDS)诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,用于药物剂型的表面活性剂诸如吐温类,聚乙氧基化蓖麻油诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF),或其它类似的聚合物递送基质,血清蛋白诸如人血清白蛋白,缓冲物质诸如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,

水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐),胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。环糊精诸如 α -、 β -和 γ -环糊精,或化学改性的衍生物诸如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-环糊精,或者其它溶解的衍生物也可有利地用于增强本申请所描述的式的化合物的递送。

[0169] 可根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物,以生产用于给予患者(包括人类和其它哺乳动物)的医药剂。该药物组合物可以经受诸如灭菌的常规制药操作和/或可以含有常规佐剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可以另外用肠溶衣制备。此类组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0170] 所给予的化合物的量并用于用本发明的化合物和/或组合物治疗病状的剂量方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、重量、性别、医学状况,疾病类型,疾病的严重程度,给予途径和频率,以及所使用的具体化合物。因此,剂量方案可以广泛变化,但可以使用标准方法常规确定。约0.001至100mg/kg体重、优选约0.0025与约50mg/kg体重之间、最优选约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可能是适当的。日剂量能以每天一至四剂给予。其它给药方案包括每周一剂和每两天一剂的循环。

[0171] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一种或多种适合于所指示的给予途径的佐剂组合。如果口服给予,可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,并且然后压片或胶囊化以方便给予。此类胶囊剂或片剂可以含有控释配制品,其可以在活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体中提供。

[0172] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物以及任选地选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的另外的试剂。本发明的替代组合物包含本申请所描述的式(I)的化合物或其前药,和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0173] 本发明还包括制品。如本申请所用,制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于该第一容器内的药物组合物,其中该组合物包含:第一治疗剂,其包含:本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)包装插入物,其说明该药物组合物可用于治疗炎性障碍和/或自免疫疾病(如前所定义的)。在另一个实施方案中,该包装插入物指出该药物组合物可以与用于治疗炎性障碍和/或自免疫疾病的第二治疗剂组合(如前所定义的)使用。该制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于该第二容器内,并且组分(c)位于该第二容器内或外侧。位于该第一容器和第二容器内意味着相应的容器将物品保持在其边界内。

[0174] 该第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、保持、储存或分布药物产品的任何其它容器。

[0175] 该第二容器是用于保持该第一容器和任选地包装插入物的容器。该第二容器的例子包括但不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸或塑料袋)、小袋和包。该包装插入物可以通过胶带、胶水、订书钉或其它附接方法物理地附接到该第一容器的外侧,或者它可以静置在该第二容器内侧而无需与该第一容器附接的任何物理装置。可替代地,

该包装插入物位于该第二容器的外侧。当位于该第二容器外侧时,优选的是,该包装插入物通过胶带、胶水、订书钉或其它附接方法物理地附接。可替代地,它可以与该第二容器外侧相邻或接触,而不是物理附接。

[0176] 该包装插入物是标签、签条、标记等,其列举了涉及位于该第一容器内的药物组合物的信息。所列举的信息将通常由管理其中销售制品的地方的管理机构(例如,美国食品和药物管理局)来确定。在一个实施方案中,该包装插入物具体列举了已被批准药物组合物所针对的适应症。该包装插入物可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。例如,该包装插入物是可印刷材料(例如,纸、塑料、纸板、箔、粘合剂背衬的纸或塑料等),其上已形成(例如,印刷或施加)所希望的信息。

[0177] 制备方法

[0178] 本发明的化合物可以通过有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。本发明的化合物可以使用下面所描述的方法,连同合成有机化学领域中已知的合成方法或如本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选的方法包括但不限于以下所描述的那些。将本申请列举的所有参考文献通过援引方式以其全文并入本申请。

[0179] 可以使用本部分中所描述的反应和技术来制备本发明的化合物。这些反应在适合于所用试剂和材料的溶剂中进行,并且适用于所进行的转化。此外,在以下描述的合成方法的描述中,应当理解,所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序,被选择为对于所述反应为标准的条件,本领域技术人员应该容易认识到这一点。有机合成领域的技术人员应理解,分子各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对于与这些反应条件相容的取代基的此类限制将对于本领域技术人员而言是显而易见的,并且于是必须使用替代方法。这将有时需要做出判断来修改合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种,以便获得所希望的本发明化合物。还将认识到,在该领域的任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。描述受过培训的从业者的许多替代方案的权威解释是Greene和Wuts的(Protective Groups In Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons,1999)。

[0180] 式(I)的化合物可以通过参考以下方案中说明的方法来制备。如其中所示,最终产物是具有与式(I)相同的结构式的化合物。将理解,任何式(I)的化合物可以通过适当选择具有适当取代的试剂经由这些方案来生产。本领域普通技术人员可以容易地选择溶剂、温度、压力和其它反应条件。起始材料是可商购的或由本领域普通技术人员容易地制备。化合物的成分是如本申请中或说明书中其它地方所定义的。

[0181] 实施例

[0182] 式(I)的化合物的制备以及用于制备式(I)的化合物的中间体可使用以下实施例中所示的程序和相关的程序来制备。在这些实施例中使用的方法和条件,以及在这些实施例中制备的实际化合物,并不旨在限制、而是旨在阐述如何制备式(I)的化合物。这些实施例中使用的原料和试剂,当未通过本文所述的方法制备时,通常是可商购的,或者在化学文献中已有报道,或者可通过使用化学文献中所述的程序制备。

[0183] 缩写

[0184] Ac 乙酰基

[0185]	ACN	乙腈
[0186]	anhyd.	无水
[0187]	aq.	水性的
[0188]	BH ₃ DMS	二甲基硫醚硼
[0189]	Bn	苄基
[0190]	Boc-酸酐	二碳酸二叔丁基酯
[0191]	Bu	丁基
[0192]	Boc	叔丁氧基羰基
[0193]	CV	柱体积
[0194]	DCE	二氯乙烷
[0195]	DCM	二氯甲烷
[0196]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0197]	DMF	二甲基甲酰胺
[0198]	DMSO	二甲基亚砷
[0199]	EtOAc	乙酸乙酯
[0200]	Et	乙基
[0201]	Et ₃ N	三乙胺
[0202]	H或H ₂	氢
[0203]	h、hr或hrs	小时
[0204]	hex	己烷
[0205]	i	异
[0206]	HCl	盐酸
[0207]	HPLC	高压液相色谱法
[0208]	LC	液相色谱法
[0209]	LCMS	液相色谱-质谱
[0210]	LiAlH ₄	氢化锂铝
[0211]	M	摩尔浓度
[0212]	mM	毫摩尔浓度
[0213]	Me	甲基
[0214]	MeOH	甲醇
[0215]	MHz	兆赫
[0216]	min.	分钟
[0217]	mins	分钟
[0218]	M ⁺¹	(M+H) ⁺
[0219]	MS	质谱法
[0220]	n或N	正
[0221]	NBS	正溴琥珀酰亚胺
[0222]	NCS	正氯琥珀酰亚胺
[0223]	nm	纳米

- [0224] nM 纳摩尔浓度
- [0225] NMP 正甲基吡咯烷酮
- [0226] Pd/C 钯碳
- [0227] PdCl₂(dppf) [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0228] Ph 苯基
- [0229] Pr 丙基
- [0230] PSI 磅/平方英寸
- [0231] Ret Time 保留时间
- [0232] sat. 饱和的
- [0233] SFC 超临界流体色谱法
- [0234] TEA 三乙胺
- [0235] TFA 三氟乙酸
- [0236] THF 四氢呋喃
- [0237] Tr 三苯甲基:三苯基甲基
- [0238] Ts 对甲苯磺酰基:对甲苯磺酰基
- [0239] XPhos预催化剂 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
- [0240] 分析和制备型HPLC条件:
- [0241] QC-ACN-AA-XB:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0242] QC-ACN-TFA-XB:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0243] 方法A1:L3 Acquity:柱:(LCMS)UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7 μ m颗粒;流动相:(A)水;(B)乙腈;缓冲液:0.05%TFA;梯度范围:2%-98%B(0至1min)98%B(至1.5min)98%-2%B(至1.6min);梯度时间:1.6min;流速:0.8mL/min;分析时间:2.2min;检测:检测器1:在220nm下的UV;检测器2:MS(ESI⁺)。
- [0244] 方法B1:L2 Acquity:柱:(LCMS)UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7 μ m颗粒;流动相:(A)水;(B)乙腈;缓冲液:0.05%TFA;梯度范围:2%-98%B(0至1min),98%-2%B(至1.5min);梯度时间:1.8min;流速:0.8mL/min;分析时间:2.2min;检测:检测器1:在220nm下的UV;检测器2:MS(ESI⁺)。
- [0245] 方法C1 SCP:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水。温度:50℃;梯度:0-100%B(经3分钟),然后以100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min;检测:在220nm下的UV。
- [0246] 方法D1 SCP:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7- μ m颗粒;流动相

A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0-100%B(经3分钟),然后以100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0247] 方法D2 SCP:柱:XBridge C18,19x200mm,5- μ m颗粒;

[0248] 流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:10-50%B(经20分钟),然后以100%B保持5分钟;流速:20mL/min。检测:在220nm下的UV。

[0249] 方法D3 SCP:柱:XBridge C18,19x200mm,5- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:6-46%B(经20分钟),然后以100%B保持4分钟;流速:20mL/min。检测:在220nm下的UV。

[0250] 方法E1 iPAC:柱:Waters Xbridge C18 4.6x50mm 5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水。温度:50℃;梯度:0-100%B(经1分钟);流速:4mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0251] 方法F1 iPAC:柱:Waters Acquity BEH C18 2.1x50 mm 1.7- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0-100%B(经2.20分钟);流速:0.800mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0252] (A) 柱-Ascentis Express C18 (50x2.1mm-2.7 μ m) 流动相A:在水中的10mM NH₄COOH:ACN(98:02);流动相B:在水中的10mM NH₄COOH:ACN(02:98),梯度:经3分钟0-100%B,流量=1mL/min。

[0253] (B)Waters Acquity BEH C18 (2.1x50mm)1.7微米;缓冲剂:经HCOOH调节至pH 5的5mM乙酸铵,溶剂A:缓冲剂:ACN(95:5),溶剂B:缓冲剂:ACN(5:95),方法:%B:0min-5%:1.1min-95%:1.7min-95%,流量:0.8mL/min。

[0254] (C) 柱-Ascentis Express C18 (50x2.1mm-2.7 μ m) 流动相A:在水中的0.1%HCOOH 流动相B:ACN。温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.0mL/min。

[0255] (D) Kinetex XB-C18 (75x3mm) 2.6微米;溶剂A:在水中的10mM甲酸铵:乙腈(98:02);流动相B:在水中的10mM甲酸铵:乙腈(02:98);温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流速:1.1mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0256] (E) 柱:Ascentis Express C18 (50x2.1mm), 2.7 μ m;流动相A:5:95乙腈:含10mM NH₄OAc的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM NH₄OAc的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流量:1.1ml/min。

[0257] (F) 柱:Ascentis Express C18 (50x2.1mm), 2.7 μ m;流动相A:5:95乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%TFA的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B;流量:1.1mL/min。

[0258] (G) 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x50mm), 1.7微米;溶剂A=含0.05%TFA的100%水;溶剂B=含0.05%TFA的100%乙腈;梯度=经1分钟2%-98%B,然后在98%B下保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0259] (H):柱:Acentis Express C18 (50x2.1mm) 1.7 μ m, Acentis C8NH₄COOH 5min.M, 流动相A:-10mM甲酸铵:ACN(98:2), 流动相B:-10mM甲酸铵:ACN(2:98), 梯度:20%-100%B(0-4min);100%B(4-4.6min);流速:1ml/min。

[0260] (I) 柱:Sunfire C18(4.6x150)mm,3.5 μ m;流动相A:5:95乙腈:含0.05%TFA的水;流动相B:95:5乙腈:含0.05%TFA的水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:经12分钟10-100%B;流速:1ml/min。

[0261] (J) 柱:Sunfire C18(4.6x150)mm,3.5 μ m;流动相A:5:95乙腈:含0.05%TFA的水;流动相B:95:5乙腈:含0.05%TFA的水;

[0262] (K)Waters Acquity SDS流动相:A:水B:ACN;经1分钟5%-95%B;梯度范围:50%-98%B(0-0.5min);98%B(0.5min-1min);98%-2%B(1-1.1min);运行时间:1.2min;流速:0.7mL/min;分析时间:1.7min;检测:检测器1:UV于220nm;检测器2:MS(ES⁺)。

[0263] (L) Acquity UPLC BEH C18(3.0x50mm)1.7 μ m。缓冲液:5mM乙酸铵流动相A:缓冲液:ACN(95:5);流动相B:缓冲液:ACN(5:95)方法:%B:0min-20%:1.1min-90%:1.7min-90%。运行时间:2.25min;流速:0.7mL/min;检测:检测器1:UV于220nm;检测器2:MS(ES⁺)。

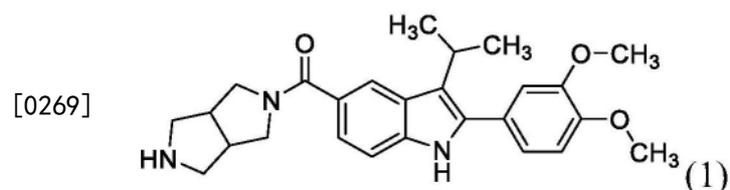
[0264] (M):Kinetex SBC18(4.6x50mm)5微米;溶剂A:10mM水中的甲酸铵:乙腈(98:02);流动相B:10mM水中的甲酸铵:乙腈(02:98);温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:30-100%B(0-4min),100%B(4-4.6min),100-30%B(4.6-4.7min),30%B(4.7-5.0min);流速:1.5mL/min;检测:UV于220nm。

[0265] (N):柱-Ascentis Express C18(50x2.1mm-2.7 μ m)流动相A:10mM水中的NH₄COOH:ACN(98:02);流动相B:水中的10mM NH₄COOH:ACN(02:98),梯度:0-100%B(0-1.7min);100%B(1.7-3.4min)。流速=1mL/min。

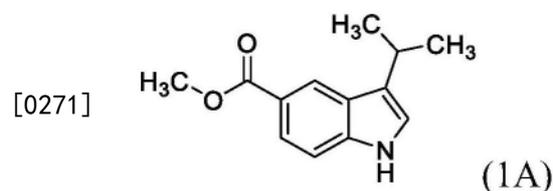
[0266] (O)Waters Acquity SDS柱BEH C18(2.1x50mm)1.7 μ m。相A:水中的缓冲液;流动相B:ACN中的缓冲液,梯度:20-98%B(0-1.25min);98%B(1.25-1.70min);98%-2%B(1.70-1.75min);流速=0.8mL/min。

[0267] 实施例1

[0268] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基}-3-(丙-2-基)-1H-吡啶



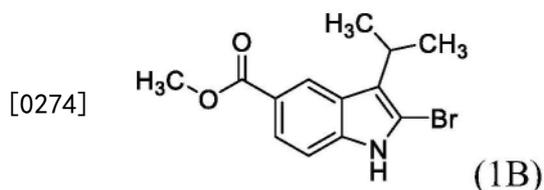
[0270] 中间体1A:3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



[0272] 向5-溴-3-异丙基-1H-吡啶(4.00g,16.80mmol)的MeOH(80.00mL)和DMF(80.00mL)溶液中添加乙酸钡(II)(0.754g,1.119mmol)和DPPF(2.79g,5.04mmol)。将混合物用氮气脱气5分钟。并添加TEA(7.02mL,50.4mmol)。在高压釜中,用5kg压力、在CO气体的存在下将反应混合物在100 $^{\circ}$ C搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩并将残余物溶于EtOAc(50mL)。将固体过滤并用EtOAc(2X30mL)洗涤,收集合并的滤液并浓

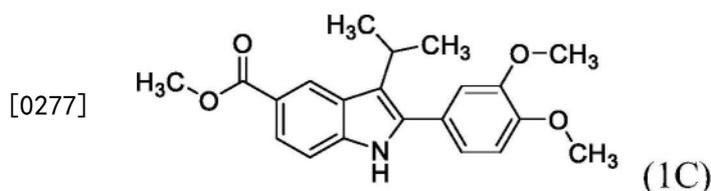
缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱使用120g二氧化硅柱提纯。将化合物在35%己烷中的乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(3.42g, 15.74mmol, 94%产率)为油状物。LCMS保留时间0.96min[G]。MS m/z : 218.6[M+H]⁺。

[0273] 中间体1B: 2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



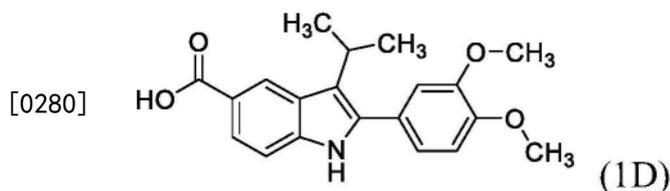
[0275] 在室温,向3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.790g, 2.69mmol)的DCE(20mL)溶液中添加NBS(0.479g, 2.69mmol)。将混合物在相同的温度搅拌10分钟。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。通过添加水(5mL)将反应淬灭。将反应混合物用DCM(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱使用24g二氧化硅柱提纯,将化合物在15%己烷中的EtOAc中洗脱,收集级分并浓缩得到2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.582g, 1.965mmol, 73.0%产率)为浅棕色固体。LCMS保留时间1.05min[G]。MS m/z : 298[M+2]+H⁺。

