



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109071534 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 23

(21) 申请号 201780023689.1

(22) 申请日 2017.04.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109071534 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2016/079362 2016.04.15 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.10.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2017/080511 2017.04.14

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/177955 EN 2017.10.19

(73) 专利权人 艾伯维公司
地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 S.D.菲丹泽 L.A.哈斯沃尔德
刘大春 K.F.麦克丹尼尔
J.普拉特 M.施林普夫
G.S.谢泼德 王乐 李兵

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 王媛媛 周齐宏

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2014206150 A1, 2014.12.31
CN 104136435 A, 2014.11.05
CN 103387576 A, 2013.11.13
WO 2013097052 A1, 2013.07.04
CN 103387576 A, 2013.11.13

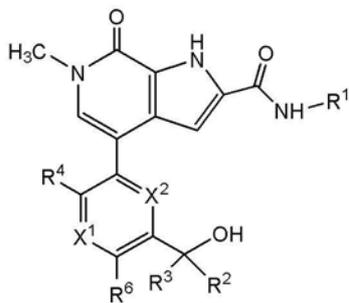
审查员 王瑞

权利要求书1页 说明书118页

(54) 发明名称
布罗莫结构域抑制剂

含具有式(I)的化合物的药物组合物。

(57) 摘要
本发明提供具有式(I)的化合物



其中R¹、R²、R³、R⁴、

(I)

R⁶、X¹、和X²具有本说明书中定义的任何值,及其药学上可接受的盐,所述化合物及其药学上可接受的盐可用作治疗疾病和病症的药剂,这些疾病和病症包括炎症性疾病、癌症、和AIDS。还提供了包

1. *N*-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

2. *N*-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酰胺。

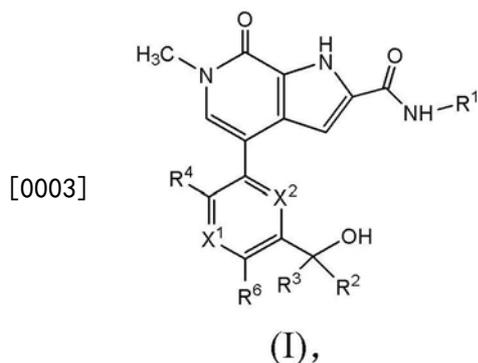
布罗莫结构域抑制剂

背景技术

[0001] 布罗莫结构域 (bromodomain) 是指在一些蛋白质中发现的保守的蛋白质结构折叠, 其结合至 N-乙酰化赖氨酸残基。含有布罗莫结构域的蛋白质的 BET 家族包含四个成员 (BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDt)。BET 家族的每个成员通常使用两个布罗莫结构域来识别 N-乙酰化的赖氨酸残基, 但不仅仅是在转录因子上 (Shi, J., 等. *Cancer Cell* [癌细胞] 25 (2) :210-225 (2014)) 或在组蛋白的氨基末端尾部上发现的那些。从每个 BET 蛋白的 N-末端编号, 串联布罗莫结构域通常是标记的结合结构域 I (BDI) 和结合结构域 II (BDII)。这些相互作用通过将转录因子募集到染色质内的特定基因组位置来调节基因表达。例如, 组蛋白结合的 BRD4 将转录因子 P-TEFb 募集到启动子, 导致参与细胞周期进展的基因子集的表达 (Yang 等., *Mol. Cell. Biol.* [分子与细胞生物学] 28:967-976 (2008))。BRD2 和 BRD3 还作为生长促进基因的转录调节子起作用 (LeRoy 等., *Mol. Cell* [分子生物学] 30:51-60 (2008))。最近证明 BET 家族成员对于维持若干种癌症类型是重要的 (Zuber 等., *Nature* [自然] 478:524-528 (2011); Mertz 等.; *Proc. Nat' l. Acad. Sci.* [美国国家科学院学报] 108:16669-16674 (2011); Delmore 等., *Cell* [细胞] 146:1-14, (2011); Dawson 等., *Nature* [自然] 478:529-533 (2011))。BET 家族成员还涉及通过经典 NF- κ B 途径介导急性炎症反应 (Huang 等., *Mol. Cell. Biol.* [分子与细胞生物学] 29:1375-1387 (2009)), 导致与细胞因子生产相关的基因的上调 (Nicodeme 等., *Nature* [自然] 468:1119-1123, (2010))。已显示通过 BET 布罗莫结构域抑制剂抑制细胞因子诱导是在动物模型中治疗炎症介导的肾病的有效方法 (Zhang, 等., *J. Biol. Chem.* [生物化学杂志] 287:28840-28851 (2012))。BRD2 功能与血脂异常的易染或脂肪生成的不适当调节、升高的炎症谱和对自身免疫疾病的易感性增加有关 (Denis, *Discovery Medicine* [药发现] 10:489-499 (2010))。人免疫缺陷病毒利用 BRD4 启动病毒 RNA 从稳定整合的病毒 DNA 的转录 (Jang 等., *Mol. Cell* [分子与细胞], 19:523-534 (2005))。还显示 BET 布罗莫结构域抑制剂在潜在 T 细胞感染和潜在单核细胞感染的模型中重新激活 HIV 转录 (Banerjee, 等., *J. Leukocyte Biol.* [白细胞生物学杂志] doi:10.1189/jlb.0312165)。BRDt 在精子发生中具有重要作用, 其被 BET 布罗莫结构域抑制剂阻断 (Matzuk, 等., *Cell* [细胞] 150:673-684 (2012))。因此, 正在寻求抑制 BET 家族布罗莫结构域与其同源乙酰化赖氨酸蛋白结合的化合物, 以用于治疗癌症、炎性疾病、肾病、涉及代谢或脂肪积累的疾病、以及一些病毒感染; 以及用于提供男性避孕方法。因此, 存在开发治疗这些适应症的新药的持续医学需求。

发明内容

[0002] 在一个方面中, 本发明提供了具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,



[0004] 其中

[0005] R^1 是氢、 CD_2CD_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、或5-6元单环杂芳基；其中该 C_3 - C_6 环烷基、该苯基、以及该5-6元单环杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；

[0006] R^2 是 G^{2a} 、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基，其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代，该组由以下各项组成： G^{2b} 和-OH；

[0007] G^{2a} 是苯基或 C_3 - C_6 单环环烷基；其中 G^{2a} 各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；

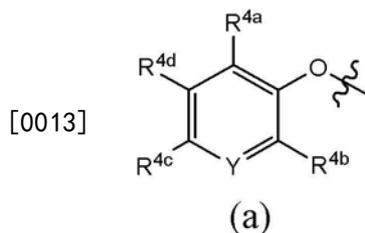
[0008] G^{2b} 是任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代的苯基；

[0009] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_3 - C_6 单环环烷基，其中该 C_3 - C_6 单环环烷基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；或

[0010] R^2 和 R^3 连同它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 单环环烷基、 C_4 - C_6 单环环烯基、或4-6元单环杂环；其中该 C_3 - C_6 单环环烷基、该 C_4 - C_6 单环环烯基、以及该4-6元单环杂环各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；

[0011] R^4 是苯基、吡啶基、 C_3 - C_6 单环环烷基、或 C_4 - C_6 单环环烯基；其中 R^4 各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^y 基团取代；或

[0012] R^4 是式 (a)



[0014] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0015] R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地是氢、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-S(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂(C_1 - C_6 烷基)、或-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH；

[0016] Y是C(R^{4e})或N；其中 R^{4e} 是氢、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0017] R^x 在每次出现时独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0018] R^y 在每次出现时独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)、或-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH；

[0019] X^1 和 X^2 是C(R^5)；或

[0020] X^1 和 X^2 之一是N并且另一个是C(R^5)；

[0021] R⁵在每次出现时独立地是氢或卤素;并且

[0022] R⁶是氢、卤素、-CN、C₁-C₆卤代烷基、或C₁-C₆烷基。

[0023] 另一方面,本发明提供了治疗或预防通过抑制BET而改善的疾病的方法。这些方法包括给予受试者单独或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的具有式(I)的化合物。

[0024] 一些方法涉及治疗或预防炎性疾病或癌症或AIDS。

[0025] 另一方面,本发明涉及治疗受试者的癌症的方法,其包括给予有需要的受试者治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,该癌症选自以下各项组成的组:听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病(单核细胞、成髓细胞、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、髓单核细胞和早幼粒细胞)、急性T细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞(粒性白细胞)白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫大B-细胞淋巴瘤、异常增生变化(发育异常和化生)、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食道癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴细胞白血病、淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金)、膀胱、乳房、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤以及子宫的恶性肿瘤和过度增生性障碍、T-细胞或B-细胞源的淋巴样恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨源性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体瘤(上皮癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睾丸肿瘤、子宫癌以及维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)。在某些实施例中,这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。在某些实施例中,另外的治疗剂选自以下各项组成的组:阿糖胞苷,硼替佐米和5-阿扎胞苷。

[0026] 另一方面,本发明涉及治疗受试者的疾病或病症的方法,其包括给予有需要的受试者治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病或病症选自以下各项组成的组:艾迪生病(Addison's disease)、急性痛风、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、白塞氏病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克罗恩病(Crohn's disease)、皮炎、湿疹、巨细胞动脉炎、肾小球肾炎、肝炎、下垂体炎、炎症性肠病、川崎病(Kawasaki disease)、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、高安氏动脉炎(Takayasu's Arteritis)、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)。在某些实施例中,这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

[0027] 另一方面,本发明涉及治疗受试者的慢性肾病或病症的方法,其包括给予有需要

的受试者治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述疾病或病症选自自由以下各项组成的组: 糖尿病肾病、高血压肾病、HIV 相关性肾病、肾小球肾炎、狼疮性肾炎、IgA 肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球肾炎、微小病变、多囊肾病和肾小管间质性肾炎。在某些实施例中, 这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

[0028] 另一方面, 本发明涉及治疗受试者的急性肾损伤或疾病或病症的方法, 其包括给予有需要的受试者治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述急性肾损伤或疾病或病症选自自由以下各项组成的组: 缺血再灌注诱发的肾脏疾病、心脏和大手术诱发的肾脏疾病、经皮冠状动脉介入诱发的肾脏疾病、放射性造影剂诱发的肾脏疾病、败血症诱发的肾脏疾病、肺炎诱发的肾脏疾病和药物毒性诱发的肾脏疾病。在某些实施例中, 这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

[0029] 另一方面, 本发明涉及在受试者中治疗 AIDS 的方法, 其包括给予有需要的受试者治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中, 这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

[0030] 另一方面, 本发明涉及治疗受试者的肥胖症、血脂异常、高胆固醇血症、阿尔茨海默病、代谢综合征、肝脂肪变性、II 型糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病性视网膜病变或糖尿病性神经病变的方法, 其包括给予有需要的受试者治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中, 这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

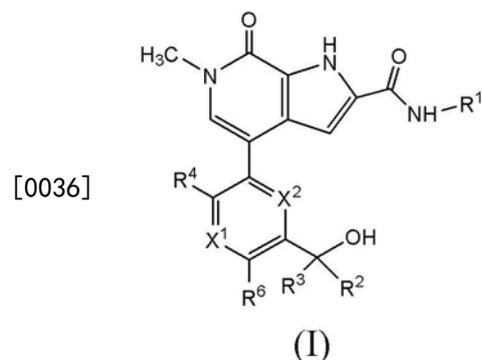
[0031] 另一方面, 本发明涉及通过抑制受试者的精子发生来预防受孕的方法, 其包括给予有需要的受试者治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中, 这些方法进一步包括给予治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

[0032] 本发明的另一方面提供具有式 (I) 的化合物单独或与至少一种另外的治疗剂组合、与或不与药学上可接受的载体一起在制备用于治疗或预防本文公开的病症和障碍的药物中的用途。

[0033] 还提供了药物组合物, 其包含单独的或与至少一种另外的治疗剂组合的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0034] 详细说明

[0035] 本文公开了具有式 (I) 的化合物



[0037] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 X^1 、和 X^2 在以上发明概述和下面的详细描述中定义。另外, 还描述了包含这些化合物的组合物和使用这些化合物和组合物用于治疗病症和障碍的方法。

[0038] 本文披露的化合物可以含有在任何取代基中或在本文的式中出现多于一次的一个或多个变量。变量在每次出现时的定义独立在其在另一次出现时的定义。此外,取代基的组合仅在这类组合获得稳定化合物时才允许。稳定的化合物是可以从反应混合物中分离出来的化合物。

[0039] a. 定义

[0040] 注意,如本说明书和预期的权利要求中所使用的,除非上下文另外清楚地指出,否则单数形式“一个/一种(a/an)”和“该(the)”包括复数指示物。因此,例如,对“化合物”的提及包括单一化合物连同一种或多种相同或不同的化合物,提及“药学上可接受的载体”意指单一的药学上可接受的载体连同一种或多种药学上可接受的载体等。

[0041] 如在本说明书和随附权利要求书中所使用的,下列术语具有所示含义,除非规定与此相反:

[0042] 这里使用的术语“烷基”意指饱和的直链或支链烃链基团。在一些情况下,烷基部分中的碳原子数由前缀“C_x-C_y”表示,其中x是取代基中碳原子的最小值,y是最大值。因此例如,术语“C₁-C₆烷基”是指含有从1至6个碳原子的烷基取代基并且“C₁-C₃烷基”是指含有从1至3个碳原子的烷基取代基。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异-丙基、正丁基、仲-丁基、异-丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1-乙基丙基、以及1,2,2-三甲基丙基。除非另外指明,本文使用的术语“烷基”、“C₁-C₆烷基”和“C₁-C₃烷基”是未被取代的。

[0043] 术语“亚烷基(alkylene或alkylenyl)”是指衍生自直链或支链饱和烃链的二价基团,例如具有1-10个碳原子或1-6个碳原子(C₁-C₆亚烷基)或具有1-4个碳原子(C₁-C₄亚烷基)或具有1至3个碳原子(C₁-C₃亚烷基)或具有2至6个碳原子(C₂-C₆亚烷基)。C₁-C₆亚烷基的实例包括但不限于-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C((CH₃)₂)-CH₂CH₂CH₂-、-C((CH₃)₂)-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、和-CH₂CH(CH₃)CH₂-。

[0044] 如本文所用的术语“C₃-C₆环烷基”意指含有3-6个碳原子、零个杂原子和零个双键的烃环基团。C₃-C₆环烷基基团可以是单环(single-ring或monocyclic)或具有两个环(双环)。C₃-C₆单环环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。二环环烷基内的环处于桥连取向。在桥连环烷基中,环共享至少两个不相邻的原子。桥连C₃-C₆环烷基的实例是二环[1.1.1]戊烷基。

[0045] 如本文所用的术语“C₄-C₆单环环烯基”意指含有4-6个碳原子、零个杂原子和一个或两个双键的单环烃环基团。C₄-C₆单环环烯基基团的实例环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、和环庚基。

[0046] 如本文使用的术语“卤代”或“卤素”意指Cl、Br、I、和F。

[0047] 如本文使用的术语“卤代烷基”意指如本文所定义的烷基基团,其中一个、两个、三个、四个、五个或六个氢原子被卤素代替。术语“C₁-C₆卤代烷基”意指如本文所定义的C₁-C₆烷基基团,其中一个、两个、三个、四个、五个或六个氢原子被卤素代替。术语“C₁-C₃卤代烷基”意指如本文所定义的C₁-C₃烷基基团,其中一个、两个、三个、四个或五个氢原子被卤素代替。卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、氟甲基、1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、2-氯-3-氟戊基、和1,1,

1-三氟-2-甲基丙基。

[0048] 术语“4-6元单环杂环”是四元、五元或六元烃环，其中至少一个碳原子被独立地选自由O、N和S组成的组的杂原子替代。四元单环杂环含有零个或一个双键，和一个选自由O、N和S组成的组的杂原子。四元单环杂环的实例包括但不限于氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基。五元单环杂环含有零个或一个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。五元单环杂环的实例包括在环中含有以下项的那些：1个O；1个S；1个N；2个N；3个N；1个S和1个N；1个S和2个N；1个O和1个N；或1个O和2个N。5元单环杂环基团的非限制性实例包括：1,3-二氧戊环基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、咪唑烷基、噁唑烷基、咪唑啉基、异噁唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、噻唑啉基、和噻唑烷基。六元单环杂环含有零、一个、或两个双键和选自由O、N和S组成的组的一个、两个或三个杂原子。六元单环杂环的实例包括在环中含有以下项的那些：1个O；2个O；1个S；2个S；1个N；2个N；3个N；1个S、1个O和1个N；1个S和1个N；1个S和2个N；1个S和1个O；1个S和2个O；1个O和1个N；以及1个O和2个N。六元单环杂环基团的实例包括四氢吡喃基、二氢吡喃基、二噁烷基、1,4-二硫化环戊烷基、六氢嘧啶、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡啶基、四氢硫代吡喃基、硫代吗啉基、噻噁烷基、和三噻烷基。杂环中的氮和硫杂原子可以任选地被氧化(例如1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化-1,2-噻唑烷基、1,1-二氧化硫代吗啉基)并且氮原子可以任选地被季铵化(quarternized)。

[0049] 术语“5-6元单环杂芳基”是五元或六元烃环，其中至少一个碳原子被独立地选自由O、N和S组成的组的杂原子替代。该五元环含有两个双键。五元环可以含有选自O或S的一个杂原子；或一个、两个、三个、或四个氮原子和任选的一个氧或一个硫原子。六元环含有三个双键和一个、两个、三个或四个氮原子。5-6元单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基、和三嗪基。杂芳基环中的氮原子可以任选地被氧化，并且可以任选地被季铵化。

[0050] 除非另有说明，包括示例性环的苯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 单环环烷基、 C_4 - C_6 环烯基、4-6元单环杂环和5-6元单环杂芳基任选地被取代；并且通过环系统中包含的任何可取代的原子与母分子部分连接。

[0051] 如本文使用的术语“杂原子”意指氮、氧、和硫。

[0052] 术语“放射性标记”是指本发明的化合物，其中至少一个原子是放射性原子或放射性同位素，其中放射性原子或同位素自发地发射 γ 射线或高能粒子，例如 α 粒子或 β 粒子，或正电子。这种放射性原子的实例包括但不限于： ^3H (氚)、 ^{14}C 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I 、和 ^{125}I 。

[0053] 当非氢基团代替一个部分的任何可取代原子的氢基时，该部分被描述为“被取代的”。因此，例如，取代的杂环部分是以下杂环部分，其中至少一个非氢基团代替杂环上的氢基团。应该认识到，如果在部分上存在多于一个取代，则每个非氢基团可以相同或不同(除非另有说明)。

[0054] 如果部分被描述为“任选被取代的”，则该部分可以是(1)未被取代的或(2)被取代的。如果一个部分被描述为任选被至多具体数目的非氢基团取代，则该部分可以是(1)未被取代的；或者(2)被高达特定数目的非氢基团取代或被该部分上可被取代的位置的最大数目取代，以较小者为准。因此，例如，如果将部分描述为任选被至多3个非氢基团取代的杂芳

基,那么具有少于3个可取代位置的任何杂芳基将任选地被至多与该杂芳基所具有的可取代位置一样多的非氢基团取代。为了说明,四唑基(其仅具有一个可取代的位置)将任选地被至多一个非氢基团取代。用于进一步说明,如果氨基氮被描述为任选地被至多2个非氢基团取代,则伯氨基氮将任选地被至多2个非氢基团取代,而仲氨基氮将任选地被至多仅仅1个非氢基团取代。

[0055] 术语“治疗(treat、treating和treatment)”是指减轻或消除疾病和/或其伴随症状的方法。在某些实施例中,“治疗(treat、treating和treatment)”是指改善至少一种身体参数,其可能是受试者无法辨别的。在又一个实施例中,“治疗(treat、treating和treatment)”是指在身体上(例如稳定可辨别的症状)、生理学上(例如稳定身体参数)调节疾病或障碍,或两者。在进一步的实施例中,“治疗(treat、treating和treatment)”是指减缓疾病或障碍的进展。

[0056] 术语“预防(prevent、preventing和prevention)”是指预防疾病和/或其伴随症状的发作或阻止受试者患上疾病的方法。如本文所用,“预防(prevent、preventing和prevention)”还包括延迟疾病和/或其伴随症状的发作并降低受试者患上或发展疾病或障碍的风险。

[0057] 短语“治疗有效量”是指化合物或其药学上可接受的盐的量,其足以在单独给药或与另一种治疗剂联合用于特定受试者或受试者群体的治疗时预防所治疗的病症或障碍的一种或多种症状的发展或在一定程度上使其减轻。“治疗有效量”可以根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的受试者的年龄、体重、健康等而变化。例如,在人或其他哺乳动物中,治疗有效量可以在实验室或临床环境中通过实验确定,或者可以是美国食品和药物管理局或等同的外国机构的指南对于受治疗的疾病和受试者所要求的量。

[0058] 术语“受试者”在本文中定义为指动物,例如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、猪、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等等。在一个实施例中,受试者是人。术语“人”、“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0059] 术语“至少一种另外的治疗剂”是指除本发明化合物之外的一至四种治疗剂。在一个实施例中,它意指一至三种另外的治疗剂。在进一步的实施例中,它意指一种或两种另外的治疗剂。在又一个实施例中,它意指一种另外的治疗剂。在又一个实施例中,它意指两种另外的治疗剂。在又一个实施例中,它意指三种另外的治疗剂。

[0060] b. 化合物

[0061] 本发明化合物具有如上所述的通式(I)。

[0062] 式(I)化合物中可变基团的具体值如下。这些值可以在适当的情况下与上文或下文定义的任何其他值、定义、权利要求或实施例一起使用。

[0063] 在某些实施例中, R^1 是氢。

[0064] 在某些实施例中, R^1 是 CD_2CD_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、或 C_3-C_6 环烷基;其中该 C_3-C_6 环烷基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代。

[0065] 在某些实施例中, R^1 是 CD_2CD_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环丙基、或二环[1.1.1]戊烷基;其中该环丙基和该二环[1.1.1]戊烷基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代。

[0066] 在某些实施例中, R^1 是 CD_2CD_3 。

[0067] 在某些实施例中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些这样的实施例中, R^1 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $C(CH_3)_3$ 、或 $C(CH_3)_2CF_3$ 。

[0068] 在某些实施例中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基。在一些这样的实施例中, R^1 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、或 $C(CH_3)_3$ 。在一些另外的实施例中, R^1 是 CH_3 或 CH_2CH_3 。在一些另外的实施例中, R^1 是 CH_3 。在一些另外的实施例中, R^1 是 CH_2CH_3 。

[0069] 在某些实施例中, R^1 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些这样的实施例中, R^1 是 $C(CH_3)_2CF_3$ 。

[0070] 在某些实施例中, R^1 是 C_3 - C_6 环烷基; 其中该 C_3 - C_6 环烷基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。在一些这样的实施例中, 该 C_3 - C_6 环烷基是环丙基或二环 [1.1.1] 戊烷基; 其中该环丙基和该二环 [1.1.1] 戊烷基各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。在一些另外的实施例中, 该 C_3 - C_6 环烷基是环丙基, 其中该环丙基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。在一些另外的实施例中, 该 C_3 - C_6 环烷基是二环 [1.1.1] 戊烷基, 其中该二环 [1.1.1] 戊烷基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0071] 在某些实施例中, R^1 是苯基或 5-6 元单环杂芳基; 其中该苯基和该 5-6 元单环杂芳基各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0072] 在某些实施例中, R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基, 其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代, 该组由以下各项组成: G^{2b} 和 -OH; 并且其中该苯基、该环丙基、和该环戊基各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0073] 在某些实施例中, R^2 是 G^{2a} 。在一些这样的实施例中, G^{2a} 是苯基、环丙基、或环戊基; 其中 G^{2a} 各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。在一些这样的实施例中, G^{2a} 是苯基; 其中该苯基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0074] 在某些实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基, 其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代, 该组由以下各项组成: G^{2b} 和 -OH。在一些这样的实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 CH_2OH 、或 CH_2CH_2OH ; 其中 $-CH_2$ -苯基和 $-CH_2CH_2$ -苯基的苯基部分任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0075] 在某些实施例中, R^2 是 CH_2 -苯基或 $-CH_2CH_2$ -苯基; 其中 $-CH_2$ -苯基和 $-CH_2CH_2$ -苯基的苯基部分任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0076] 在某些实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基, 其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被一个 -OH 取代。在一些这样的实施例中, R^2 是 CF_3 、 CH_2F 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $C(H)(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)(H)CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(H)(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、或 CH_2CH_2OH 。

[0077] 在某些实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些这样的实施例中, R^2 是 CF_3 或 CH_2F 。

[0078] 在某些实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被一个 -OH 取代。在一些这样的实施例中, R^2 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $C(H)(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)(H)CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(H)(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、或 CH_2CH_2OH 。

[0079] 在某些实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基。在一些这样的实施例中, R^2 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $C(H)(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)(H)CH_2CH_3$ 、或 $CH_2C(H)(CH_3)_2$ 。在一些这样的实施例中, R^2 是 CH_3 。

[0080] 在某些实施例中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其被一个 -OH 取代。在一些这样的实施例中, R^2 是 CH_2OH 或 CH_2CH_2OH 。

[0081] 在某些实施例中, R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_3 - C_6 单环环烷基, 其中该 C_3 - C_6 单环环烷基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0082] 在某些实施例中, R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或环丙基, 其中该环丙基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0083] 在某些实施例中, R^3 是 C_3 - C_6 单环环烷基, 其中该 C_3 - C_6 单环环烷基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。在一些这样的实施例中, R^3 是环丙基, 其中该环丙基任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0084] 在某些实施例中, R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基。在一些这样的实施例中, R^3 是 CF_3 、 CH_3 、或 CH_2CH_3 。

[0085] 在某些实施例中, R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些这样的实施例中, R^3 是 CF_3 。

[0086] 在某些实施例中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基。在一些这样的实施例中, R^3 是 CH_3 或 CH_2CH_3 。在一些这样的实施例中, R^3 是 CH_3 。

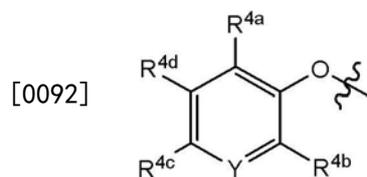
[0087] 在某些实施例中, R^2 和 R^3 连同它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 单环环烷基、 C_4 - C_6 单环环烯基、或 4-6 元单环杂环; 其中该 C_3 - C_6 单环环烷基、该 C_4 - C_6 单环环烯基、和该 4-6 元单环杂环各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0088] 在某些实施例中, R^2 和 R^3 连同它们所附接的碳原子一起是环丁基、环戊基、环戊烯基、或氧杂环丁烷基; 其中该环丁基、该环戊基、该环戊烯基、和该氧杂环丁烷基各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^x 基团取代。

[0089] 在某些实施例中, R^4 是苯基、吡啶基、 C_3 - C_6 单环环烷基、或 C_4 - C_6 单环环烯基; 其中 R^4 各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^y 基团取代。

[0090] 在某些实施例中, R^4 是苯基、环戊烯基、或环己烯基; 其中 R^4 各自任选地被 1、2、3、或 4 个独立选择的 R^y 基团取代。

[0091] 在某些实施例中, R^4 是式 (a)



[0093] (a)。

[0094] 在某些实施例中, R^{4a} 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些这样的实施例中, R^{4a} 是 F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些这样的实施例中, R^{4a} 是 F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、或 CHF_2 。

[0095] 在某些实施例中, R^{4a} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些这样的实施例中, R^{4a} 是 CH_3 。

[0096] 在某些实施例中, R^{4b} 是卤素或 C_1 - C_6 烷基。在一些这样的实施例中, R^{4b} 是 Cl 或 C_1 - C_3 烷基。在一些这样的实施例中, R^{4b} 是 Cl 或 CH_3 。

[0097] 在某些实施例中, R^{4b} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些这样的实施例中, R^{4b} 是 CH_3 。

[0098] 在某些实施例中, R^{4c} 是氢、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-S (C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂ (C_1 - C_6 烷基)、或 - (C_1 - C_6 亚烷基) -OH。

[0099] 在某些实施例中, R^{4c} 是氢、卤素、-CN、-S (C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂ (C_1 - C_6 烷基)、或 - (C_1 - C_6 亚烷基) -OH。