[0276] 中间体1C: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



[0278] 将2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.570g, 1.925mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.736g, 4.04mmol)和碳酸铯(1.881g, 5.77mmol)的二噁烷(12.00mL)和水(3.00mL)溶液脱气30分钟。接着,添加Pd(Ph₃P)₄(0.222g, 0.192mmol)并将反应混合物在90℃搅拌4小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。通过添加水(5mL)将反应淬灭。将反应混合物用EtOAc(2X30mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用24g二氧化硅柱,将化合物在15%己烷中的EtOAc中洗脱,收集级分并浓缩得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.520g, 1.471mmol, 76%产率)为淡橙色固体。LCMS保留时间1.13min[G]。MS m/z : 354[M+H]⁺。

[0279] 中间体1D: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸



[0281] 在室温,向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.325g, 0.920mmol)在THF(8.00mL)、MeOH(4.00mL)和水(2.000mL)溶剂混合物中的溶液中添加氢氧化锂(0.110g, 4.60mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌4小时。粗品LCMS显示残留起始材料。将反应混合物在75℃搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应

混合物浓缩并将残余物/固体添加至水(20mL)中,用EtOAc(1X20mL)洗涤,然后水性浆液用1.5N HCl调至酸性pH,过滤固体,用水洗涤并真空干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羧酸(0.210g,0.619mmol,67%产率)为白色固体。LCMS保留时间0.97min [G]。MS m/z:340.1[M+H]⁺。

[0282] 中间体1E:5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0284] 在室温,向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羧酸(0.095g,0.280mmol)的DCM(2.00mL)和DMF(2.00mL)溶液中添加六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.059g,0.280mmol)和EDC(0.080g,0.420mmol)。将混合物在相同的温度搅拌2小时。粗品LCMS显示产物的形成。通过添加水(5mL)将反应淬灭。将反应混合物用10%CH₂Cl₂中的MeOH(2x10mL)萃取,将合并的有机萃取物用水(10mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用12g二氧化硅柱,将化合物在纯乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.101g,0.189mmol,67%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.12min[G]。MS m/z:534[M+H]⁺。

[0285] 实施例1:

[0286] 在0℃,向5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.190g,0.356mmol)的二噁烷(1mL)溶液中添加4N二噁烷中的HCl(0.50mL,2.0mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌2小时。将反应混合物浓缩,将残余物用乙醚(2X5mL)研磨,得到(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(0.161g,0.343mmol,96%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间0.82min[G]。MS m/z:434.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.24(s,1H),9.22(bs,2H),7.88(s,1H),7.32(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.26(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.15-7.03(m,3H),3.83(s,3H),3.81(s,3H),3.78-3.72(m,3H),3.65-3.51(m,2H),3.48-3.27(m,3H),3.14-2.98(m,3H),1.45-1.42(m,6H)。

[0287] 表1中的实施例根据为实施例1所述的通用程序制备。

[0288] 表1

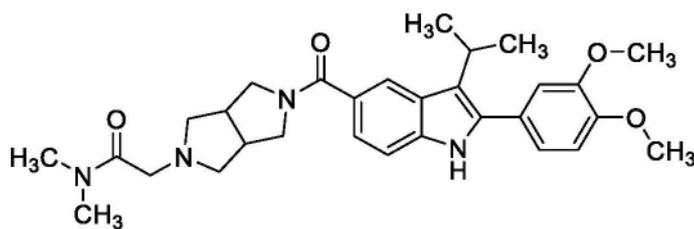
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间(min)	HPLC 方法
2		435.57	436	1.398	E
3		366.46	367	1.633	F
4		352.43	353	1.478	F
5		419.53	420	1.26	E

[0289]

[0290] 实施例6

[0291] 2- {5- [2- (3,4-二甲氧基苯基) -3- (丙-2-基) -1H-吡啶-5-羰基] -八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基} -N,N-二甲基乙酰胺

[0292]



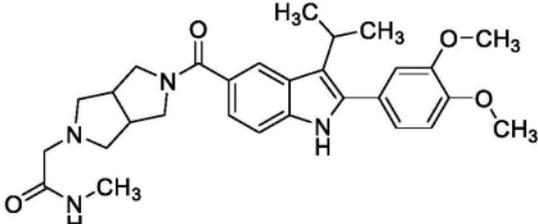
(6)

[0293] 在室温,向(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(0.040g,0.085mmol)的THF(2.00mL)和DMF(1.00mL)溶液中添加TEA(0.036mL,0.255mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(0.016g,0.128mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应混合物浓缩得到粗产物。将粗物质通过反相制备型HPLC提纯,使用方法D2。合并含产物的级分并使用Genevac蒸发至干,得到2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(0.032g,0.059mmol,69%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间2.10min[H],MS m/z:519.2(M+H);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 7.91

(s, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.38-3.36 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 5H), 2.86-2.42 (m, 5H), 1.45-1.42 (m, 6H)。

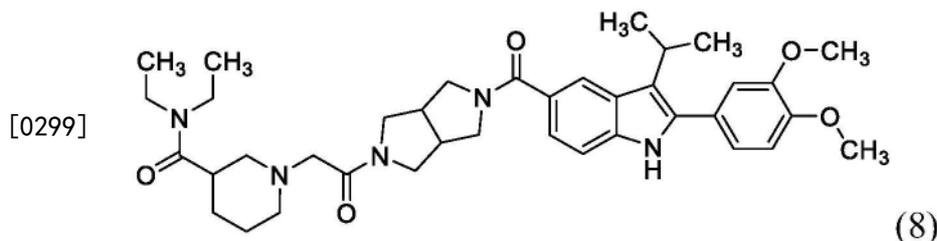
[0294] 表2中的实施例根据为实施例6所述的通用程序制备。

[0295] 表2

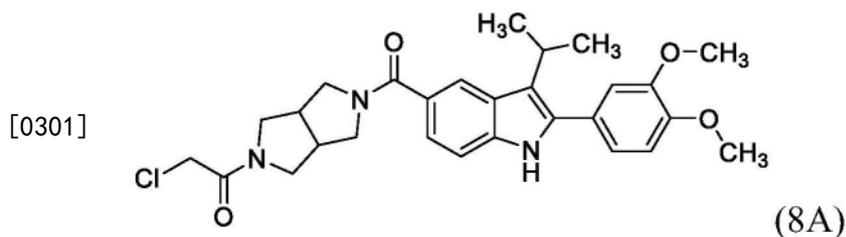
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0296] 7		504.63	505.4	1.461	E

[0297] 实施例8

[0298] 1-(2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基}-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺



[0300] 中间体8A:2-氯-1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)乙酮



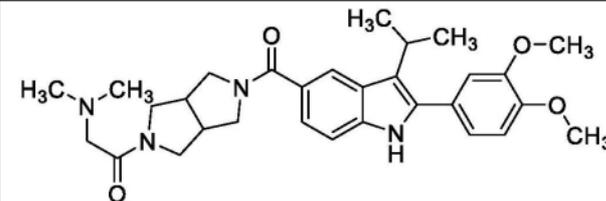
[0302] 在0℃,向(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(0.160g,0.340mmol)的THF(5.00mL)溶液中(化合物未完全溶解)添加DIPEA(0.178mL,1.021mmol)(化合物未完全溶解)。将反应混合物搅拌5分钟,然后在相同的温度添加氯乙酰氯(0.030mL,0.374mmol)。在室温继续搅拌12小时。粗品LCMS显示产物的形成以及残留12%起始材料。添加额外量的氯乙酰氯(0.2当量)并使反应进行另外的3小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。通过添加水将反应淬灭。将反应混合物用DCM(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到2-氯-1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)乙酮(0.168g,0.329mmol,97%产率)为胶状固体。LCMS保留时间1.08min[G]。MS m/z:510.1[M+H]⁺。

[0303] 实施例8:

[0304] 在室温,向2-氯-1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酮(0.100g,0.196mmol)的THF(2.00mL)溶液中添加TEA(0.082mL,0.588mmol)和N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(0.055mL,0.294mmol)。将混合物在相同的温度搅拌16小时并浓缩得到粗制化合物。将粗品化合物。将粗样品通过反相制备型HPLC提纯,使用方法D2,收集含产物的级分,浓缩并冻干,得到1-(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺,TFA(0.072g,0.089mmol,45%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.08min[G]。MS m/z:658.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=11.21(s,1H),9.69-9.46(br m,1H),7.87(s,1H),7.38-7.31(m,1H),7.29-7.22(m,1H),7.15-7.04(m,3H),4.29-2.88(m,28H),1.92-1.78(m,4H),1.42-1.40(m,6H),1.17-1.11(m,3H),1.09-0.93(m,3H)。

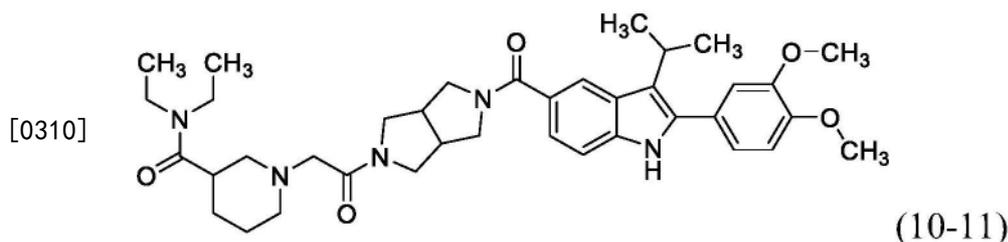
[0305] 以下实施例根据为实施例8所述的通用程序制备。

[0306] 表3

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0307] 9		518.66	519.4	1.126	F

[0308] 实施例10和11

[0309] 1-(2-{5-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺



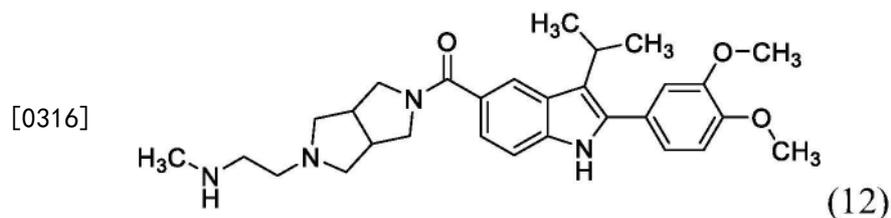
[0311] 分离实施例8的外消旋混合物,得到两种单独的对映异构体。手性HPLC,使用柱:Chiralpak IA(250X4.6)mm,5微米,运行时间:25min,流速:0.7mL/min,流动相:0.2%DEA正己烷:乙醇:50:50,波长:220外消旋。在制备型提纯后,分别收集对映异构体,浓缩并冻干,得到1-(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(0.022g,0.032mmol,34.0%产率)(峰-1,手性HPLC RT-10.456)为白色固体,和1-(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(0.026g,0.039mmol,42%产率)(峰-2,手性HPLC RT-12.331)为白色固体。

[0312] 实施例10:对映异构体1:LCMS保留时间1.861min[H],MS m/z:658.4(M+H);¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ11.21(s,1H),9.69-9.46(br m,1H),7.87(s,1H),7.38-7.31(m,1H),7.29-7.22(m,1H),7.15-7.04(m,3H),4.29-2.88(m,28H),1.92-1.78(m,4H),1.42-1.40(m,6H),1.17-1.11(m,3H),1.09-0.93(m,3H)。

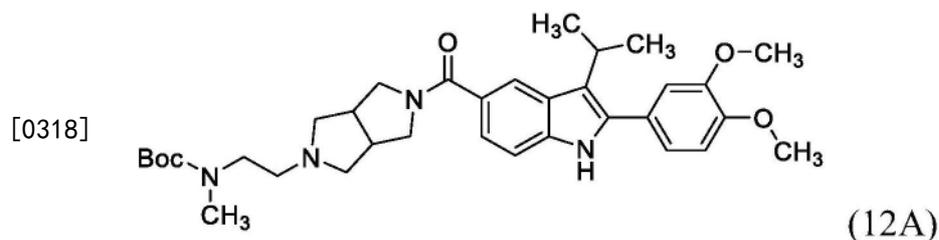
[0313] 实施例11:对映异构体2:LCMS保留时间1.853min[H],MS m/z:658.4(M+H);¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ11.21(s,1H),9.69-9.46(br m,1H),7.87(s,1H),7.38-7.31(m,1H),7.29-7.22(m,1H),7.15-7.04(m,3H),4.29-2.88(m,28H),1.92-1.78(m,4H),1.42-1.40(m,6H),1.17-1.11(m,3H),1.09-0.93(m,3H)。

[0314] 实施例12

[0315] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(5-(2-(甲基氨基)乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)甲酮



[0317] 中间体12A:(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯



[0319] 在0℃,向(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(0.050g,0.106mmol)的MeOH(3mL)溶液中添加N-Boc-(甲基氨基)乙醛(0.028g,0.160mmol)和TEA(0.030mL,0.213mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃,并添加乙酸(0.20mL,3.49mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。再次将反应混合物冷却至0℃,并添加硼氢化钠(0.012g,0.319mmol)。将反应混合物在室温静置过夜。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水(5mL)淬灭。使用旋蒸仪将甲醇从混合物中移除,将残余物用10%DCM中的MeOH(2X10mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(2mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到粗制(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯为胶状固体。LCMS保留时间1.10min[H],MS m/z:591.4(M+H)。

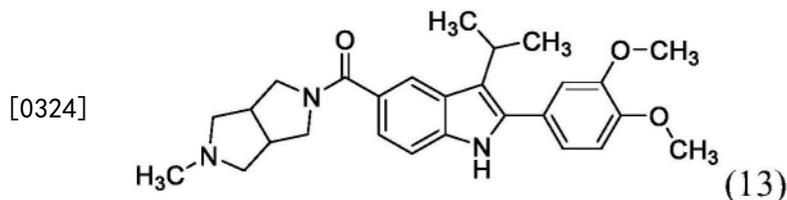
[0320] 实施例12:

[0321] 在0℃,向(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.063g,0.106mmol)的DCM(2.00mL)溶液中添加TFA(0.5mL,6.49mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩,得到粗品化合物。将粗物质通过制备型LCMS提纯,使用方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(2-

(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基(5-(2-(甲基氨基)乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(0.014g,0.028mmol,26%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.90min[E],MS m/z:491.2(M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.20(s,1H),7.82(s,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.22(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.12-7.04(m,3H),3.85(s,3H),3.83(s,3H),3.76-3.74(m,2H),3.55-3.42(m,3H),2.86-2.74(m,4H),2.66-2.52(m,3H),2.49(s,3H),2.48-2.40(m,3H),1.43(d,J=12.4Hz,6H)。

[0322] 实施例13

[0323] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



[0325] 在0℃,向(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(0.044g,0.094mmol)的MeOH(3.00mL)溶液中添加水中的甲醛(0.1mL,1.271mmol)和乙酸(0.016mL,0.281mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。再次将反应混合物冷却至0℃,并分批添加硼氢化钠(10.63mg,0.281mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水(5mL)淬灭。使用旋蒸仪将甲醇从反应混合物中移除,将残余物用10%DCM中的MeOH(2X10mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(2mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过制备型LCMS提纯,使用方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(0.027g,0.058mmol,62%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.966min[E],MS m/z:448.2(M+H);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 7.93(d,J=0.8Hz,1H),7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.26(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.11-7.06(m,3H),3.92(s,3H),3.90(s,3H),3.89-3.81(m,2H),3.80-3.72(m,2H),3.48-3.37(m,1H),3.09-2.95(m,4H),2.65-2.54(m,2H),2.50(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,6H)。

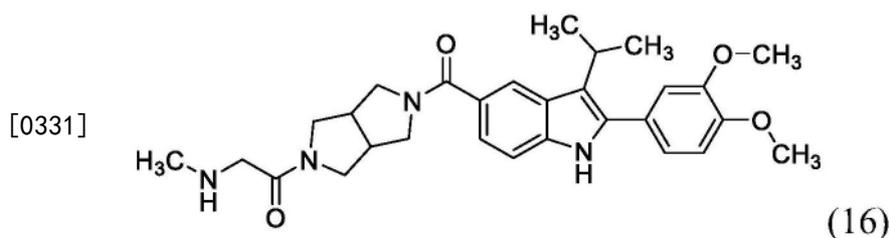
[0326] 表4中的实施例根据实施例13中所述的通用程序制备。

[0327] 表4

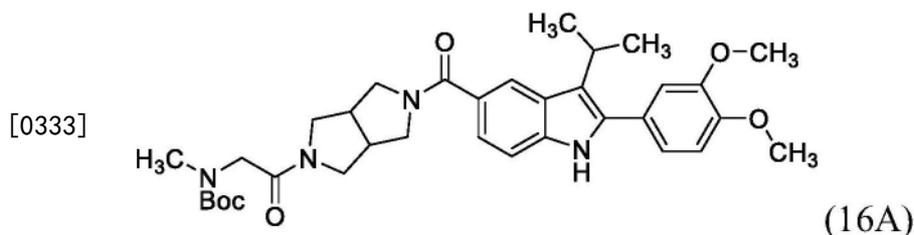
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0328] 14		475.63	476.4	6.564	I
15		530.71	531	1.356	E

[0329] 实施例16

[0330] 1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮



[0332] 中间体16A: (2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯



[0334] 在0℃,向(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(0.030g,0.064mmol)的DMF(3.00mL)溶液中添加TEA(0.027mL,0.191mmol)、2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙酸(0.018g,0.096mmol)和HATU(0.049g,0.128mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水(5mL)淬灭。将反应混合物用10%DCM中的MeOH(2X10mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗制的(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯为胶状固体。LCMS保留时间0.92min[G]。MS m/z:505.8[M+H-Boc]⁺。

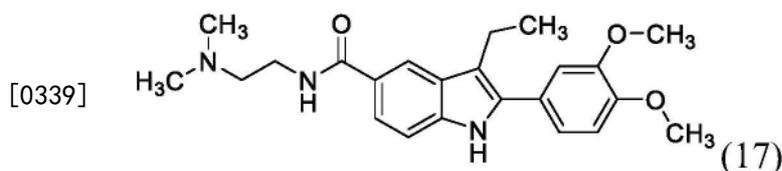
[0335] 实施例16:

[0336] 在室温,向(2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.039g,0.064mmol)的

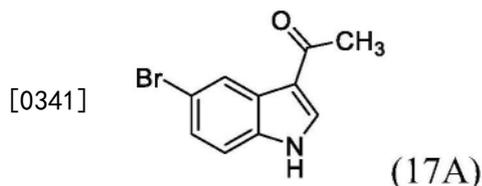
DCM(2.00mL)溶液中添加TFA(0.2mL,2.60mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌2小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将粗物质通过制备型LCMS提纯,方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮,TFA(0.015g,0.024mmol,38%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.148min[E]。MS m/z:505.4 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.20(s,1H),7.86(s,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.26(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.11-7.04(m,3H),3.84(s,3H),3.82(s,3H),3.80-3.75(m,2H)3.66-3.58(m,2H),3.46-3.31(m,4H),3.27-3.22(m,2H),3.02-2.97(m,1H),2.91-2.83(m,1H),2.26(s,3H),1.42(d,J=8.8Hz,6H)。

[0337] 实施例17

[0338] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺

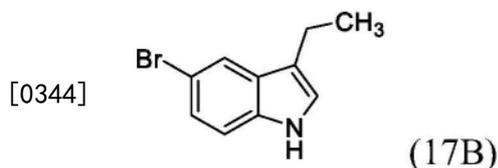


[0340] 中间体17A:1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)乙酮



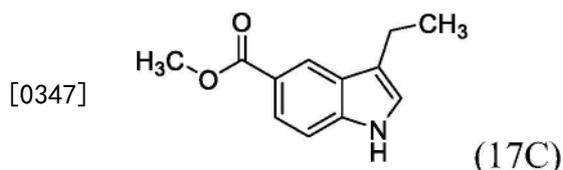
[0342] 在0℃,向5-溴-1H-吡啶(1g,5.10mmol)的甲苯(10mL)溶液中添加乙酰氯(0.725mL,10.20mmol),然后逐滴添加氯化锡(IV)(10.20mL,10.20mmol)。将反应温度升至环境温度,并将反应混合物在相同的温度搅拌4小时。LC/MS显示反应完成。将反应用冰冷水淬灭。沉淀出黄色固体,并通过过滤收集。将反应固体通过真空过滤风干。残余物用水洗涤并真空干燥12小时。将干燥的固体进一步用无水甲苯研磨并收集,得到1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)乙酮(1g,82%产率)为黄色固体。LCMS保留时间2.13min[D]。MS m/z:237(M+H)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δppm 12.11(br.s.,1H),8.37(s,1H),8.33-8.29(m,1H),7.43(d,J=0.6Hz,1H),7.38-7.30(m,1H),2.45(s,3H)。

[0343] 中间体17B:5-溴-3-乙基-1H-吡啶



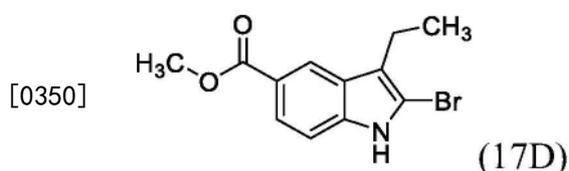
[0345] 在环境温度,向1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)乙酮(3g,12.60mmol)的THF(30mL)溶液中添加LAH(6.30mL,12.60mmol)。将反应混合物加热至55℃。将反应混合物在相同的温度搅拌1小时。LC/MS显示反应完成。将反应缓慢用冰冷水冷却。沉淀出白色残余物。将反应物料用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土垫过滤。将有机层浓缩并通过柱色谱在24g二氧化硅柱上提纯,使用石油醚:乙酸乙酯作为洗脱液(8:2)。收集级分并浓缩得到5-溴-3-乙基-1H-吡啶(1.8g,64%产率)为黄色固体。LCMS保留时间2.35min[D]。MS m/z:224(M+H)。

[0346] 中间体17C:3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



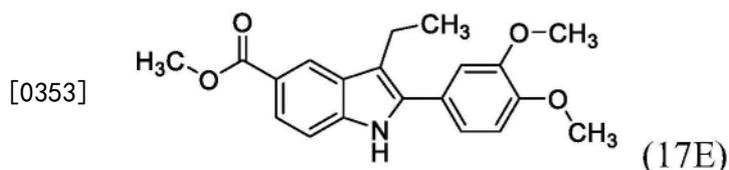
[0348] 向5-溴-3-乙基-1H-吡啶 (2g, 8.92mmol) 的甲醇 (20mL) 和DMSO (20mL) 溶液中添加 DPPF (0.990g, 1.785mmol)、Pd(OAc)₂ (0.200g, 0.892mmol)。使用氩气将溶液脱气10分钟。将反应物料用CO气体饱和, 然后添加TEA (3.11mL, 22.31mmol)。在CO的存在下, 将反应物料随后加热至80℃12小时。LC/MS显示产物形成。将反应物料用乙酸乙酯稀释并用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 分离有机层并经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗制酯, 将其进一步通过柱色谱提纯, 使用40g二氧化硅柱。将化合物在石油醚:乙酸乙酯 (6:4) 中洗脱, 收集级分并浓缩至3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯 (0.75g, 41%产率) 为淡黄色固体。LCMS保留时间2.21min [D]。MS m/z: 204.2 (M+H)。

[0349] 中间体17D:2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



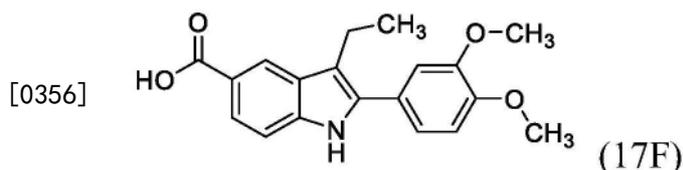
[0351] 在环境温度, 向3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯 (0.75g, 3.69mmol) 的DCE (40mL) 溶液中添加DCE (40mL) 中的NBS (0.657g, 3.69mmol)。将反应混合物搅拌3小时。LC/MS显示反应完成。将反应用5mL的亚硫酸钠溶液淬灭。除去挥发物。将残余物溶于DCM (15mL), 过滤并负载至40g硅胶柱上, 将其用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。收集级分并浓缩得到2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯 (0.56g, 53%产率) 为白色泡沫。LCMS保留时间2.36min [D]。MS m/z: 282 (M+H)。

[0352] 中间体17E:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



[0354] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯 (0.45g, 83%产率) 如在中间体1C的制备中所描述地制备, 使用2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯 (560mg, 1.985mmol) 作为起始中间体。LCMS保留时间2.1min [D]。MS m/z: 340.2 (M+H)。

[0355] 中间体17F:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸



[0357] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸酯 (0.35g, 81%产率) 根据在中间体1D中所述的通用制备来制备, 使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲

基酯(0.45g,1.326mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间2.1min[D]。MS m/z:326.2(M+H)。

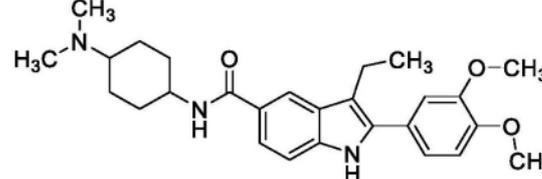
[0358] 实施例17:

[0359] 向含有2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸(10mg,0.031mmol)、HATU(14.02mg,0.037mmol)和相应的胺(0.037mmol)的小瓶中添加DMF(0.5mL)和DIPEA(0.016mL,0.092mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。将粗样品通过反相制备型HPLC提纯,使用方法D2。合并含产物的级分并使用Genevac蒸发至干,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-乙基-1H-吡啶-5-甲酰胺(6.1mg,0.015mmol,50%产率)为淡色固体。LCMS保留时间1.037min[E]。MS m/z;396.2(M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.25(s,1H),8.25(t,J=1.6Hz,1H),8.12(s,1H),7.63(dd,J=7.2,1.6Hz,1H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),7.20-7.10(m,3H),3.85(s,3H),3.82(s,3H),3.42-3.36(m,2H),2.92-2.86(m,2H),2.46-2.42(m,2H),2.21(s,6H),1.30(t,J=7.2Hz,3H)。

[0360] 表5中的实施例根据实施例17中所述的通用程序制备。

[0361] 表5

[0362]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间(min)	HPLC 方法
18		428.5	429	1.48	E
19		449.6	450.2	1.054	E

20		420.55	421.2	3.012	E
21		446.51	447	1.42	E
22		429.52	430.2	2.463	E
23		518.68	519.4	1.201	E
[0363]					
24		443.55	444	1.58	E
25		490.65	491.2	1.133	E
26		435.52	436.2	2.181	E
27		422.53	423.2	2.642	E
28		408.5	409.2	2.369	E

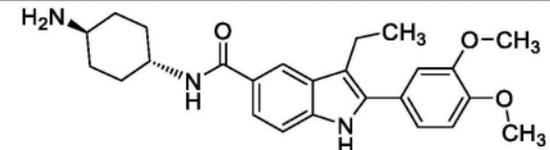
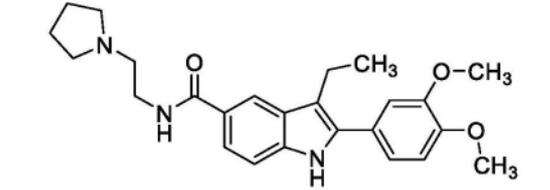
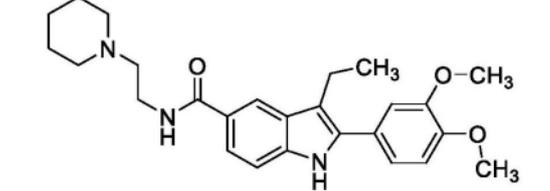
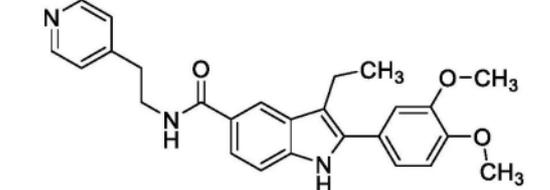
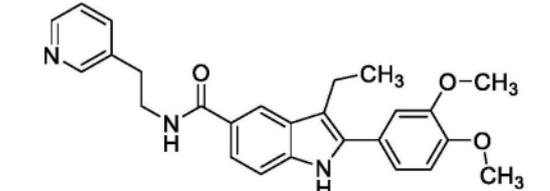
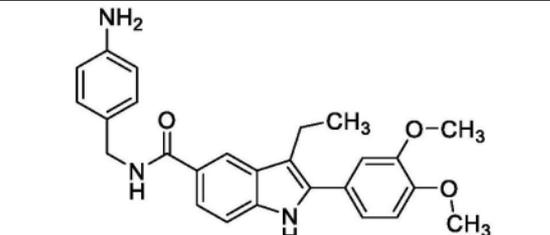
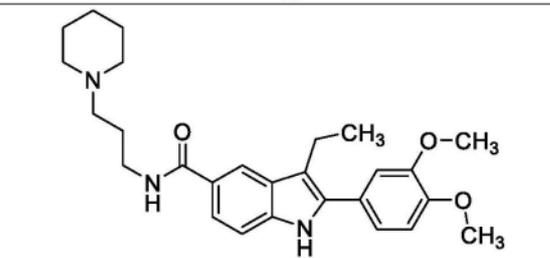
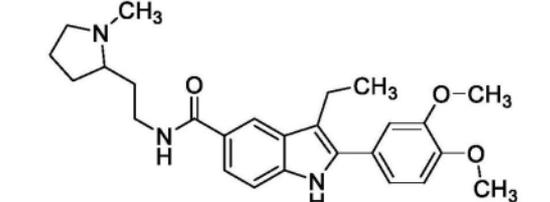
29		421.54	422.3	1.373	E
30		421.54	422.3	1.374	E
31		435.57	436.2	1.077	E
32		420.55	421.3	2.070	E
33		491.63	492.2	2.578	E
34		435.52	436.2	2.124	E
35		449.55	450.2	2.229	E
36		490.65	491.2	2.181	E
37		497.64	498.2	2.924	E
38		435.57	436.2	1.499	E

[0364]

39		421.54	422.3	1.493	E
40		437.54	438.2	2.130	E
41		451.57	452.3	1.481	E
42		506.65	507.4	1.353	E
43		404.47	405.3	1.681	E
44		415.49	416.2	2.416	E
45		497.61	498.2	2.940	E
46		498.63	499.4	1.262	E

[0365]

[0366]

47		421.54	422.2	0.997	E
48		421.54	422.2	1.054	E
49		435.57	436.2	1.203	E
50		429.52	430	1.366	E
51		429.52	430	1.383	E
52		429.52	430.3	1.505	E
53		449.6	450.4	1.238	E
54		435.57	436.2	1.086	E

[0367]

55		464.61	465.2	1.088	E
56		475.63	476.2	1.204	E
57		471.56	472	1.642	E
58		471.56	472	1.508	E
59		470.57	471	1.711	E
60		487.56	488.3	1.538	E
61		538.57	539.2	3.103	E
62		407.47	408.2	2.091	E

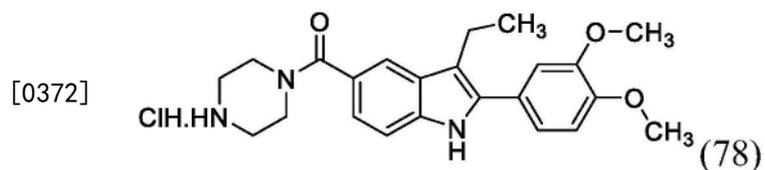
[0368]

63		524.62	525.2	2.511	E
64		485.59	486.3	1.703	E
65		484.6	485.3	1.792	E
66		426.52	427.3	2.057	E
67		398.46	399.2	2.070	E
68		395.46	396	1.092	E
69		368.43	369.3	1.213	E
70		418.46	417	1.905	E
71		487.62	488	1.51	E

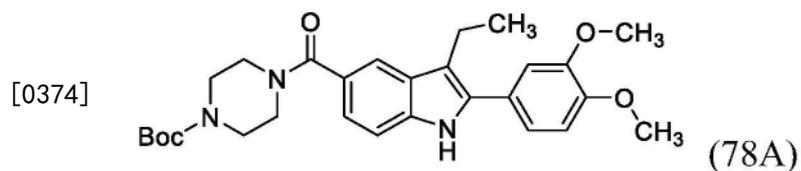
		410.51	411.3	1.570	E
		423.56	424.2	1.263	E
		423.56	424.2	1.092	E
[0369]		409.53	410.2	2.040	E
		409.53	410.2	1.173	E
		440.54	441.2	2.539	E

[0370] 实施例78

[0371] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐



[0373] 中间体78A:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯



[0375] 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(0.025g,0.048mmol,95%产率)根据在中间体1E的制备中所述程序来制备,使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸(0.03g,0.092mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(0.021g,0.111mmol)作为起始材料。LCMS保留时间2.1min[G]。MS m/z:494[M+H]⁺。

[0376] 实施例78:

[0377] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(0.035g,99%产率)根据在实施例1中所述的通用程序来制备,使用4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(40mg,0.081mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间2.1min[G]。MS m/z:430[M+H]⁺; (400MHz,DMSO-d₆):δppm 11.25(s,1H),7.56(s,1H),7.36(d,J=11.20Hz,1H),7.10-7.13(m,4H),3.84(d,J=12.80Hz,6H),3.51-3.75(m,4H),2.85-2.87(m,4H),2.72-2.77(m,2H),2.60-2.62(m,4H),1.82-1.89(m,5H),1.80(d,J=8.00Hz,2H),1.35-1.39(m,3H),0.99(d,J=5.60Hz,6H)。

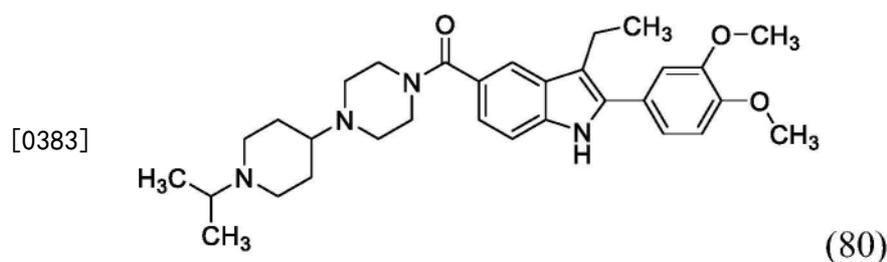
[0378] 表6根据在实施例78中所述的通用程序来制备。

[0379] 表6

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0380] 79		419.53	420	1.02	E

[0381] 实施例80

[0382] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(1-异丙基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮

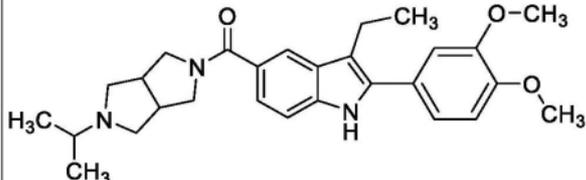


[0384] 在室温,向(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(35mg,0.089mmol)的甲醇(2mL)溶液中添加1-异丙基哌啶-4-酮(12.56mg,0.089mmol)、TEA(0.031mL,0.222mmol)和乙酸(5.09μL,0.089mmol)。将混合物搅拌45分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(18.85mg,0.089mmol)并将混合物搅拌另外的12小时。粗品LC/MS显示产物形成。将反应物料用乙酸乙酯稀释,用水和盐水依次洗涤。将有机层分离,并经硫酸钠干燥,并浓缩得到粗产物。将粗物质通过制备型LCMS提纯,使用方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)(4-(1-异丙基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(0.0027g,5.15%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.72min[E],MS m/z:519.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 11.25(s,1H),7.69(s,1H),7.14-7.18(m,4H),3.86(d,J=7.20Hz,6H),3.77-3.81(m,4H),2.76-2.86(m,4H),

2.51-2.64(m,4H), 2.49(d, J=1.60Hz, 3H), 1.26(d, J=7.60Hz, 6H), 0.99-1.13(m, 6H)。

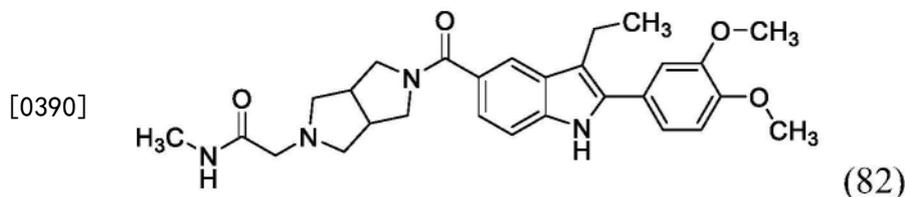
[0385] 表7中的实施例根据在实施例80中所述的通用程序来制备。

[0386] 表7

实施例 编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0387] 81		461.61	462	1.28	E

[0388] 实施例82

[0389] 2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺

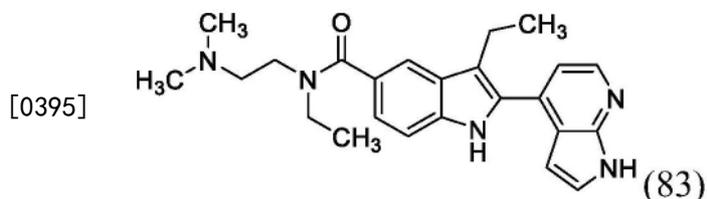


[0391] 2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-甲基乙酰胺(0.006g, 25.4%产率)根据在实施例6中所述的通用程序来制备,使用(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(20mg, 0.048mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.02min[E], MS m/z: 491 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.25(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(d, J=4.80Hz, 1H), 7.36(d, J=8.40Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.14-7.18(m, 3H), 3.86(d, J=7.20Hz, 6H), 3.77-3.81(m, 3H), 2.76-2.86(m, 2H), 2.51-2.64(m, 2H), 2.49(d, J=1.60Hz, 3H), 1.27(t, J=7.60Hz, 3H)。

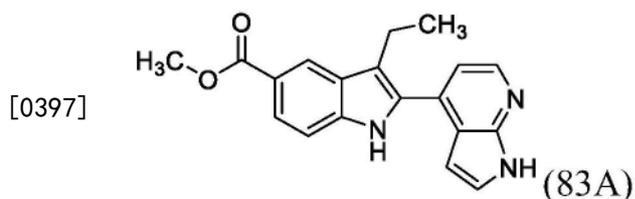
[0392] 实施例83

[0393] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯

[0394] -5-甲酰胺

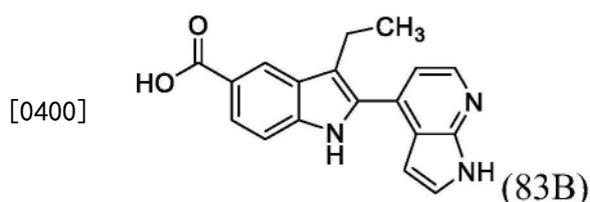


[0396] 中间体83A: 3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-羧酸甲基酯



[0398] 3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.18g,79%产率)根据在中间体1C的制备中所述的通用程序来制备,使用2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.2g,0.709mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间2.34min[D]。MS m/z:320.2(M+H)。

[0399] 中间体83B:3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸



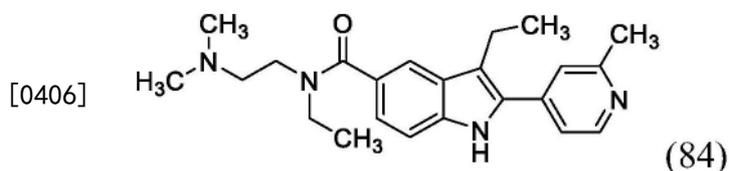
[0401] 3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.12g,60%产率)根据在中间体1D的制备中所述的通用程序来制备,使用3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.18g,0.564mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.61min[D]。MS m/z:306.2(M+H)。

[0402] 实施例83:

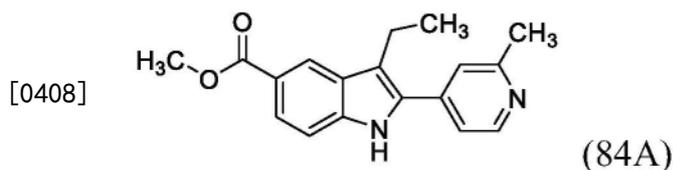
[0403] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(0.006g,0.048mmol,30%产率)根据在实施例17中所述的通用程序来制备,使用3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(15mg,0.049mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.06min[G]。MS m/z:404[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.83(s,1H),11.37(s,1H),8.32(d,J=8.00Hz,1H),7.57(d,J=4.00Hz,1H),7.44(d,J=8.00Hz,1H),7.17(d,J=8.00Hz,2H),6.53(s,1H),1.13(t,J=7.03Hz,3H)1.28(t,J=7.50Hz,3H)2.57(s,3H)2.65-2.69(m,1H)2.95(q,J=7.53Hz,2H)。

[0404] 实施例84

[0405] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺



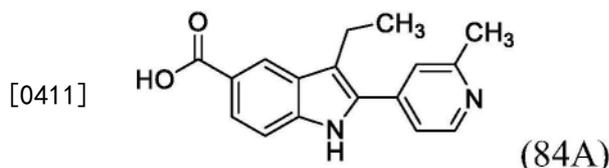
[0407] 中间体84A:3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



[0409] 3-乙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.12g,62%

产率)根据在中间体1C的制备中所述的通用程序来制备,使用2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.15g,0.532mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间2.38min[D]。MS m/z:295.2(M+H)。

[0410] 中间体84B:3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸



[0412] 3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.1g,62%产率)根据在中间体1D的制备中所述的通用程序来制备,使用3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.15g,0.510mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.61min[D]。MS m/z:281.2(M+H)。

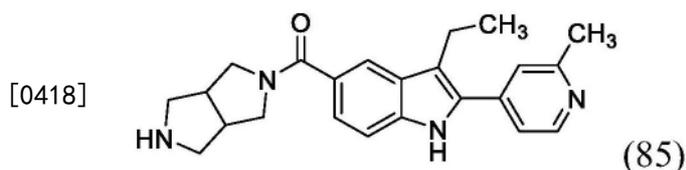
[0413] 实施例84:

[0414] 在室温,向3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(15mg,0.054mmol)的DMF(2mL)溶液中添加N1-乙基-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(12.44mg,0.107mmol)、DIPEA(0.028mL,0.161mmol)和HATU(30.5mg,0.080mmol)。将混合物在相同的温度搅拌12小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应用水(5mL)淬灭。从反应混合物中沉淀出白色固体。将固体过滤并干燥,得到粗产物。将粗物质通过制备型LCMS提纯,使用方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N,3-二乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(0.006g,0.007mmol,35%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.78min[E]。MS m/z:379[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.56(s,1H),8.56(d,J=5.27Hz,1H),7.66(s,1H),7.50(s,1H),7.42-7.46(m,2H),7.18-7.23(m,1H),2.95(q,J=7.53Hz,2H),2.65-2.69(m,1H),2.57(s,3H),1.28(t,J=7.50Hz,3H),1.13(t,J=7.03Hz,3H)。

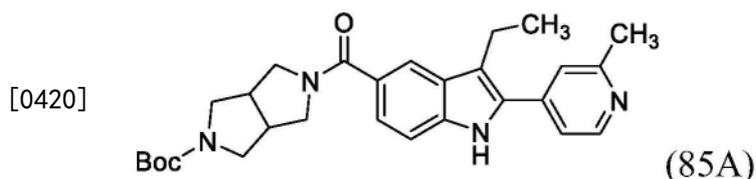
[0415] 实施例85

[0416] (3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)

[0417] 甲酮



[0419] 中间体85A:5-(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0421] 5-(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2

(1H)-羧酸叔丁基酯根据在实施例84的制备中所述的通用程序来制备,使用3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.1g,62%产率)作为起始中间体。LCMS保留时间1.91min[E]。MS m/z:476(M+H)。

[0422] 实施例85:

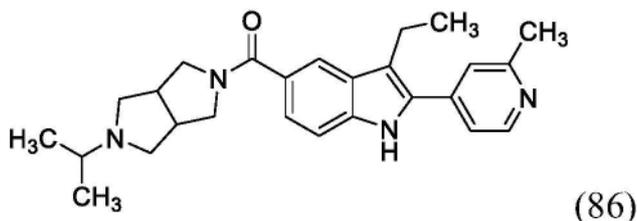
[0423] (3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(0.003g,11%产率)根据在实施例78中所述的通用程序来制备,使用4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-羧基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(40mg,0.081mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.54min[G]。MS m/z:375[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.55(d,J=5.20Hz,1H),7.75(s,1H),7.43(t,J=4.40Hz,1H),7.40-7.42(m,2H),7.30(q,J=1.60Hz,1H),4.11(s,2H),3.87-3.99(m,3H),3.10-3.28(m,3H),2.83-2.86(m,2H),2.65(s,3H),2.31-2.49(m,2H),1.91(s,2H),1.27(t,J=7.60Hz,3H)。

[0424] 实施例86

[0425] (3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4c]吡咯-

[0426] 2(1H)-基)甲酮

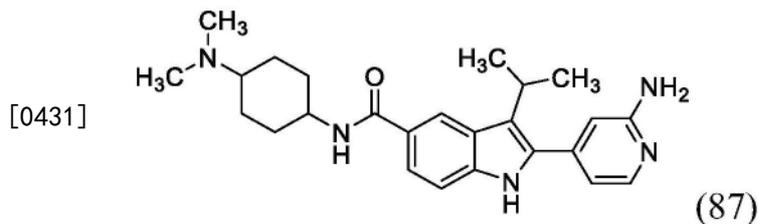
[0427]



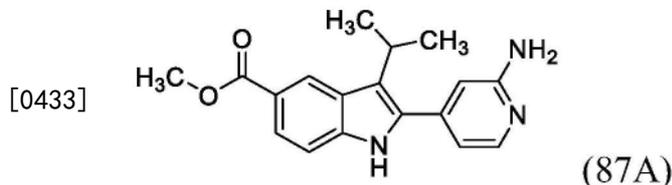
[0428] 在室温向(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(20mg,0.049mmol)的甲醇(5mL)溶液中添加丙-2-酮(7.07mg,0.122mmol)、异丙醇钛(IV)(0.036mL,0.122mmol)和TEA(0.014mL,0.097mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌12小时。将反应物料冷却至环境温度,然后添加氰基硼氢化钠(7.65mg,0.122mmol)并进一步在室温搅拌5小时。将反应物料用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土过滤,并将滤液浓缩,得到粗产物。将粗物质通过制备型LCMS提纯,使用方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(3-乙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-异丙基六氢吡咯并[3,4c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(0.007g,33%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.93min[G]。MS m/z:417[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.55(d,J=5.20Hz,1H),7.75(s,1H),7.43(t,J=4.40Hz,1H),7.40-7.42(m,2H),7.30(q,J=1.60Hz,1H),4.11(s,2H),3.87-3.99(m,3H),3.10-3.28(m,3H),2.83-2.86(m,2H),2.65(s,3H),2.31-2.49(m,2H),1.89(s,2H),1.21(t,J=7.60Hz,3H),1.02(d,J=7.20Hz,6H)。

[0429] 实施例87

[0430] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺

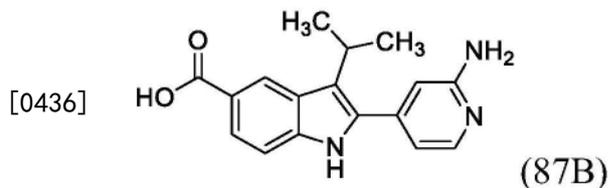


[0432] 中间体87A:2-(2-氨基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯



[0434] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(350mg,67%产率)根据在中间体1C中所述的通用程序来制备,使用2-溴-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(500mg,1.688mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.25min[D]。MS m/z:310.2(M+H)。

[0435] 中间体87B:2-(2-氨基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸



[0437] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸(250mg,0.846mmol,82%产率)根据在中间体1D中所述的通用程序来制备,使用2-(2-氨基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(320mg,1.034mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间0.61min[D]。MS m/z:296.3(M+H)。

[0438] 实施例87:

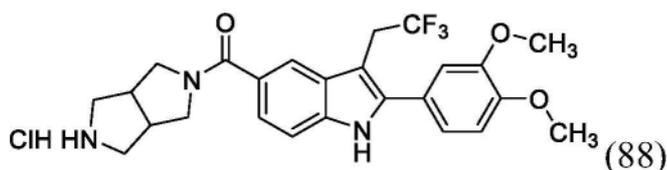
[0439] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-甲酰胺(4.7mg,0.011mmol,11%产率)根据在实施例17中所述的通用程序来制备,使用2-(2-氨基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸(30mg,0.102mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间0.84min[G]。MS m/z:420[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.30(s,1H),8.26(s,1H),8.11(d,J=7.5Hz,1H),8.01(d,J=5.0Hz,1H),7.66(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.34(d,J=8.5Hz,1H),6.66-6.55(m,2H),6.06(s,2H),2.81(d,J=11.0Hz,2H),2.73-2.62(m,1H),2.25-2.10(m,2H),1.85(s,6H),1.65-1.57(m,2H),1.45(d,J=7.0Hz,4H),0.98(d,J=6.5Hz,6H)。

[0440] 实施例88

[0441] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]

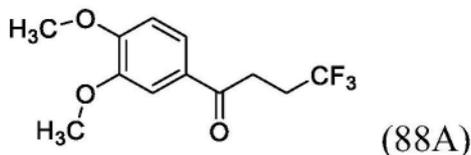
[0442] 吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐

[0443]



[0444] 中间体88A:1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-酮

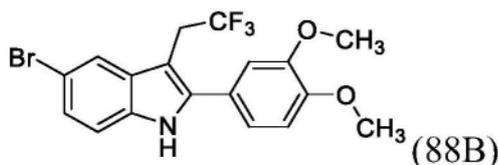
[0445]



[0446] 在0℃,向4,4,4-三氟丁酸(10g,70.4mmol)的甲苯(100mL)溶液中分批添加1,2-二甲氧基苯(9.00mL,70.4mmol)。将悬浮液在0℃搅拌10分钟,然后添加多磷酸(141mmol)。将反应混合物在75℃加热16小时。将反应用水(50mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取,合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到粗品化合物(15.2g),为无色液体。将粗物质通过快速色谱提纯,使用120g二氧化硅柱,将化合物在15%乙酸乙酯/石油醚中洗脱,收集级分并浓缩得到1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-酮(8g,30.5mmol,43.3%产率)为油状物。LCMS保留时间2.305min[D]。MS m/z:263.2(M+H)。

[0447] 中间体88B:5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶

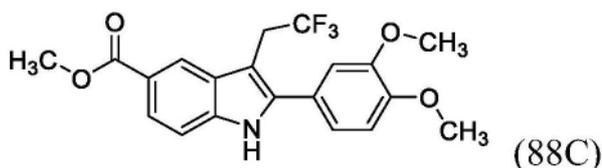
[0448]



[0449] 在室温,向(4-溴苯基)肼(1.070g,5.72mmol)、1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-酮(1.5g,5.72mmol)和(4-溴苯基)肼(1.070g,5.72mmol)的混合物中分批添加多磷酸(3.40mL,5.72mmol)。将悬浮液在室温搅拌10分钟,然后在155℃搅拌10-20分钟。接着,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品化合物(15.2g)。将粗物质通过快速色谱提纯,使用40g二氧化硅柱,将化合物在20-25%乙酸乙酯/石油醚中洗脱,收集级分并浓缩得到5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(900mg,2.173mmol,38.0%产率),其为棕色固体。LC保留时间2.62min[D]。MS m/z:413.0(M-H)。