[0100] 在某些实施例中, R^{4c} 是氢、F、Cl、Br、CN、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、或 -C(CH₃)₂-OH。

[0101] 在某些实施例中, R^{4c} 是氢或卤素。在一些这样的实施例中, 该卤素是 F、Cl、或 Br。在

一些这样的实施例中,该卤素是F。

[0102] 在某些实施例中, R^{4c} 是卤素。在一些这样的实施例中,该卤素是F、Cl、或Br。在一些这样的实施例中,该卤素是F。

[0103] 在某些实施例中, R^{4c} 是F。

[0104] 在某些实施例中, R^{4d} 是氢或卤素。在一些这样的实施例中,该卤素是F或Cl。

[0105] 在某些实施例中, R^{4d} 是氢。

[0106] 在某些实施例中,Y是C(R^{4e})或N;其中 R^{4e} 是氢。

[0107] 在某些实施例中,Y是N。

[0108] 在某些实施例中,Y是C(R^{4e})。在一些这样的实施例中, R^{4e} 是氢或卤素。在一些这样的实施例中, R^{4e} 是氢。

[0109] 在某些实施例中, R^6 是氢或卤素。在一些这样的实施例中,卤素是F。

[0110] 在某些实施例中, R^6 是氢。

[0111] 在某些实施例中, R^6 是卤素。在一些这样的实施例中,卤素是F。

[0112] 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 X^2 和Y的各种实施例已经如上所述。这些取代基实施例可以组合以形成式(I)的化合物的各种实施例。通过组合上述讨论的取代基实施例形成的式(I)的化合物的所有实施例都在申请人的发明范围内,并且下面提供式(I)的化合物的一些说明性实施例。

[0113] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0114] R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基,其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代,该组由以下各项组成: G^{2b} 和-OH;并且其中该苯基、该环丙基、以及该环戊基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;并且

[0115] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或环丙基,其中该环丙基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代。

[0116] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0117] R^2 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基,其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被一个-OH取代;并且

[0118] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基。

[0119] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0120] R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被一个-OH取代;并且

[0121] R^3 是 C_1 - C_6 烷基。

[0122] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0123] R^2 是 C_1 - C_6 烷基;并且 R^3 是 C_1 - C_6 烷基。在一些这样的实施例中, R^2 是 CH_3 ;并且 R^3 是 CH_3 。

[0124] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0125] R^4 是式(a);其中

[0126] R^{4a} 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0127] R^{4b} 是卤素或 C_1 - C_6 烷基;

[0128] R^{4d} 是氢或卤素;并且

[0129] Y是C(R^{4e})或N;其中 R^{4e} 是氢。

[0130] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

- [0131] R^4 是式(a);其中
- [0132] R^{4a} 是卤素、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 卤代烷基;
- [0133] R^{4b} 是卤素或 C_1-C_6 烷基;
- [0134] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0135] R^{4d} 是氢或卤素;并且
- [0136] Y是C(R^{4e})或N;其中 R^{4e} 是氢。
- [0137] 在一些这样的实施例中, R^{4c} 是氢或F。在一些这样的实施例中, R^{4c} 是F。在一些这样的实施例中, R^{4c} 是氢。
- [0138] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0139] R^4 是式(a);其中
- [0140] R^{4a} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0141] R^{4b} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0142] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0143] R^{4d} 是氢;并且
- [0144] Y是C(R^{4e}),其中 R^{4e} 是氢。
- [0145] 在一些这样的实施例中, R^{4c} 是氢或F。在一些这样的实施例中, R^{4c} 是F。在一些这样的实施例中, R^{4c} 是氢。
- [0146] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 X^1 是N或C(R^5); X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0147] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 X^1 和 X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0148] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 X^1 是N; X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0149] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 X^1 是C(R^5); X^2 是N;并且 R^5 是氢。
- [0150] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0151] X^1 是N或C(R^5);
- [0152] X^2 是C(R^5);
- [0153] R^5 是氢;并且
- [0154] R^2 和 R^3 连同它们所附接的碳原子一起形成 C_3-C_6 单环烷基、 C_4-C_6 单环烯基、或4-6元单环杂环;其中该 C_3-C_6 单环烷基、该 C_4-C_6 单环烯基、以及该4-6元单环杂环各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代。
- [0155] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0156] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0157] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0158] X^1 是N或C(R^5);
- [0159] X^2 是C(R^5);
- [0160] R^5 是氢;
- [0161] R^2 和 R^3 连同它们所附接的碳原子一起形成 C_3-C_6 单环烷基、 C_4-C_6 单环烯基、或4-6元单环杂环;其中该 C_3-C_6 单环烷基、该 C_4-C_6 单环烯基、以及该4-6元单环杂环各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0162] R^4 是式(a);其中

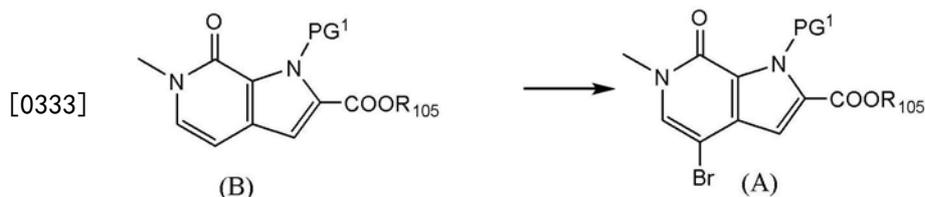
- [0163] R^{4a} 是卤素、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 卤代烷基；
- [0164] R^{4b} 是卤素或 C_1-C_6 烷基；
- [0165] R^{4d} 是氢或卤素；并且
- [0166] Y是C(R^{4e})或N；其中 R^{4e} 是氢；并且
- [0167] R^6 是氢或卤素。
- [0168] 在一些这样的实施例中， X^1 和 X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0169] 在一些这样的实施例中， X^1 是N； X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0170] 在一个实施例中，本发明涉及式(I)的化合物，其中
- [0171] X^1 是N或C(R^5)；
- [0172] X^2 是C(R^5)；
- [0173] R^5 是氢；
- [0174] R^1 是 C_1-C_6 烷基，或 R^1 是任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代的 C_3-C_6 环烷基；
- [0175] R^2 和 R^3 连同它们所附接的碳原子一起形成 C_3-C_6 单环环烷基、 C_4-C_6 单环环烯基、或4-6元单环杂环；其中该 C_3-C_6 单环环烷基、该 C_4-C_6 单环环烯基、以及该4-6元单环杂环各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；
- [0176] R^4 是式(a)；其中
- [0177] R^{4a} 是 C_1-C_3 烷基；
- [0178] R^{4b} 是 C_1-C_3 烷基；
- [0179] R^{4c} 是氢或卤素；
- [0180] R^{4d} 是氢；并且
- [0181] Y是C(R^{4e})；其中 R^{4e} 是氢；并且
- [0182] R^6 是氢。
- [0183] 在一些这样的实施例中， X^1 和 X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0184] 在一些这样的实施例中， X^1 是N； X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0185] 在一些这样的实施例中， R^1 是 C_1-C_6 烷基。
- [0186] 在一些这样的实施例中， R^1 任选地被取代的环丙基。
- [0187] 在一个实施例中，本发明涉及式(I)的化合物，其中
- [0188] X^1 是N或C(R^5)；
- [0189] X^2 是C(R^5)；
- [0190] R^5 是氢；
- [0191] R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1-C_6 卤代烷基、或 C_1-C_6 烷基，其中该 C_1-C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代，该组由以下各项组成： G^{2b} 和-OH；并且其中该苯基、该环丙基、以及该环戊基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；并且
- [0192] R^3 是 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基、或环丙基，其中该环丙基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代。
- [0193] 在一些这样的实施例中， X^1 和 X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0194] 在一些这样的实施例中， X^1 是N； X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0195] 在一个实施例中，本发明涉及式(I)的化合物，其中

- [0196] X^1 是N或C(R^5)；
- [0197] X^2 是C(R^5)；
- [0198] R^5 是氢；
- [0199] R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基，其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代，该组由以下各项组成： G^{2b} 和-OH；并且其中该苯基、该环丙基、以及该环戊基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；
- [0200] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或环丙基，其中该环丙基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；
- [0201] R^4 是苯基、吡啶基、 C_3 - C_6 单环环烷基、或 C_4 - C_6 单环环烯基；其中 R^4 各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^y 基团取代；并且
- [0202] R^6 是氢。
- [0203] 在一些这样的实施例中， X^1 和 X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0204] 在一些这样的实施例中， X^1 是N； X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0205] 在一个实施例中，本发明涉及式(I)的化合物，其中
- [0206] X^1 是N或C(R^5)；
- [0207] X^2 是C(R^5)；
- [0208] R^5 是氢；
- [0209] R^2 是 C_1 - C_6 烷基，其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被一个-OH取代；
- [0210] R^3 是 C_1 - C_6 烷基；
- [0211] R^4 是苯基、吡啶基、 C_3 - C_6 单环环烷基、或 C_4 - C_6 单环环烯基；其中 R^4 各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^y 基团取代；并且
- [0212] R^6 是氢。
- [0213] 在一些这样的实施例中， X^1 和 X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0214] 在一些这样的实施例中， X^1 是N； X^2 是C(R^5)；并且 R^5 是氢。
- [0215] 在一个实施例中，本发明涉及式(I)的化合物，其中
- [0216] X^1 是C(R^5)；
- [0217] X^2 是C(R^5)；
- [0218] R^5 是氢；
- [0219] R^1 、 R^2 、和 R^3 是 C_1 - C_6 烷基；
- [0220] R^4 是苯基、吡啶基、 C_3 - C_6 单环环烷基、或 C_4 - C_6 单环环烯基；其中 R^4 各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^y 基团取代；并且
- [0221] R^6 是氢。
- [0222] 在一个实施例中，本发明涉及式(I)的化合物，其中
- [0223] X^1 是N或C(R^5)；
- [0224] X^2 是C(R^5)；
- [0225] R^5 是氢；
- [0226] R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基，其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代，该组由以下各项组成： G^{2b} 和-OH；并且其中该苯基、该环丙基、以及该环戊基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代；

- [0227] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或环丙基,其中该环丙基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0228] R^4 是式(a);并且
- [0229] R^6 是氢或卤素。
- [0230] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0231] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0232] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0233] X^1 是N或C(R^5);
- [0234] X^2 是C(R^5);
- [0235] R^5 是氢;
- [0236] R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基,其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代,该组由以下各项组成: G^{2b} 和-OH;并且其中该苯基、该环丙基、以及该环戊基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0237] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或环丙基,其中该环丙基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0238] R^4 是式(a);其中
- [0239] R^{4a} 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 卤代烷基;
- [0240] R^{4b} 是卤素或 C_1 - C_6 烷基;
- [0241] R^{4d} 是氢或卤素;并且
- [0242] Y是C(R^{4e})或N;其中 R^{4e} 是氢;并且
- [0243] R^6 是氢或卤素。
- [0244] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0245] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0246] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0247] X^1 是N或C(R^5);
- [0248] X^2 是C(R^5);
- [0249] R^5 是氢;
- [0250] R^2 是苯基、环丙基、环戊基、 C_1 - C_6 卤代烷基、或 C_1 - C_6 烷基,其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下组的一个取代基取代,该组由以下各项组成: G^{2b} 和-OH;并且其中该苯基、该环丙基、以及该环戊基各自任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0251] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、或环丙基,其中该环丙基任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0252] R^4 是式(a);其中
- [0253] R^{4a} 是 C_1 - C_3 烷基;
- [0254] R^{4b} 是 C_1 - C_3 烷基;
- [0255] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0256] R^{4d} 是氢;并且
- [0257] Y是C(R^{4e})或N;其中 R^{4e} 是氢;并且
- [0258] R^6 是氢或卤素。

- [0259] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5); 并且 R^5 是氢。
- [0260] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5); 并且 R^5 是氢。
- [0261] 在一个实施例中, 本发明涉及式(I)的化合物, 其中
- [0262] X^1 是N或C(R^5);
- [0263] X^2 是C(R^5);
- [0264] R^5 是氢;
- [0265] R^2 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基, 其中该 C_1 - C_6 烷基任选地被一个-OH取代;
- [0266] R^3 是 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基;
- [0267] R^4 是式(a); 其中
- [0268] R^{4a} 是 C_1 - C_3 烷基;
- [0269] R^{4b} 是 C_1 - C_3 烷基;
- [0270] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0271] R^{4d} 是氢; 并且
- [0272] Y是C(R^{4e})或N; 其中 R^{4e} 是氢; 并且
- [0273] R^6 是氢或卤素。
- [0274] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5); 并且 R^5 是氢。
- [0275] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5); 并且 R^5 是氢。
- [0276] 在一个实施例中, 本发明涉及式(I)的化合物, 其中
- [0277] X^1 是N或C(R^5);
- [0278] X^2 是C(R^5);
- [0279] R^5 是氢;
- [0280] R^1 是 C_1 - C_6 烷基或环丙基, 其任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0281] R^2 和 R^3 是 C_1 - C_6 烷基;
- [0282] R^4 是式(a); 其中
- [0283] R^{4a} 是 C_1 - C_3 烷基;
- [0284] R^{4b} 是 C_1 - C_3 烷基;
- [0285] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0286] R^{4d} 是氢; 并且
- [0287] Y是C(R^{4e}), 其中 R^{4e} 是氢; 并且
- [0288] R^6 是氢或卤素。
- [0289] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5); 并且 R^5 是氢。
- [0290] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5); 并且 R^5 是氢。
- [0291] 在一个实施例中, 本发明涉及式(I)的化合物, 其中
- [0292] X^1 是C(R^5);
- [0293] X^2 是C(R^5);
- [0294] R^5 是氢;
- [0295] R^1 是环丙基, 其任选地被1、2、3、或4个独立选择的 R^x 基团取代;
- [0296] R^2 和 R^3 是 C_1 - C_6 烷基;
- [0297] R^4 是式(a); 其中

- [0298] R^{4a} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0299] R^{4b} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0300] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0301] R^{4d} 是氢;并且
- [0302] Y是C(R^{4e}),其中 R^{4e} 是氢;并且
- [0303] R^6 是氢。
- [0304] 在一些这样的实施例中, R^{4c} 是卤素。在一些这样的实施例中, R^{4c} 是F。
- [0305] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0306] X^1 是N或C(R^5);
- [0307] X^2 是C(R^5);
- [0308] R^5 是氢;
- [0309] R^1 、 R^2 和 R^3 是 C_1-C_6 烷基;
- [0310] R^4 是式(a);其中
- [0311] R^{4a} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0312] R^{4b} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0313] R^{4c} 是氢或卤素;
- [0314] R^{4d} 是氢;并且
- [0315] Y是C(R^{4e}),其中 R^{4e} 是氢;并且
- [0316] R^6 是氢或卤素。
- [0317] 在一些这样的实施例中, X^1 和 X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0318] 在一些这样的实施例中, X^1 是N; X^2 是C(R^5);并且 R^5 是氢。
- [0319] 在一个实施例中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0320] X^1 是C(R^5);
- [0321] X^2 是C(R^5);
- [0322] R^5 是氢;
- [0323] R^1 、 R^2 和 R^3 是 C_1-C_6 烷基;
- [0324] R^4 是式(a);其中
- [0325] R^{4a} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0326] R^{4b} 是 C_1-C_3 烷基;
- [0327] R^{4c} 是卤素;
- [0328] R^{4d} 是氢;并且
- [0329] Y是C(R^{4e}),其中 R^{4e} 是氢;并且
- [0330] R^6 是氢。
- [0331] 在一些这样的实施例中, R^{4c} 是F。
- [0332] 在一个实施例中,本发明涉及制备式(A)的化合物的方法,其中该方法包括式(B)的化合物的溴化。



[0334] 其中PG¹是氮保护基团；并且R₁₀₅是C₁-C₆烷基。

[0335] 在某些实施例中，PG¹选自下组，该组由以下各项组成：对甲苯磺酰基、苄基、和2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基。在某些实施例中，PG¹是对甲苯磺酰基。

[0336] 在某些实施例中，R₁₀₅是乙基。

[0337] 化合物(B)可以使用溴化剂并在酸存在下溴化。在某些实施例中，溴化剂可包括例如溴或N-溴代琥珀酰亚胺。在某些实施例中，溴化剂是N-溴代琥珀酰亚胺。酸的实例可包括乙酸和对甲苯磺酸。在某些实施例中，酸是对甲苯磺酸。在某些实施例中，使用N-溴代琥珀酰亚胺和对甲苯磺酸溴化化合物(B)。

[0338] 在某些实施例中，可以在存在或不存在溶剂的情况下溴化化合物(B)。在某些实施例中，在溶剂存在下进行溴化。溶剂可包括，例如，四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-吡咯烷酮、二甲基亚砷、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、乙腈、环戊基甲基醚、甲苯、苯、叔-戊醇、叔-丁醇、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、苯甲醚、三氟甲苯和任何其它合适的溶剂及其组合。在某些实施例中，溶剂是四氢呋喃。在某些实施例中，溶剂是乙腈。

[0339] 在某些实施例中，化合物(B)可以在不存在溶剂的情况下溴化，例如，化合物(B)可以在纯乙酸中与溴反应，得到化合物(A)。

[0340] 在某些实施例中，化合物(B)可以在约20°C至约50°C的温度下溴化。在某些实施例中，化合物(B)在约20°C至约25°C的温度下溴化。在某些实施例中，化合物(B)在约25°C的温度下溴化。

[0341] 在实施例中，化合物(B)在对甲苯磺酸存在下与N-溴代琥珀酰亚胺反应，得到化合物(A)。

[0342] 在实施例中，化合物(B)在对甲苯磺酸和四氢呋喃存在下与N-溴代琥珀酰亚胺反应，得到化合物(A)。

[0343] 在实施例中，化合物(B)在对甲苯磺酸和乙腈存在下与N-溴代琥珀酰亚胺反应，得到化合物(A)。

[0344] 在实施例中，化合物(B)在乙酸存在下与N-溴代琥珀酰亚胺反应，得到化合物(A)。

[0345] 在一个实施例中，化合物(B)在对甲苯磺酸和四氢呋喃存在下在约25°C下与N-溴代琥珀酰亚胺反应，得到化合物(A)。

[0346] 在实施例中，化合物(B)在对甲苯磺酸和乙腈存在下在约25°C下与N-溴代琥珀酰亚胺反应，得到化合物(A)。

[0347] 本发明的化合物通过使用Advanced Chemical Development的Name 2015命名算法或作为CHEMDRAW ULTRA v.12.0.2.1076的一部分的Struct=Name命名算法来命名。

[0348] 本发明化合物可以作为立体异构体存在，其中存在不对称或手性中心。根据手性碳原子周围的取代基的构型，这些立体异构体是“R”或“S”。本文中使用的术语“R”和“S”是

IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry [IUPAC1974中的部分E基础立体化学建议], 于: Pure Appl. Chem. [纯粹与应用化学] 1976, 45:13-30中定义的构型。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物, 并且这些具体包括在本发明的范围内。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体以及对映异构体或非对映异构体的混合物。本发明的化合物的单独的立体异构体可以从包含不对称或手性中心的可商购的起始材料经合成制备, 或者通过制备外消旋混合物, 然后通过本领域普通技术人员熟知的拆分方法经合成制备。这些拆分方法示例为: (1) 将对映异构体的混合物与手性助剂附接, 通过重结晶或色谱分离得到的非对映异构体的混合物, 并可任选地从辅助剂中释放光学纯的产物, 如下中所述: Furniss, Hannaford, Smith, 和 Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry [沃格尔的实用有机化学教科书]", 第5版(1989), Longman Scientific & Technical [朗曼科技公司], 埃塞克斯 (Essex) CM20 2JE, 英格兰, 或 (2) 在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物或 (3) 分步重结晶方法。

[0349] 本发明的化合物可以顺式或反式异构体存在, 其中环上的取代基可以按相对于彼此在环的相同侧 (顺式) 或相对于彼此在环的相对侧 (反式) 的此种方式附接。例如, 环丁烷可以按顺式或反式构型存在, 并且可以单一异构体或顺式和反式异构体的混合物存在。本发明的化合物的单独的顺式或反式异构体可以使用选择性有机转化从可商购的起始材料经合成制备, 或通过纯化顺式和反式异构体的混合物以单一异构体形式制备。这些方法是本领域普通技术人员熟知的, 并且可以包括通过重结晶或色谱分离异构体。

[0350] 应当理解, 本发明的化合物可以具有互变异构形式以及几何异构体, 并且这些形式也构成本发明的一方面。

[0351] 本披露包括具有式 (I) 的所有药学上可接受的同位素标记的化合物, 其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界占主导地位的原子质量或质量数的原子代替。适合包括在本披露的化合物中的同位素的实例包括以下的同位素: 氢例如²H和³H, 碳例如¹¹C、¹³C和¹⁴C, 氯例如³⁶Cl, 氟例如¹⁸F, 碘例如¹²³I和¹²⁵I, 氮例如¹³N和¹⁵N, 氧例如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O, 磷例如³²P, 和硫例如³⁵S。具有式 (I) 的某些同位素标记的化合物, 例如掺入放射性同位素的那些, 可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚 (即³H) 和碳-14 (即¹⁴C) 对于这一目的特别有用, 因为它们容易结合并且检测手段方便。用较重的同位素如氘 (即²H) 取代可以提供由更大的代谢稳定性引起的某些治疗优点, 例如增加的体内半衰期和减少的剂量需求, 并且因此在一些情况下可能是优选的。用正电子发射同位素 (如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N) 进行取代可在正电子发射断层扫描 (PET) 研究中使用, 以检查底物受体占有率。具有式 (I) 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, 或通过类似于所附实例中所述的那些方法的方法, 使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的非标记试剂来制备。

[0352] 因此, 本说明书内的式图只能表示可能的互变异构形式、几何异构形式、或立体异构形式之一。应该理解, 本发明涵盖任何互变异构形式、几何异构形式、或立体异构形式, 以及它们的混合物, 并且不仅限于在式图内利用的任何一种互变异构形式、几何异构体、或立体异构形式。

[0353] 式 (I) 的示例性化合物包括但不限于:

[0354] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-

- 氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-I]吡啶-2-甲酰胺；
- [0355] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基戊-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0356] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0357] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊-3-烯-1-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0358] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊-3-烯-1-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0359] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0360] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基-1-苯基丙基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0361] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丁-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0362] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-羟基丙基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0363] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基-5-甲基己-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0364] 4-[5-(1-环戊基-1-羟基丙基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0365] 4-[5-(1-环丙基-1-羟基丙基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0366] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基-4-甲基己-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0367] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基-1-苯基戊-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0368] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-2-羟基丁-2-基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0369] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基-1-苯基乙基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0370] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-羟基乙基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0371] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0372] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；
- [0373] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-3-甲基戊-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺；

- [0374] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-苯基丁-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0375] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-2-羟基丙-2-基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0376] 4-{5-[环丙基(4-氟苯基)羟基甲基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0377] 4-{5-[环戊基(环丙基)羟基甲基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0378] 4-{5-[二环丙基(羟基)甲基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0379] 4-[5-(1-环丙基-1-羟基-2-甲基丙基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0380] 4-[5-(1-环丙基-1-羟基-2-甲基丁基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0381] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0382] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0383] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0384] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0385] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0386] N-叔-丁基-4-[2',4'-二氟-4-(2-羟基丙-2-基)[1,1'-联苯]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0387] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0388] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0389] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0390] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0391] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0392] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0393] 4-{2-[2,6-二甲基-4-(甲基硫烷基)苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-

- 6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0394] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0395] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0396] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0397] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0398] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0399] 4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0400] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0401] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0402] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0403] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0404] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0405] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0406] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0407] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0408] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0409] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0410] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0411] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0412] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

- [0413] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0414] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0415] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0416] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0417] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0418] N-乙基-4-[4-氟-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0419] 4-[5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0420] 4-[5-(2,4-二羟基丁-2-基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0421] 4-{5-[(2R) -1,2-二羟基丙-2-基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0422] 4-{5-[(2S) -1,2-二羟基丙-2-基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0423] 4-{2-[2-(二氟甲基)-6-甲基苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0424] N-叔-丁基-4-{2-[2-(二氟甲基)-6-甲基苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0425] 4-[2-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0426] 4-[2-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0427] 4-{2-[(2,4-二甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0428] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0429] N-叔-丁基-4-[3-(2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0430] 4-[3-(2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0431] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0432] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-

- 3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0433] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0434] N-乙基-4-[2-(2-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0435] N-(d₅)乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0436] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0437] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0438] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0439] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0440] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0441] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0442] 4-[2-(2,4-二氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0443] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0444] N-乙基-4-[2-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0445] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0446] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0447] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0448] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0449] N-乙基-4-[3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0450] N-叔-丁基-4-[3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0451] 4-{2-[2-(二氟甲基)-4-氟-6-甲基苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

- [0452] 4-[2-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0453] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0454] 4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0455] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0456] N-叔-丁基-4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0457] N-乙基-4-[2-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0458] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0459] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0460] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0461] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0462] 4-[2-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0463] N-乙基-4-[4-(2-羟基丙-2-基)-4'-(三氟甲氧基)[1,1'-联苯]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0464] 4-[4',4'-二氟-4-(2-羟基丙-2-基)[2',3',4',5'-四氢[1,1'-联苯]]-2-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0465] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0466] N-乙基-4-[4-(2-羟基丙-2-基)-4'-甲基[2',3',4',5'-四氢[1,1'-联苯]]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0467] 4-[2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0468] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0469] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0470] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0471] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-6-

甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0472] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0473] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0474] N-环丙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0475] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环丁基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;以及

[0476] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺。

[0477] 式(I)的实例还包括:

[0478] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0479] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0480] 4-{5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0481] N-叔-丁基-4-{5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;

[0482] 4-[5-(2,5-二羟基戊-2-基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;以及

[0483] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(4-羟基环氧乙烷-4-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺。

[0484] 具有式(I)的化合物可以按药学上可接受的盐的形式使用。短语“药学上可接受的盐”意指在合理的医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织相接触,而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的效益/风险比率相称的那些盐。

[0485] 药学上可接受的盐已经描述于S.M.Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences[药物科学杂志],1977,66:1-19中。

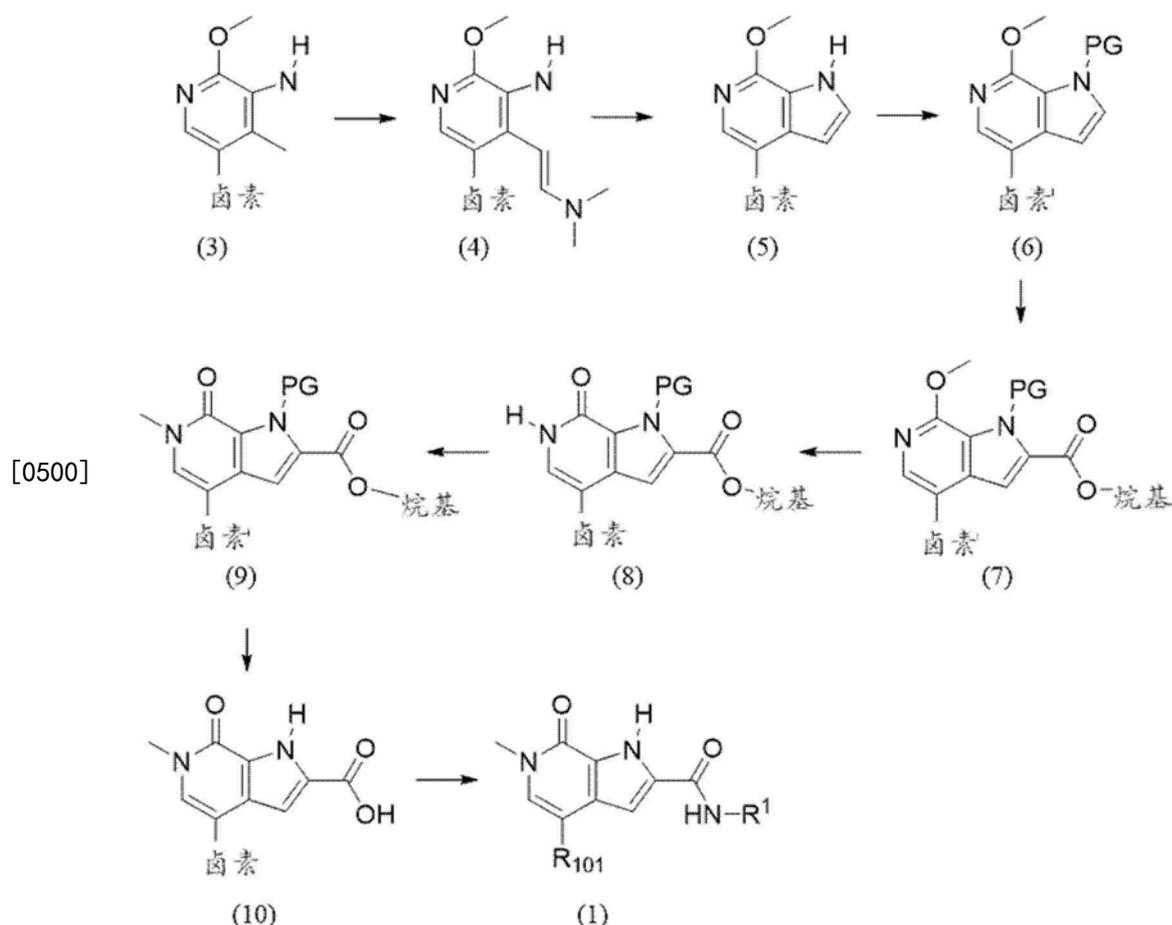
[0486] 式(I)的化合物可以含有碱性或酸性官能度或两者,并且希望时,可以通过使用适合的酸或碱而被转化为药学上可接受的盐。可以在最终分离和纯化本发明的化合物过程中原位制备这些盐。