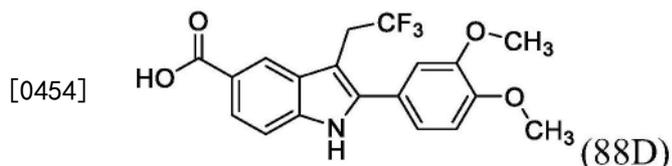
[0450] 中间体88C:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯

[0451]



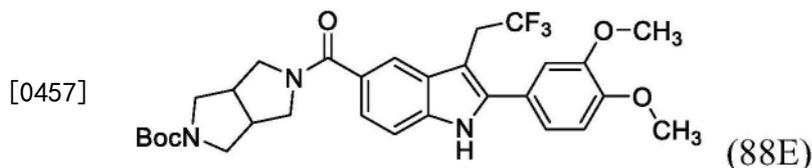
[0452] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(650mg,1.652mmol,86%产率)根据在中间体1A中所述的通用程序来制备,使用5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(800mg,1.931mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.0min[D]。MS m/z:394.1(M+H)。

[0453] 中间体88D:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羧酸



[0455] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸(160mg, 0.422mmol, 83%产率)根据在中间体1D中所述的通用程序来制备,使用5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(200mg, 0.508mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间0.86min[D]。MS m/z:378.0(M-H)。

[0456] 中间体88E:5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0458] 5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(162mg, 0.282mmol, 63.0%产率)根据在中间体1E中所述的通用程序来制备,使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸(170mg, 0.448mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间0.99min[D]。MS/z:574.3(M+H)。

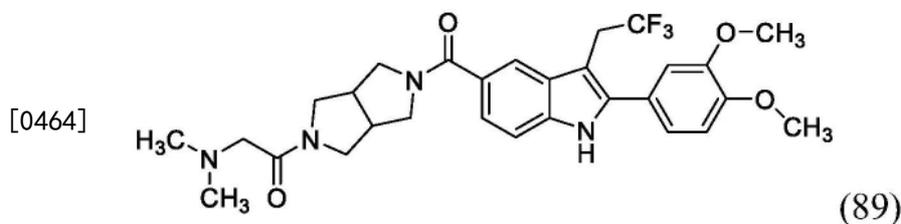
[0459] 实施例88:

[0460] (2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(110mg, 0.216mmol, 74%产率)根据在实施例1中所述的通用程序来制备,使用5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(168mg, 0.293mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间0.71min[F]。MS m/z:474.3(M+H); ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.85(s, 1H), 7.49(dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 7.23-7.21(m, 2H), 7.13(d, J=8.4Hz, 1H), 3.98-3.95(m, 2H), 3.93(s, 6H), 3.80-3.65(m, 4H), 3.62-3.51(m, 2H), 3.24-3.15(m, 4H)。

[0461] 实施例89

[0462] 1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并

[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮



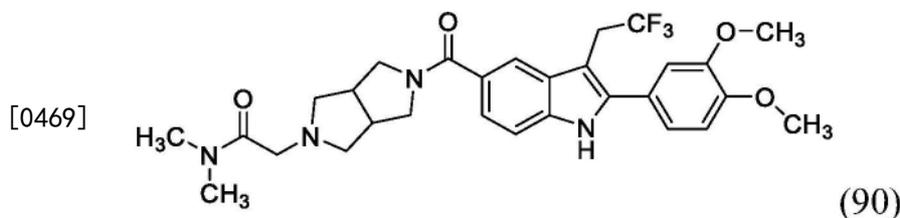
[0465] 1-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(15mg)根据在实施例17中所述的通用程序来制备,使用(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(20mg, 0.039mmol)作为起始中间体。LCMS保留时

间0.83min[E]。MS m/z :559.3(M+H)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 11.65(s,1H),7.80(s,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.21-7.13(m,3H),3.85(s,6H),3.78-3.74(m,2H),3.65-3.51(m,2H),3.10-2.91(m,4H),2.25-2.18(m,6H)。

[0466] 实施例90

[0467] 2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并

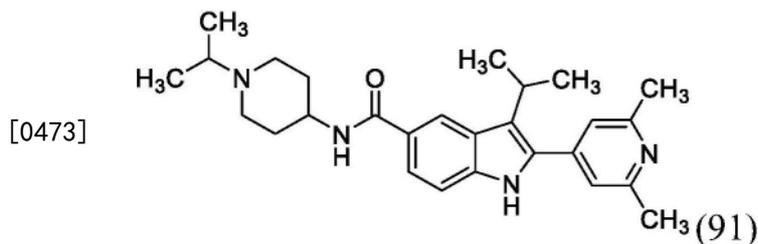
[0468] [3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺



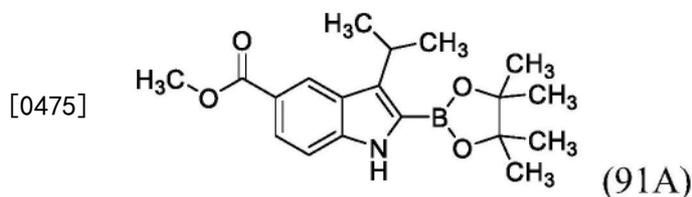
[0470] 2-(5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(15mg)根据在实施例6中所述的程序来制备,使用(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(20mg,0.039mmol)作为起始中间体。LCMS保留时间1.467min[E]。MS m/z :559.4(M+H); ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 11.63(s,1H),7.74-7.77(m,1H)7.40-7.44(m,1H)7.26-7.30(m,1H)7.18-7.22(m,2H)7.16(s,1H)3.85(d,J=3.70Hz,8H)3.71-3.80(m,2H)3.21-3.24(m,2H)3.02(s,3H)2.81(s,5H)。

[0471] 实施例91

[0472] 2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺



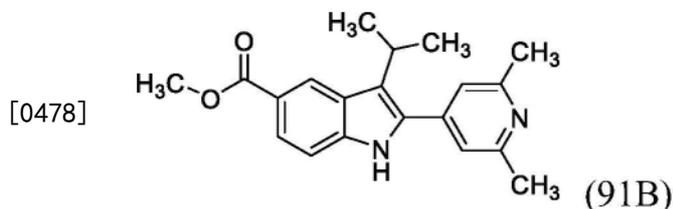
[0474] 中间体91A:3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



[0476] 将TEA(2.131mL,15.19mmol)和频哪醇硼烷(3.95mL,25.3mmol)添加至经脱气的2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(1.5g,5.06mmol)、双(苯甲腈)钯(II)氯化物(0.194g,0.506mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(0.208g,0.506mmol)的二噁烷(25mL)溶液中。在密封管内将所得混合物在80℃搅拌1小时。将反应混合物用冰冷水淬灭并用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量的乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经

硫酸钠干燥并蒸发,得到粗品化合物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用40g二氧化硅柱,将化合物用25%石油醚中的乙酸乙酯洗脱,收集级分,并浓缩得到3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(1.0g,2.91mmol,57.5%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.44min。MS m/z:344.3(M+H)。

[0477] 中间体91B:2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯



[0479] 将搅拌中的3-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(1.00g,2.91mmol),4-溴-2,6-二甲基吡啶(1.084g,5.83mmol)和磷酸三钾(1.855g,8.74mmol)的二噁烷(15.00mL)和水(5.00mL)溶液用氮气脱气10分钟。接着,添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.238g,0.291mmol)并将反应混合物在90℃搅拌2小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应混合物用水(10mL)和DCM(30mL)稀释。分离两层,并将水层用DCM(2X30mL)萃取,合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱使用24g二氧化硅柱提纯,将化合物在80%己烷中的乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.860g,2.67mmol,92%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.27min[G]。MS m/z:323.6(M+H)。

[0480] 中间体91C:2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸



[0482] 在室温,向2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.250g,0.775mmol)的THF(4.00mL)、MeOH(2.000mL)和水(1.000mL)溶液中添加氢氧化钾(0.093g,3.88mmol)。将混合物在75℃搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩以除去THF和MeOH,将残余物用水(2mL)稀释,然后使用0.1M HCl调至中性pH。过滤沉淀的固体并用水洗涤,真空干燥,得到2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸(0.204g,0.662mmol,85%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间0.69min[G]。MS m/z:309.3(M+H)。

[0483] 实施例91:

[0484] 在室温,向2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸,HCl(0.050g,0.145mmol)的DMF(1.500mL)溶液中添加1-异丙基哌啶-4-胺(0.031g,0.217mmol)、TEA(0.2mL,1.435mmol)和HATU(0.110g,0.290mmol)。将混合物在相同的温度搅拌3小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩,得到粗物质。将粗物质通过制备型LCMS提纯,使用方法D2,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到2-(2,

6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-甲酰胺(0.055g, 0.123mmol, 85%产率)为淡色固体。LCMS保留时间1.425min[E]。MS m/z:433.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 8.37(d, J=0.4Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.42(dd, 8.8, 0.4Hz, 1H), 7.25(s, 2H), 4.17-4.11(m, 1H), 3.48-3.34(m, 4H), 3.16-2.98(m, 2H), 2.58(s, 6H), 2.28-2.20(m, 2H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.53(d, J=7.2Hz, 6H), 1.33(d, J=6.4Hz, 6H)。

[0485] 表8中的实施例根据实施例91中所述的通用程序制备。

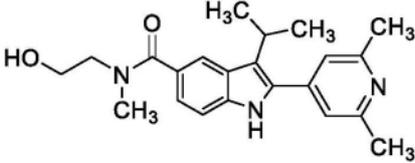
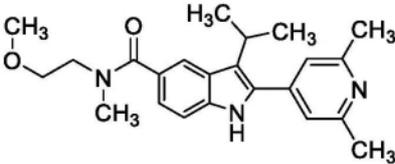
[0486] 表8

[0487]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间(min)	HPLC 方法
92		404.56	405.2	0.942	F
93		406.57	407.3	1.56	E
94		335.45	336.2	1.725	E
95		392.55	393.2	1.34	E
96		378.52	379.2	1.38	E

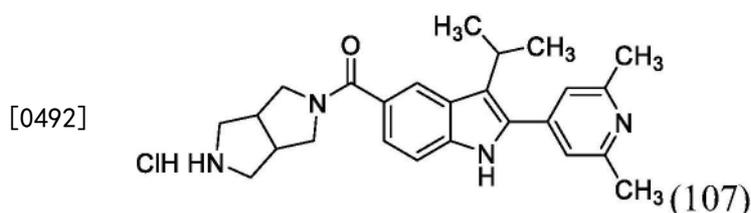
97		321.42	322.2	1.569	E
98		471.61	472.4	1.36	QC- ACN- AA-XB
99		411.55	412.2	2.1	QC- ACN- AA-XB
100		412.54	413.1	0.95	QC- ACN- TFA-XB
101		418.59	419.2	0.95	QC- ACN- TFA-XB
102		425.58	426.2	1.58	QC- ACN- TFA-XB
103		426.56	427.4	1.03	QC- ACN- TFA-XB
104		418.59	419.3	0.92	QC- ACN- TFA-XB

[0488]

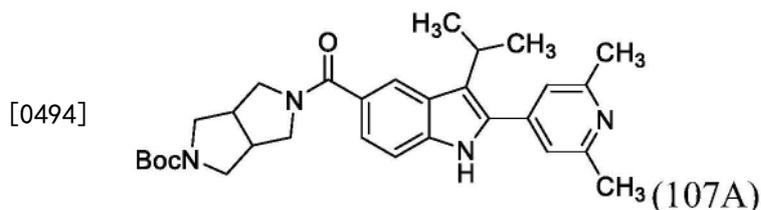
105		365.48	366.2	1.47	QC- ACN- AA-XB
106		379.5	380.2	1.72	QC- ACN- AA-XB

[0490] 实施例107

[0491] (2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮, HCl



[0493] 中间体107A:5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0495] 在室温,向2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羧酸, HCl (0.060g, 0.174mmol) 的DMF (2.00mL) 溶液中添加六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯 (0.055g, 0.261mmol)、TEA (0.2mL, 1.435mmol) 和HATU (0.132g, 0.348mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌3小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水 (5mL) 淬灭。将反应混合物用DCM (2X10mL) 萃取, 合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩得到粗制的5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯为胶状固体。LCMS保留时间0.78min[G]。MS m/z: 503.2[M+H]⁺。

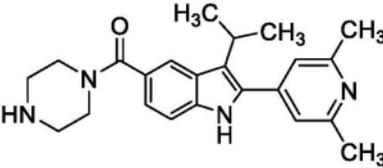
[0496] 实施例107:

[0497] 在室温,向5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯 (0.087g, 0.174mmol) 的二噁烷 (1.0mL) 溶液中添加4M二噁烷中的HCl (1mL)。将混合物在相同的温度搅拌2小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应物料浓缩, 得到粗品化合物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯, 将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥, 得到(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮, 2HCl (0.065g, 0.137mmol, 78%产率) 为淡色固体。LCMS保留时间1.323min[E]。MS m/z: 403.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm

8.13 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 4.00-4.93 (m, 2H), 3.76-3.52 (m, 6H), 3.28-3.17 (m, 3H), 2.80 (s, 6H), 1.58 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0498] 表9中的实施例根据在实施例107中所述的通用程序来制备。

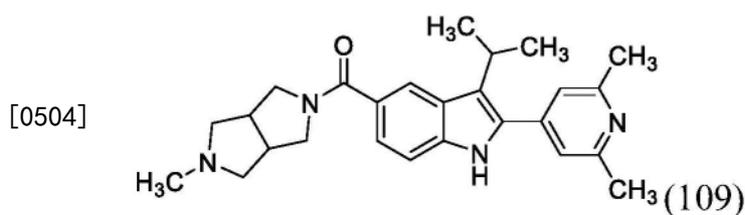
[0499] 表9

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0500] 108		376.5	377.1	1.12	QC-ACN-AA-XB

[0501] 实施例109

[0502] (2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]

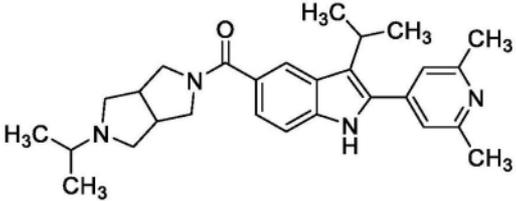
[0503] 吡咯-2(1H)-基)甲酮



[0505] 向(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮, 2HCl (0.048g, 0.101mmol) 的MeOH (3.00mL) 溶液中添加水中的甲醛 (0.5mL, 7.26mmol)。将反应混合物冷却至0℃, 并添加乙酸 (0.20mL, 3.49mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。再次将反应混合物冷却至0℃, 并添加氰基硼氢化钠 (0.032g, 0.505mmol)。将反应在室温静置16小时。粗品LCMS显示没有起始材料, 以及产物的形成。将反应用水 (5mL) 淬灭。将反应混合物浓缩以除去甲醇, 用10%DCM中的MeOH (2X10mL) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩得到粗产物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯, 将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥, 得到(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (0.0181g, 0.043mmol, 42.5%产率) 为淡色固体。LCMS保留时间1.371min[E]。MS m/z: 417.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.99 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.78-3.55 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.2Hz, 6H)。

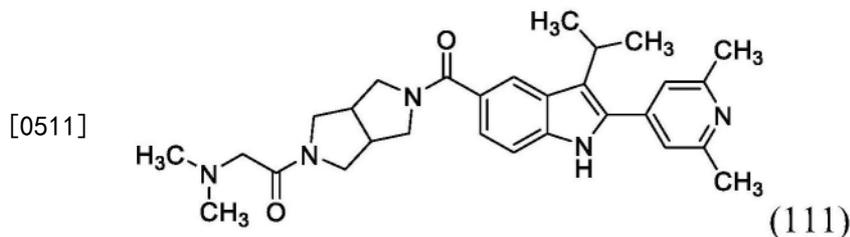
[0506] 在表10中的实施例根据在实施例109中所述的通用程序来制备

[0507] 表10

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0508] 110		444.62	445.3	1.463	E

[0509] 实施例111

[0510] 2-(二甲基氨基)-1-(5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酮

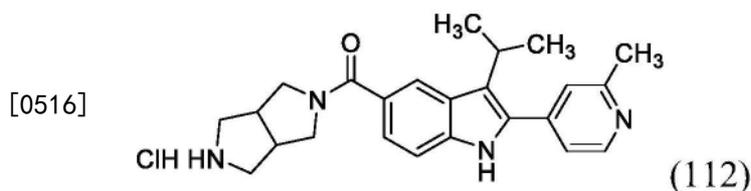


[0512] 在室温,向(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮,2HCl(0.025g,0.053mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸(8.13mg,0.079mmol)的DMF(2.00mL)溶液中添加TEA(0.1mL,0.717mmol)和HATU(0.040g,0.105mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌2小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到2-(二甲基氨基)-1-(5-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酮(0.0138g,0.027mmol,52%产率)为淡色固体。LCMS保留时间1.393min[E]。MS m/z:488.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 8.02(s,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.35(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.24(s,2H),3.98-3.90(m,2H),3.89-3.51(m,8H),3.49-3.40(m,3H),2.57(s,6H),2.53(bs,6H),1.94(s,6H),1.50(d,J=7.2Hz,6H)。

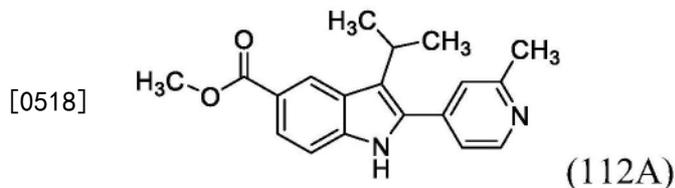
[0513] 实施例112

[0514] (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-

[0515] 基)甲酮,HCl

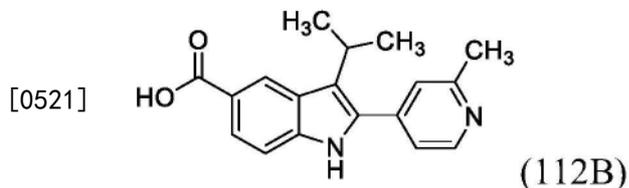


[0517] 中间体112A:3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-羧酸甲基酯



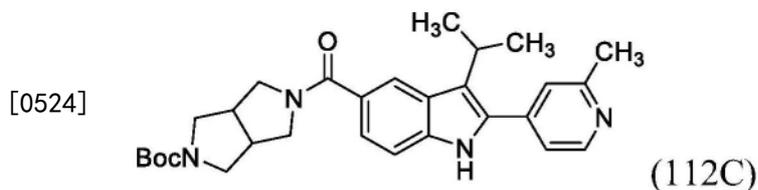
[0519] 将2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.400g,1.351mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.621g,2.84mmol)和碳酸铯(1.320g,4.05mmol)的二噁烷(10.00mL)和水(2.500mL)溶液脱气30分钟。接着,添加Pd(Ph₃P)₄(0.312g,0.270mmol)并将反应混合物在90℃搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水(5mL)淬灭。将反应混合物用DCM(2X40mL)萃取,合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用40g二氧化硅柱,将化合物在乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.550g,0.856mmol,63%产率)为胶状固体。LCMS保留时间0.76min[G]。MS m/z:309.6(M+H);

[0520] 中间体112B:3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸



[0522] 在室温,向3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.552g,0.859mmol)的THF(8.00mL)、MeOH(4.00mL)和水(2.000mL)溶液中添加氢氧化锂(0.103g,4.30mmol)。将反应混合物在75℃搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩。浆液溶于水(10mL),并将水层用EtOAc(20mL)洗涤。水层经1.5N HCl在0℃酸化。将所得沉淀的固体过滤,用水洗涤,然后真空干燥,得到3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.216g,0.734mmol,85%产率)为黄色固体。LCMS保留时间0.60min[G]。MS m/z:295.1(M+H)。

[0523] 中间体112C:5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0525] 在室温,向3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.200g,0.679mmol)和六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.144g,0.679mmol)的DCM(4.00mL)和DMF(4.00mL)溶液中添加EDC(0.130g,0.679mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌4小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应用水(5mL)淬灭。将反应混合物用10%DCM中的MeOH(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用12g二氧化硅柱。将化合物在乙酸乙酯中洗脱,收集级分,并浓缩得到5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸

叔丁基酯(0.201g,0.411mmol,60.5%产率)为白色固体。LCMS保留时间0.88min[G]。MS m/z:489.3(M+H)。

[0526] 实施例112:

[0527] 在0℃,向5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.200g,0.409mmol)的二噁烷(2mL)溶液中添加4N二噁烷中的HCl(1.00mL,4.00mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩并将残余物用乙醚(2X5mL)研磨,得到(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-基)甲酮,HCl(0.162g,0.357mmol,87%产率)为黄色固体。LCMS保留时间1.74min[E]。MS m/z:389.2[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,CD₃OD)δppm 11.52(s,0.4H,与CD₃OD交换),8.69(d,J=6.8Hz,1H),8.14(s,1H),8.00-7.97(m,2H),7.56-7.48(m,2H),3.98-3.91(m,2H),3.78-3.51(m,5H),3.34-3.16(m,4H),2.85(s,3H),1.58(d,J=7.2Hz,6H)。

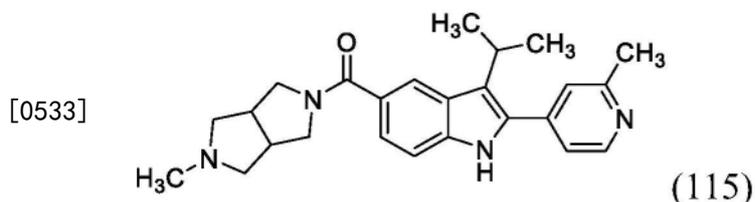
[0528] 表11中的实施例根据为实施例112所述的通用程序制备。

[0529] 表11

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0530] 113		418.59	419	1	E
114		390.53	391.3	0.536	F

[0531] 实施例115

[0532] (3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



[0534] 在0℃,向(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-基)甲酮盐酸盐(0.021g,0.049mmol)的MeOH(2.50mL)溶液中添加水中的甲醛(0.1mL,1.271mmol)和乙酸(0.1mL,1.747mmol)。将反应混合物在室温搅拌6小时。再次将反应混合物冷却至0℃,并分批添加硼氢化钠(5.61mg,0.148mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩,得到粗品化合物。

将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(0.009g,0.022mmol,45%产率)为淡色固体。LCMS保留时间1.039min [E]。MS m/z :403.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.49(d,J=5.6Hz,1H),8.00(d,J=0.8Hz,1H),7.46-7.44(m,2H),7.40(dd,J=5.2,1.2Hz,1H),7.34(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),3.88-3.78(m,2H),3.75-3.54(m,2H),3.50-3.41(m,2H),3.13-2.87(m,4H),2.62(s,3H),2.60-2.51(m,1H),2.47(s,3H),1.51(d,J=7.2Hz,6H)。

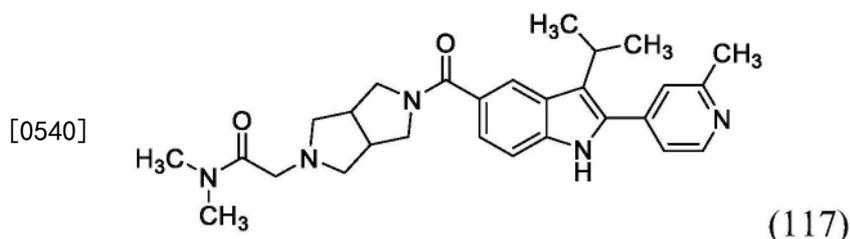
[0535] 以与实施例115的产物相似的方式制备以下实施例。

[0536] 表12

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0537] 116		430.6	431	1.12	E

[0538] 实施例117

[0539] 2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0541] 在室温,向(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮盐酸盐(0.021g,0.049mmol)在THF(2.00mL)和DMF(0.500mL)溶剂混合物中的溶液中添加TEA(0.1mL,0.717mmol)。将反应混合物搅拌5分钟。然后添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(9.01mg,0.074mmol)。在相同的温度继续搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩,得到粗品化合物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺(0.009g,0.018mmol,37%产率)为淡色固体。LCMS保留时间1.172min[E]。MS m/z :474.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.46(s,1H),8.55(d,J=7.2Hz,1H),7.86(s,1H),7.41-7.38(m,2H),7.31(dd,6.0,1.2Hz,1H),7.26(dd,8.4,1.6Hz,1H),3.74-3.69(m,2H),3.53-3.45(m,2H),3.25(s,2H),3.00(s,3H),2.80(s,3H),2.79-2.72(m,2H),2.60-2.51(m,8H),1.43(d,J=7.2Hz,6H)。

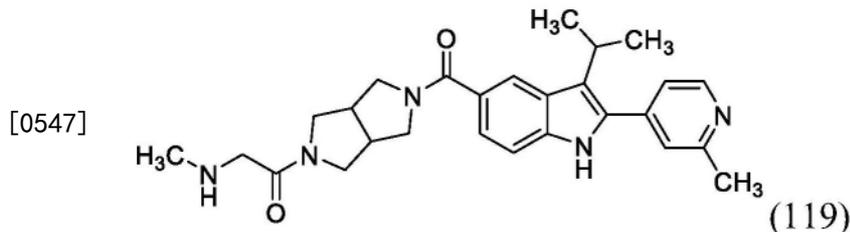
[0542] 表13中的实施例根据在实施例117中所述的通用程序来制备。

[0543] 表13

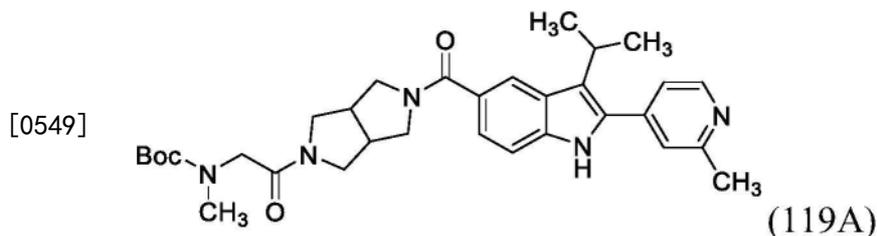
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0544] 118		459.59	460	1.2	E

[0545] 实施例119

[0546] 1-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲基氨基)乙酮



[0548] 中间体119A:2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0550] 在室温,向(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)甲酮盐酸盐(0.023g,0.054mmol)的DMF(2.00mL)溶液中添加TEA(0.023mL,0.162mmol)、2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙酸(0.015g,0.081mmol)和HATU(0.041g,0.108mmol)。将混合物在相同的温度搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水淬灭,用10%DCM中的MeOH(2X10mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到粗制的(2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.039g,0.054mmol,99%产率)为胶状固体。LCMS保留时间0.71min[E]。MS m/z:560.8[M+H]⁺。

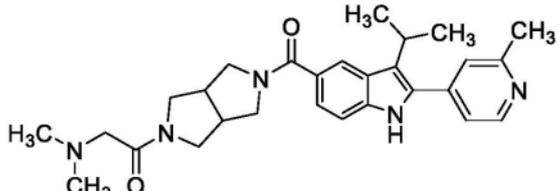
[0551] 实施例119:

[0552] 在0℃向(2-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.030g,0.054mmol)的DCM(2.00mL)溶液中添加TFA(0.15mL,1.947mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩,得到粗品化合物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到1-(5-(3-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(甲

基氨基) 乙酮, TFA (0.001g, 1.692 μ mol, 3% 产率) 为淡色固体。LCMS 保留时间 0.91min [E]。MS m/z : 460.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.45 (s, 1H), 8.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 3H), 3.32-3.17 (m, 3H), 3.03-2.84 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.2Hz, 6H)。

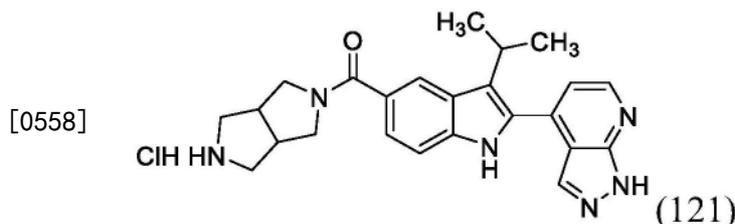
[0553] 表14中的实施例根据在实施例119中所述的通用程序来制备。

[0554] 表14

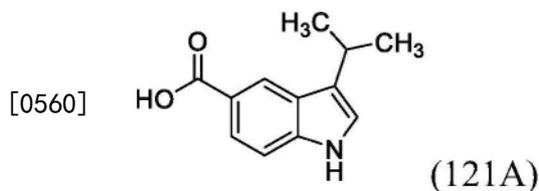
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
[0555] 120		473.62	474	0.99	E

[0556] 实施例121

[0557] (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮, HCl

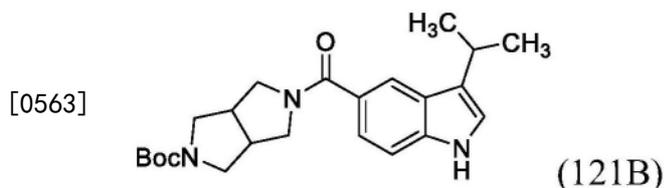


[0559] 中间体121A: 3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸



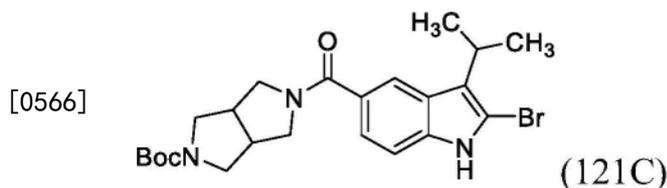
[0561] 在室温, 向3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯 (1.350g, 6.21mmol) 在THF (12.00mL)、MeOH (6.00mL) 和THF (12.00mL) 溶剂混合物中的溶液中添加LiOH (0.744g, 31.1mmol)。将反应混合物在75℃搅拌5小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩, 将残余物溶于水 (5mL), 用1.5N HCl调至pH, 然后过滤沉淀的固体, 用水洗涤并真空干燥, 得到3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸 (1.015g, 4.99mmol, 80% 产率) 为白色固体。LCMS保留时间0.81min [G]。MS m/z : 204.5 [M+H]⁺。

[0562] 中间体121B: 5-(3-异丙基-1H-吡啶-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



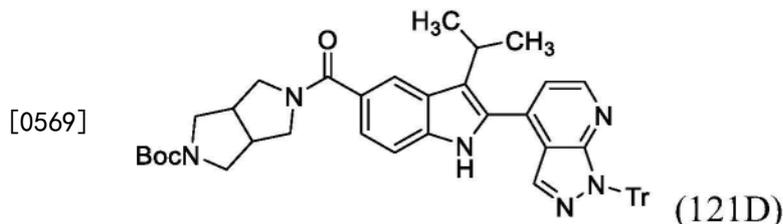
[0564] 在室温,向3-异丙基-1H-吲哚-5-羧酸(0.500g,2.460mmol)和六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.574g,2.71mmol)的DCM(10.00mL)和DMF(10.00mL)溶剂的溶液中添加EDC(0.707g,3.69mmol)。将混合物在相同的温度搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应用水(10mL)淬灭,用DCM(2X20mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用24g二氧化硅柱,将化合物在乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到5-(3-异丙基-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.866g,2.179mmol,89%产率)为胶状材料。LCMS保留时间0.95min[G]。MS m/z :342.6[M+H-tBu]⁺。

[0565] 中间体121C:5-(2-溴-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0567] 在0℃,向5-(3-异丙基-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.510g,1.283mmol)的DCE(25.00mL)溶液中逐滴添加DCE(20mL)中的NBS(0.206g,1.155mmol)。将混合物在室温搅拌15分钟。粗品LCMS显示产物的形成。将反应用水(20mL)淬灭。分离两相。将水层用DCM(30mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到粗产物。将粗物质用ISCO提纯,使用24g二氧化硅柱,将化合物在90%己烷中的乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到5-(2-溴-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.164g,0.344mmol,27%产率)为白色固体。LCMS保留时间1.10min[G]。MS m/z :422.1[M+2]+H-tBu⁺。

[0568] 中间体121D:5-(3-异丙基-2-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯



[0570] 将5-(2-溴-3-异丙基-1H-吲哚-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.075g,0.157mmol)、磷酸三钾(0.050g,0.236mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.092g,0.189mmol)的二噁烷(4.00mL)和水(1.000mL)溶液用氮气脱气20分钟。接着,添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.43mg,7.87μmol)并将反应混合物在80℃搅拌18小时。粗品LCMS显示反应物料没有进

一步变化。将反应混合物用DCM(20mL)和水(1mL)稀释,并分离两层。将水层用DCM(20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用12g二氧化硅柱,将化合物在80%己烷中的乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到5-(3-异丙基-2-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.060g,0.079mmol,50%产率)为胶状固体。LCMS保留时间1.10min[G]。MS m/z :757.5[M+H]⁺。

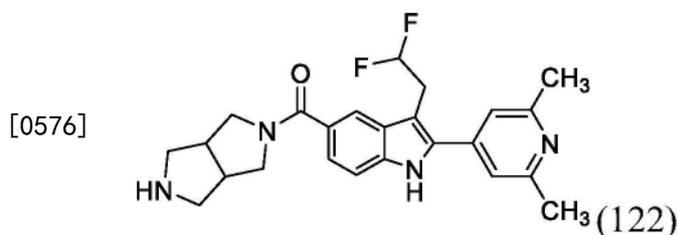
[0571] 实施例121:

[0572] 在0°C,向5-(3-异丙基-2-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.032g,0.042mmol)的二噁烷(2.00mL)溶液中添加4M二噁烷中的盐酸(1.00mL,32.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时。粗品LCMS显示产物的形成且没有起始材料。将反应物料浓缩,并用乙醚(2X2mL)研磨,得到粗品化合物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并,并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮,HCl(0.002g,4.43 μ mol,10%产率)为淡色固体。LCMS保留时间1.10min[E]。MS m/z :415.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.61(d, J=4.8Hz,1H),8.16(s,1H),8.08(d, J=0.8Hz,1H),7.53(dd, J=8.8,0.4Hz,1H),7.7.41(dd, J=8.4,1.6Hz,1H),7.31(d, J=4.8Hz,1H),3.98-3.91(m,2H),3.78-3.46(m,2H),3.49-3.38(m,3H),3.18-2.96(m,4H),1.52(d, J=7.2Hz,6H)。

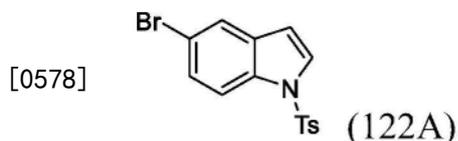
[0573] 实施例122

[0574] (3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]