[0487] 酸加成盐的实例包括但不限于,乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(异硫化羟酸盐)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmitoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐以及十一烷酸盐。此外,碱性含氮基团可以用如下试剂季铵化:低级烷基卤化物,如但不限于甲基、乙基、丙基、

148)。例如,可以在高温(约60℃至约150℃)下,在钯催化剂和碱的存在下,并且任选地在配体的存在下,并且在适合的溶剂中进行偶联反应。可以通过微波辐射来促进该反应。钯催化剂的实例包括但不限于,四(三苯基膦)钯(0)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)、二氯化双(三苯基膦)钯(II)以及乙酸钯(II)。可以使用的适合的碱的实例包括但不限于,钠、钾和铯的碳酸盐或磷酸盐以及氟化铯。适合的配体的实例包括但不限于1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷酰金刚烷(phosphaadamante)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(X-phos)以及1,1'-双(二苯基磷烷基)二茂铁。适合的溶剂的非限制性实例包括甲醇、乙醇、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二噁烷、四氢呋喃、甲苯以及水或其混合物。

[0498] 对于具有式(1)的化合物(其中 R_{101} 为卤素(Cl、Br或I)或三氟甲磺酸酯)和具有式(2)的化合物(其中 R_{102} 为硼酸或其衍生物(例如频哪醇酯))可进行类似的转化。

[0499] 方案2



[0501] 可以使用如方案2中所示的通用合成路线制备具有式(1)的化合物。在升高的温度(例如,在约60℃至约100℃)下,在不存在或存在碱的情况下,在溶剂中(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)用1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺处理具有式(3)的化合物(其中卤素为Br、Cl或I),得到具有式(4)化合物。可以使用的碱的实例包括但不限于甲醇锂或甲醇钠。在催化剂(例如但不限于拉雷镍(Raney-Nickel))存在下并且在氢气氛(约30psi)下并且在溶剂(例如但不限于乙酸乙酯)中在约室温下(4)的催化氢化通常得到具有式(5)的化合物。用保护基团(PG)(例如但不限于苄基,对甲苯磺酰基和(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)保护氮

原子可以在强碱(例如但不限于,氢化钠)存在下与适当的卤化物反应得到,以提供具有式(6)的化合物。(6)至(7)的转化可以通过在碱(例如但不限于二异丙基氨基锂)存在下与碳酰氯烷基酯反应来实现。在约40°C至约100°C下,用酸(例如但不限于盐酸或氢溴酸)在溶剂(例如但不限于二噁烷或水)中处理(7),得到化合物具有式(8)的化合物。

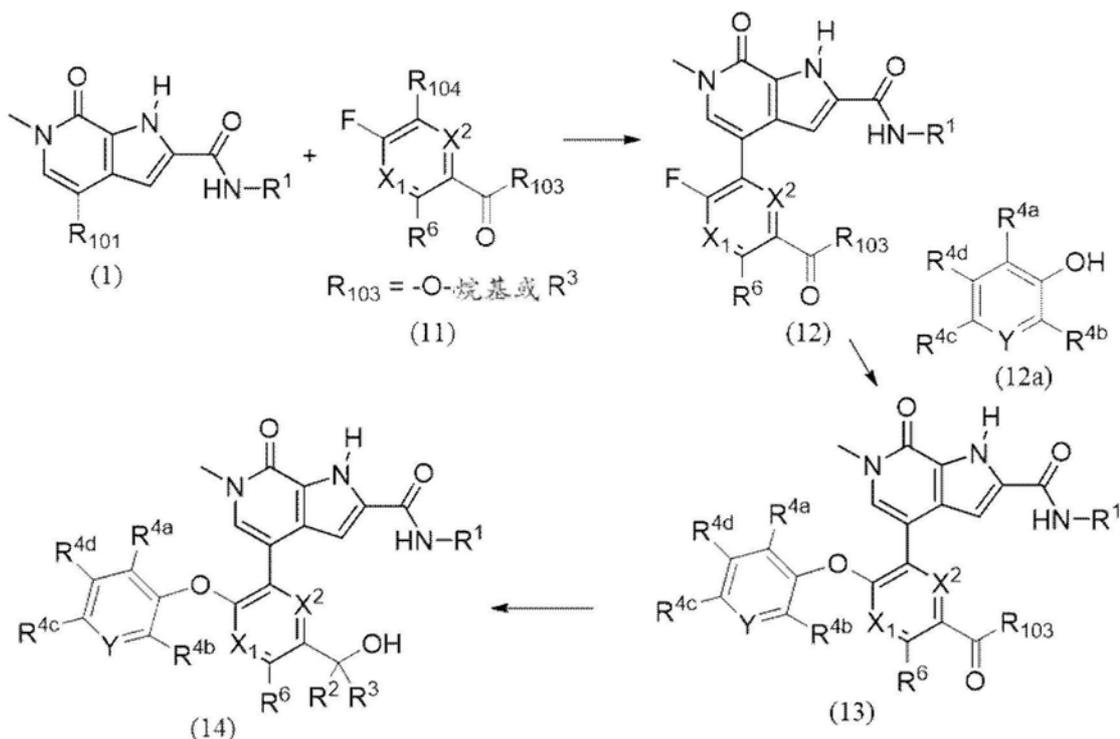
[0502] 在碱(例如但不限于氢化钠,碳酸铯或碳酸钾)的存在下并且在溶剂(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷)中在约0°C至约50°C的温度下,使用甲基碘使(8)烷基化,得到具有式(9)的化合物。酯(9)的水解提供了具有式(1)的酸。

[0503] 通过在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下,在约室温下,在合适的溶剂(例如但不限于四氢呋喃或二氯甲烷)中用草酰氯处理,可以将具有式(10)的的酸转化为合适的酰氯。通过在溶剂(例如但不限于四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中,在从约室温至约50°C的温度下,任选地在碱(例如但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或碳酸钾)的存在下,并且任选地在催化剂(例如4-二甲基氨基吡啶)存在下用具有式R¹NH₂的胺处理,可以将得到的酰氯转化为具有式(1)的的酰胺(其中R₁₀₁是卤素)。

[0504] 或者,具有式(10)的酸可以在溶剂(例如但不限于四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺)中,在偶联剂(例如1,1'-羰基二咪唑(CDI)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BOPCl)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、聚合物负载的1,3-二环己基碳二亚胺(PS-DCC)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、或0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU))存在下,在偶联辅助剂(例如但不限于1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)或1-羟基苯并三唑水合物(HOBT))存在或不存在下与具有式R¹NH₂的胺反应。该反应通常可在碱存在或不存在下进行,所述碱例如但不限于N-甲基吗啉、三乙胺或N,N-二异丙基乙胺。

[0505] 用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)处理具有式(1)的化合物(其中R₁₀₁是卤素)通常得到具有式(1)的化合物(其中R₁₀₁是4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)。通常,可以通过以下来促进转化:钡催化剂,例如但不限于四(三苯基膦)钡(0)、三(二亚苄基丙酮)二钡(0)或乙酸钡(II),任选的配体,例如但不限于2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(X-phos)、或1,1'-双(二苯基膦烷基)二茂铁,以及碱,例如但不限于钠、钾和铯的碳酸盐、乙酸盐或磷酸盐;和氟化铯。合适溶剂的非限制性实例包括甲醇、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二噁烷、四氢呋喃和水、或其混合物。

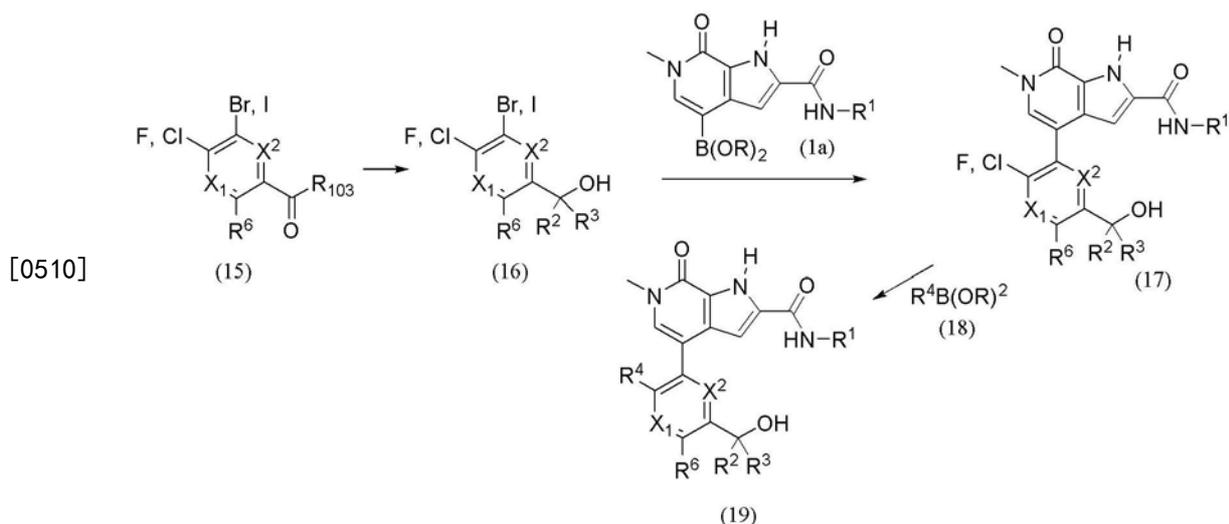
[0506] 方案3



[0507]

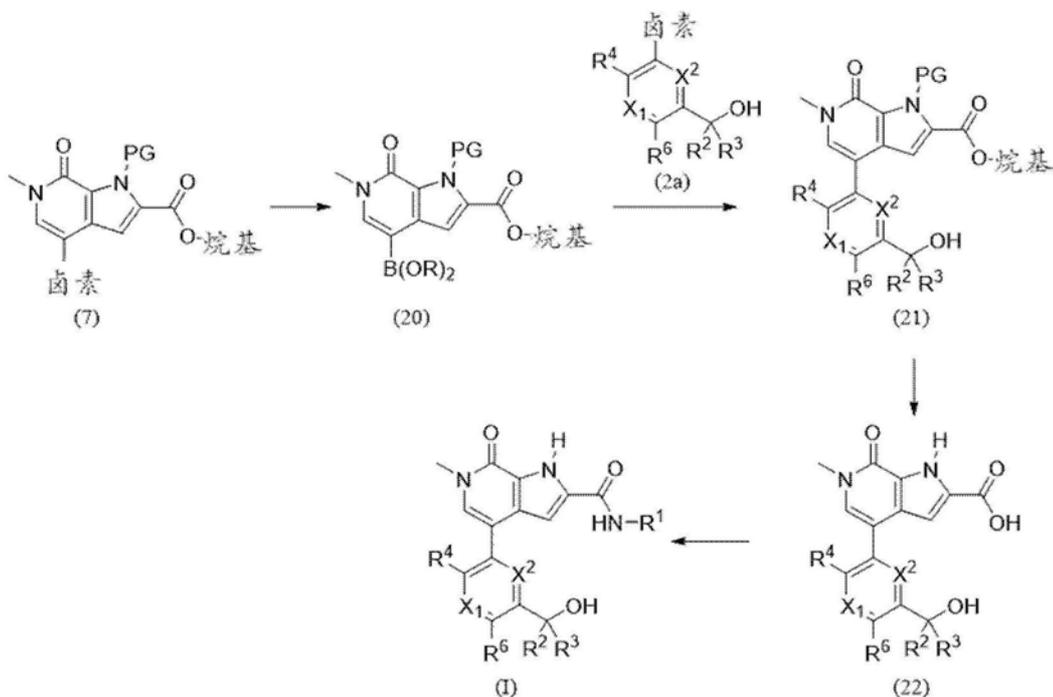
[0508] 具有通式(I)的化合物(其中R⁴为式(a))也可通过方案3中所示的途径制备。式(1)(其中R₁₀₁是硼酸或其衍生物(例如,频哪醇酯))与具有式(11)的化合物(其中R₁₀₄是卤素(Cl、Br或I)或三氟甲磺酸酯)在如上所述的铃木偶联条件(N.Miyama和A.Suzuki, Chem.Rev.[化学综述]1995,95:2457-2483,J.Organomet.Chem.[有机化学杂志]1999,576:147-148)下反应,得到具有式(12)的化合物。通过用适当的醇(12a)置换中间体(12)的氟原子,可以制备具有式(13)的化合物。氟原子的置换可以在溶剂(例如但不限于二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二噁烷或四氢呋喃)中并且在碱(例如但不限于铯、钾或钠的碳酸盐,或氢化钠)存在下,在温度为约40℃至约120℃下完成。具有式(14)的化合物(其中R²和R³不同)可以通过具有式(13)的化合物(其中R₁₀₃=R³)与具有式R²MgX的格氏试剂(Grignard reagent)在溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或二噁烷)中在约环境温度下反应来制备。具有式(14)的化合物(其中R²和R³是相同的)可以由具有式(13)的化合物(其中R₁₀₃=O烷基)与大于两个当量的具有式R²MgX的格氏试剂在溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或二噁烷)中在大约环境温度下的反应制备。

[0509] 方案4



[0511] 具有通式(I)的化合物(其中 R^4 是任选取代的苯基,任选取代的吡啶基或任选取代的 C_3-C_6 单环烷基)可根据方案4制备。使用方案3中概述的反应条件,醇(16)可以由具有式(15)的化合物制备。在如方案1中所述的铃木偶联条件(N.Miyama和A.Suzuki,Chem.Rev.[化学综述]1995,95:2457-2483,J.Organomet.Chem.[有机化学杂志]1999,576:147-148)下具有式(16)的化合物与具有式(1a)的化合物反应提供具有式(17)的化合物。然后,具有式(19)的化合物可以通过随后的与具有式(18)的化合物的铃木偶联反应由具有式(17)的化合物制备。

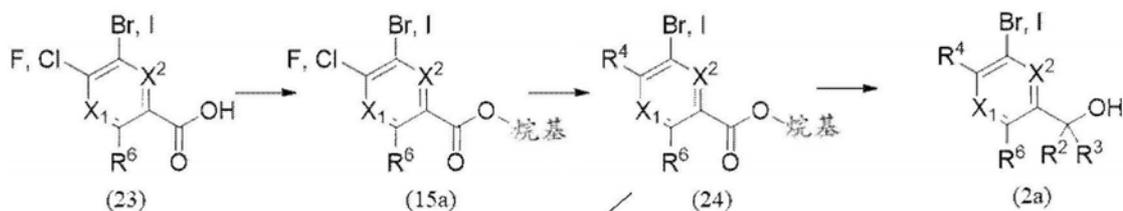
[0512] 方案5



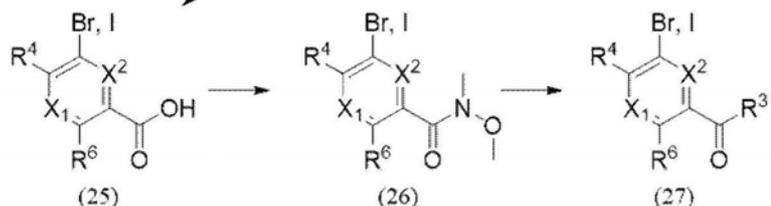
[0514] 具有通式(I)的化合物也可根据方案5制备。用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)在如方案2中所述的偶联条件下处理具有式(7)的化合物通常提供具有式(20)的化合物。在如方案1中所述的铃木偶联条件(N.Miyama和A.Suzuki,Chem.Rev.[化学综述]1995,95:2457-2483,J.Organomet.Chem.[有机化学杂志]1999,576:147-148)下具有式(20)的化合物与具有式(2a)的化合物的反应,提供具有式(21)的化合

物。具有式 (21) 的化合物的酯的水解以及伴随的保护基团 (PG) 的除去得到具有式 (22) 的化合物。可以使用方案2中概述的反应条件将酸 (22) 转化为相应的具有式 (I) 的酰胺。

[0515] 方案6



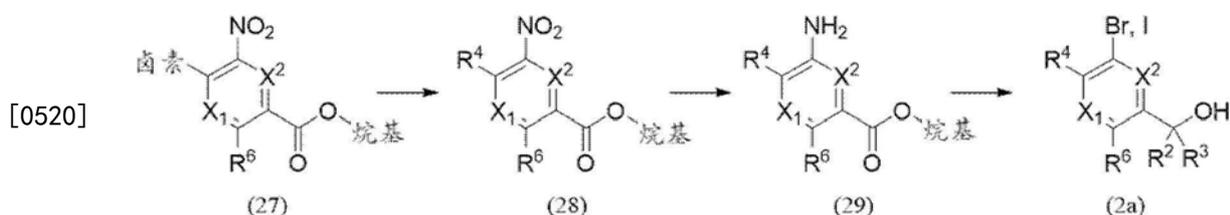
[0516]



[0517] 具有通式 (2a) 的化合物可如方案7中所述制备。具有式 (23) 的化合物可在本领域技术人员已知的一般条件下酯化, 得到具有式 (15a) 的化合物。具有式 (24) 的化合物 (其中 R^4 为式 (a)) 可通过如方案3中所述用醇置换中间体 (15a) 的Cl或F原子来制备。(15a) 与适当的硼酸或酯 (或其衍生物) 的铃木偶联如方案1中所述。(24) 与约两当量的具有式 R^3MgX 的格氏试剂的反应得到具有式 (2a) 的化合物 (其中 R^2 和 R^3 是相同的)。

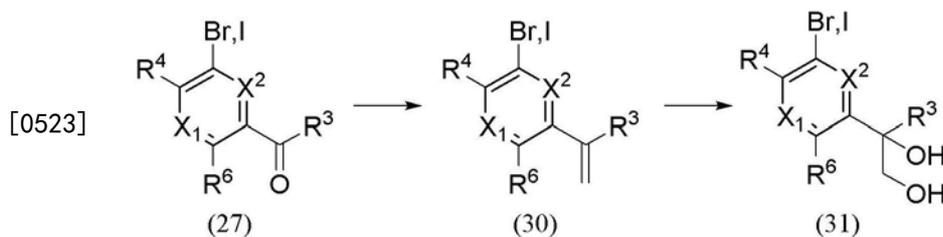
[0518] 酯 (24) 的水解提供具有式 (25) 的酸, 其可以在溶剂 (例如但不限于四氢呋喃或 *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 在偶联剂 (例如 $1,1'$ -羰基二咪唑 (CDI)、双 (2-氧代-3-噁唑烷基) 次磷酰氯 (BOPCl)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC)、聚合物负载的1,3-二环己基碳二亚胺 (PS-DCC)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU)、或0-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU)) 存在下, 在偶联辅助剂 (例如但不限于1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT) 或1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT)) 存在或不存在下用 *N,N*-二甲基羟基胺处理, 以提供具有式 (26) 的化合物。具有式 (26) 的化合物与具有式 R^3MgX 的格氏试剂在溶剂 (例如四氢呋喃、二乙醚或二噁烷) 中在约环境温度下反应, 得到具有式 (27) 的化合物。具有式 (27) 的化合物与具有式 R^2MgX 的格氏试剂在溶剂 (例如四氢呋喃、二乙醚或二噁烷) 中在约环境温度下反应, 得到具有通式 (2a) 的化合物。

[0519] 方案7



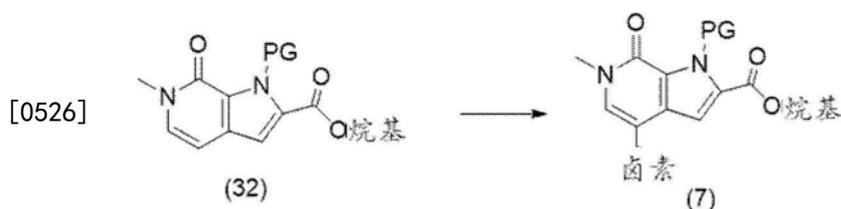
[0521] 可替代地, 具有通式 (2a) 的化合物可如方案7中所述制备。使用方案4中所述的反应条件可以实现 (27) 向化合物 (28) 的转化。还原具有式 (28) 的化合物的硝基得到具有式 (29) 的胺。具有通式 (2a) 化合物可以在桑德迈尔 (Sandmeyer) 条件下由化合物 (29) 制备。

[0522] 方案8



[0524] 可替代地,具有通式(2a)的化合物(其中 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$)可如方案8中所述制备。具有式(27)的化合物与维蒂希(Wittig)试剂(例如甲基三苯基溴化磷)在溶剂(例如但不限于四氢呋喃或二噁烷)中,在碱(例如但不限于正丁基锂或氢化钠)存在下,在温度范围从约 -20°C 到环境温度下进行反应,得到具有式(30)的化合物。具有式(30)的化合物在溶剂组合(例如但不限于水和叔丁醇)中,在碱(例如但不限于限于碳酸钾或碳酸钠)存在下用试剂(例如但不限于六氰基铁酸钾(III)和钨酸钾水合物)氧化,得到具有式(31)的化合物。

[0525] 方案9



[0527] 中间体(7)也可以如方案9中所述通过化合物(32)的卤化来制备。该反应可在卤化剂(例如但不限于N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺或N-氯代琥珀酰亚胺)、酸(例如但不限于对甲苯磺酸)和溶剂(例如但不限于四氢呋喃和乙腈)存在下进行。

[0528] 可以理解,如合成实例部分所示的合成方案和具体实例是说明性的,并且不被视为限制本发明的范围,如在所附权利要求中所限定的。合成方法和具体实例的所有可替代,修改和等同物包括在权利要求的范围内。

[0529] 每个单独步骤的最佳反应条件和反应时间可以根据所采用的具体反应物和所用反应物中存在的取代基而变化。除非另有规定,本领域普通技术人员可容易地选择溶剂、温度和其他反应条件。具体程序在合成实例部分中提供。可以以常规方式处理反应,例如,通过根据本领域通常已知的方法从残余物中除去溶剂并进一步纯化,这些方法如但不限于:结晶、蒸馏、提取、研磨和色谱法。除非另有说明,起始材料和试剂是可商购的,或可由本领域技术人员使用化学文献中所述的方法从可商购的材料来制备。

[0530] 常规实验(包括反应条件的适当操作,合成路线的试剂和顺序,可能与反应条件不相容的任何化学官能团的保护以及该方法的反应顺序中适当点的脱保护)包括在本发明的范围内。适合的保护基团和用于使用这类适合的保护基团对不同的取代基进行保护和脱保护的方法对于本领域技术人员而言是熟知的;其实例可以发现于T.Greene和P.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*[有机合成中的保护基团],第三版,John Wiley&Sons(威利出版社),纽约州(1999),其全部内容通过引用并入本文。本发明化合物的合成可以通过与上述合成方案和具体实例中描述的那些方法类似的方法来完成。

[0531] 起始材料(如果不是可商购的话)可以通过选自以下的程序进行制备:标准有机化学技术,类似于合成已知的、结构上相似的化合物的技术,或类似于以上所述方案或在合成实例部分中所述的程序的技术。

[0532] 当需要化合物的光学活性形式时,它可以通过使用光学活性的起始材料(例如通过适合的反应步骤的不对称诱导而制备的)进行本文所述的程序之一、或通过使用标准程序(如色谱分离、重结晶或酶拆分)拆分该化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0533] 类似地,当需要化合物的纯几何异构体时,可以通过使用纯几何异构体作为起始材料进行上述程序之一,或者通过使用标准程序如色谱分离拆分化合物或中间体的几何异构体的混合物来制备。

[0534] d. 药物组合物

[0535] 当用作药物时,本发明的化合物典型地以药物组合物的形式给予。这样的组合物可以按制药领域熟知的方式制备,并且包含治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(单独的或与至少一种另外的治疗剂组合)以及药学上可接受的载体。短语“药物组合物”是指适于给予用于医学或兽医学用途的组合物。

[0536] 包含式(I)的化合物(单独的或与至少一种另外的治疗剂组合)的药物组合物可以口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经颊或作为口服或鼻喷雾而给予给受试者。如本文中使用的术语“胃肠外”是指包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下及关节内注射和输注的给予方式。

[0537] 如本文中使用的术语“药学上可接受的载体”意指任何类型的无毒、惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料或配制助剂。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖,例如但不限于乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如但不限于玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如但不限于羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如但不限于可可脂和栓剂蜡;油,例如但不限于花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;乙二醇;例如丙二醇;酯,例如但不限于油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如但不限于氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒的相容的润滑剂例如但不限于月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂,脱模剂,包衣剂,甜味剂,调味剂和芳香剂,防腐剂和抗氧化剂也可以根据配方师的判断存在于组合物中。

[0538] 用于胃肠外注射的药物组合物包含药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液以及无菌粉末,以便恰在使用前重构成无菌可注射溶液或分散体。适合的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或运载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、植物油(如橄榄油)、注射用有机酯(如油酸乙酯)及其适合的混合物。可以例如通过使用包衣材料(如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需的颗粒大小以及通过使用表面活性剂来维持恰当的流动性。

[0539] 这些组合物还可以含有辅助剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂以及分散剂。可以通过加入各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)来防止微生物的作用。还可以令人希望的是包括等渗剂,如糖、氯化钠等。可以通过加入延迟吸收的试剂(如单硬脂酸铝和明胶)来引起可注射药物形式的延长吸收。

[0540] 在一些情况下,为了延长药物的作用,令人希望的是减缓药物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体悬浮液来实现。于是药物的吸收速率取决于其溶解速率,反过来,溶解速率又可以取决于晶体尺寸和结晶形式。可替代地,胃肠外给予的药物形式的延迟吸收可以通过将药物溶解或悬浮于油运载体中而实现。

[0541] 可以通过在生物可降解聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成药物的微囊基质来制备可注射长效(depot)形式。取决于药物与聚合物的比率以及所使用的特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。长效可注射配制品还通过将药物包陷入和人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0542] 可注射配制品可以例如通过细菌性截留过滤器过滤或通过将灭菌剂以无菌固体组合物(其可以恰在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中)形式掺入而进行杀菌。

[0543] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂以及颗粒。在某些实施例中,固体剂型可含有1%至95%(w/w)的式I的化合物。在某些实施例中,在固体剂型中存在的式I的化合物的范围可以为5%-70%(w/w)。在这种固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙),和/或如下混合:a)填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅胶;b)黏合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂例如甘油;d)崩解剂例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻滞剂例如石蜡;f)吸收促进剂例如季铵化合物;g)湿润剂例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂例如高岭土以及膨润土;和i)润滑剂例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型还可以包括缓冲剂。

[0544] 药物组合物可以是单位剂型。在这种剂型中,制剂被细分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,该包装含有不连续量的制剂,如小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉末。此外,单位剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂,或它可以是呈包装形式的适当数目的任何这些剂型。根据具体应用以及活性组分的效能,单位剂量制剂中的活性组分的量可以变化或被调整为从0.1mg至1000mg、从1mg至100mg或从1%至95%(w/w)的单位剂量。希望的话,组合物还可以含有其他相容治疗剂。

[0545] 有待给予给受试者的剂量可以由所用的特定化合物的功效和受试者的条件以及有待治疗的受试者的体重或表面积确定。也由特定受试者体内伴随特定化合物的给予的任何不良副作用的存在、性质和程度来确定剂量大小。在确定有待给予用于治疗或预防所治疗的障碍的化合物的有效量时,医师可以评估如化合物的循环血浆水平、化合物毒性和/或疾病进展等的因素。通常,对于典型的受试者,化合物的剂量当量为约1 μ g/kg至100mg/kg。

[0546] 对于给药,具有式(I)的化合物可以按由以下因素所确定的速率进行给药,按照受试者的体重和整体健康所适用的情况,这些因素可以包括但不限于,化合物的LD₅₀、化合物的药代动力学特性、禁忌药物以及化合物在不同的浓度下的副作用。给药可以经由单次或多次剂量实现。

[0547] 在本发明的药物方法中所使用的这些化合物能够以每日约0.001mg/kg至约100mg/kg的初始剂量进行给予。在某些实施例中,日剂量范围为约0.1mg/kg至约10mg/kg。然而,这些剂量可以取决于受试者的要求、所治疗的病症的严重程度以及所使用的化合物而变化。针对具体情况来确定适当的剂量是在执业者的技能之内的。治疗可以按小于化合物的最佳剂量的更小剂量来开始。此后,逐步以小增量增加剂量直至达到该状况下的最佳效果为止。为方便起见,任选地将每日总剂量分为若干部分且每日分多次给予。

[0548] 类似类型的固体组合物也可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充

剂,这些明胶胶囊使用如乳糖(lactose或milk sugar)的载体以及高分子量聚乙二醇等。

[0549] 片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及粒剂的固体剂型可以用包衣和包壳,如肠溶包衣以及其他在药物配制领域中熟知的包衣来制备。它们可以可任选地含有遮光剂并且还可以是这样一种组合物,该组合物在肠道的某一部分可任选地以延迟方式仅或者优先释放一种或多种活性成分。可用包埋组合物的实例包含聚物质及蜡。

[0550] 活性化合物还可以呈微囊化形式,如果适当,具有一种或多种上述载体。

[0551] 用于口服给予的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酞剂。除活性化合物之外,液体剂型还可以含有本领域通常使用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂以及乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(具体地,棉籽、花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及山梨聚糖的脂肪酸酯及其混合物。

[0552] 除惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括辅助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0553] 除活性化合物之外,悬浮液还可以含有悬浮剂,例如像乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烷山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄芪胶及其混合物。

[0554] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适合的非刺激性载体或如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡的载体混合来制备,这些载体在室温下为固体,但在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化且释放活性化合物。

[0555] 具有式(I)的化合物也可以按脂质体形式给予。脂质体通常可衍生自磷脂或其他脂质物质。脂质体可通过分散在水性介质中的单-或多层水合液晶形成。任何能够形成脂质体的无毒、生理学上可接受的且可代谢的脂质均可以使用。除了具有式(I)的化合物之外,处于脂质体形式的本发明组合物还可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。脂质的实例包括但不限于单独或共同使用的天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。

[0556] 用于形成脂质体的方法已经得以描述,参见例如,Prescott编辑,Methods in Cell Biology[细胞生物学方法],第XIV卷,纽约学术出版社,纽约N.Y. (1976),第33页及以下。

[0557] 用于局部给予本文所描述的化合物的剂型包括粉剂、喷雾、软膏以及吸入剂。可以将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼膏、粉剂和溶液也被考虑在本发明的范围内。

[0558] e. 使用方法

[0559] 可以向罹患布罗莫结构域介导的障碍或病症的受试者给予具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及包含具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。术语“给予”是指使化合物与受试者接触的方法。因此,可以通过注射(即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内、胃肠外或腹膜内)给予具有式(I)的化合物。此外,可以通过吸入(例如经鼻)给予在本文描述的化合物。另外,可以经皮、局部、经由植入和经皮给予具有式(I)的化合物。在某些实施例中,可以口服递送具有式(I)的化合物。还可以经直肠、经颊、阴道内、经眼、经耳(aurally)或通过吹入递送该化合物。取决于障碍或病症的性质,可以使用具有式(I)的化合物预防性地、急性和慢性治疗布罗莫结构域介导的障碍和病症。典型地,在这些方法的每种方法中宿主或受试者是人类,尽管其他哺乳动物也可以受益于具有

式(I)的化合物的给予。

[0560] “布罗莫结构域介导的障碍或病症”由一种或多种布罗莫结构域(例如BRD4)参与障碍或病症的一种或多种症状或疾病标记物、严重程度或进展的起始,表现来表征。因此,本发明提供了治疗癌症的方法,该癌症包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病(单核细胞、成髓细胞、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、髓单核细胞和早幼粒细胞)、急性T细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞(粒细胞)白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫大B-细胞淋巴瘤、异常增生变化(发育异常和化生)、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食道癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴细胞白血病、淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金)、膀胱、乳房、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤以及子宫的恶性肿瘤和过度增生性障碍、T-细胞或B-细胞源的淋巴样恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体瘤(上皮癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睾丸肿瘤、子宫癌以及维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)。该方法包括给予有需要的受试者与或不与药学上可接受的载体一起的治疗有效量的具有式(I)的化合物或其优选实施例的步骤。

[0561] 本发明还提供治疗包括但不限于以下项的炎性疾病、炎性病症和自身免疫疾病的方法:艾迪生病(Addison's disease)、急性痛风、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、白塞氏病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克罗恩病(Crohn's disease)、皮炎、湿疹、巨细胞动脉炎、肾小球肾炎、肝炎、下垂体炎、炎症性肠病、川崎病(Kawasaki disease)、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、高安氏动脉炎(Takayasu's Arteritis)、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)。该方法包括给予有需要的受试者与或不与药学上可接受的载体一起的治疗有效量的具有式(I)的化合物或其优选实施例的步骤。

[0562] 本发明进一步提供治疗糖尿病肾病,高血压肾病,HIV相关性肾病,肾小球肾炎,狼疮性肾炎,IgA肾病,局灶性节段性肾小球硬化,膜性肾小球肾炎,微小病变,多囊肾病或肾小管间质性肾炎的方法。该方法包括给予有需要的受试者与或不与药学上可接受的载体一起的治疗有效量的具有式(I)的化合物或其优选实施例的步骤。

[0563] 本发明进一步提供用于治疗急性肾损伤或疾病或病症的方法,其中所述急性肾损伤或疾病或病症选自由以下各项组成的组的:缺血再灌注诱发的肾脏疾病、心脏和大手术

诱发的肾脏疾病、经皮冠状动脉介入诱发的肾脏疾病、放射性造影剂诱发的肾脏疾病、败血症诱发的肾脏疾病、肺炎诱发的肾脏疾病和药物毒性诱发的肾脏疾病。该方法包括给予有需要的受试者与或不与药学上可接受的载体一起的治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其优选实施例的步骤。

[0564] 本发明进一步提供用于治疗慢性肾病或病症的方法,其中所述疾病或病症选自自由以下各项组成的组的:糖尿病肾病、高血压肾病、HIV相关性肾病、肾小球肾炎、狼疮性肾炎、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球肾炎、微小病变、多囊肾病和肾小管间质性肾炎。该方法包括给予有需要的受试者与或不与药学上可接受的载体一起的治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其优选实施例的步骤。

[0565] 本发明还提供了治疗AIDS的方法。该方法包括给予有需要的受试者与或不与药学上可接受的载体一起的治疗有效量的具有式 (I) 的化合物或其优选实施例的步骤。

[0566] 在另一个实施例中,本发明提供用于在医学中使用的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。在一个具体的实施例中,本发明提供用于在治疗在本文中如上所述的疾病或障碍中使用的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。

[0567] 一个实施例针对根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途。该药物任选地可包含至少一种另外的治疗剂。在一些实施例中,所述药物用于治疗如上文所述的疾病和病症。

[0568] 本发明还涉及根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗如上所述的疾病和障碍的药物中的用途。该药物任选地可包含至少一种另外的治疗剂。

[0569] 具有式 (I) 的化合物可作为唯一的活性剂给予,或者可与其他治疗剂(包括其他化合物)共给予,所述其他治疗剂显示出相同或相似的治疗活性并且确定对于这种组合给予是安全和有效的。术语“共给予”意指给予两种或更多种不同的治疗剂或治疗(例如,辐射治疗),其是通过在单一的药物组合物或分开的药物组合物中而给予受试者。因此,共给予涉及同时给予包含两种或更多种不同治疗剂的单一药物组合物或在相同或不同时间向同一受试者给予两种或更多种不同组合物。

[0570] 本发明的化合物可以与治疗有效量的至少一种另外的治疗剂共给予以治疗癌症,其中这些治疗剂的实例包括,如辐射、烷基化剂、血管生成抑制剂、抗体、抗代谢剂、抗有丝分裂剂、抗增生剂、抗病毒剂、极光激酶抑制剂、细胞凋亡促进剂(例如,Bcl-xL、Bcl-w和Bfl-1)抑制剂、死亡受体途径活化剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、BiTE(双特异性T细胞接合剂)抗体、抗体药物缀合物、生物反应改良剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、环氧合酶-2抑制剂、DVD(双可变域抗体)、白血病病毒致癌基因同系物(ErbB2)受体抑制剂、生长因子抑制剂、热休克蛋白(HSP)-90抑制剂、组织蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂、激素疗法、免疫剂、细胞凋亡蛋白抑制剂(IAP)、嵌入抗生素、激酶抑制剂、驱动蛋白抑制剂、Jak2抑制剂、雷帕霉素抑制剂的哺乳动物靶标、微小RNA、有丝分裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂、多价结合蛋白、非甾体抗炎药(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、铂化学疗法、polo样激酶(P1k)抑制剂、磷酸肌醇-3激酶(溴结构域)抑制剂、蛋白酶体抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、类视黄素(etinoid)/三角肌植物碱、小型抑制性核糖核酸(siRNA)、拓扑异构酶抑制剂、泛素连接酶抑制剂等,以及与这些药剂中的至少一种组合。

[0571] BiTE抗体是通过同时结合两种细胞来引导T-细胞攻击癌细胞的双特异性抗体。然后T-细胞攻击靶癌细胞。BiTE抗体的实例包括阿德木单抗 (adecatumumab) (Micromet MT201)、布尔莫单抗 (blinatumomab) (Micromet MT103) 等。不受理论限制, T细胞引发靶癌细胞凋亡的机制之一是细胞溶解颗粒组分 (其包括穿孔素和颗粒酶B) 的胞吐作用。在这方面, 已显示Bcl-2通过穿孔素和颗粒酶B减弱细胞凋亡的诱导。这些数据表明, 当靶向癌细胞时, Bcl-2的抑制可以增强T细胞引发的细胞毒性作用 (V.R.Sutton, D.L.Vaux和J.A.Trapani, J.of Immunology [免疫学杂志] 1997, 158 (12), 5783)。

[0572] siRNA是具有内源性RNA碱基或经化学修饰的核苷酸的分子。这些修饰不会消除细胞活性, 反而可赋予增加的稳定性和/或增加的细胞效能。化学修饰的实例包括硫代磷酸酯基、2'-脱氧核苷酸、含有2'-OCH₃的核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其组合等。siRNA可以具有不同长度 (例如, 10-200bp) 和结构 (例如, 发夹、单/双链、凸起、切口/缺口、不匹配) 并且在细胞中被加工而提供活性基因沉默。双链siRNA (dsRNA) 可以在各链上具有相同数目的核苷酸 (钝端) 或具有不对称末端 (突出端)。1-2个核苷酸的突出端可以存在于有义和/或反义链上, 以及存在于给定链的5'-端和/或3'-端。

[0573] 多价结合蛋白是包含两个或更多个抗原结合位点的结合蛋白。多价结合蛋白被工程化为具有三个或更多个抗原结合位点并且通常不是天然存在的抗体。术语“多特异性结合蛋白”意指能够结合两个或更多个相关或不相关靶标的结合蛋白。双可变域 (DVD) 结合蛋白是四价或多价结合蛋白, 其包含两个或更多个抗原结合位点。这样的DVD可以是单特异性的 (即, 能够结合一种抗原) 或多特异性的 (即, 能够结合两种或更多种抗原)。包含两个重链DVD多肽和两个轻链DVD多肽的DVD结合蛋白被称作DVD Ig。DVD Ig的每一半都包括一个重链DVD多肽、一个轻链DVD多肽以及两个抗原结合位点。每个结合位点都包括一个重链可变域和一个轻链可变域, 其中每个抗原结合位点总计6个CDR参与抗原结合。多特异性DVD包括结合DLL4和VEGF、或C-met和EGFR或ErbB3和EGFR的DVD结合蛋白。

[0574] 烷基化剂包括六甲蜜胺、AMD-473、AP-5280、阿帕兹酮 (apaziquone)、苯达莫司汀、布洛利辛 (brostallicin)、白消安、卡波醌、卡莫司汀 (BCNU)、苯丁酸氮芥、CLORETAZINE® (拉莫司汀 (laromustine)、VNP 40101M)、环磷酰胺、达喀尔巴嗪 (decarbazine)、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、异环磷酰胺、KW-2170、洛莫司汀 (CCNU)、马磷酰胺、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、氮芥N-氧化物、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替派、TREANDA® (苯达莫司汀)、曲奥舒凡、曲磷胺 (rofosfamide) 等。

[0575] 血管生成抑制剂包括内皮-特异性受体酪氨酸激酶 (Tie-2) 抑制剂、表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂、胰岛素生长因子-2受体 (IGFR-2) 抑制剂、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 抑制剂、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 抑制剂、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 抑制剂、凝血栓蛋白类似物、血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶 (VEGFR) 抑制剂等。

[0576] 抗代谢剂包括 ALIMTA® (培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium), LY231514, MTA)、5-阿扎胞苷、XELODA® (卡培他滨)、卡莫氟、LEUSTAT® (克拉屈滨)、克罗拉滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐 (cytarabine ocfosfate)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、地西他滨、去铁胺、脱氧氟尿苷、依氟鸟氨酸 (eflornithine)、EICAR (5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺)、依诺他滨、乙炔胞苷 (ethnlycytidine)、氟达拉滨、单独或与甲酰四氢叶酸组合的5-氟尿嘧啶、GEMZAR® (吉西他滨)、羟基脲、ALKERAN® (美法仑)、疏

基嘌呤、6-巯基嘌呤核糖苷、甲胺嘌呤、霉酚酸、奈拉滨、诺拉曲特、十八烷基磷酸盐、培利曲索(pelitrexol)、喷司他汀、雷替曲塞、病毒唑、三安平(triapine)、三甲曲沙、S-1、噻唑唑林(tiazofurin)、喃氟啉、TS-1、阿糖腺苷、UFT等。

[0577] 抗病毒剂包括利托那韦、羟氯奎等。

[0578] 极光激酶抑制剂包括ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、极光A特异性激酶抑制剂、极光B特异性激酶抑制剂以及全极光激酶抑制剂等。

[0579] Bcl-2蛋白抑制剂包括AT-101((-) 棉子酚)、GENASENSE®(G3139或奥利默森(oblimersen))(靶向Bcl-2的反义寡核苷酸)、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯基)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲基氨基)-1-(苯基硫烷基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺(ABT-737)、N-(4-(4-(2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-(苯基硫烷基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(ABT-263)、GX-070(奥巴克拉(obatoclast))等。

[0580] Bcr-Abl激酶抑制剂包括DASATINIB®(BMS-354825)、GLEEVEC®(伊马替尼)等。

[0581] CDK抑制剂包括AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度(flavopyridol) GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、seliciclib(CYC-202、R-roscovitine)、ZK-304709等等。

[0582] COX-2抑制剂包括ABT-963、ARCOXIA®(依托昔布)、BEXTRA®(伐地考昔)、BMS347070、CELEBREX®(塞来昔布)、COX-189(罗美昔布)、CT-3、DERAMAXX®(德拉昔布(deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依托昔布)、NS-398、帕瑞昔布、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX®(罗非昔布)等。

[0583] EGFR抑制剂包括EGFR抗体、ABX-EGF、抗-EGFR免疫脂质体、EGF-疫苗、EMD-7200、ERBITUX®(西妥昔单抗)、HR3、IgA抗体、IRESSA®(吉非替尼)、TARCEVA®(埃罗替尼或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白质、TYKERB®(拉帕替尼)等。

[0584] ErbB2受体抑制剂包括CP-724-714、CI-1033(卡拉替尼)、HERCEPTIN®(曲妥珠单抗)、TYKERB®(拉帕替尼)、OMNITARG®(2C4,帕妥珠单抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(洛那法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗-HER/2neu双特异性抗体、B7.her2IgG3、AS HER2三功能双特异性抗体、mAB AR-209、mAB 2B-1等。

[0585] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括缩酚酸肽、LAQ-824、MS-275、曲普欣(trapoxin)、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、TSA、丙戊酸等。

[0586] HSP-90抑制剂包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格尔德霉素、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB®(针对HSP-90的人类重组抗体)、NCS-683664、PU24FC1、PU-3、根赤壳菌素、SNX-2112、STA-9090VER49009等。

[0587] 细胞凋亡蛋白抑制剂包括HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242等。

[0588] 抗体药物缀合物包括抗-CD22-MC-MMAF、抗-CD22-MC-MMAE、抗-CD22-MCC-DM1、CR-

011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am、SGN-35、SGN-75等。

[0589] 死亡受体途径活化剂包括TRAIL, 靶向TRAIL或死亡受体(例如, DR4和DR5)的抗体或其他药剂, 如阿扑单抗(Apomab)、康纳木单抗(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145(来沙木单抗(lexatumumab))、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762以及曲妥珠单抗。

[0590] 驱动蛋白抑制剂包括Eg5抑制剂, 例如AZD4877、ARRY-520; CENPE抑制剂如GSK923295A等。

[0591] JAK-2抑制剂包括CEP-701(来他替尼(lesaurtinib))、XL019以及INCB018424等。

[0592] MEK抑制剂包括ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059等。

[0593] mTOR抑制剂包括AP-23573、CCI-779、依维莫司、RAD-001、雷帕霉素、替西罗莫司(temsirolimus)、ATP竞争性TORC1/TORC2抑制剂(包括PI-103、PP242、PP30、托林(Torin)1)等。

[0594] 非甾体抗炎药包括AMIGESIC®(双水杨酸酯)、DOLOBID®(二氟尼柳)、MOTRIN®(布洛芬)、ORUDIS®(酮洛芬)、RELAFEN®(萘丁美酮)、FELDENE®(吡罗昔康)、布洛芬乳膏、ALEVE®(萘普生)和NAPROSYN®(萘普生)、VOLTAREN®(双氯芬酸)、INDOCIN®(吲哚美辛)、CLINORIL®(舒林酸)、TOLECTIN®(托美汀)、LODINE®(依托度酸)、TORADOL®(酮咯酸)、DAYTRO®(噁丙嗪)等。

[0595] PDGFR抑制剂包括C-451、CP-673、CP-868596等。

[0596] 铂化学治疗剂包括顺铂、ELOXATIN®(奥沙利铂)、依铂、洛铂、奈达铂、PARAPLATIN®(卡铂)、赛特铂、吡铂(picoplatin)等。

[0597] Polo样激酶抑制剂包括BI-2536等。

[0598] 磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂包括渥曼青霉素、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765等。

[0599] 凝血栓蛋白类似物包括ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1等。

[0600] VEGFR抑制剂包括AVASTIN®(贝伐单抗)、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYMETM(抑制血管生成的核糖核酸酶(核糖核酸酶制药公司(Ribozyme Pharmaceuticals)(博尔德, 科罗拉多州)和凯龙公司(Chiron)(埃默里维尔, 加州))、阿西替尼(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(哌加他尼(pegaptamib))、NEXAVAR®(索拉非尼、BAY43-9006)、帕唑帕尼(GW-786034)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT®(舒尼替尼、SU-11248)、VEGF捕获剂、ZACTIMA™(凡德他尼、ZD-6474)、GA101、奥法木单抗(ofatumumab)、ABT-806(mAb-806)、ErbB3特异性抗体、BSG2特异性抗体、DLL4特异性抗体以及C-met特异性抗体等。

[0601] 抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星、放线菌素D、氨柔比星、脂质体蒽环霉素(annamycin)、阿霉素、BLENOXANE®(博莱霉素)、道诺霉素、CAELYX®或MYOCET®(脂质体多柔比星(liposomal doxorubicin))、依沙芦星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、格拉比星(glarbuicin)、ZAVEDOS®(伊达比星)、丝裂霉素C、奈莫柔比星(nemorubicin)、新制癌菌素、培洛霉素、吡柔比星、蝴蝶霉素、司替拉姆(stimalamer)、链佐星、VALSTAR®(戊柔比星(valrubicin))、净司他汀(zinostatin)等。

[0602] 拓扑异构酶抑制剂包括阿柔比星、9-氨基喜树碱、氨萘非特、安吡啶、贝克咪啉(becatecarin)、贝洛替康(belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR®(盐酸依立替康)、喜

树碱、CARDIOXANE®(右雷佐生(dexrazoxine))、二氟替康、艾特哌啉(edotecarin)、ELLEENCE®或PHARMORUBICIN®(表柔比星)、依托泊苷、依喜替康(exatecan)、10-羟基喜树碱、吉马替康、勒托替康、米托蒽醌、奥拉热星(orathecin)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、卢比替康、索布佐生、SN-38、他弗泊苷(tafluposide)、拓扑替康等。

[0603] 抗体包括AVASTIN®(贝伐单抗)、CD40特异性抗体、chTNT-1/B、地诺单抗、ERBITUX®(西妥昔单抗)、HUMAX-CD4®(扎木单抗(zanolimumab))、IGF1R特异性抗体、林妥珠单抗、PANOREX®(依决洛单抗)、RENCAREX®(WX G250)、RITUXAN®(利妥昔单抗)、替西木单抗(ticilimumab)、曲妥珠单抗(trastuzimab)、I型和II型CD20抗体等。

[0604] 激素疗法包括ARIMIDEX®(阿那曲唑)、AROMASIN®(依西美坦)、阿佐昔芬、CASODEX®(比卡鲁胺)、CETROTIDE®(西曲瑞克)、地加瑞克、地洛瑞林、DESOPAN®(曲洛司坦)、地塞米松、DROGENIL®(氟他胺)、EVISTA®(雷洛昔芬)、AFEMA™(法屈唑)、FARESTON®(托瑞米芬)、FASLODEX®(氟维司群)、FEMARA®(来曲唑)、福美司坦、糖皮质激素、HECTOROL®(度骨化醇)、RENAGEL®(碳酸司维拉姆)、拉索昔芬、醋酸亮丙瑞林、MEGACE®(甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX®(米非司酮)、NILANDRONTM(尼鲁米特)、NOLVADEX®(柠檬酸他莫昔芬)、PLENAXISTM(阿巴瑞克(abarelix))、泼尼松、PROPECIA®(非那雄胺)、利洛司坦(rilostane)、SUPREFACT®(布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR®(促黄体激素释放激素(LHRH))、VANTAS®(组胺瑞林植入物)、VETORYL®(曲洛司坦或莫达司坦(modrastane))、ZOLADEX®(福司瑞林(fosrelin)、戈舍瑞林)等。

[0605] Deltoid和类视黄素包括西奥骨化醇(EB1089、CB1093)、来沙骨化醇(lexacalcitrol)(KH1060)、芬维A胺(fenretinide)、PANRETIN®(阿利维A酸(aliretinoin))、ATRAGEN®(脂质维甲酸)、TARGRETIN®(贝沙罗汀)、LGD-1550等。

[0606] PARP抑制剂包括ABT-888(维利帕尼(veliparib))、奥拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231等。

[0607] 植物生物碱包括但不限于长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨等。

[0608] 蛋白酶体抑制剂包括VELCADE®(硼替佐米)、MG132、NPI-0052、PR-171等。

[0609] 免疫剂的实例包括干扰素以及其他免疫增强剂。干扰素包括干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、ACTIMMUNE®(干扰素 γ -1b)或干扰素 γ -n1、其组合等。其他药剂包括ALFAFERONE®(IFN- α)、BAM-002(氧化型谷胱甘肽)、BEROMUN®(他索纳明)、BEXXAR®(托西莫单抗)、CAMPATH®(阿仑单抗)、CTLA4(细胞毒素淋巴细胞抗原4)、达喀尔巴嗪、地尼白介素(denileukin)、依帕珠单抗(epratuzumab)、GRANOCYTE®(来格司亭)、香菇多糖、白血球 α 干扰素、咪喹莫特、MDX-010(抗-CTLA-4)、黑素瘤疫苗、米图单抗(mitumomab)、莫拉司亭、MYLOTARG™(吉妥珠单抗奥唑米星)、NEUPOGEN®(非格司亭)、OncovAC-CL、OVAREX®(奥戈伏单抗(oregovomab))、派图单抗(pemtumomab)(Y-muHMF1)、PROVENGE®(希普希勒-T(sipuleucel-T))、沙格司亭(sargaramostim)、裂裉多糖(sizofilan)、替西白介素、THERACYS®(卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、乌苯美司(ubenimex)、

VIRULIZIN®(免疫治疗剂,洛斯制药公司(Lorus Pharmaceuticals))、Z-100(丸山特异性物质(Specific Substance of Maruyama(SSM))、WF-10(四氯十氧化物(TCDO))、PROLEUKIN®(阿地白介素)、ZADAXIN®(胸腺法新(thymalfasin)、ZENAPAX®(达利珠单抗)、ZEVALIN®(90Y-替坦异贝莫单抗(90Y-Ibritumomab tiuxetan))等。

[0610] 生物反应修饰剂是修饰活生物体的防御机制或组织细胞的生物反应(如存活、生长或分化)以指导其具有抗肿瘤活性的药剂,并且包括云芝多糖、香菇多糖、西佐喃、毕西巴尼、PF-3512676(CPG-8954)、乌苯美司等。

[0611] 嘧啶类似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、脱氧氟尿苷、FLUDARA®(氟达拉滨)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氟尿苷、GEMZAR®(吉西他滨)、TOMUDEX®(雷替曲赛)、TROXATYL™(三乙酰尿苷曲沙他滨)等。

[0612] 嘌呤类似物包括LANVIS®(硫鸟嘌呤)和PURI-NETHOL®(巯基嘌呤)。

[0613] 抗有丝分裂剂包括巴他布林(batabulin)、埃博霉素D(KOS-862)、N-(2-((4-羟基苯基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺、伊沙匹隆(BMS 247550)、紫杉醇、TAXOTERE®(多西他赛)、PNU100940(109881)、帕妥匹隆、XRP-9881(拉洛他赛(larotaxel))、长春氟宁、ZK-EP0(合成埃博霉素)等。

[0614] 泛素连接酶抑制剂包括MDM2抑制剂(如努特林(nutlins))、NEDD8抑制剂(如MLN4924)等。

[0615] 本发明的化合物还可以作为增强放疗功效的辐射敏化剂使用。放疗疗法的实例包括外粒子束放射疗法、远距放射疗法、近距离放射疗法以及密封型、非密封型源放射疗法等。

[0616] 另外,具有式(I)的化合物可以与其他化学治疗剂组合,如ABRAXANE™(ABI-007)、ABT-100(法尼基转移酶抑制剂)、ADVEXIN®(Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR®或MEVACOR®(洛伐他汀)、AMPLIGEN®(poly I:poly C12U,一种合成RNA)、APTOSYN®(依昔舒林)、AREDIA®(帕米麟酸)、阿加来滨(arglabin)、L-天冬酰胺酶、阿他美坦(1-甲基-3,17-二酮-雄甾-1,4-二烯)、AVAGE®(他扎罗汀)、AVE-8062(康普瑞汀衍生物)、BEC2(米妥莫单抗(mitumomab))、恶病质素或恶病质蛋白(cachexin)(肿瘤坏死因子)、康维辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC®(癌症疫苗)、CELEUK®(西莫白介素)、CEPLENE®(组胺二盐酸盐)、CERVARIX®(人乳头瘤病毒疫苗)、CHOP®(C:CYTOXAN®(环磷酰胺);H:ADRIAMYCIN®(羟基多柔比星);O:长春新碱(ONCOVIN®);P:泼尼松)、CYPAT™(醋酸环丙孕酮)、康普瑞丁A4P(combrestatin A4P)、DAB(389)EGF(经由His-Ala连接物融合于人类表皮生长因子的白喉毒素的催化和转运结构域)或TransMID-107R™(白喉毒素)、达喀尔巴嗪、放线菌素D、5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶、EVIZON™(乳酸角鲨胺)、DIMERICINE®(T4N5脂质体洗剂)、圆皮海绵内酯(discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依喜替康)、恩扎妥林(enzastaurin)、EP0906(埃博霉素B)、GARDASIL®(四价人乳头瘤病毒(6、11、16、18型)重组疫苗)、GASTRIMMUNE®、GENASENSE®、GMK(神经节苷脂结合疫苗)、GVAX®(前列腺癌疫苗)、卤夫酮、组胺瑞林(histerelin)、羟基尿素、伊班麟酸、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(辛曲德开贝舒托(cintredekin besudotox))、IL-13假单胞菌外毒素、干扰素-α、干扰素-γ、JUNOVAN™或MEPACT™(米伐木肽(mifamurtide))、洛那法尼(lonafarnib)、5,10-亚甲基四氢叶酸、米替福新(十六烷基磷