[0575] 吡咯-2(1H)-基)甲酮

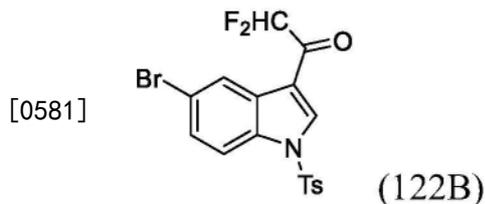


[0577] 中间体122A:5-溴-1-对甲苯磺酰基-1H-吡啶



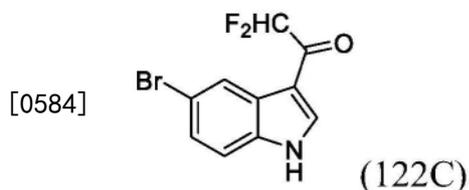
[0579] 向搅拌中的5-溴-1H-吡啶(5.0g,25.5mmol)、TsCl(6.03g,31.6mmol)和硫酸氢四丁基铵(0.63g,1.855mmol)的甲苯(100mL)溶液中逐滴添加NaOH(50%水溶液,10.20g,255mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。将反应用水(20mL)淬灭。分离所得两层,将水层用EtOAc(2X50mL)萃取,将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到粗物质。将粗物质用ISCO提纯,使用40g二氧化硅柱,将化合物在4%己烷中的乙酸乙酯中洗脱,收集级分并浓缩得到5-溴-1-对甲苯磺酰基-1H-吡啶(7.1g,20.27mmol)为白色固体。LCMS保留时间=2.230min[A]。MS m/z :393.3(M-H)。

[0580] 中间体122B:1-(5-溴-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙-1-酮



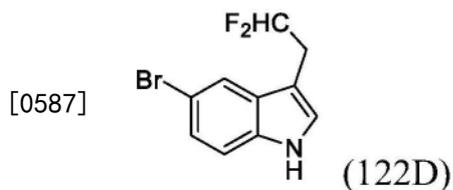
[0582] 将二氟乙酸酐(4.47g, 25.7mmol)添加至 $AlCl_3$ (6.85g, 51.4mmol)的DCM(50mL)悬浮液中。将反应混合物搅拌15分钟,然后添加5-溴-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯(3g, 8.57mmol)的DCM(30mL)溶液。将反应混合物在环境温度搅拌1小时。将反应用冰-水淬灭。将反应混合物用DCM(2x50mL)萃取,将合并的萃取物用水性 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到粗物质。将粗物质通过柱色谱提纯,使用二氧化硅柱,将化合物在10%己烷中的EtOAc中洗脱,收集级分,并浓缩得到1-(5-溴-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮(2.21g, 4.1mmol)为结晶固体。LCMS保留时间=2.732min[A]。MS m/z :428.0 (M+H)。

[0583] 中间体122C:1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙-1-酮



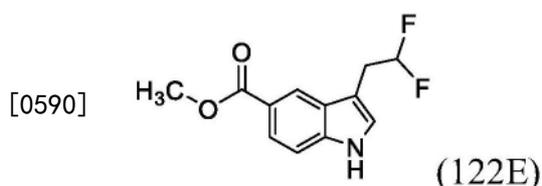
[0585] 在室温,向1-(5-溴-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮(0.2g, 0.467mmol)的THF(4mL)和MeOH(4.00mL)溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.45g, 1.381mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌12小时。将反应混合物浓缩,将残余物用少量的水稀释,并将未溶解的固体过滤,并真空干燥,得到1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮(105mg, 0.244mmol)为白色固体。LC保留时间=2.233min[A]。MS m/z :276 (M+2)+H)。

[0586] 中间体122D:5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯



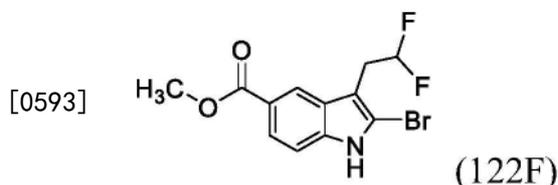
[0588] 在 $0^\circ C$,在氮气中,向搅拌中的1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮(0.25g, 0.912mmol)的THF(10mL)溶液中添加 $BH_3 \cdot DMS$ (1.368mL, 2.74mmol)。将混合物在 $80^\circ C$ 搅拌20小时。在 $0^\circ C$ 将反应混合物用水(2mL)淬灭,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用碳酸氢钠(2x25mL)和水(2x25mL)洗涤。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩得到粗产物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用24g硅胶柱,将化合物在8%乙酸乙酯/己烷中洗脱,收集级分并浓缩得到5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯(120mg, 0.438mmol)为油状物。LCMS保留时间=2.802min[D]。MS m/z :260 (M+H)。

[0589] 中间体122E:3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-羧酸甲基酯:



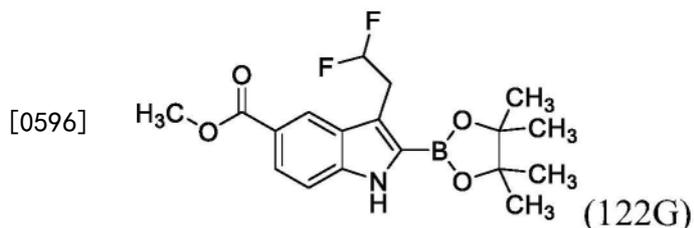
[0591] 向5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚(3.0g, 11.53mmol)的甲醇(100mL)和DMF(100mL)溶液中添加TEA(3.22mL, 23.07mmol)、Pd(OAc)₂(0.518g, 2.307mmol)和DPPF(1.918g, 3.46mmol)。将混合物用氮气脱气10分钟,并在90°C、在一氧化碳气氛(80psi)下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温,蒸发挥发物,得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯,过滤并用乙酸乙酯洗涤,将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗品化合物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用二氧化硅柱80g,将化合物用20%石油醚中的乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩得到3-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(2.4g, 10.03mmol, 87%产率)为浅棕色液体。LCMS保留时间0.99min[D]MS m/z:240.2(M+H)。

[0592] 中间体122F:2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯:



[0594] 将NBS(1.607g, 9.03mmol)的DCE(120mL)溶液添加至在0°C冷却的3-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(2.4g, 10.03mmol)的DCE(120mL)溶液中。将反应混合物在相同的温度搅拌1.5小时。将反应用冷水淬灭。将混合物搅拌15分钟,分离有机层,经硫酸钠干燥并浓缩,得到粗物质。将粗物质用ISCO提纯,使用二氧化硅柱40g,将化合物用25%石油醚中的乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩得到2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(1.8g, 5.66mmol, 56%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.05min, [D]MS m/z:320.0((M+2)+H)。

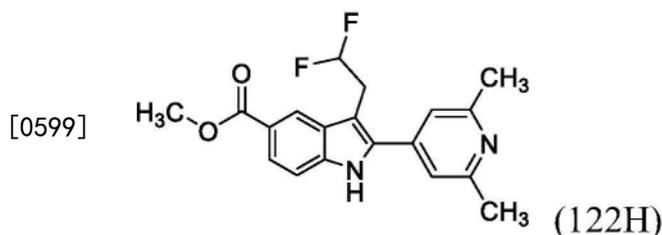
[0595] 中间体122G:3-(2,2-二氟乙基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯



[0597] 在室温,向2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲基酯(1.6g, 5.03mmol)、双(苯甲腈)钯(II)氯化物(0.411g, 0.503mmol)和SPhos(0.206g, 0.503mmol)的二噁烷(25mL)溶液中添加TEA(2.117mL, 15.09mmol)和频哪醇硼烷(6.51mL, 25.1mmol)。在密封管内将混合物用氮气脱气5分钟。将反应混合物在80°C搅拌1小时。用冷水淬灭反应。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量的乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗品化合物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用二氧化硅柱40g,将化合物用25%石油醚中的乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩得到3-(2,2-二氟乙基)-2-(4,4,5,5-四甲

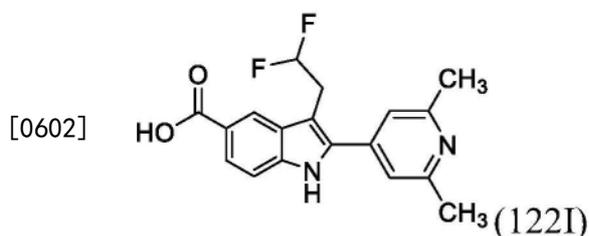
基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(1.3g,3.56mmol,71%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.32min[G],MS m/z:366.3(M+H)。

[0598] 中间体122H:3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯:



[0600] 向经脱气的3-(2,2-二氟乙基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(1.2g,3.29mmol)和4-溴-2,6-二甲基吡啶(0.734g,3.94mmol)的二噁烷(30.0mL)和水(5.0mL)溶液中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.268g,0.329mmol)和磷酸三钾(2.093g,9.86mmol)。在密封管内将所得反应混合物在95℃搅拌5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量的乙酸乙酯洗涤,将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗品化合物。将粗物质通过柱色谱提纯,使用二氧化硅柱40g,将化合物用55-65%石油醚中的乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩得到3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.850g,2.468mmol,75%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间1.07min[D]。MS m/z:345.2(M+H)。

[0601] 中间体122I:3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸



[0603] 将氢氧化锂(0.087g,3.63mmol)的水(2.0mL)溶液添加至3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.250g,0.726mmol)的THF(5.0mL)的MeOH(5.0mL)溶液中。将反应混合物在70℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,蒸发挥发物,残余物用水(10mL)稀释,用10%HCl中和,搅拌30分钟,将所得固体化合物过滤,用少量水和石油醚洗涤,得到3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.200g,0.605mmol,83%产率)为灰白色固体。LCMS保留时间0.55min[G],MS m/z:331.2(M+H)。

[0604] 中间体122J:5-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯:



[0606] 在0℃,向3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-羧酸(0.040g,0.121mmol)和六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.039g,0.182mmol)的DMF(4.0mL)溶液中添加TEA(0.051mL,0.363mmol)和HATU(0.055g,0.145mmol)。将混合物在室温搅拌16小时。蒸发挥发物,将残余物用过量的DCM溶解,并用水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,并浓缩得到5-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.055g,0.105mmol,87%产率)。LCMS保留时间1.09min[G]。MS m/z:525.3(M+H)。

[0607] 实施例122:

[0608] 在室温,向5-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.055g,0.105mmol)的二噁烷(3.0mL)溶液中添加4M二噁烷-HCl(0.655mL,2.62mmol)。将混合物在相同的温度搅拌4小时。将反应物料浓缩,得到粗产物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(3-(2,2-二氟乙基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-5-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(2.0mg,5%)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.08min[E]。MS m/z:425.2(M+H);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 7.96(s,1H),7.77(br.s.,2H),7.60-7.48(m,2H),6.43-6.07(m,1H),3.94(dd,J=12.1,7.2Hz,2H),3.64(td,J=17.7,3.9Hz,8H),3.35(s,2H),3.24-3.10(m,3H),2.75(s,8H),2.04(s,1H),1.29(br.s.,2H)。

[0609] 表15中的实施例根据为实施例122所述的通用程序制备。

[0610] 表15

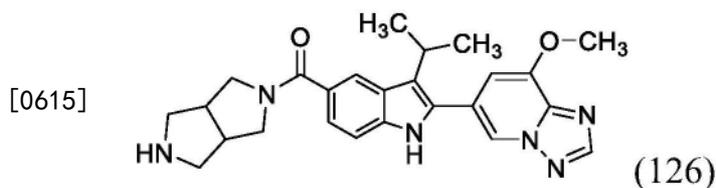
实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间(min)	HPLC方法
123		454.57	455.2	1.247	E
[0611] 124		426.51	427.2	1.299	E
125		428.53	429.2	1.248	E

[0612] 实施例126

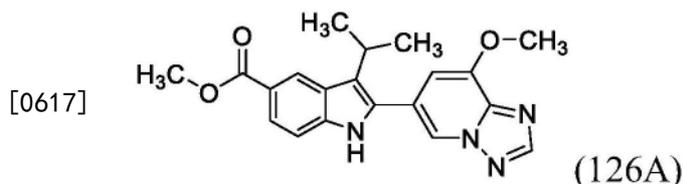
[0613] (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并

[1,5-a]

[0614] 吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-基)甲酮

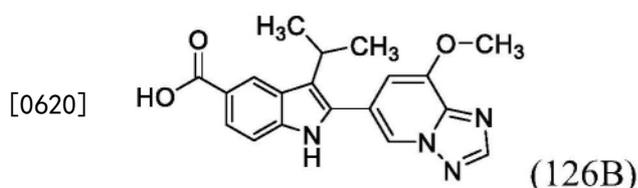


[0616] 中间体126A:3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯:



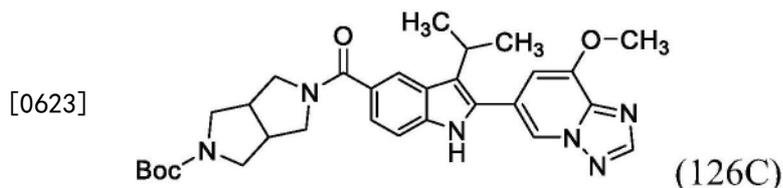
[0618] 在室温,向经脱气的2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(1.0g,3.38mmol)和8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.393g,5.06mmol)的二噁烷(20.0mL)和水(5.0mL)溶液中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.276g,0.338mmol)和磷酸钾(1.764g,10.13mmol)。在密封管内将所得反应混合物在95℃搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并用过量的乙酸乙酯洗涤,将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗物质。将粗物质用ISCO提纯,使用二氧化硅柱40g,将化合物用65%石油醚中的乙酸乙酯洗脱,收集级分并浓缩得到3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.8g,2.195mmol,65%产率)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.21min[L]。MS m/z:365.5(M+H)。

[0619] 中间体126B:3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-羧酸:



[0621] 向3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲基酯(0.620g,1.701mmol)在THF(5.0mL)、MeOH(5.0mL)和水(2.0mL)的溶剂混合物中的溶液中添加氢氧化钠(0.340g,8.51mmol)。将所得混合物在65℃搅拌2小时,将反应混合物冷却至室温,蒸发挥发物,残余物用水稀释,并用1N HCl溶液调至酸性pH。过滤沉淀的固体,并真空干燥,得到3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.410g,1.170mmol,69%产率)为白色固体。LCMS保留时间0.59min[L]。MS m/z:351.4(M+H)。

[0622] 中间体126C:5-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯:



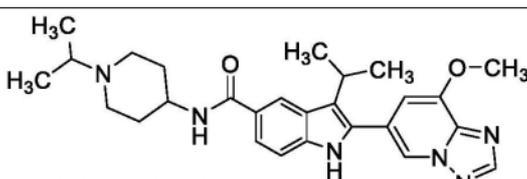
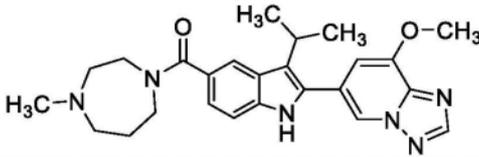
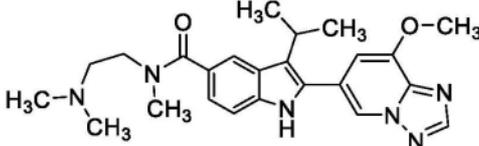
[0624] 在0℃,将HATU(0.043g,0.114mmol)添加至3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-咪唑-5-羧酸(0.040g,0.114mmol)、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.032g,0.148mmol)、TEA(0.080mL,0.571mmol)的DMF(3.0mL)溶液中。将所得混合物在室温搅拌16小时。蒸发挥发物,将残余物用过量的DCM溶解,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩得到粗制的5-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-咪唑-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.065g,0.119mmol,105%产率)为棕色半固体。LCMS保留时间1.20min.(L),MS m/z:543.5(M+H)。

[0625] 实施例126:

[0626] 在10℃,向5-(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-咪唑-5-羧基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁基酯(0.060g,0.110mmol)的二噁烷(2.0mL)溶液中添加4M二噁烷中的HCl(0.551mL,2.203mmol)。将反应混合物在相同的温度搅拌4小时。将反应物料浓缩,得到粗产物。将粗物质通过制备型HPLC方法D2提纯,将含产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发仪干燥,得到(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-异丙基-2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-咪唑-5-基)甲酮(32.0mg,62.7%)为淡黄色固体。LCMS保留时间1.05min[E]。MS m/z:445.1(M+H);¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm 8.56-8.45(m,2H),8.08(s,1H),7.52(d,J=8.3Hz,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.26(s,1H),4.18(s,3H),3.99(dd,J=12.2,7.1Hz,2H),3.86-3.70(m,5H),3.63(br.s.,2H),3.48-3.37(m,1H),3.25(br.s.,4H),1.62-1.39(m,6H)。

[0627] 表16中的实施例根据实施例126中所述的通用程序制备。

[0628] 表16

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间(min)	HPLC方法
127		474.61	475.2	1.217	E
[0629] 128		446.56	447.2	1.27	E
129		434.54	435.2	1.27	E