酸胆碱)、NEOVASTAT®(AE-941)、NEUTREXIN®(葡萄糖醛酸三甲曲沙)、NIPENT®(喷司他汀)、ONCONASE®(一种核糖核酸酶)、ONCOPHAGE®(黑素瘤疫苗治疗)、ONCOVAX®(IL-2疫苗)、ORATHECIN™(鲁比替康)、OSIDEM®(基于抗体的细胞药物)、OVAREX®Mab(鼠类单克隆抗体)、紫杉醇、PANDIMEX™(来自人参的包含20(S)原人参二醇(aPPD)和20(S)原人参三醇(aPPT)的糖苷配基皂素)、帕尼单抗、PANVAC®-VF(研究中的癌症疫苗)、培门冬酶、PEG干扰素A、苯妥帝尔(phenoxodiol)、丙卡巴肼、瑞马司他(rebimastat)、REMOVAB®(卡妥索单抗)、REVLIMID®(来那度胺)、RSR13(乙丙昔罗(efaproxiral))、SOMATULINE®LA(兰瑞肽)、SORIATANE®(阿曲汀)、星形孢菌素(链霉菌星状孢子(*Streptomyces staurospores*))、塔拉司他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN®(贝沙罗汀)、TAXOPREXIN®(DHA-紫杉醇)、TELCYTA®(堪佛司非米德(canfوسفamide), TLK286)、特米利芬(temilifene)、TEMODAR®(替莫唑胺)、替米利芬、沙利度胺、THERATOPE®(STn-KLH)、赛米他(thymitaq)(2-氨基-3,4-二氢-6-甲基-4-氧代-5-(4-吡啶基硫代)喹啉二盐酸盐)、TNFERADE™(腺病毒载体:含有肿瘤坏死因子- α 基因的DNA载体)、TRACLEER®或ZAVESCA®(波生坦)、维甲酸(瑞汀-A(Retin-A))、粉防己碱、TRISENOX®(三氧化二砷)、VIRULIZIN®、伍克兰(ukrain)(来自白屈菜植物的生物碱的衍生物)、维他欣(vitaxin)(抗- $\alpha\text{v}\beta 3$ 抗体)、XCYTRIN®(莫特沙芬钆)、XINLAY™(阿曲生坦)、XYOTAX™(聚谷氨酸紫杉醇)、YONDELIS®(曲贝替定)、ZD-6126、ZINECARD®(右雷佐生)、ZOMETA®(唑来膦酸(zolendronic acid))、佐柔比星等。

[0617] 本发明化合物还可与治疗有效量的至少一种另外的治疗剂共给予,以治疗炎症性疾病或病症,或自身免疫疾病,其中这些试剂的实例包括例如:氨甲喋呤、6-巯基嘌呤、咪唑硫嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉秦、奥沙拉秦氯喹/羟化氯喹、青霉胺、金硫苹果酸根(肌内和口服的)、咪唑硫嘌呤、秋水仙素、皮质类固醇(口服的、吸入的和局部注射)、 β -2肾上腺素能受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗)、黄嘌呤类(茶碱、氨茶碱)、色甘酸钠、奈多罗米、酮替芬、异丙托胺和氧托溴铵、环孢菌素、FK506、帕雷霉素、霉酚酸酯、来氟米特、NSAID(例如,布洛芬)、皮质类固醇(例如,泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素剂、通过促炎症性细胞因子(例如TNF α 或IL-1(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂))介入信号转导的试剂、IL-1 β 转换酶抑制剂、T-细胞信号转导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转换酶抑制剂、可溶的细胞因子受体及其衍生物(例如可溶的p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFRIgG(依那西普)和p55TNFRIgG(来那西普),sIL-1RI,IL-1RII,sIL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF β)、塞来昔布、叶酸、硫酸羟化氯喹、罗非考昔、依那西普、英夫利昔、萘普生、伐地考昔、柳氮磺吡啶、甲基泼尼松龙、美洛昔康、甲基泼尼松龙乙酸盐、酸金钠、阿司匹林、曲安奈德、萘磺酸丙氧芬/对乙酰氨基酚、叶酸、萘丁美酮、双氯芬酸钠、吡咯西康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普秦、羟考酮HCl、酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、双氯芬酸钠/米索前列醇、芬太尼、阿那白芷素(anakinra)、曲马多HCl、双水杨酯、苏林酸、氰钴胺/fa/吡哆醇、对乙酰氨基酚、阿仑膦酸钠、泼尼松龙、硫酸吗啡、盐酸利多卡因、吲哚美辛、氨基葡萄糖sulf/软骨素、阿米替林HCl、磺胺嘧啶、羟考酮HCl/对乙酰氨基酚、奥洛他定HCl米索前列醇、萘普生钠、奥美拉唑、环磷酰胺、利妥昔单抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-

IL-12、抗-IL15、BIRB-796、SC10-469、VX-702、AMG-548、VX-740、罗氟司特、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(例如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如鲁伯斯塔或AEB-071)和美索不达名。在某些实施例中,组合包括氨甲喋呤或来氟米特,并且在中度或重度类风湿性关节炎的病例中,如以上提到的,包括环孢菌素和抗-TNF抗体。

[0618] 可与具有式(I)的化合物共给予的用于炎症肠病的治疗剂的非限制性实例包括以下:布地缩松;表皮生长因子;皮质类固醇;环孢素,柳氮磺吡啶;对氨基水杨酸盐;6-巯基嘌呤;咪唑硫嘌呤;甲硝唑;脂肪氧合酶抑制剂;美沙拉嗪;奥沙拉秦;巴柳氮;抗氧化剂;血栓烷抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗-IL-1 β 单克隆抗体;抗-IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基-咪唑化合物;其他人类细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂,例如,TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF、和PDGF;细胞表面分子,如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配体;甲氨蝶呤;环孢素;FK506;雷帕霉素;霉酚酸酯;来氟米特;NSAID,例如,布洛芬;皮质类固醇,例如泼尼松龙;磷酸二酯酶抑制剂;腺苷激动剂;抗血栓形成剂;补体抑制剂;肾上腺素能药剂;通过促炎性细胞因子(如TNF α 或IL-1)干扰信号转导的药剂(例如NIK、IKK或MAP激酶抑制剂);IL-1 β 转换酶抑制剂;TNF α 转化酶抑制剂;T-细胞信号转导抑制剂,例如激酶抑制剂;金属蛋白酶抑制剂;柳氮磺胺吡啶;咪唑硫嘌呤;6-巯基嘌呤;血管紧张素转换酶抑制剂;可溶性细胞因子受体及其衍生物(例如,可溶性p55或p75TNF受体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)和抗炎性细胞因子(例如,IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF β)。可与具有式(I)的化合物组合的针对克罗恩病的治疗剂的优选实例包括以下:TNF拮抗剂,例如抗TNF抗体、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体(p75TNFR IgG(依那西普)和p55TNFR IgG(来那西普TM)抑制剂和PDE4抑制剂。具有式(I)的化合物可以与以下各项组合:皮质类固醇,例如布地缩松和地塞米松;柳氮磺吡啶,5-氨基水杨酸;奥沙拉秦;和干扰促炎性细胞因子(诸如IL-1)的合成或作用的试剂(例如,IL-1 β 转换酶抑制剂和IL-1ra);T细胞信号转导抑制剂,例如,酪氨酸激酶抑制剂;6-巯基嘌呤;IL-11;美沙拉嗪;泼尼松;咪唑硫嘌呤;巯基嘌呤;英夫利昔;甲基泼尼松琥珀酸钠;地芬诺酯/硫酸阿托品;盐酸洛哌丁胺;甲氨蝶呤;奥美拉唑;叶酸盐;环丙沙星/葡萄糖-水;酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚;四环素盐酸盐;氟轻松醋酸酯;甲硝唑;硫柳汞/硼酸;考来烯胺/蔗糖;环丙沙星盐酸盐;硫酸苈蓉碱;哌替啶盐酸盐;咪达唑仑盐酸盐;羟考酮HCl/对乙酰氨基酚;异丙嗪盐酸盐;磷酸钠;磺胺甲恶唑/甲氧苄啶;塞来昔布;聚卡波非;萘磺酸丙氧芬;氢化可的松;多种维生素;巴柳氮二钠;磷酸可待因/对乙酰氨基酚;考来维仑HCl;氰钴胺;叶酸;左氟氧沙星;甲基泼尼松龙;那他珠单抗和干扰素- γ 。

[0619] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对多发性硬化的治疗剂的非限制性实例包括以下:皮质类固醇;泼尼松龙;甲基泼尼松龙;咪唑硫嘌呤;环磷酰胺;环孢素;甲氨蝶呤;4-氨基吡啶;替扎尼定;干扰素- β 1a(Avonex[®];拜耳基因公司(Biogen));干扰素- β 1b(Betaseron[®];奇隆公司(Chiron)/伯莱克斯公司(Berlex));干扰素 α -n3(干扰素科学(Sciences)/藤本(Fujimoto)、干扰素- α (阿尔法韦士曼(AlfaWassermann)/J&J)、干扰素 β 1A-IF(雪兰诺(Serono)/吸入疗法(InhaleTherapeutics))、Peg干扰素 α 2b(由恩综(Enzon)/先灵葆雅(Schering-Plough))、共聚物1(Cop-1; Copaxone[®];梯瓦制药产业公司

(Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 高压氧; 静脉内免疫球蛋白; 克拉屈滨; 其他人类细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂以及他们的受体, 例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF、和PDGF。具有式(I)的化合物可以与细胞表面分子(例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配体)的抗体相组合。具有式(I)的化合物也可以与以下各项试剂组合: 例如氨甲喋呤、环孢菌素、FK506、帕雷霉素、霉酚酸酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素剂、通过促炎性细胞因子(例如TNF或IL-1(例如, NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂))介入信号转导的试剂、IL-1 β 转换酶抑制剂、TACE抑制剂、T-细胞信号转导抑制剂例如激酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转换酶抑制剂、可溶的细胞因子受体及其衍生物(例如可溶的p55或p75TNF受体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)和抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13和TGF β)。

[0620] 具有式(I)的化合物也可以与以下各项试剂工给予, 例如: 阿仑单抗、屈大麻酚、赛尼哌、米托蒽醌、扎利罗登盐酸盐、氨吡啶、格拉替雷乙酸盐、那他珠单抗、sinnabidol、 α -immunokine NNS03、ABR-215062、AnergiX、MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、卡拉古阿林(calagualine)、CPI-1189、LEM(米托蒽醌脂质体)、THC、CBD(大麻素激动剂)、MBP-8298、美索不达名(PDE4抑制剂)、MNA-715、抗-IL-6受体抗体、怒若瓦卡斯疫苗(neurovax)、吡非尼酮同素异形体1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈、特立氟胺、TGF- β 2、替他莫泰、VLA-4拮抗剂(例如TR-14035、VLA4Ultrahaler、Antegran-ELAN/拜耳基因(Biogen))、干扰素 γ 拮抗剂和IL-4激动剂。

[0621] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对强直性脊柱炎的治疗剂的非限制性实例包括以下: 布洛芬、双氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、双氯芬酸、塞来昔布、罗非考昔、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米诺环素、泼尼松和抗TNF抗体、D2E7(HUMIRA[®])、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRIgG(依那西普[®])和p55TNFRIgG(来那西普[®])。

[0622] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对哮喘的治疗剂的非限制性实例包括以下: 沙丁胺醇、沙美特罗/氟替卡松、孟鲁司特钠、氟替卡松丙酸盐、布地奈德、强的松、沙美特罗昔萘酸盐、左旋沙丁胺醇HCl、沙丁胺醇硫酸盐/异丙托胺、泼尼松龙磷酸钠、曲安奈德、倍氯米松二丙酸盐、异丙托胺溴化物、阿奇霉素、皮丁醇乙酸盐、泼尼松龙、无水茶碱、甲基泼尼松钠琥珀酸酯、克拉霉素、扎鲁司特、富马酸福莫特罗、流感病毒疫苗、阿莫西林三水酸、氟尼缩松、变态反应注射剂、色甘酸钠、非索非那定盐酸盐、氟尼缩松/薄荷醇、阿莫西林/克拉维酸、左氟氧沙星、吸入器辅助装置、愈创甘油醚、地塞米松磷酸钠、莫西沙星HCl、盐酸多西环素、愈创甘油醚/右美沙芬、p-麻黄素/cod/氯苯那敏、加替沙星、西替利嗪盐酸盐、糠酸莫米松、沙美特罗昔萘酸盐、苯佐那酯、头孢素苄、pe/氢可酮/氯苯那敏、西替利嗪HCl/伪麻黄碱、苯肾上腺素/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯、地塞米松、愈创甘油醚/伪麻黄素、氯苯那敏胺/氢可酮、奈多罗米钠、特布他林硫酸盐、肾上腺素、甲基泼尼松龙、抗-IL-13抗体、和奥西那林硫酸盐。

[0623] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对COPD的治疗剂的非限制性实例包括以下: 沙丁胺醇硫酸盐/异丙托胺、异丙托胺溴化物、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、沙美特罗

昔萘酸盐、氟替卡松丙酸盐、强的松、无水茶碱、甲基泼尼松钠琥珀酸酯、孟鲁司特钠、布地奈德、富马酸福莫特罗、曲安奈德、左氟氧沙星、愈创甘油醚、阿奇霉素、倍氯米松二丙酸盐、左旋沙丁胺醇HCl、氟尼缩松、头孢曲松钠、阿莫西林三水酸、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸、氟尼缩松/薄荷醇、氯苯那敏胺/氢可酮、奥西那林硫酸盐、甲基泼尼松龙、糠酸莫米松、p-麻黄素/cod/氯苯那敏、皮丁醇乙酸盐、p-麻黄素/氯雷他定、特布他林硫酸盐、噻托溴铵溴化物、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特和罗氟司特。

[0624] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对银屑病的治疗剂的非限制性实例包括以下：钙泊三醇、氯倍他索丙酸盐、曲安奈德、乌倍他索丙酸盐、他扎罗汀、氨甲喋呤、醋酸氟轻松、倍他米松正庚烷增强、醋酸氟轻松、阿曲汀、焦油洗发水、倍他米松戊酸酯、糠酸莫米松、酮康唑、普莫卡因/氟轻松、氢化可的松、氟氢缩松、尿素、倍他米松、氯倍他索丙酸盐/润肤剂、氟替卡松丙酸盐、阿奇霉素、氢化可的松、保湿配方、叶酸、地奈德、匹美莫司、煤焦油、二氟拉松二乙酸盐、依那西普叶酸、乳酸、甲氧沙林、hc/铋副镓/锌氧化物/雷锁辛、甲基泼尼松龙乙酸盐、泼尼松、防晒剂、氯氟舒松、水杨酸、地萘酚、氯可托龙、煤萃取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫磺、去羟米松、安定、润肤剂、醋酸氟轻松/润肤剂、矿物油/蓖麻油/那乳孢素、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯、补骨脂素、水杨酸、肥皂/三溴沙仑、硫柳汞/硼酸、塞来昔布、英夫利昔、环孢菌素、阿法赛特、依法珠单抗、他克莫司、匹美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874和羽斯特科纳单抗(ustekinamab)。

[0625] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对银屑病关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下：氨甲喋呤、依那西普、罗非考昔、塞来昔布、叶酸、柳氮磺吡啶、萘普生、来氟米特、甲基泼尼松龙乙酸盐、吡罗昔康、羟化氯喹硫酸盐、泼尼松、苏林酸、倍他米松正庚烷增强、英夫利昔、氨甲喋呤、叶酸、曲安奈德、双氯芬酸、二甲基亚砷、吡咯西康、双氯芬酸钠、酪洛酚、美洛昔康、甲基泼尼松龙、萘丁美酮、托美丁钠、钙泊三醇、环孢菌素、双氯芬酸钠/米索前列醇、醋酸氟轻松、氨基葡萄糖硫酸盐、酸金钠、酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、布洛芬、利塞膦酸钠、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、阿法赛特、D2E7(阿达木单抗)以及依法珠单抗。

[0626] 可以与具有式(I)的化合物共给予的针对SLE(狼疮)的治疗剂的实例包括以下：NSAIDs,例如,双氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡罗昔康、吡罗美辛;COX2抑制剂,例如塞来昔布、罗非考昔、伐地考昔;抗疟疾药,例如羟化氯喹;类固醇,例如,泼尼松、泼尼松龙、布地奈德、地塞米松;细胞毒素,例如,硫唑嘌呤、环磷酰胺、霉酚酸酯、甲氨喋呤;PDE4抑制剂或嘌呤合成抑制剂,例如Cellcept®。具有式(I)的化合物也可以与以下各项试剂组合,例如:柳氮磺吡啶、5-对氨基水杨酸、奥沙拉秦、Imuran®和干扰促炎性细胞因子(例如IL-1)的合成、产生或作用的试剂(例如半胱氨酸蛋白酶抑制剂,如IL-1 β 转换酶抑制剂和IL-1ra)。还可以将具有式(I)的化合物与T细胞信号转导抑制剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂);或靶向T细胞活化分子的分子(例如,CTLA-4-IgG或抗-B7家族抗体、抗-PD-1家族抗体)一起使用。具有式(I)的化合物可以与IL-11或抗-细胞因子抗体(例如佛诺妥珠单抗(fonotolizumab)(抗-IFN γ 抗体)、或抗-受体抗体(例如抗-IL-6受体抗体和B-细胞表面分子的抗体)组合。具有式(I)的化合物还可以与LJP 394(阿贝莫司)、消耗或灭活B细胞的药剂一起使用,例如利妥昔单抗(抗CD20抗体)、淋巴抑制素-B(抗BlyS抗体)、TNF拮抗剂例如抗TNF抗体、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFR IgG(依那西普)和

p55TNFR1gG(来那西普™)。

[0627] 本发明化合物还可与治疗有效量的至少一种用于预防或治疗AIDS的其它治疗剂共给予,其中所述药剂的实例包括HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、免疫调节剂以及其他逆转录病毒药物。逆转录酶抑制剂的实例包括但不限于阿巴卡韦、阿德福韦、去羟肌苷、福韦酯、地拉韦啉、依法韦仑、拉米夫定、奈韦拉平、司他夫定、扎西他滨和齐多夫定。蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于安普那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦。

[0628] 以下实例可以用于说明性目的并且不应被视为限制本发明的范围。

[0629] f. 实例

[0630] 除非另外指明,否则所有试剂都是商业级别的并且在没有进一步纯化的情况下按原样使用。市售无水溶剂用于在惰性气氛下进行的反应。除非另外指明,所有其他情况下都使用试剂级溶剂。¹H NMR光谱的化学位移(δ)以相对于为内标准的四甲基硅烷(δ 0.00)或适当的残留溶剂峰(即CHCl₃(δ 7.27))的百万分率(ppm)而报告。以单峰(s)、双峰(d)、三峰(t)、四重峰(q)、五重峰(quin)、多重峰(m)和宽峰(br)给出多重性。

[0631] 实例1

[0632] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0633] 乙基4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯的制备方法A:

[0634] 实例1a

[0635] (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺

[0636] 将5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(15.0g,60.7mmol)溶解在二甲基甲酰胺(300mL)和甲醇锂(6.07mL,6.07mmol,1M)中。将该反应混合物加热至100°C。经10分钟向该混合物中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(64.5mL,486mmol)。将该反应混合物在95°C下搅拌持续16小时。将反应混合物冷却至环境温度并小心地添加水(300mL,放热)。通过真空过滤收集所得沉淀物,用水洗涤并干燥,以提供标题化合物(13.9g,45.9mmol,76%产率)。

[0637] 实例1b

[0638] 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0639] 将实例1a(13.9g,45.8mmol)和乙酸乙酯(150mL)添加到在不锈钢压力瓶中的Ra-Ni 2800(用乙醇预洗涤)水浆液(6.9g,118mmol)中,并在30psi的H₂和环境温度下搅拌30分钟。将反应混合物过滤、并且浓缩。将残余物用二氯甲烷研磨、过滤固体,以提供标题化合物(5.82g)。浓缩母液,将残余物再次用二氯甲烷研磨、过滤,以提供另外1.63g标题化合物。总产率=7.45g,产率72%。

[0640] 实例1c

[0641] 4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0642] 将实例1b的溶液(7.42g,32.7mmol)在二甲基甲酰胺(235mL)中的溶液在环境温度下搅拌。向该溶液中添加氢化钠(1.18g,1.96g 60%分散体在油中,49.0mmol),并将反应混合物搅拌10分钟。然后分批添加对甲苯磺酰氯(9.35g,49.0mmol),并将混合物在环境温度

和氮气下搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭。在布氏漏斗上通过真空过滤收集所得米色固体，并用水洗涤。收集固体并在50℃的真空烘箱中干燥，以提供12.4g (100%) 标题化合物。

[0643] 实例1d

[0644] 乙基4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[0645] 在-70℃下，向实例1c (12g, 31.5mmol) 在四氢呋喃 (150mL) 中的溶液中滴加二异丙基氨基锂 (24.3mL, 47.2mmol)。将混合物在-70℃至-50℃下搅拌45分钟，然后逐滴添加氯甲酸乙酯 (5.12g, 47.2mmol)。1.5小时后，将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭，将有机层分离，并且将水相用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤、并在减压下浓缩。将粗产物用二氯甲烷和甲醇 (1:10) 研磨，以提供标题化合物 (13g, 91% 产率)。

[0646] 实例1e

[0647] 乙基4-溴-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[0648] 在环境温度下，向实例1d (29g, 64.0mmol) 和碘化钠 (14.38g, 96mmol) 在乙腈 (400mL) 中的混合物中滴加氯三甲基硅烷 (10.43g, 96mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将水 (0.576g, 32.0mmol) 滴加到反应混合物中，并将混合物在65℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至环境温度并过滤。将沉淀物溶于二氯甲烷中、过滤并浓缩、以提供固体，将其用石油醚和二氯甲烷研磨，以提供标题化合物 (32g, 97%)。

[0649] 实例1f

[0650] 乙基4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[0651] 向实例1e (18.72g, 42.6mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (16.66g, 51.1mmol)，随后滴加碘甲烷 (3.20mL, 51.1mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌72小时。将水添加到反应混合物 (500mL) 中、滤出沉淀物、用水洗涤、并在55℃的真空烘箱中干燥过夜，以提供17.9g (93%) 标题化合物。

[0652] 用于制备乙基4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯的方法B:

[0653] 实例1f-i

[0654] N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0655] 将1H-吡咯-2-甲酸 (50.0g, 450mmol) 在500mL四氢呋喃中的溶液冷却至-5至-8℃，然后添加2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺 (64.4g, 540mmol) 和二异丙基乙胺 (171mL, 128mmol)。将该反应混合物在此温度下搅拌，经20分钟，滴加丙基膦酸酐 (315g, 495mmol)。加完后，将反应混合物经15分钟温热至23℃。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时，然后加热至40℃。在40℃下18小时后，将反应混合物在冰浴中冷却，并用1000mL水和500mL乙酸乙酯稀释。将有机层分离。将水层用250mL乙酸乙酯反萃取三次。将合并的乙酸乙酯层用250mL水和250mL盐水洗涤。在室内高真空下将所得有机层还原，夹套温度为30℃-40℃。在体积减少50%至850mL后，添加另外的850mL庚烷并在室内高真空下继续蒸馏，夹套温度为30℃-40℃。蒸馏出庚烷 (550mL)，将反应混合物冷却至15℃。产物开始沉淀，然后添加500mL庚烷以产生浆液，将其加热至30℃-40℃以除去粘附在容器壁上的所有固体。将浆液冷却至25℃。

再添加500mL庚烷以稀释浆液。将浆液在冰浴中冷却并在0℃下过滤。用庚烷快速洗涤固体，然后在真空烘箱中在40℃下干燥过夜，得到呈蓬松白色固体的标题化合物(63.6g, 70.1%产率)。

[0656] 实例1f-ii

[0657] 6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0658] 向实例1f-i (50g, 236mmol) 在500mL四氢呋喃中的溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(8.96g, 47.1mmol)，并将反应混合物在60℃下搅拌5小时。此后，将反应混合物搅拌12小时，并冷却至23℃。在此期间，产物开始从反应混合物中沉淀出来。添加碳酸氢钠溶液(0.2N, 500mL)，并将反应混合物用250mL乙酸乙酯萃取。将有机层分离，并将水层用188mL乙酸乙酯反萃取三次。将合并的有机层用盐水(188mL)洗涤。将得到的有机层用无水硫酸镁干燥，通过0.45微米过滤器过滤，在真空下将有机层减少至850mL，夹套温度为40℃。此后，在25℃下经10分钟缓慢添加500mL庚烷。形成浆液，将其冷却至10℃并在该温度下搅拌14小时。将所得固体过滤、用庚烷洗涤，并在50℃的真空烘箱中干燥，得到呈褐色固体的标题化合物(27.9g, 80%产率)。

[0659] 实例1f-iii

[0660] 6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0661] 将带夹套的3000mL圆底烧瓶用氮气冲洗并添加实例1f-ii (121g, 817mmol)。添加四氢呋喃(1200mL)并将反应混合物冷却至-8℃。将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M, 1022mL, 1022mmol)在四氢呋喃中的溶液以保持内部反应温度低于10℃的速率添加到所得悬浮液中。将溶液冷却至-8℃并搅拌1小时。此后，分几批添加对甲苯磺酰氯(238g, 1225mmol)。一旦反应混合物的内部温度稳定，使烧瓶内容物温热至20℃，此时产物开始沉淀。将反应混合物搅拌2小时，再保持14小时。此后，添加庚烷(600mL)并将反应混合物蒸馏至总体积约1200mL。将溶液冷却至0℃，并将沉淀的固体在具有中孔玻璃料的2L过滤漏斗中过滤。然后将收集的固体在1200mL水中浆化并重新过滤。使用固体和1200mL甲醇产生另外的浆液。将浆液搅拌15分钟后，过滤固体，在35℃下干燥，得到呈灰白色固体的标题化合物(215g, 86%产率)。

[0662] 实例1f-iv

[0663] 乙基6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[0664] 向500mL三颈圆底烧瓶中添加实例1f-iii (10.0g, 33.1mmol)。将烧瓶与热电偶配合并用氮气吹扫。30分钟后，用隔膜和氮气入口密封烧瓶。然后将固体悬浮在70mL四氢呋喃中。搅拌灰白色悬浮液并冷却至-15℃。在该温度下保持2分钟后，以保持温度在+/-5℃的速率添加己烷中的正丁基锂(2.5M, 13.0ml, 32.5mmol)，得到浅棕色悬浮液。添加后，将反应混合物搅拌5分钟，然后冷却至-55℃。在该温度下保持1分钟后，以保持温度+/-10℃的速率添加氯甲酸乙酯(4.6ml, 50.7mmol)。添加完成后，将反应混合物搅拌5分钟，然后除去冷浴。将反应混合物再搅拌180分钟或直至反应混合物温热至20℃。此后，将反应混合物用50mL水淬灭，并添加到含有约100mL额外水的分液漏斗中。然后添加乙酸乙酯(200mL)并将各层分离。然后将水层用乙酸乙酯2×100mL萃取。除去乙酸乙酯后，将粗制深棕色固体在100mL乙腈中浆化，产生棕褐色沉淀。收集固体，用20mL乙腈洗涤、并干燥。蒸馏乙腈滤液直至再次开始沉淀。过滤收集棕褐色固体，用乙腈(1×20mL)洗涤、并干燥。合并收集的固体，得到呈褐色固

体的标题化合物(6.94g,57%产率)。

[0665] 实例1f

[0666] 乙基4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[0667] 向250mL圆底烧瓶中添加搅拌棒和实例1f-iv(3.00g,8.02mmol)。向烧瓶中添加100mL四氢呋喃,搅拌反应混合物直至完全溶解(约1分钟)。向搅拌的反应混合物中添加对甲苯磺酸水合物(0.763g,4.01mmol),然后添加N-溴代琥珀酰亚胺(1.455g,8.17mmol)。将该反应混合物在23℃下搅拌持续12.5小时。此后,在旋转蒸发器上除去四氢呋喃,留下黄色残余物。将残余物悬浮在200标准乙醇(75mL)中,并作为浆液搅拌80分钟。将浆液过滤并用乙醇(200标准(proof),1×50mL)洗涤,以提供呈灰白色固体标题化合物(3.06g,84%产率)。

[0668] 实例1g

[0669] 4-溴-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0670] 在20℃下,向实例1f(10g,22.06mmol)和2M乙胺在四氢呋喃(90mL,180mmol)中的溶液中添加在甲醇中的8%wt%甲醇镁(88mL,66.7mmol)。将该反应混合物加热至55℃持续15小时,同时密封系统。然后将混合物冷却至环境温度并用0.5N HCl(800mL)稀释、搅拌5分钟、并过滤。将固体用冰水洗涤并干燥,以提供6.8g(98%)标题化合物。

[0671] 实例1h

[0672] N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0673] 向1L三颈圆底烧瓶中添加干燥的乙酸钾(17.18g,175mmol)、实例1g(17.4g,58.4mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(29.6g,117mmol)、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'-联苯基)]钪(II)(1.837g,2.335mmol)和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(1.113g,2.335mmol),并置于氮气下。添加脱气的无水2-甲基四氢呋喃(500mL),将混合物在75℃加热过夜。将混合物冷却至环境温度,用水和乙酸乙酯稀释,并将双相混合物用1.2g(3.0当量,基于钪的摩尔数)吡咯烷二硫代氨基甲酸铵搅拌约1小时。将混合物通过硅藻土塞过滤,用乙酸乙酯和10%甲醇/乙酸乙酯洗涤。将滤液用乙酸乙酯和盐水进一步稀释、分层,并将有机层用水和盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗产物与300mL 20%乙酸乙酯/庚烷一起研磨。干燥的固体提供17.4g(86%)标题化合物。

[0674] 实例1i

[0675] 5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)烟酸

[0676] 将5-溴-6-氯烟酸(12g,50.8mmol)、2,6-二甲基苯酚(7.44g,60.9mmol)和碳酸铯(49.6g,152mmol)在二甲基亚砜(100mL)中的溶液在100℃下加热40小时,冷却至环境温度,并倒入500mL冰水中。通过小心添加12M HCl将pH调节至恒定的pH值为2。将含水混合物用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机物用饱和氯化钠水溶液洗涤两次、用无水硫酸镁干燥、用脱色炭处理、过滤并浓缩。将粗物质吸附在硅胶上,在330g硅胶柱上进行色谱分离,用10%-70%3:1乙酸乙酯/乙醇:庚烷洗脱,以提供10.74g(66%)标题化合物。

[0677] 实例1j

[0678] 5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[0679] 将实例1i (8.5g, 26.4mmol)、 N^1 -((乙基亚氨基)亚甲基)- N^3, N^3 -二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (6.05g, 31.6mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物 (5.12g, 33.4mmol)、N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (5.21g, 53.4mmol) 和4-甲基吗啉 (10mL, 91mmol) 在二氯甲烷 (130mL) 中的溶液在25℃下搅拌3小时。将混合物用50mL二氯甲烷洗涤到分液漏斗中,用水萃取,用碳酸氢钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物 (8.56g, 89%)。

[0680] 实例1k

[0681] 1-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)乙酮

[0682] 将实例1j (1.51g, 4.13mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液用甲基氯化镁溶液(在四氢呋喃中的3.0M溶液, 1.8mL, 5.40mmol) 处理,并在25℃下搅拌90分钟。将溶液倒入氯化铵水溶液中并萃取到乙酸乙酯 (100mL) 中,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,得到0.875g (66%) 标题化合物。

[0683] 实例11

[0684] 2-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[0685] 将实例1k (0.239g, 0.746mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液用甲基氯化镁溶液(在四氢呋喃中的3.0M溶液, 0.4mL, 1.2mmol) 处理,并在25℃下搅拌3.5小时。将溶液倒入氯化铵水溶液中并萃取到乙酸乙酯 (60mL) 中,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法(硅胶,在庚烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,得到0.195g (78%) 标题化合物。

[0686] 实例1m

[0687] 4-(2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0688] 将实例1h (222mg, 0.643mmol)、实例11 (195mg, 0.580mmol)、磷酸钾 (363mg, 1.710mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (16.7mg, 0.018mmol) 和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (18.3mg, 0.063mmol) 合并,用氮气喷射15分钟,然后加入脱气的四氢呋喃 (4.80mL) /水 (1.20mL) 混合物。将混合物在60℃下加热3小时。将混合物用20mL 乙酸乙酯稀释,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过反相HPLC (C18, CH₃CN/水 (0.1% 三氟乙酸), 0-100% 梯度) 纯化残余物,得到标题化合物,为三氟乙酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (bs, 1H), 8.35 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 475.2 (M+H)⁺。

[0689] 实例2

[0690] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基戊-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0691] 根据制备实例7所用的程序制备实例2的三氟乙酸盐,用乙基溴化镁代替苄基溴化镁。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.76 (dh, J=13.8, 7.1Hz, 4H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3Hz,

6H) .MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺。

[0692] 实例3

[0693] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0694] 实例3a

[0695] 3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸

[0696] 将甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(10.80g, 46.3mmol), 2,6-二甲基苯酚(6.24g, 51.1mmol)和碳酸铯(16.6g, 50.9mmol)在二甲基亚砜(95mL)中的混合物在190℃下加热保持20小时。使混合物冷却,然后倒入400mL盐水中,用HCl酸化并用500mL乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机萃取物,用无水硫酸镁干燥。过滤后,将粗物质吸附在硅胶上,在220g硅胶柱上进行色谱分离,其中用10%-70%3:1乙酸乙酯/乙醇:庚烷洗脱,得到13.54g(91%)标题化合物。

[0697] 实例3b

[0698] 3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0699] 根据制备实例1j所用的程序制备实例3b,用实例3a代替实例1i。

[0700] 实例3c

[0701] 1-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)乙酮

[0702] 方法A

[0703] 通过注射器向实例3b(1.19g, 3.27mmol)的四氢呋喃(24mL)混合物中加入甲基氯化镁(在四氢呋喃中的3.0M溶液, 1.4mL, 4.20mmol),并将混合物在环境温度下搅拌。90分钟后,将溶液倒入饱和氯化铵水溶液中并萃取到乙酸乙酯(100mL)中。有机物用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。通过快速色谱(硅胶,0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物,得到标题化合物(0.631g, 61%产率)。

[0704] 方法B:

[0705] 将碳酸钾(4.78g, 34.6mmol) 2,6-二甲基苯酚(2.96g, 24.19mmol) 1-(3-溴-4-氟苯基)乙酮(5g, 23.04mmol)在二甲基乙酰胺(50mL)中的混合物是80℃下搅拌1.5小时。冷却至环境温度后,加入水(40mL)。将混合物用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机相用水、盐水洗涤,并浓缩,得到标题化合物(7.1g, 22.24mmol, 97%产率)。

[0706] 实例3d

[0707] 2-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[0708] 方法A:

[0709] 通过注射器向实例3c(0.365g, 1.144mmol)的四氢呋喃(10.00mL)溶液中加入甲基氯化镁(在四氢呋喃中的3.0M溶液, 1mL, 3.00mmol),并将混合物在环境温度下搅拌。3.5小时后,将溶液在饱和氯化铵水溶液(50mL)和乙酸乙酯(75mL)之间分配。有机物用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。通过快速色谱(硅胶,0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物,得到标题化合物(0.247g, 64%产率)。

[0710] 方法B:

[0711] 向在二甲亚砜(80mL)中的2,6-二甲基苯酚(11.53g, 94mmol)和甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(20g, 86mmol)中的溶液中加入碳酸铯(41.9g, 129mmol)。将混合物在80℃和氮气下

搅拌2小时,冷却,用200mL水稀释,并搅拌10分钟。将混合物转移到分液漏斗中,用甲基叔丁基醚萃取4×200mL。合并有机萃取物,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱纯化(二氧化硅,在庚烷中的0-10%乙酸乙酯),得到呈油状物的甲基3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸酯,其静置后固化(25.7g,82%)。在氮气下,在23℃下,向该物质(11.08g,33.1mmol)的四氢呋喃(165mL)溶液中逐滴加入溴化甲基锂(33.1mL,99mmol,3.0M,在乙醚中)。反应是放热的。将反应混合物搅拌1小时,使内部温度冷却至约环境温度。将混合物倒入冷的5%氯化铵水溶液中并用400mL二乙醚分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的0-25%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(9.0g,81%)。

[0712] 实例3e

[0713] 4-(2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0714] 根据用于制备实例1m的程序制备实例3e,用实例3d代替实例11。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.21(bds, 1H), 8.34(t, J=5.4Hz, 1H), 7.52(d, J=2.4Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.31(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.12(d, J=7.2Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 6.86(d, J=2.1Hz, 1H), 6.28(d, J=8.6Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.28(m 2H), 2.02(s, 6H), 1.44(s, 6H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H). MS(ESI+) m/z 474.2(M+H)⁺。

[0715] 实例4

[0716] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊-3-烯-1-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0717] 实例4a

[0718] 1-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-酮

[0719] 根据制备实例1k所用的程序制备实例4a,用烯丙基氯化镁代替甲基氯化镁。

[0720] 实例4b

[0721] 4-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)庚-1,6-二烯-4-醇

[0722] 根据制备实例11的程序制备实例4b,用实例4a代替实例1k,用烯丙基氯化镁代替甲基氯化镁。

[0723] 实例4c

[0724] 1-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)环戊-3-烯醇

[0725] 向带有搅拌棒的烧瓶中加入(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)-钨(21.5mg,0.025mmol),用隔膜密封和氮气吹扫。将实例4b(176mg,0.453mmol)在脱气的1,2-二氯乙烷(4.5mL)中的溶液加入到反应容器中。将溶液在环境温度下搅拌3小时,浓缩,并将残余物溶于4mL二氯甲烷中,通过注射器过滤器过滤,并色谱分离(硅胶,0-100%乙酸乙酯/庚烷),得到0.138g(85%)标题化合物。

[0726] 实例4d

[0727] 4-(2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊-3-烯-1-基)吡啶-3-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0728] 根据用于制备实例1m的程序制备实例4d的三氟乙酸盐,用实例4c代替实例11。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.31(d, J=2.4Hz, 1H), 8.34(t, J=5.3Hz, 1H), 8.09(d, J=2.5Hz,

1H), 7.89 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, J=8.6, 6.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 2.86-2.61 (m, 4H), 1.99 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 499.2 (M+H)⁺.

[0729] 实例5

[0730] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊-3-烯-1-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0731] 实例5a

[0732] 1-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-酮

[0733] 根据实例3c的方法A制备实例5a,用烯丙基氯化镁代替甲基氯化镁。

[0734] 实例5b

[0735] 4-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)庚-1,6-二烯-4-醇

[0736] 根据实例3d的方法A制备实例5b,用实例5a代替实例3c,并且用烯丙基氯化镁代替甲基氯化镁。

[0737] 实例5c

[0738] 1-(5-溴-6-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)环戊-3-烯醇

[0739] 根据制备实例4c所用的程序制备实例5c,用实例5b代替实例4b。

[0740] 实例5d

[0741] 4-(2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊-3-烯-1-基)苯基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0742] 根据用于制备实例1m的程序制备实例5d,用实例5c代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.22 (bs, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.18-6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.75 (d, J=16.2Hz, 2H), 2.56 (d, J=16.2Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.12 (td, J=7.3, 1.9Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 498.1 (M+H)⁺.

[0743] 实例6

[0744] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环戊基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0745] 将实例4d (48mg, 0.096mmol) 和四氢呋喃 (10mL) 加入到50mL压力瓶中的5% Pd/C (湿JM#9) (9mg, 0.038mmol) 中并在30psi氢和环境温度下摇动30分钟。过滤混合物,并浓缩。通过反相HPLC (C18, CH₃CN/水 (0.1% 三氟乙酸), 0-100% 梯度) 纯化残余物, 得到标题化合物, 为三氟乙酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.34 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-6.93 (m, 2H), 6.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.97-1.68 (m, 8H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI) m/z 501.2 (M+H)⁺.

[0746] 实例7

[0747] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基-1-苯基丙基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0748] 向4mL小瓶中加入在四氢呋喃 (1.5mL) 中的实例1j (75mg, 0.20mmol), 并用苯基溴化镁 (在四氢呋喃中的1.0M溶液 (0.3mL, 0.3mmol)) 处理, 并将混合物在环境温度下搅拌3小

时。3小时后,加入氯化铵水溶液,并用相分离器用二氯甲烷萃取中间体酮。将有机层浓缩。将所得残余物溶于四氢呋喃(1.5mL)中,并用乙基溴化镁(在四氢呋喃中的3.0M溶液,0.1mL,0.32mmol)处理,并在环境温度下搅拌3小时。3小时后,向反应混合物中加入氯化铵水溶液,并用相分离器用二氯甲烷萃取中间体叔醇。过滤并除去溶剂后,将粗物质与实例1h(9mg,0.027mmol)、磷酸钾(20mg,0.027mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(0)(0.75mg,0.82 μ mol)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷酸金刚烷(0.70mg,0.0025mmol)合并。将混合物用氮气吹扫15分钟并溶解在0.5mL四氢呋喃和0.1mL水的脱气混合物中。将该混合物在60°C下加热3小时,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶于1:1二甲基亚砜/甲醇中,并通过反相HPLC HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA柱(30mm×150mm)上(用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B)的梯度,流速50mL/min(0-0.5min 5%A,0.5-8.5min线性梯度5%-100%A,8.7-10.7min 100%A,10.7-11.0min线性梯度100%-5%A))进行纯化,得到标题化合物,为三氟乙酸盐(3.8mg,21%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.06(d,J=2.5Hz,1H),7.85(d,J=2.4Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.39(s,1H),7.31(dd,J=8.4,7.1Hz,2H),7.22-7.17(m,1H),7.06(s,1H),7.04-6.99(m,2H),6.81(s,1H),3.59(s,3H),3.28(t,J=7.2Hz,2H),2.28(q,J=7.3Hz,2H),1.94(s,6H),1.12(t,J=7.2Hz,3H),0.78(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 551(M+H)⁺。

[0749] 实例8

[0750] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丁-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0751] 根据制备实例7的程序制备实例8的三氟乙酸盐,用甲基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.05(d,J=2.4Hz,1H),7.91(s,1H),7.08(d,J=7.4Hz,2H),7.03(dd,J=8.4,6.3Hz,1H),3.64(s,3H),3.30(q,J=7.2Hz,2H),2.00(s,6H),1.75(dt,J=8.9,6.7Hz,2H),1.48(s,3H),1.13(d,J=7.2Hz,3H),0.76(t,J=7.3Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 489(M+H)⁺。

[0752] 实例9

[0753] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-羟基丙基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0754] 根据制备实例7的程序制备实例9的三氟乙酸盐,用4-氟苯基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.07(d,J=2.5Hz,1H),7.85(d,J=2.4Hz,1H),7.51(dd,J=8.9,5.5Hz,2H),7.41(s,1H),7.13(t,J=8.9Hz,2H),7.05(s,1H),7.03(s,1H),6.81(s,1H),3.60(s,3H),3.28(q,J=7.2Hz,2H),2.28(d,J=7.4Hz,2H),1.96(s,6H),1.13(t,J=7.2Hz,3H),0.78(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 569(M+H)⁺。

[0755] 实例10

[0756] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基-5-甲基己-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0757] 根据制备实例7的程序制备实例10的三氟乙酸盐,用2-甲基-1-丙基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.84(d,J=2.4Hz,1H),7.39(s,1H),7.10-6.98(m,3H),6.86(s,1H),3.61(s,3H),3.27(q,J=7.3Hz,2H),1.96(s,6H),1.75(ddd,J=25.4,14.0,6.6Hz,3H),1.68-1.50(m,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H),0.85(d,J

=6.5Hz, 3H), 0.68 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.62 (d, J=6.5Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺.

[0758] 实例11

[0759] 4-[5-(1-环戊基-1-羟基丙基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0760] 根据制备实例7的程序制备实例11的三氟乙酸盐,用环戊基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.00 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.80 (dd, J=11.5, 7.1Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.47 (d, J=33.2Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺.

[0761] 实例12

[0762] 4-[5-(1-环丙基-1-羟基丙基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0763] 根据制备实例7的程序制备实例12的三氟乙酸盐,用环丙基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.83 (dh, J=21.1, 7.3Hz, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.76 (q, J=7.4, 6.9Hz, 3H), 0.43 (ddt, J=43.3, 9.1, 4.9Hz, 2H), 0.31-0.21 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺.

[0764] 实例13

[0765] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基-4-甲基己-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0766] 根据制备实例7的程序制备实例13的三氟乙酸盐,用2-丁基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.42 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, J=1.4Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 3H), 0.79 (t, J=7.1Hz, 2H), 0.68 (dd, J=14.7, 7.4Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺.

[0767] 实例14

[0768] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基-1-苯基戊-3-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0769] 根据制备实例7的程序制备实例14的三氟乙酸盐,用2-苯基乙基溴化镁代替苯基溴化镁。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.07 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.65 (dq, J=12.4, 7.6, 6.5Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.81 (dt, J=13.6, 6.8Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺.

[0770] 实例15

[0771] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-2-羟基丁-2-基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0772] 根据制备实例7的程序制备实例15的三氟乙酸盐,用4-氟苄基溴化镁代替苄基溴化镁。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09-6.93 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.99 (q, J=13.5Hz, 2H), 1.94 (s, 7H), 1.78 (dt, J=14.2, 7.2Hz, 1H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺. MS (ESI+) 583m/z (M+H)⁺.

[0773] 实例16

[0774] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基-1-苯基乙基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0775] 根据制备实例7的程序制备实例16的三氟乙酸盐,用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.02 (dd, J=8.5, 6.1Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.98 (s, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 536.9 (M+H)⁺.

[0776] 实例17

[0777] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-羟基乙基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0778] 根据制备实例7的程序制备实例17的三氟乙酸盐,用4-氟苄基溴化镁代替苄基溴化镁,并用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.02 (dd, J=8.5, 6.1Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.98 (s, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 555.7 (M+H)⁺.

[0779] 实例18

[0780] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0781] 根据制备实例7的程序制备实例18的三氟乙酸盐,用2-甲基-1-丙基溴化镁代替苄基溴化镁,并用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.70 (d, J=6.6Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺.

[0782] 实例19

[0783] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0784] 根据制备实例7的程序制备实例19的三氟乙酸盐,用异丙基溴化镁代替苄基溴化镁,并用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), δ7.09 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 6.9 (s, 1H), 3.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.91 (hept, J=6.8Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.8Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺.

[0785] 实例20

[0786] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-3-甲基戊-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0787] 根据制备实例7的程序制备实例20的三氟乙酸盐,用2-丁基溴化镁代替苯基溴化镁,并用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.47 (d, J=11.7Hz, 3H), 1.14 (d, J=7.2Hz, 2H), 0.83-0.75 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺.

[0788] 实例21

[0789] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-苯基丁-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0790] 根据制备实例7的程序制备实例21的三氟乙酸盐,用2-苯基乙基溴化镁代替苯基溴化镁,并用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.08 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.03 (dd, J=8.4, 6.3Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.65 (ddd, J=13.6, 11.0, 6.0Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=13.4, 11.0, 5.6Hz, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 565 (M+H)⁺.

[0791] 实例22

[0792] 4-{2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-[1-(4-氟苯基)-2-羟基丙-2-基]吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0793] 根据制备实例7的程序制备实例22的三氟乙酸盐,用4-氟苄基溴化镁代替苯基溴化镁,并用甲基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.03-2.93 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 568.9 (M+H)⁺.

[0794] 实例23

[0795] 4-{5-[环丙基(4-氟苯基)羟基甲基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0796] 根据制备实例7的程序制备实例23的三氟乙酸盐,用4-氟苄基溴化镁代替苯基溴化镁,并用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ8.46 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.11-6.98 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.15 (s, 7H), 1.81 (tt, J=8.2, 5.4Hz, 1H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90-0.75 (m, 2H), 0.62 (dtdd, J=26.5, 9.1, 5.3, 3.7Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺.

[0797] 实例24

[0798] 4-{5-[环戊基(环丙基)羟基甲基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0799] 根据制备实例7的程序制备实例24的三氟乙酸盐,用环戊基溴化镁代替苯基溴化镁,并用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ8.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 7.03-6.96

(m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (td, J=7.2, 5.6Hz, 2H), 2.64 (h, J=9.0, 8.6Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.85 (dt, J=9.6, 6.6Hz, 2H), 1.75-1.40 (m, 7H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.88 (ddd, J=9.1, 5.4, 3.7Hz, 1H), 0.57-0.31 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺.

[0800] 实例25

[0801] 4-[5-[二环丙基(羟基)甲基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0802] 根据制备实例7的程序制备实例25的三氟乙酸盐,用环丙基溴化镁代替苯基溴化镁,并用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.23 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=10.3Hz, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.65 (d, J=10.0Hz, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.16 (d, J=3.2Hz, 6H), 1.43-1.29 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.72 (dtd, J=9.5, 5.5, 3.9Hz, 2H), 0.54 (ddd, J=9.4, 7.4, 4.6Hz, 2H), 0.42 (tdd, J=9.1, 5.6, 3.9Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺.

[0803] 实例26

[0804] 4-[5-(1-环丙基-1-羟基-2-甲基丙基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0805] 根据制备实例7的程序制备实例26的三氟乙酸盐,用异丙基溴化镁代替苯基溴化镁,并用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ8.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.20-1.13 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 1H), 0.4-0.38 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺.

[0806] 实例27

[0807] 4-[5-(1-环丙基-1-羟基-2-甲基丁基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0808] 根据制备实例7的程序制备实例27的三氟乙酸盐,用2-丁基溴化镁代替苯基溴化镁,并用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁。¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ8.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.17 (s, 7H), 2.06 (td, J=6.9, 3.6Hz, 2H), 1.58-1.39 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 2H), 1.17 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.10 (dd, J=12.8, 6.9Hz, 3H), 0.98-0.87 (m, 4H), 0.61-0.43 (m, 2H), 0.43-0.34 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺.

[0809] 实例28

[0810] N-乙基-4-[5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0811] 实例28a

[0812] 2-(苄基氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)苯

[0813] 用在油中的60%氢化钠(2.40g, 60.0mmol)处理在1-甲基吡咯烷-2-酮(25mL)中的苯基甲醇(3.24g, 30.0mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌10分钟。向该溶液中加入2-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)苯(1.781g, 10mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌4小时。冷却后,将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有

机层用盐水洗涤,分离,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过二氧化硅快速色谱(用5%乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱)纯化残余物得到标题化合物(1.56g,5.86mmol,58.6%产率),为无色油状物。

[0814] 实例28b

[0815] 2-甲基-6-(三氟甲基)苯酚

[0816] 将实例28a(1.1g,4.13mmol)和甲醇(25mL)加入到50mL压力瓶中的在碳上的20% Pd(OH)₂(湿的,0.22g,0.16mmol)并在30psi氢和50℃下搅拌3小时。冷却后,过滤除去固体。减压浓缩滤液,得到标题化合物(0.35g,1.987mmol,48%)。

[0817] 实例28c

[0818] 甲基3-溴-4-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸酯

[0819] 将甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(0.280g,1.2mmol)、实例28b(0.211g,1.200mmol)和碳酸铯(0.391g,1.200mmol)在二甲基亚砜(5mL)中的混合物在110℃加热过夜。冷却后,将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤,分离,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过二氧化硅快速色谱(用20%乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(0.08g,0.206mmol,17.1%产率)。

[0820] 实例28d

[0821] 2-(3-溴-4-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙-2-醇

[0822] 在0℃下,用甲基氯化镁(0.685mL,2.056mmol)处理在四氢呋喃(5mL)中的实例28c(0.08g,0.206mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,并在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤,分离,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(二氧化硅洗脱,在庚烷中的20%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(0.056g,0.144mmol,70.0%产率)。

[0823] 实例28e

[0824] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0825] 将实例1h(0.069g,0.2mmol)、实例28d(0.078g,0.200mmol)、四(三苯基膦)钼(0)(0.023g,0.020mmol)和氟化铯(0.091g,0.600mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(1mL)和甲醇(0.500mL)中的混合物在微波反应器中在120℃加热40分钟。冷却后,将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤,分离,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在乙酸乙酯中的5%甲醇)纯化残余物,得到粗产物,然后通过反相制备型HPLC(C18柱,CH₃CN/水(0.1%三氟乙酸),20%-80%梯度)纯化,得到标题化合物(0.039g,0.074mmol,37.0%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.25(d,J=2.4Hz,1H),8.35(t,J=5.3Hz,1H),7.72-7.53(m,3H),7.42-7.21(m,3H),6.81(d,J=2.2Hz,1H),6.33(d,J=8.7Hz,1H),3.60(s,3H),3.27(qdd,J=7.2,4.9,2.4Hz,2H),1.94(s,3H),1.45(s,6H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 528.1(M+H)⁺。

[0826] 实例29

[0827] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0828] 实例29a

[0829] 甲基5-溴-6-(2-氯-6-甲基苯氧基)烟酸酯

[0830] 将2-氯-6-甲基苯酚(1.195g, 8.38mmol)、甲基5-溴-6-氯烟酸酯(2g, 7.98mmol)和碳酸铯(2.60g, 7.98mmol)在无水二甲基亚砜(20mL)中的混合物在80℃下搅拌1.5小时。冷却至环境温度后,向混合物中加入水(40mL),过滤收集沉淀的产物并干燥,得到标题化合物(2.6g, 7.29mmol, 91%产率),为灰白色固体。

[0831] 实例29b

[0832] 2-(5-溴-6-(2-氯-6-甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[0833] 在0℃下,向实例29a(1g, 2.80mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中滴加在四氢呋喃中的1M甲基溴化镁(14.02mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。小心地用饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干,得到标题化合物(1g, 2.80mmol, 100%产率)。

[0834] 实例29c

[0835] 4-(2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0836] 根据制备实例1m所用的程序制备实例29c,用实例29b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.30 (s, 1H), 8.36 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 (td, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 495.2 (M+H)⁺。

[0837] 实例30

[0838] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0839] 实例30a

[0840] 甲基3-溴-4-(2-氯-6-甲基苯氧基)苯甲酸酯

[0841] 将碳酸铯(839mg, 2.57mmol), 2-氯-6-甲基苯酚(294mg, 2.060mmol)和甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(400mg, 1.716mmol)在二甲基亚砜(5mL)中的混合物在氮气下在100℃下搅拌1小时。冷却至环境温度后,加入水(50mL)。将得到的混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取两次。合并有机层,用无水硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后,通过快速色谱(硅胶, 0-50%乙酸乙酯/石油醚)纯化粗物质,得到标题化合物(400mg, 65.5%产率)。

[0842] 实例30b

[0843] 2-(3-溴-4-(2-氯-6-甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[0844] 根据制备实例29b所用的程序制备实例30b,用实例30a代替实例29a。

[0845] 实例30c

[0846] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0847] 根据用于制备实例1m的程序制备实例30c,用实例30b代替实例11。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.23 (s, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45-7.25 (m, 4H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.59 (s, 3H),

3.30-3.21 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 494.2 (M+H)⁺.