[0630] 表17中的实施例根据用于以上实施例的通用程序制备。

[0631] 表17

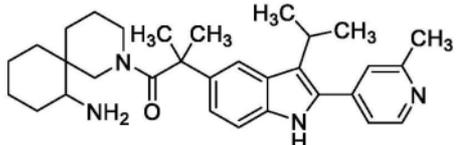
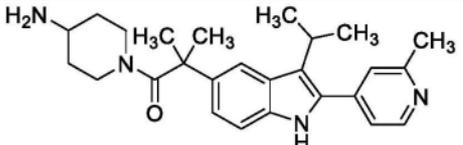
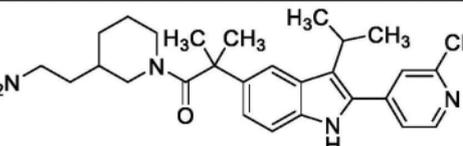
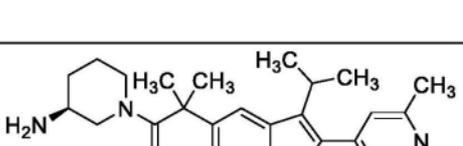
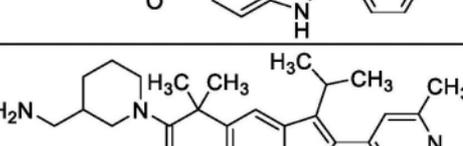
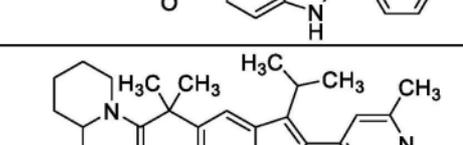
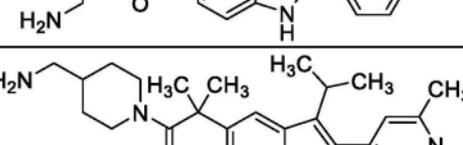
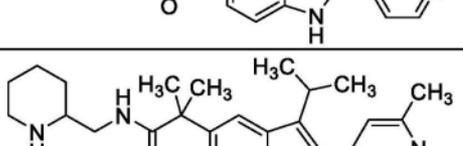
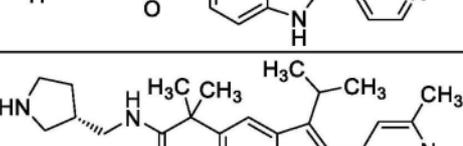
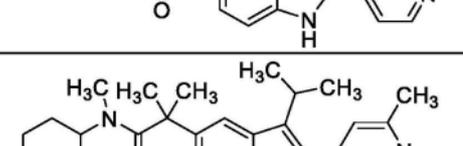
[0632]

实施例编号	结构	分子量	LCMS MH ⁺	保留时间 (min)	HPLC 方法
130		425.55	426	1.52	QC-ACN-AA-XB
131		393.53	394.1	1.06	QC-ACN-TFA-XB
132		407.56	408.1	1.1	QC-ACN-TFA-XB
133		439.58	439.9	1.38	QC-ACN-TFA-XB

134		378.52	379.2	1.55	QC-ACN-TFA-XB
135		421.59	422.3	1.72	QC-ACN-AA-XB
136		417.51 3	418.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
137		461.60 6	462	1.2	QC-ACN-AA-XB
[0633] 138		404.55 8	405.3	0.9	QC-ACN-AA-XB
139		460.66 6	461.1	1.33	QC-ACN-AA-XB
140		418.58 5	419.2	1.21	QC-ACN-TFA-XB
141		404.55 8	404.9	1.14	QC-ACN-TFA-XB
142		444.62 3	445.3	1.67	QC-ACN-TFA-XB

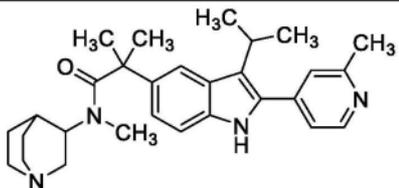
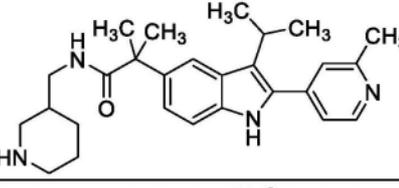
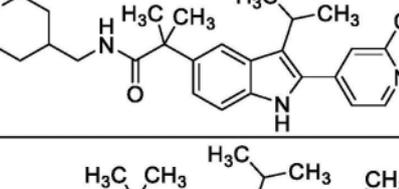
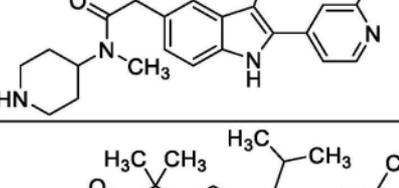
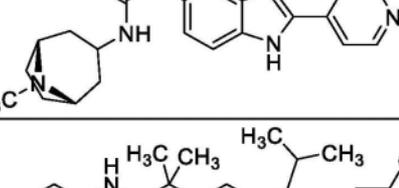
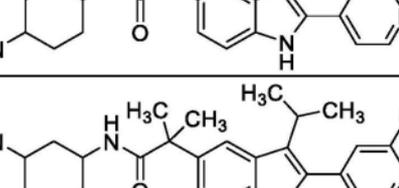
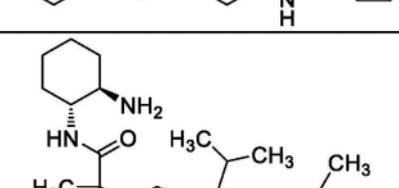
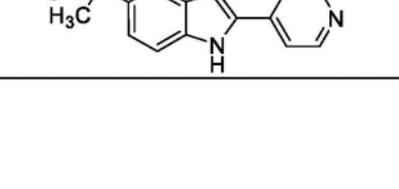
[0634]

143		418.58 5	419.1	0.94	QC-ACN- TFA-XB
144		444.62 3	445.2	1.32	QC-ACN- AA-XB
145		487.69	488.4	0.92	QC-ACN- TFA-XB
146		444.62	445.5	0.67	B1
147		444.62	445.5	0.67	B1
148		430.6	431.3	1.34	QC-ACN- AA-XB
149		444.62 3	445.2	1.33	QC-ACN- AA-XB
150		472.67 7	473.2	0.97	QC-ACN- TFA-XB
151		418.58 5	419.3	0.89	QC-ACN- TFA-XB

152		486.70 4	487	1.3	QC-ACN- TFA-XB
153		418.58 5	419.2	0.9	QC-ACN- AA-XB
154		446.63 9	447.4	1.65	QC-ACN- TFA-XB
155		418.58 5	419.3	1.63	QC-ACN- TFA-XB
156		432.61 2	433.3	0.94	QC-ACN- TFA-XB
157		432.61 2	433.2	1.36	QC-ACN- AA-XB
158		432.61 2	433.2	0.94	QC-ACN- TFA-XB
159		432.61 2	433.3	0.95	QC-ACN- AA-XB
160		418.58 5	419.3	1.61	QC-ACN- TFA-XB
161		432.61 2	433.2	1.25	QC-ACN- AA-XB

[0635]

[0636]

162		458.65	459.3	1	QC-ACN-AA-XB
163		432.61 2	433	1.17	QC-ACN-TFA-XB
164		432.61 2	433	1.54	QC-ACN-AA-XB
165		432.61 2	433.2	0.93	QC-ACN-TFA-XB
166		458.65	459.4	0.99	QC-ACN-AA-XB
167		432.61 2	433.4	1.62	QC-ACN-TFA-XB
168		432.61 2	433.2	1.26	QC-ACN-AA-XB
169		432.61 2	433.1	1.29	QC-ACN-AA-XB

[0638]

178		444.62 3	445.2	0.92	QC-ACN- TFA-XB
179		444.62 3	445.3	1.26	QC-ACN- AA-XB
180		444.62 3	445.2	0.96	QC-ACN- TFA-XB
181		458.65	459.3	0.95	QC-ACN- TFA-XB
182		486.70 4	487.2	1.39	QC-ACN- AA-XB
183		430.59 6	431.2	1.25	QC-ACN- AA-XB
184		458.65	459.4	1.77	QC-ACN- AA-XB
185		416.57	417.1	0.97	QC-ACN- TFA-XB
186		430.6	431.1	1.11	QC-ACN- AA-XB

[0639]

187		430.6	431.1	1.18	QC-ACN-AA-XB
188		390.53	391.3	0.84	QC-ACN-TFA-XB
189		390.53	391.3	0.84	QC-ACN-TFA-XB
190		390.53	391.3	1.51	QC-ACN-AA-XB
191		430.6	431.3	1.53	QC-ACN-AA-XB
192		430.6	431.1	1.18	QC-ACN-AA-XB
193		404.55 8	405.3	0.83	QC-ACN-TFA-XB
194		446.63 9	447.2	0.89	QC-ACN-TFA-XB

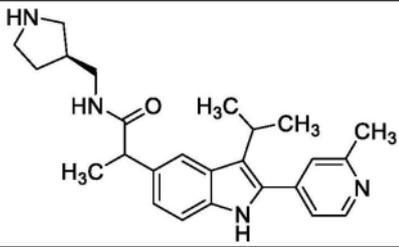
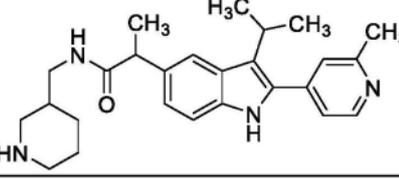
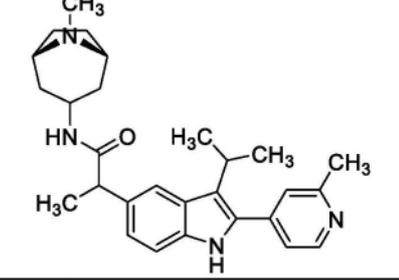
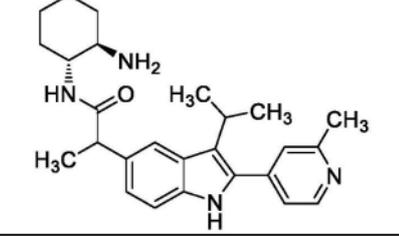
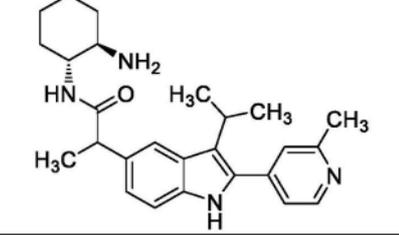
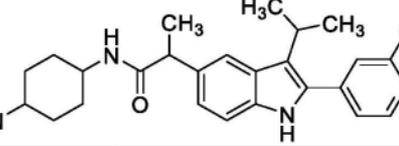
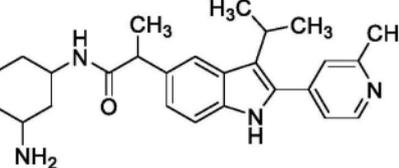
[0640]

195		404.56	405.4	1.51	QC-ACN-AA-XB
196		404.56	405.3	0.91	QC-ACN-TFA-XB
197		430.6	431.1	1.17	QC-ACN-AA-XB
198		458.65	459.1	1.21	QC-ACN-AA-XB
199		404.55 8	405	0.84	QC-ACN-TFA-XB
200		472.67 7	473.4	1.01	QC-ACN-TFA-XB
201		472.67 7	473.4	1.81	QC-ACN-AA-XB
202		418.58 5	419.4	1.48	QC-ACN-AA-XB

[0641]

203		404.56	405.3	1.12	QC-ACN-AA-XB
204		404.56	405.3	0.89	QC-ACN-TFA-XB
205		418.58 5	419.1	1.25	QC-ACN-AA-XB
206		432.61	433.1	0.95	QC-ACN-TFA-XB
207		418.58 5	419.3	0.87	QC-ACN-TFA-XB
208		404.56	405.3	1.46	QC-ACN-AA-XB
209		418.59	419.1	1.22	QC-ACN-AA-XB
210		418.59	419.1	0.88	QC-ACN-TFA-XB
211		444.62	445.23	0.96	QC-ACN-TFA-XB

[0642]

212		404.56	405.3	1.47	QC-ACN-AA-XB
213		418.58 5	419.3	1.39	QC-ACN-AA-XB
214		444.62	445.1	0.91	QC-ACN-TFA-XB
215		418.59	419.3	1.61	QC-ACN-AA-XB
216		418.59	419.3	0.98	QC-ACN-TFA-XB
217		418.59	419.1	0.9	QC-ACN-TFA-XB
218		418.59	419.3	1.54	QC-ACN-AA-XB

[0651]

实施 例编 号	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	实施 例编 号	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	30	49	375	112	335	36	334
2	45	4.0	3011	113	50	0.8	1269
3	153	79	>50000	114	135	2.4	3626
4	145	27	30483	115	147	3.5	1579
5	43	43	1381	116	117	3.6	985
6	180	180	5227	117	730	20	3696
7	343	267	4016	118	4046	165	22744
8	129	126	7519	119	2608	226	2227
9	76	54	5348	120	870	47	752
10	111	114	7630	121	1596	122	3333
11	606	645	36012	122	2264	5654	1460
12	274	175	1216	123	83	25	231
13	61	61	2160	124	128	36	1117
14	40	26	1186	125	19	23	727
15	99	54	429	126	29	233	2411
16	280	194	3937	127	2.5	1.7	916
17	115	7.9	2506	128	3.8	2.6	1399
18	1659	260	13832	129	1.8	2.3	3347
19	104	NT	1392	130	748	818	>50000
20	2312	858	>50000	131	657	979	>50000

[0652]

21	764	132	37377		132	947	964	NT
22	356	264	37579		133	284	399	>50000
23	362	43	885		134	63	110	1087
24	1791	581	31404		135	202	551	>50000
25	186	14	3710		136	1760	411	>50000
26	1612	931	>50000		137	109	32	840
27	1738	782	>50000		138	52	64	1168
28	1351	220	>50000		139	25	154	1144
29	188	34	6176		140	40	32	1215
30	632	191	4161		141	58	68	895
31	296	NT	4927		142	16	120	790
32	1975	545	5100		143	35	147	562
33	1116	897	16753		144	26	64	672
34	1184	218	>50000		145	554	783	4495
35	595	190	>50000		146	160	122	979
36	138	NT	1934		147	109	92	1212
37	1303	14	9942		148	88	79	2640
38	299	1.2	5266		149	17	277	3051
39	367	2.2	4407		150	22	141	1488
40	545	5.7	8699		151	72	125	2094
41	1141	12	26730		152	31	46	2638
42	751	15	9667		153	159	91	566
43	2495	572	>50000		154	58	256	NT
44	1941	412	44839		155	113	143	2037
45	2238	1037	>50000		156	53	52	922
46	391	60	931		157	6.3	28	997
47	150	NT	2794		158	79	500	3026
48	144	4.8	2696		159	139	18	855
49	144	NT	2409		160	164	1028	5091
50	382	NT	19866		161	42	31	1738

[0653]

51	705	NT	>50000	162	24	135	3516
52	2384	243	>50000	163	238	676	1877
53	258	8.1	2002	164	331	617	2530
54	206	12	1814	165	61	63	908
55	954	16	2092	166	22	135	8234
56	112	13	2194	167	63	36	2902
57	577	218	>50000	168	96	44	2674
58	194	110	NT	169	16	7.1	899
59	1141	NT	>50000	170	11	51	1663
60	206	115	>50000	171	67	602	5218
61	4124	1623	10209	172	58	325	1804
62	493	381	>50000	173	57	150	691
63	801	464	13592	174	54	550	2055
64	1278	2187	16637	175	167	36	1014
65	1210	1630	7245	176	260	211	8394
66	3936	1170	>50000	177	128	58	1465
67	1770	412	>50000	178	61	859	1659
68	1707	277	>50000	179	35	1127	4931
69	968	274	>50000	180	147	306	1000
70	441	243	>50000	181	76	1243	1947
71	1630	439	>50000	182	15	81	716
72	579	408	>50000	183	30	103	387
73	25	4.0	4336	184	91	139	533
74	156	16	5884	185	71	554	11855
75	124	7.6	250	186	146	100	599
76	56	3.9	4888	187	223	496	1350
77	714	480	40270	188	458	387	2621
79	296	124	1054	189	268	246	1677
80	177	2.9	836	190	137	211	957
81	418	87	1922	191	175	209	1292

[0654]

82	515	446	21907		192	71	142	1533
83	16	0.5	2348		193	203	147	3372
84	49	2.1	2521		194	152	106	3891
85	776	160	386		195	273	75	912
86	469	28	1569		196	51	88	866
87	1049	27	438		197	200	130	3289
88	401	278	593		198	46	72	1308
89	914	217	5865		199	443	303	1207
90	866	344	4052		200	12	69	690
91	9.2	2.1	670		201	74	70	1869
92	32	3.2	2473		202	174	534	1348
93	2.9	1.4	594		203	296	365	746
94	18	23	>50000		204	74	119	939
95	50	3.6	516		205	277	341	2461
96	75	7.3	1501		206	517	126	686
97	45	30	>50000		207	172	156	396
98	82	45	>50000		208	1287	2571	7309
99	201	481	1833		209	103	96	685
100	46	320	>50000		210	280	210	718
101	1.9	0.34	776		211	50	51	472
102	185	418	5062		212	821	1473	4998
103	54	192	27053		213	466	241	2643
104	14	12	373		214	107	167	4624
105	33	59	20807		215	148	174	1368
106	51	105	>50000		216	131	159	1057
107	73	58	264		217	167	316	999
108	7.3	1.5	247		218	803	1077	1401
109	18	2.3	116		219	256	182	1751
110	49	11	410		220	141	2.1	NT
111	171	74	668		221	5.2	0.7	2941
					222	22	10	6920