[0848] 实例31

[0849] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0850] 将实例30b (95mg, 0.268mmol)、碳酸钠 (85mg, 0.804mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (24.5mg, 0.027mmol)、实例32c (100mg, 0.268mmol)、和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (9.40mg, 0.032mmol)的混合物溶于四氢呋喃 (4mL) 和水 (1mL) 中。将混合物在氮气下在60℃下加热3小时。将混合物冷却至环境温度并过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用无水硫酸镁干燥,过滤,并蒸发。将粗残余物溶于二甲基亚砜中,并通过制备型HPLC纯化(柱:Waters HSS C18, 2.1*50mm, 1.8μm; 流动相A:水/10mmol NH₄HCO₃, 流动相B:乙腈; 流速:25mL/min; 梯度:5分钟内25%B至50%B, 保持0.5分钟; 254nm), 得到标题化合物 (18.9mg, 0.036mmol, 13.5%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 522.2 (M+H)⁺.

[0851] 实例32

[0852] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0853] 实例32a

[0854] 4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

[0855] 向500mL圆底烧瓶中加入实例1f (7.9g, 17.43mmol) 和二噁烷 (100mL)。向该溶液中加入2M NaOH (34.9mL, 69.7mmol), 并将反应混合物在80℃下加热2小时。冷却后,将反应混合物用HCl (0.1N) 稀释至pH 2。然后逐滴加入1N HCl以将pH降至约1。剧烈搅拌所得混合物约1小时。过滤混合物,并用水洗涤得到的固体,干燥,得到标题化合物 (4.44g, 94%产率)。

[0856] 实例32b

[0857] 4-溴-N-(叔丁基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0858] 向实例32a (2.98g, 11.0mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 浆液中加入4滴二甲基甲酰胺, 然后加入草酰氯 (1.93mL, 22.0mmol)。将混合物在环境温度下搅拌3小时并且浓缩。向残余物中加入四氢呋喃 (30mL) 和2-甲基丙-2-胺 (3.47mL, 33.0mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯和水分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯/庚烷 (1:1) 研磨,得到标题化合物 (3.35g, 10.27mmol, 93%)。

[0859] 实例32c

[0860] N-(叔丁基)-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0861] 将无水乙酸钾 (26.6g, 271mmol)、实例32b (29.5g, 90mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (45.9g, 181mmol)、氯(2-二环己基膦基2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)钪(II) (2.85g, 3.62mmol) 和2-

二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(1.725g,3.62mmol)的混合物在氮气流下脱气。向该混合物中加入脱气的无水2-甲基四氢呋喃(1L)。将得到的黄色浆液在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度,然后用水(500mL)和乙酸乙酯(500mL)稀释,并用1.8g(3.0当量,基于钯的摩尔数)吡咯烷二硫代氨基甲酸铵搅拌90分钟。将所得混合物通过硅藻土过滤,并将硅藻土垫用乙酸乙酯冲洗。将滤液用盐水洗涤。将有机层与约20g SiliaMetS Thiol®(通过烷基链在二氧化硅上附着的硫醇,来自Silicycle的钯清除剂)混合,将该混合物搅拌约1小时。将混合物用无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。使用Teledyne-Isco RediSep Rf Gold 750g硅胶柱,在Grace Reveleris X2 MPLC上(用50%至60%至70%至80%乙酸乙酯/庚烷洗脱)纯化残余物,得到标题化合物。将该物质在250mL 20%乙酸乙酯/庚烷中超声处理。过滤收集固体,用20%乙酸乙酯/庚烷洗涤,干燥,得到标题化合物(17.6g,52%产率)。

[0862] 实例32d

[0863] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0864] 在实例32c(15.0g,40.2mmol)、实例3d(16.2g,48.2mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(1.175g,4.02mmol)、磷酸钾(21.33g,100mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(1.104g,1.206mmol)的混合物上吹氮气流1小时。同时,在1L烧瓶中混合无水二噁烷(300mL)和水(75mL)。通过向其中鼓入氮气使该溶液脱气1小时。一小时后,通过套管将溶剂转移到脱气固体的混合物中。加入溶剂后,观察到放热,温度从20.5℃升至32.0℃。当反应混合物充分混合时,将其在80℃下加热2.5小时。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯和水稀释。将混合物用约600mg(3.0当量,基于钯的摩尔数)吡咯烷二硫代氨基甲酸铵搅拌1小时。将所得混合物通过硅藻土过滤。用乙酸乙酯洗涤硅藻土垫。将所得滤液倒入分液漏斗中,并将混合物用乙酸乙酯和盐水进一步稀释。用水(2X)和盐水洗涤有机层。用无水硫酸钠干燥有机层,过滤,并减压浓缩。使用Teledyne Isco RediSep Rf Gold 330g硅胶柱,在Grace Reveleris X2 MPLC上(用70%至80%至90%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物。将得到的纯物质在乙醇中加热溶解,减压浓缩,干燥,得到标题化合物(18.0g,产率89%)。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δ12.34(s,1H),7.85(s,1H),7.52(d,J=2.3Hz,1H),7.33(s,1H),7.28(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,2H),7.03(dd,J=8.3,6.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.26(d,J=8.6Hz,1H),4.97(s,1H),3.59(s,3H),2.00(s,6H),1.42(s,6H),1.35(s,9H)。MS(ESI+)m/z 502.1(M+H)⁺。

[0865] 实例33

[0866] N-叔-丁基-4-[2',4'-二氟-4-(2-羟基丙-2-基)[1,1'-联苯]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0867] 实例33a

[0868] 甲基2',4'-二氟-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酸酯

[0869] 将甲基4-溴-3-硝基苯甲酸酯(750mg,2.88mmol)、(2,4-二氟苯基)硼酸(683mg,4.33mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(333mg,0.288mmol)和碳酸钠(611mg,5.77mmol)的混合物在二噁烷(15mL)和水(4mL)中合并,用氮气喷射10分钟,并在氮气下在90℃下加热2小时。将混合物冷却至环境温度并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用

无水硫酸钠干燥,用硅藻土处理,过滤并浓缩。通过色谱法(硅胶,在石油醚中的0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(510mg,1.739mmol,60.3%产率)。

[0870] 实例33b

[0871] 甲基2-氨基-2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸酯

[0872] 将实例33a(450mg,1.535mmol),锌(1003mg,15.35mmol)和氨盐酸盐(821mg,15.35mmol)在四氢呋喃(4mL)、甲醇(1mL)和水(1mL)中混合,在26°C下剧烈搅拌3小时。将混合物通过硅藻土塞过滤以除去固体。用甲醇和四氢呋喃重复冲洗塞子。浓缩滤液,并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥(无水硫酸钠),过滤并浓缩,得到标题化合物(380mg,1.444mmol,94%产率)。

[0873] 实例33c

[0874] 甲基2',4'-二氟-2-碘-[1,1'-联苯]-4-甲酸酯

[0875] 将实例33b(200mg,0.760mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在0°C下用浓HCl(27.7mg,0.760mmol)处理并搅拌15分钟,然后用亚硝酸钠(62.9mg,0.912mmol)的水(2mL)溶液处理。将混合物在0°C下搅拌1小时,用碘化钾(252mg,1.52mmol)的水(2mL)溶液处理,并在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和硫代硫酸钠、水和盐水洗涤有机层,干燥(无水硫酸镁),过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(己烷)纯化残余物,得到标题化合物(300mg,0.642mmol,84%产率)。

[0876] 实例33d

[0877] 2-(2',4'-二氟-2-碘-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-醇

[0878] 将实例33c(100mg,0.267mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在-10°C下搅拌。向该溶液中缓慢加入甲基溴化镁(0.356mL,1.069mmol)。将该反应混合物在25°C搅拌过夜。将混合物用乙醚稀释,用20mL水(两次)和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=33/1)纯化残余物,得到标题化合物(50mg,0.134mmol,50.0%产率)。

[0879] 实例33e

[0880] N-叔-丁基-4-[2',4'-二氟-4-(2-羟基丙-2-基)[1,1'-联苯]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0881] 根据制备实例32d所用的程序制备实例33e,用实例33d代替实例3d。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.67(d,J=2.0Hz,1H),7.62(dd,J=8.0,2.1Hz,1H),7.41(d,J=8.1Hz,1H),7.30-7.21(m,1H),6.86(s,1H),6.86-6.77(m,2H),6.69(s,1H),3.53(s,3H),1.63(s,6H),1.45(s,9H)。MS(ESI+)m/z 494.2(M+H)⁺。

[0882] 实例34

[0883] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0884] 实例34a

[0885] 4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基氯

[0886] 在氮气下,将在二氯甲烷(18.45mL)中的实例32a(1.0g,3.69mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(0.057mL,0.738mmol)处理,然后滴加草酰二氯(0.969mL,11.07mmol)。将反应混合物在氮气下在环境温度下搅拌3小时并浓缩。将残余物与1:1二氯甲烷/甲苯共沸三次,得到

标题化合物(1.06g,99%),其不经纯化而使用。

[0887] 实例34b

[0888] 4-溴-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0889] 在氮气下,将实例34a(1.06g,3.69mmol)和2,2-二氟-1-甲基环丙胺盐酸盐(0.636g,4.43mmol)在四氢呋喃(24.59mL)中的混合物用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(6.44mL,36.9mmol)逐滴处理。将反应混合物在氮气下在环境温度下搅拌18小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过研磨(2:1二氯甲烷/庚烷)纯化,得到标题化合物(0.688g,52%)。

[0890] 实例34c

[0891] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0892] 将二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(0.109g,0.229mmol),乙酸钾(0.750g,7.64mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.052g,0.057mmol),实例34b(0.688g,1.910mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.455g,5.73mmol)在二噁烷(9.55mL)中合并,并用氩气喷射15分钟。然后将混合物在氮气下在80℃下加热18小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,干燥(无水硫酸钠),用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的20%-100%乙酸乙酯)纯化,得到粗制的所需产物。在最小体积的9:1庚烷/乙醚中研磨,得到标题化合物(0.362g,46%)。

[0893] 实例34d

[0894] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0895] 将实例34c(0.06g,0.147mmol)、实例11(0.059g,0.177mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(4.05mg,4.42μmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.31mg,0.015mmol)和碳酸钠(0.062g,0.589mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氩气喷射4:1四氢呋喃/水(1.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌3小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过反相HPLC(C18,CH₃CN/水(0.1%三氟乙酸),0-100%)纯化,得到标题化合物(0.066g,83%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.38(d,J=2.1Hz,1H),8.77(d,J=2.4Hz,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.43(s,1H),7.07-6.89(m,4H),3.59(s,3H),1.96(s,6H),1.72-1.54(m,2H),1.46(s,6H),1.43(d,J=2.5Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 537[M+H]⁺。

[0896] 实例35

[0897] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0898] 实例35a

[0899] 4-氟-2,6-二甲基苯酚

[0900] 将2-溴-5-氟-1,3-二甲基苯(25g,123mmol)的四氢呋喃(300mL)溶液冷却至-78

℃,以使内部温度保持在-75℃或以下的速度滴加正丁基锂(59.1mL,148mmol)。将混合物搅拌2小时,然后加入硼酸三甲酯(16.51mL,148mmol),并将混合物在-78℃下搅拌3小时,然后升温至环境温度。4小时后,将混合物冷却至-10℃并加入预冷的NaOH溶液(7.39g,185mmol)和30%过氧化氢(201mL,1970mmol)。一旦添加完成,将混合物温热至环境温度过夜。用2M HCl将混合物的pH调节至pH 1。加入400mL乙醚和200mL水,分离各层。水层用3×200mL乙醚萃取,并将合并的有机层用饱和NaHCO₃和饱和Na₂S₂O₃洗涤,然后用饱和Na₂S₂O₅水溶液(200mL)搅拌15分钟。将有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于1/1乙醚/戊烷中,并通过二氧化硅塞冲洗。浓缩滤液,得到11.47g(67%)标题化合物。

[0901] 实例35b

[0902] 甲基3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸酯

[0903] 向实例35a(1.86g,13.27mmol)和甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(2.099mL,14.20mmol)的二甲基亚砜(14mL)溶液中加入碳酸铯(6.49g,19.91mmol)。将混合物在80℃下加热2小时,冷却,并用水(100mL)稀释,然后用甲基叔丁基醚(200mL)萃取。用甲基叔丁基醚的另外部分(2×100mL)萃取水相。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,用0-25%乙酸乙酯/庚烷洗脱)纯化粗物质,得到4.56g(97%)标题化合物。

[0904] 实例35c

[0905] 2-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[0906] 将含有实例35b(2.49g,7.05mmol)的四氢呋喃(28.0mL)溶液的烧瓶置于水浴中,然后在四氢呋喃(7.0mL,21.00mmol)中的3M甲基溴化镁处理。30分钟后,通过加入100mL氯化铵水溶液淬灭混合物,并用100mL二乙醚分配。将有机物用水洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后,将粗产物进行色谱分离(硅胶柱,0-100%乙酸乙酯/庚烷),得到2.056g(83%)标题化合物。

[0907] 实例35d

[0908] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0909] 方法A:

[0910] 将实例35c、实例1h(0.280g,0.810mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(0.021g,0.073mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(4)(0.017g,0.019mmol)和磷酸钾(0.331g,1.557mmol)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用氮气回填六次。将反应混合物在60℃加热12小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶快速柱色谱(用在乙酸乙酯中的5%甲醇洗脱)纯化。通过反相制备型HPLC(C18,CH₃CN/水(0.1%三氟乙酸),20%-80%梯度)进一步纯化粗产物。合并所需的级分并冷冻干燥,得到标题化合物(0.14g,0.285mmol,45.7%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.20(s,1H),8.32(t,J=5.3Hz,1H),7.50(d,J=2.5Hz,1H),7.46-7.21(m,2H),6.96(d,J=8.9Hz,2H),6.83(d,J=2.3Hz,1H),6.29(d,J=8.6Hz,1H),3.58(s,3H),3.24(dt,J=12.6,6.2Hz,2H),2.00(s,6H),1.42(s,6H),1.10(t,J=7.2Hz,2H)。MS(ESI+) m/z 492.2(M+H)⁺。

[0911] 方法B:

[0912] 步骤1:乙基4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯的制备

[0913] 向三颈烧瓶中加入搅拌棒,并与热电偶和回流冷凝器配合。向烧瓶中加入双(频哪醇合)二硼(27.0g,106mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(605mg,0.661mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(465mg,1.591mmol)、由方法B制备的实例1f(38.832g,86mmol)和乙酸钾(17.67g,180mmol)。将含有固体的烧瓶用氮气吹扫30分钟,并将含有350mL四氢呋喃的单独烧瓶喷射30分钟。此后,将三颈烧瓶塞住,并使用套管将350mL喷射的四氢呋喃转移到固体中。然后搅拌反应混合物并加热至60°C直至通过HPLC判断反应完成(22小时)。此后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并收集在圆底烧瓶中。用四氢呋喃(1×50mL)洗涤硅藻土垫并加入到反应中。然后将反应混合物用氮气鼓泡30分钟。在另一个烧瓶中,将磷酸三钾(52.0g,548mmol)溶解在水(50mL)中,并将溶液用氮气喷射30分钟。此后,打开含有反应混合物的烧瓶(在高氮气流下),并加入为固体的实例35c(28.8g,82mmol)。加入后立即通过套管加入磷酸盐和水溶液。然后将反应混合物在60°C下加热2小时或直至观察到实例35C的完全消耗。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。向剩余的混合物中加入300mL乙酸乙酯以完全溶解粗残余物。分离水层和有机层,水层用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。合并有机层并用5%半胱氨酸/8%碳酸氢钠(2×100mL)洗涤。分离有机层和水层,并在旋转蒸发器上除去有机组分,留下黄色/浅棕色固体。将固体溶解在甲基叔丁基醚(450mL)中,得到黄色溶液,并加入900mL庚烷以促进沉淀。过滤灰白色固体并用200mL庚烷快速洗涤。浓缩滤液直至再次开始沉淀。再次过滤并洗涤固体。从第二滤液中除去最终量的溶剂,并且开始形成沉淀。冷却滤液,然后过滤并用庚烷洗涤固体,得到第三批也是最后一批标题化合物(41.69g,75%)。

[0914] 步骤2:4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的制备

[0915] 向24mL的打兰小瓶中加入搅拌棒和乙基4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯(140mg,0.216mmol)。将固体溶于3mL四氢呋喃中,加入氢氧化钾水溶液(4.45M,0.60mL,2.67mmol)。将混合物在60°C搅拌22小时。向小瓶中加入10mL乙酸乙酯。将反应混合物转移到分液漏斗中并摇动。分离有机层和水层。用另外的乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层。然后使用1M HCl将水层调节至pH=3,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将pH调节后收集的乙酸乙酯级分合并,并使用旋转蒸发仪从反应中蒸馏,得到标题化合物(80mg,80%产率)。

[0916] 步骤3:N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0917] 向50mL圆底烧瓶中加入搅拌棒和4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(80mg,0.388mmol)。将烧瓶用氮气冲洗,并加入3.8mL无水N,N-二甲基甲酰胺。搅拌淡黄色溶液,同时一次性加入作为固体的HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐,166mg,0.437mmol)。将亮黄色反应混合物搅拌10分钟。此后,加入乙胺(0.40ml,0.800mmol)并将反应混合物再搅拌20分钟,然后加入二异丙基乙胺(0.20ml,1.145mmol)。12小时后,向反应混合物中加入20mL水,使产物沉淀,为白色固体。用

另外的水 (2×10mL) 快速洗涤固体并干燥, 得到标题化合物 (70mg, 83% 产率)。

[0918] 实例36

[0919] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0920] 根据制备实例32d所用的程序制备实例36, 用实例35c代替实例3d。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.35 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 2H), 6.99 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 520.1 (M+H)⁺。

[0921] 实例37

[0922] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0923] 将实例32c (45mg, 0.12mmol)、实例29b (47mg, 0.13mmol)、碳酸钠 (46mg, 0.42mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (3.3mg, 3.6μmol) 和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (3.2mg, 11μmol) 在微波管中合并, 并用氮气吹扫15分钟。将四氢呋喃 (2mL) 和水 (0.5mL) 的混合物用氮气吹扫15分钟并转移到微波管中。将反应混合物在60℃加热3小时, 冷却并用乙酸乙酯和水分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 用3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶, 在庚烷中的20%-40%3:1乙酸乙酯/乙醇/)纯化残余物, 得到标题化合物 (56mg, 89%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.41 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺。

[0924] 实例38

[0925] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0926] 实例38a

[0927] 4-溴-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0928] 根据制备实例34b所用的程序制备实例38a (1.04g, 74%), 用1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-胺代替2,2-二氟-1-甲基环丙胺盐酸盐。

[0929] 实例38b

[0930] 6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0931] 根据制备实例34c所用的程序制备实例38b (0.404g, 60%), 用实例38a代替实例34b。

[0932] 实例38c

[0933] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0934] 根据制备实例37的程序制备实例38c (48mg, 83%), 用实例38b代替实例32c。¹H

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.46 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 577 (M+H)⁺.

[0935] 实例39

[0936] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0937] 根据制备实例37的程序制备实例39 (48mg, 86%), 用实例34c代替实例32c。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.43 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺.

[0938] 实例40

[0939] 4-{2-[2,6-二甲基-4-(甲基硫烷基)苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0940] 从实例35的制备物中分离出作为副产物的实例40。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.33 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (qd, $J=7.2, 5.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 520.1 (M+H)⁺.

[0941] 实例41

[0942] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0943] 根据制备实例37所用的程序制备实例41 (44mg, 76%), 用实例38b代替实例32c, 用实例30b代替实例29b。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.17 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.42 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 576 (M+H)⁺.

[0944] 实例42

[0945] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0946] 根据制备实例34d所用的程序制备实例42 (45mg, 81%), 用实例30b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.71-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺.

[0947] 实例43

[0948] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0949] 实例43a

[0950] 甲基5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)烟酸酯

[0951] 根据制备实例28c所用的程序制备实例43a,分别用实例35a代替实例28b,用甲基5-溴-6-氯烟酸酯代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯。

[0952] 实例43b

[0953] 2-(5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[0954] 根据制备实例28d所用的程序制备实例43b,用实例43a代替实例28c。

[0955] 实例43c

[0956] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0957] 根据制备实例1m所用的程序制备实例43c,用实例43b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.31 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.34 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.92 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (qd, J=7.3, 5.2Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 493.2 (M+H)⁺。

[0958] 实例44

[0959] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0960] 根据制备实例1m所用的程序制备实例44,分别用实例43b代替实例11,用实例32c代替实例1h。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98-6.82 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 521.2 (M+H)⁺。

[0961] 实例45

[0962] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0963] 实例45a

[0964] 2-(苄基氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)苯

[0965] 向3颈、烘箱干燥和氮气冲洗的250mL圆底烧瓶中加入60%氢化钠(8.98g, 225mmol)。将烧瓶配备回流冷凝器和温度探针,并将系统用氮气脱气30分钟。加入1-甲基吡咯烷-2-酮(150mL),并将悬浮液在冰水浴中冷却(至内部温度=4℃)。经约5分钟逐滴加入苄醇(17.4mL, 168mmol)。将反应混合物温热至环境温度约30分钟。加入2-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)苯(20.0g, 112mmol)的甲苯(30mL)溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌约5分钟,然后在60℃下加热16小时,在冰浴中冷却,小心地用异丙醇(25mL)淬灭,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的0-5%乙酸乙酯的)纯化残余物,得到标题化合物(27.6g, 92%)。

[0966] 实例45b

[0967] 2-甲基-6-(三氟甲基)苯酚

[0968] 向在500mL不锈钢压力瓶中的实例45a(35.3g, 133mmol)的甲醇(200mL)溶液中加入Pd(OH)₂/C(湿, 20%, 6.60g, 10.2%wt, 4.79mmol)。将反应混合物在30psi氢气下在50℃下振荡3小时,过滤并浓缩,得到标题化合物(22.9g, 98%)。

[0969] 实例45c

[0970] 甲基5-溴-6-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基)烟酸酯

[0971] 将甲基5-溴-6-氯烟酸酯(9.90g,39.5mmol),实例45b(8.70g,49.4mmol)和碳酸铯(25.8g,79.0mmol)合并二甲亚砜(100mL)中。将反应混合物在100℃加热2小时,冷却,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的0-10%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(11.9g,77%)。

[0972] 实例45d

[0973] 2-(5-溴-6-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[0974] 在-74℃下,经20分钟向实例45c(11.9g,30.6mmol)的四氢呋喃(300mL)溶液中滴加在四氢呋喃(30.6mL,92.0mmol)中的3M甲基氯化镁。将反应混合物在冷浴中搅拌,将其解冻过夜,在冰水浴中冷却,小心加入水淬灭,用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的0-25%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(6.1g,51%)。

[0975] 实例45e

[0976] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0977] 根据制备实例37所用的程序制备实例45e,用实施例45d代替实施例29b。通过快速色谱(硅胶,在二氯甲烷中的2%-4%甲醇)纯化,得到标题化合物(57mg,85%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.44(s,1H),8.07(d,J=2.4Hz,1H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.84(s,1H),7.55(dd,J=7.7,3.0Hz,2H),7.38(s,1H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),6.79(d,J=1.7Hz,1H),5.19(s,1H),3.56(s,3H),1.97(s,3H),1.44(s,6H),1.34(s,9H)。MS(ESI+)m/z 557(M+H)⁺。

[0978] 实例46

[0979] 4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0980] 根据制备实例37所用的程序制备实例46,用实例38b代替实例32c,并用实例45d代替实例29b。通过快速色谱(硅胶,在二氯甲烷中的2%-4%甲醇)纯化,得到标题化合物(61mg,83%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.56(s,1H),8.09-8.06(m,2H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.55(dd,J=7.7,3.2Hz,2H),7.39(s,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),6.89(d,J=1.7Hz,1H),5.18(s,1H),3.56(s,3H),1.97(s,3H),1.58(s,6H),1.44(s,6H)。MS(ESI+)m/z 611(M+H)⁺。

[0981] 实例47

[0982] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0983] 根据制备实例37所用的程序制备实例47,用实例34c代替实例32c,并用实例45d代替实例29b。通过快速色谱(硅胶,在二氯甲烷中的2%-4%甲醇)纯化,得到标题化合物(53mg,75%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.39(s,1H),8.76(s,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.97(d,J=2.4Hz,1H),7.55(dd,J=7.7,3.1Hz,2H),7.37(s,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),

6.85 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.97 (d, J=3.9Hz, 3H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.42 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 591 (M+H)⁺.

[0984] 实例48

[0985] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0986] 根据制备实例1m所用的程序制备实例48,用实例45d代替实例11。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.12 (s, 2H), 7.54 (dd, J=16.8, 7.7Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 529.2 (M+H)⁺.

[0987] 实例49

[0988] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0989] 实例49a

[0990] 甲基3-溴-4-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)苯甲酸酯

[0991] 根据制备实例35b所用的程序制备实例49a,用2-氯-4-氟-6-甲基苯酚代替实例35a。

[0992] 实例49b

[0993] 2-(3-溴-4-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[0994] 根据制备实例35c所用的程序制备实例49b,用实例49a代替实例35b。

[0995] 实例49c

[0996] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0997] 根据制备实例1m所用的程序制备实例49c,用实例49b代替实例11。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.1, 3.1Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 512.2 (M+H)⁺.

[0998] 实例50

[0999] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1000] 根据制备实例1m所用的程序制备实例50的三氟乙酸盐,用实例32c代替实例1h。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.44 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 512.2 (M+H)⁺.

[1001] 实例51

[1002] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1003] 实例51a

[1004] 甲基5-溴-6-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)烟酸酯

[1005] 根据制备实例35b所用的程序制备实例51a,用甲基5-溴-6-氯烟酸酯代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯,并用2-氯-4-氟-6-甲基苯酚代替实例35A。

[1006] 实例51b

[1007] 2-(5-溴-6-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1008] 根据制备实例35c所用的程序制备实例51b,用实例51a代替实例35b。

[1009] 实例51c

[1010] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1011] 根据制备实例37所用的程序制备实例51c,用实例51b代替实例29b。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.03 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (dd, J=8.2, 3.0Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 541.2 (M+H)⁺。

[1012] 实例52

[1013] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1014] 根据用于制备实例1m的程序制备实例52的三氟乙酸盐,用实例51b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.30 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (dd, J=8.3, 3.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J=9.3, 3.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (td, J=7.3, 5.4Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 513.2 (M+H)⁺。

[1015] 实例53

[1016] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1017] 根据制备实例37所用的程序制备实例53,用实例49b代替实例29b。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.63 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.17 (dd, J=8.1, 3.0Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 540.2 (M+H)⁺。

[1018] 实例54

[1019] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1020] 根据制备实例37所用的程序制备实例54,用实例28d代替实例29b。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.78 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 556.4 (M+H)⁺。

[1021] 实例55

[1022] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1023] 根据制备实例35d所用的程序制备实例55,用实例38b代替实例1h。¹H NMR

(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.457.25 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.55 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 574.2 (M+H)⁺.

[1024] 实例56

[1025] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1026] 将实例43b (80mg, 0.226mmol)、实例38b (106mg, 0.248mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (7.65mg, 8.36 μ mol)、磷酸三钾 (144mg, 0.678mmol) 和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (8.85mg, 0.030mmol) 在四氢呋喃 (2.5mL) 和水 (0.6mL) 中的混合物在氮气下在微波反应器中在70 $^{\circ}$ C下加热2小时。冷却反应混合物, 在乙酸乙酯和水之间分配, 并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗产物。通过制备型HPLC纯化粗产物(柱: Waters HSS C18, 2.1*50mm, 1.8 μ m; 流动相A: 水/10mmol碳酸铵, 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在5分钟内25%B至50%B, 保持0.5分钟; 254nm), 得到标题化合物 (68mg, 0.118mmol, 52.4%产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.49 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 575.2 (M+H)⁺.

[1027] 实例57

[1028] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1029] 根据制备实例56所用的程序制备实例57, 用实例49b代替实例43b, 并在微波反应器中于60 $^{\circ}$ C加热2小时。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.46 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 594.2 (M+H)⁺.

[1030] 实例58

[1031] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1032] 根据制备实例56所用的程序制备实例58的三氟乙酸盐, 用实例51b代替实例43b。将混合物在微波反应器中在60 $^{\circ}$ C下加热2小时, 并通过HPLC (C18柱, CH₃CN/水 (0.1%三氟乙酸)) 纯化粗产物。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.90 (dd, $J=9.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.49 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 595.2 (M+H)⁺.

[1033] 实例59

[1034] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1035] 将三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (9.19mg, 10.04 μ mol)、实例49b (0.075g, 0.201mmol)、实例34c (0.090g, 0.221mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (5.86mg, 0.020mmol) 和磷酸三钾 (0.128g, 0.602mmol) 在四氢呋喃 (4mL) 水 (1mL)

中的混合物在氮气下在微波反应器中在60℃下加热2小时。冷却至环境温度后,将混合物通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将滤液用水(20mL)洗涤,并浓缩至干。通过制备型HPLC纯化粗产物(柱:Waters HSS C18,2.1*50mm,1.8 μ m;流动相A:水/10mmol碳酸铵,流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在5分钟内25%B至50%B,保持0.5分钟;254nm),并将收集的级分冻干,得到标题化合物(0.038g,0.066mmol,33.0%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.54(d,J=2.4Hz,1H),7.30(s,1H),7.25(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.06(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),6.95-6.88(m,2H),6.31(d,J=8.6Hz,1H),3.61(s,3H),1.99(s,3H),1.45-1.55(m,2H),1.46(s,6H),1.43(s,3H)。MS(ESI+)m/z 594.2(M+H)⁺。

[1036] 实例60

[1037] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1038] 根据制备实例59所用的程序制备实例60,用实例35c代替实例49b,并在微波反应器中于70℃加热2小时。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.52(s,1H),7.2-7.3(m,2H),6.87(s,1H),6.73(d,J=8.9Hz,2H),6.30(d,J=8.6Hz,1H),3.62(s,3H),1.95(s,6H),1.35-1.55(m,11H)。MS(ESI+)m/z 554.2(M+H)⁺。

[1039] 实例61

[1040] N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1041] 根据制备实例59所用的程序制备实例61,用实例43b代替实例49b,并在微波反应器中于70℃加热2小时。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.02(d,J=2.5Hz,1H),7.95(d,J=2.5Hz,1H),7.34(s,1H),6.87(s,1H),6.70(d,J=8.9Hz,2H),3.62(s,3H),1.93(s,6H),1.45-1.55(m,8H),1.43(q,J=2.7Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 555.2(M+H)⁺。

[1042] 实例62

[1043] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1044] 根据制备实例59所用的程序制备实例62,用实例51b代替实例49b。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.03(d,J=2.4Hz,1H),7.97(d,J=2.5Hz,1H),7.40(s,1H),7.03(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),6.88-6.98(m,2H),3.62(s,3H),2.02(s,3H),1.45-1.55(m,8H),1.44(s,3H)。MS(ESI+)m/z 575.2(M+H)⁺。

[1045] 实例63

[1046] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1047] 实例63a

[1048] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1049] 根据制备实例32b所用的程序制备实例63a,用二环[1.1.1]戊-1-胺代替2-甲基丙-2-胺。

[1050] 实例63b

[1051] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环

戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1052] 根据制备实例32c所用的程序制备实例63b,用实例63a代替实例32b。

[1053] 实例63c

[1054] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1055] 将实例29b(40mg,0.112mmol)、实例63b(47.3mg,0.123mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(3.80mg,4.15 μ mol)、磷酸三钾(71.4mg,0.336mmol)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.39mg,0.015mmol)在四氢呋喃(3mL)和水(0.3mL)中的混合物在氮气氛下在微波反应器中在80 $^{\circ}$ C下加热2小时。将反应混合物冷却至环境温度,在乙酸乙酯和水之间分配,水相用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机物用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(柱:Waters HSS C18,2.1*50mm,1.8 μ m;流动相A:水/10mmol碳酸铵,流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在5分钟内25%B至50%B,保持0.5分钟;254nm)纯化残余物,得到标题化合物(11mg,0.021mmol,18.40%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.01(s,1H),7.97(s,1H),7.43(s,1H),7.20(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=7.4Hz,1H),7.02(t,J=7.7Hz,1H),6.93(s,1H),3.62(s,2H),2.38(s,1H),2.08(s,6H),2.02(s,3H),1.50(s,6H)。MS(ESI+)m/z 533.2(M+H)⁺。

[1056] 实例64

[1057] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1058] 实例64a

[1059] 甲基5-溴-2,4-二氟苯甲酸酯

[1060] 向5-溴-2,4-二氟苯甲酸(400mg,1.688mmol)的甲醇(8.44mL)溶液中加入亚硫酸氯(0.493mL,6.75mmol),将反应混合物在65 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将反应混合物倒入50mL冰水中,然后用乙酸乙酯(3 \times 30mL)分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。通过快速色谱(硅胶,己烷)纯化残余物,得到标题化合物(0.269g,1.05mmol,62.3%产率)。

[1061] 实例64b

[1062] 甲基5-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氟苯甲酸酯

[1063] 将碳酸铯1.537g,4.72mmol)、2,6-二甲基苯酚(0.137g,1.120mmol)和实例64a(0.296g,1.179mmol)在二甲基亚砷(6mL)中的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水(50mL)中并用乙酸乙酯(3 \times 30mL)分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。通过快速色谱(己烷)纯化残余物,得到标题化合物(0.362g,1.026mmol,87%产率),为无色油状物。

[1064] 实例64c

[1065] 2-(5-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氟苯基)丙-2-醇

[1066] 根据制备实例35c所用的程序制备实例64c,用实例64b代替实例35b。

[1067] 实例64d

[1068] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1069] 根据制备实例1m所用的程序制备实例64d,用实例64c代替实例11。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.65 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05-6.93 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.98 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.50 (d, J=1.0Hz, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 492.2 (M+H)⁺。

[1070] 实例65

[1071] N-乙基-4-[4-氟-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1072] 实例65a

[1073] 甲基5-溴-2-氟-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1074] 根据制备实例64b所用的程序制备实例65a,用4-氟-2,6-二甲基苯酚代替2,6-二甲基苯酚。

[1075] 实例65b

[1076] 2-(5-溴-2-氟-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[1077] 根据制备实例35c所用的程序制备实例65b,用实例65a代替实例35b。

[1078] 实例65c

[1079] N-乙基-4-[4-氟-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1080] 根据制备实例1m所用的程序制备实例65c,用实例65b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.27 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.75 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.01 (d, J=12.9Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 510.2 (M+H)⁺。

[1081] 实例66

[1082] 4-[5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1083] 实例66a

[1084] 2-(2-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)-1,3-二甲基苯

[1085] 在0℃下,向甲基三苯基磷溴化物(3.68g, 10.34mmol)的无水四氢呋喃(40mL)混合物中加入在己烷中的正丁基锂(6.46mL, 10.34mmol),并将混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下向混合物中滴加实例3c(3g, 9.40mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液,并将混合物缓慢温热至室温16小时。将混合物在水(50mL)和乙酸乙酯(30mL)之间分配,用乙酸乙酯(30mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速色谱(硅胶,用己烷洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(2g, 6.30mmol, 67.1%产率),为无色油状物。

[1086] 实例66b

[1087] 2-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙烷-1,2-二醇

[1088] 在0℃下向实例66a(0.2g, 0.630mmol)在水(10mL)和叔-丁醇(10mL)中的混合物中加入碳酸钾(0.261g, 1.891mmol)、钨酸钾水合物(4.67mg, 0.013mmol)和六氰基铁酸钾(III)(0.933g, 2.84mmol)并将混合物在环境温度下搅拌48小时。将混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到标题化合物(0.2g, 0.199mmol,

31.6%产率),其被实例66a污染。该物质无需进一步纯化即可用于实例66c。

[1089] 实例66c

[1090] 4-[5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1091] 将三(二亚苄基丙酮)二钨(7.82mg,8.54 μ mol)、实例66b(0.2g,0.171mmol)、实例1h(0.071g,0.205mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.99mg,0.017mmol)和磷酸钾(0.109g,0.512mmol)在四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中的混合物在氮气下在微波反应器中于60 $^{\circ}$ C加热2小时。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(30mL)冲洗。将滤液用水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型HPLC(柱:Waters HSS C18,2.1*50mm,1.8 μ m;流动相A:水/10mmol碳酸铵,流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在5分钟内25%B至50%B,保持0.5分钟;254nm)纯化粗产物,并将收集的级分在减压下浓缩。将残余物冻干,得到标题化合物(0.03g,0.061mmol,35.9%产率)。 1 H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.24(s,1H),8.34(s,1H),7.51(s,1H),7.35-7.25(m,2H),7.15-7.00(m,3H),6.86(s,1H),6.26(d,J=8.2Hz,1H),4.86(s,1H),4.70(s,1H),3.59(s,3H),3.50-3.20(m,4H),2.00(s,6H),1.39(s,3H),1.16-1.05(m,3H)。MS(ESI+)m/z 490.5(M+H) $^+$ 。

[1092] 实例67

[1093] 4-[5-(2,4-二羟基丁-2-基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1094] 实例67a

[1095] 2-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)丁-3-烯-2-醇

[1096] 在0 $^{\circ}$ C下,向实例3c(0.5g,1.566mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入乙烯基溴化镁(1M在四氢呋喃中,1.6mL),并将混合物在环境温度下搅拌16小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液浓缩至干燥,并将粗产物通过快速色谱(硅胶,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到标题化合物(0.2g,0.576mmol,36.8%产率)。

[1097] 实例67b

[1098] 3-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)丁烷-1,3-二醇

[1099] 在0 $^{\circ}$ C下,向实例67a(0.4g,1.152mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入硼烷-四氢呋喃络合物(2.304mL,2.304mmol),并将该混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。向混合物中缓慢加入5M氢氧化钠水溶液(0.276g,6.91mmol),然后加入30%过氧化氢(1.883mL,18.43mmol),并将混合物在环境温度下搅拌16小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.4g,95%产率)。

[1100] 实例67c

[1101] 4-[5-(2,4-二羟基丁-2-基)-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1102] 根据制备实例1m所用的程序制备实例67c,用实例67b代替实例11。 1 H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.59(d,J=2.4Hz,1H),7.38(s,1H),7.28(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.13-6.99(m,3H),6.96(s,1H),6.40(d,J=8.7Hz,1H),3.72(s,3H),3.67-3.49(m,2H),3.40(q,J=7.2Hz,2H),2.0-2.1(m,8H),1.56(s,3H),1.21(t,J=7.2Hz,4H)。MS(ESI+)m/z 504.5(M+H) $^+$ 。

[1103] 实例68

[1104] 4- {5- [(2R)-1,2-二羟基丙-2-基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1105] 通过手性SFC-HPLC (70% (CO₂):30% 甲醇 (0.1% 三氟乙酸作为添加剂, AD-H柱 (10mm×250mm, 5μm)), 从实例66c的两种对映体的分离中获得作为第一洗脱对映体的实例68。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.17 (bs, 1H), 8.28 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.98 (dd, J=8.5, 6.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.63 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, J=7.3, 5.4Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490.5 (M+H)⁺. 立体化学是任意分配的。

[1106] 实例69

[1107] 4- {5- [(2S)-1,2-二羟基丙-2-基]-2-(2,6-二甲基苯氧基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1108] 通过手性SFC-HPLC (70% (CO₂):30% 甲醇 (0.1% 三氟乙酸作为添加剂, AD-H柱 (10mm×250mm, 5μm)) 从实例66c的两种对映体的分离中获得作为第二洗脱对映体的实例69。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.17 (s, 1H), 8.28 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.99 (dd, J=8.5, 6.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.63 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (s, 1H), 1.05 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490.5 (M+H)⁺. 立体化学是任意分配的。

[1109] 实例70

[1110] 4- {2- [2- (二氟甲基)-6-甲基苯氧基]-5- (2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1111] 实例70a

[1112] 甲基3-溴-4- (2-甲酰基-6-甲基苯氧基) 苯甲酸酯

[1113] 根据制备实例35b所用的程序制备实例70a, 用2-羟基-3-甲基苯甲醛代替实例35a。

[1114] 实例70b

[1115] 甲基3-溴-4- (2- (二氟甲基)-6-甲基苯氧基) 苯甲酸酯

[1116] 在环境温度下用DAST (二乙基氨基三氟化硫) (0.636mL, 4.81mmol) 处理实例70a (0.56g, 1.604mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 并用饱和碳酸钠水溶液处理。将水层用另外的二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速柱色谱 (用在庚烷中的10% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (0.52g, 1.401mmol, 87% 产率)。

[1117] 实例70c

[1118] 2- (3-溴-4- (2- (二氟甲基)-6-甲基苯氧基) 苯基) 丙-2-醇

[1119] 根据制备实例28d所用的程序制备实例70c, 用实例70b代替实例28c。

[1120] 实例70d

[1121] 4- {2- [2- (二氟甲基)-6-甲基苯氧基]-5- (2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲

基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1122] 根据制备实例1m所用的程序制备实例70d,用实例70c代替实例11。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ12.22 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.33 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.94 (J=57.4Hz, 1H), 6.84 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (qd, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 510.1 (M+H)⁺.

[1123] 实例71

[1124] N-叔-丁基-4-{2-[2-(二氟甲基)-6-甲基苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1125] 根据制备实例1m所用的程序制备实例71,用实例70c代替实例11,并用实例32c代替实例1h。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.23 (m, 5H), 6.95 (d, J=54.8Hz, 1H), 6.84 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 538.1 (M+H)⁺.

[1126] 实例72

[1127] 4-[2-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1128] 实例72a

[1129] 4-(5-乙酰基-2-氟苯基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1130] 将3'-溴-4'-氟苯乙酮(0.126g, 0.579mmol)、实施例1h(0.2g, 0.579mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.016g, 0.017mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(0.017g, 0.058mmol)和碳酸钠(0.246g, 2.317mmol)合并,并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水(6.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌6小时,冷却,并在水和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过在1:1二氯甲烷/庚烷(5mL)中研磨进行纯化,得到标题化合物(0.180g, 85%),为白色粉末。

[1131] 实例72b

[1132] 4-(5-乙酰基-2-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基)苯基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1133] 在氩气下将4-溴-2,6-二甲基苯酚(0.204g, 1.013mmol),实例72a(0.18g, 0.507mmol)和碳酸铯(0.413g, 1.266mmol)在密封管中在二甲基亚砷(1.688mL)中混合,并在90℃下加热18小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的30%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化,得到标题化合物(0.12g, 43%)。

[1134] 实例72c

[1135] 4-[2-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1136] 在氮气和环境温度下,将在四氢呋喃(1.119mL)中的实例72b(0.03g,0.056mmol)用在四氢呋喃(0.160mL,0.224mmol)中的1.4M甲基溴化镁逐滴处理。将混合物搅拌16小时,并在5%氯化铵水溶液和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在二氯甲烷中的1%-10%甲醇)纯化,得到标题化合物(0.0018g,6%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.25(s,1H),8.32(t,J=5.3Hz,1H),7.50(d,J=2.4Hz,1H),7.32-7.28(m,2H),7.19(d,J=0.8Hz,2H),6.81(d,J=2.1Hz,1H),6.30(d,J=8.6Hz,1H),4.97(s,1H),3.58(s,3H),3.24(qd,J=7.2,5.3Hz,2H),1.99(s,6H),1.42(s,6H),1.10(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+) m/z 552[M+H]⁺。

[1137] 实例73

[1138] 4-[2-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1139] 实例73a

[1140] 4-(4-乙酰基-2-溴苯氧基)-3,5-二甲基苄腈

[1141] 将4-羟基-3,5-二甲基苄腈(0.356g,2.419mmol)、3'-溴-4'-氟苯乙酮(0.5g,2.304mmol)和碳酸铯(1.126g,3.46mmol)在氩气下合并并在密封管中的二甲基亚砜(7.68mL)中,并在90℃下加热18小时。冷却混合物并在5%碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的0-40%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.3g,51%)。

[1142] 实例73b

[1143] 4-(2-溴-4-(2-羟基丙-2-基)苯氧基)-3,5-二甲基苄腈

[1144] 在氮气下,在10℃下,将在四氢呋喃(6.39mL)中的实例73a(0.22g,0.639mmol)用在四氢呋喃(0.913mL,1.278mmol)中的1.4M甲基溴化镁逐滴处理。将混合物搅拌1小时,并在5%氯化铵水溶液和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的5%-50%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.21g,88%),为白色固体。

[1145] 实例73c

[1146] 4-[2-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1147] 将实例73b(0.052g,0.145mmol),实例1h(0.05g,0.145mmol),三(二亚苄基丙酮)二钼(0)(3.98mg,4.35μmol),1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.23mg,0.014mmol)和碳酸钠(0.061g,0.579mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氩气喷射4:1四氢呋喃/水(1.5mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌16小时,冷却,并在水和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化,得到标题化合物(0.055g,73%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.19(s,1H),8.30(t,J=5.4Hz,1H),7.63(s,2H),7.51(d,J=2.4Hz,1H),7.30(m,2H),6.80(s,1H),6.29(d,J=8.6Hz,1H),4.98(s,1H),3.56(s,3H),3.25-3.16(m,2H),2.01(s,6H),1.41(s,6H),1.08(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+) m/z 499[M+H]。

[1148] 实例74

[1149] 4- {2- [(2,4-二甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1150] 实例74a

[1151] 1-(3-溴-4-((2,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙酮

[1152] 将3'-溴-4'-氟苯乙酮(1.0128g,4.67mmol)、2,4-二甲基吡啶-3-醇(0.603g,4.90mmol)和碳酸铯(2.281g,7.00mmol)在二甲基亚砜(15.56mL)中的悬浮液在约90℃下搅拌过夜。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(10%-70%(3:1乙酸乙酯:乙醇):庚烷)纯化残余物,得到标题化合物,为无色油状物(1.1753g,79%)。

[1153] 实例74b

[1154] 2-(3-溴-4-((2,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)丙-2-醇

[1155] 向实例74a(1.1753g,3.67mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液中逐滴加入甲基溴化镁(4.46mL,6.24mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时。将反应混合物用饱和氯化铵淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(20%-80%(3:1乙酸乙酯:乙醇):庚烷)纯化残余物,得到标题化合物,为无色油状物,静置过夜后固化成白色固体(0.7518g,61%)。

[1156] 实例74c

[1157] 4- {2- [(2,4-二甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1158] 根据制备实例1m所用的程序制备实例74c(0.0858g,61%),用实例74b代替实例11。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.21(s,1H),8.32(t,J=5.3Hz,1H),8.17(d,J=4.9Hz,1H),7.52(d,J=2.4Hz,1H),7.34(s,1H),7.32(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.16(d,J=5.0Hz,1H),6.83(d,J=2.1Hz,1H),6.29(d,J=8.6Hz,1H),4.99(s,1H),3.58(s,3H),3.31-3.19(m,2H),2.18(s,3H),2.04(s,3H),1.43(s,6H),1.10(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 524.2(M+H)⁺。

[1159] 实例75

[1160] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1161] 实例75a

[1162] 乙基6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[1163] 根据制备实例1h所用的程序制备实例75a,用实例1f代替实例1g。

[1164] 实例75b

[1165] 乙基4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[1166] 将装有实例75a(3.506g,7.01mmol)、碳酸铯(3.11g,9.55mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(65mg,0.071mmol)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(84mg,0.287mmol)的烧瓶将密封并用氮气吹扫15分钟,然后加入实例35c(2.056g,

5.82mmol)的四氢呋喃(40.0mL)/水(10mL)脱气溶液。将混合物在60℃下加热5小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后,将残余物在80g硅胶柱上色谱分离,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到3.21g(85%)标题化合物。

[1167] 实例75c

[1168] 4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

[1169] 将实例75b(3.21g,4.96mmol)和氢氧化锂一水合物(2.13g,50.8mmol)在1,4-二噁烷(75mL)和水(25mL)的混合物中的混合物在70℃下加热2小时,然后冷却至环境温度并用1M HCl调节至pH 2-3。将混合物用400mL冰水稀释,用2×200mL甲基叔丁基醚萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后,将残余物在40g HP二氧化硅柱上进行色谱分离,用10%-100%的3:1乙酸乙酯:乙醇/庚烷洗脱,得到1.95g(85%)标题化合物。

[1170] 实例75d

[1171] N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1172] 将实例75c(59.4mg,0.128mmol)、N¹-((乙基亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(36mg,0.188mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(33mg,0.215mmol)、二环[1.1.1]戊-1-胺,盐酸盐(24.7mg,0.207mmol)和4-甲基吗啉(65μl,0.591mmol)在二氯甲烷(4mL)中的混合物在环境温度下搅拌16小时。将混合物在碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。有机物用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物进行色谱分离(硅胶,0-10%氨饱和的甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.045g,66%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.14(s,1H),8.85(s,1H),7.49(d,J=2.4Hz,2H),7.31-7.28(m,3H),6.96(d,J=9.1Hz,1H),6.83(s,1H),6.29(d,J=8.6Hz,1H),4.96(s,1H),3.57(s,3H),2.42(s,1H),2.02(s,6H),1.93(s,6H),1.42(s,6H)。MS(ESI+)m/z 530.1(M+H)⁺。

[1173] 实例76

[1174] N-叔-丁基-4-[3-(2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1175] 实例76a

[1176] 甲基6-溴-5-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶甲酸酯

[1177] 根据制备实例35b所用的程序制备实例76a,用2,6-二甲基苯酚代替实例35a,并用甲基6-溴-5-氟吡啶甲酸酯代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯。

[1178] 实例76b

[1179] 2-(6-溴-5-(2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)丙-2-醇

[1180] 根据制备实例28d所用的程序制备实例76b,用实例76a代替实例28c。

[1181] 实例76c

[1182] N-叔-丁基-4-[3-(2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1183] 根据制备实例37所用的程序制备实例76c,用实例76b代替实例29b。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δ12.23(d,J=2.4Hz,1H),8.32(t,J=5.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.66-7.57(m,2H),7.57-7.49(m,2H),7.45(d,J=8.6Hz,1H),7.22(d,J=2.3Hz,1H),7.16(d,J=

7.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, 6.4Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 503.2 (M+H)⁺.

[1184] 实例77

[1185] 4-[3-(2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1186] 根据制备实例1m所用的程序制备实例77的三氟乙酸盐,用实例76b代替实例11。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ12.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, 6.4Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (qd, J=7.2, 5.2Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 475.1 (M+H)⁺.

[1187] 实例78

[1188] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1189] 实例78a

[1190] 2-(5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)-1-氟丙-2-醇

[1191] 将实例43b (0.200g, 0.565mmol) 和1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎦四氟硼酸盐 (0.231g, 0.652mmol) 在无水乙腈 (6mL) 中的溶液在82°C下在密封小瓶中加热68小时。将混合物冷却至环境温度并在各50mL的饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。将有机物用水洗涤两次,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法(二氧化硅, 0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物,得到标题化合物 (0.052g, 25%)。

[1192] 实例78b

[1193] N-乙基-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1194] 根据制备实例1m所用的程序制备实例78b,用实例78a代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.06 (s, 1H), 8.33 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.91 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.48 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z=511.2 (M+H)⁺.

[1195] 实例79

[1196] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1197] 实例79a

[1198] 5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)烟酸

[1199] 根据制备实例3a所用的程序制备实例79a,用甲基5-溴-6-氯烟酸酯代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯,并用实例35a代替2,6-二甲基苯酚。

[1200] 实例79b

[1201] 5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[1202] 根据制备实例1j所用的程序制备实例79b,用实例79a代替实例1i。

[1203] 实例79c

[1204] 1-(5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)乙酮

[1205] 根据制备实例1k所用的程序制备实例79c,用实例79b代替实例1j。

[1206] 实例79d

[1207] 2-(5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[1208] 将实例79c (0.585g, 1.730mmol) 和氟化铯 (0.284g, 1.870mmol) 的四氢呋喃 (12.00mL) 溶液用三甲基(三氟甲基)硅烷溶液 (2.0M在四氢呋喃中, 1.2mL, 2.400mmol) 处理。将混合物在环境温度下搅拌3小时,并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机物用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,并将残余物经色谱(硅胶,0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物 (0.132g, 19%)。

[1209] 实例79e

[1210] N-乙基-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1211] 根据制备实例1m所用的程序制备实例79e,用实例79d代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.33 (s, 1H), 8.33 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.92 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.73 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 547.1 (M+H)⁺。

[1212] 实例80

[1213] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1214] 实例80a

[1215] (5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)(1H-咪唑并1-1-基)甲酮

[1216] 将实例79a (0.488g, 1.435mmol) 和二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (0.282g, 1.739mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液在环境温度下搅拌过夜。将混合物在pH7缓冲溶液和二氯甲烷之间分配。将有机物用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到0.551g (98%) 标题化合物。

[1217] 实例80b

[1218] 2-(5-溴-6-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[1219] 将实例80a (0.551g, 1.412mmol) 和氟化铯 (.436g, 2.87mmol) 的四氢呋喃 (12.00mL) 溶液用三甲基(三氟甲基)硅烷溶液 (2.0M在四氢呋喃中) (2.118mL, 4.24mmol) 处理。将混合物在环境温度下搅拌90分钟,并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机物用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在40g硅胶柱上色谱分离,用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到0.618g (95%) 标题化合物。

[1220] 实例80c

[1221] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1222] 根据制备实例1m所用的程序制备实例80c,用实例80b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.34 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI) m/z 601.1 (M+H)⁺。

[1223] 实例81

[1224] N-乙基-4-[2-(2-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1225] 实例81a

[1226] 甲基3-溴-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1227] 根据制备实例35b所用的程序制备实例81a,用2-甲基-6-氟苯酚代替实例35a。

[1228] 实例81b

[1229] 根据制备实例28d所用的程序制备实例81b,用实例81a代替实例28c。

[1230] 实例81c

[1231] N-乙基-4-[2-(2-氟-6-甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1232] 根据制备实例1m所用的程序制备实例81c,用实例81b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.29 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.19-7.03 (m, 2H), 6.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (qd, J=7.2, 5.2Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 478.1 (M+H)⁺。

[1233] 实例82

[1234] N-(d₅)乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1235] 向烧瓶中加入在四氢呋喃(4mL)中的实例75c(103mg, 0.222mmol)、N¹-((乙基亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(51mg, 0.266mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(41mg, 0.268mmol)和4-甲基吗啉(100μL, 0.910mmol)。将烧瓶配备干冰冷凝器并在冰/水浴中冷却。将来自气瓶的乙胺-d₅(1.3g, 25.9mmol)流入反应容器中。将混合物温热至环境温度,同时搅拌过夜。将混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配,并且将有机物用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物在4g二氧化硅柱上色谱分离,用10%-100%的3:1乙酸乙酯:乙醇/庚烷洗脱,得到12mg(11%)标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.21 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.42 (s, 6H). MS (ESI+), m/z=497.2 (M+H)⁺。

[1236] 实例83

[1237] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1238] 实例83a

[1239] 2-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)-1-氟丙-2-醇

[1240] 根据制备实例78a所用的程序制备实例83a,用实例35c代替实例43b。

[1241] 实例83b

[1242] N-乙基-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1243] 根据制备实例1m所用的程序制备实例83b,用实例83a代替实例11。¹H NMR

(501MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.32 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.97 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.33 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.45 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 510.1 (M+H)⁺.

[1244] 实例84

[1245] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1246] 实例84a

[1247] 甲基3-溴-4-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1248] 在氩气下将4-氯-2,6-二甲基苯酚(0.672g, 4.29mmol), 甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(1.0g, 4.29mmol)和碳酸铯(2.097g, 6.44mmol)合并并在密封管的二甲基亚砷(4.29mL)中并在80℃下加热3小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(1.57g, 93%)。

[1249] 实例84b

[1250] 2-(3-溴-4-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[1251] 在氮气下,在23℃下,向实例84a(0.4g, 1.082mmol)的四氢呋喃(5.41mL)溶液中滴加甲基氯化镁(1.082mL, 3.25mmol, 在二乙醚中3.0M)。将混合物在环境温度下搅拌2小时,倒入5%氯化铵水溶液中,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的0-60%乙酸乙酯)纯化所得残余物,得到标题化合物(0.376g, 81%)。

[1252] 实例84c

[1253] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1254] 将实例1h(0.05g, 0.145mmol)、实例84b(0.054g, 0.145mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(3.98mg, 4.35 μ mol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.23mg, 0.014mmol)和碳酸钠(0.061g, 0.579mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水(2.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌16小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化所得残余物,得到标题化合物(0.020g, 25%)。¹H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.32 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (qd, $J=7.2, 5.3$ Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 508 [M+H]⁺。

[1255] 实例85

[1256] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1257] 实例85a

[1258] 甲基3-溴-4-(2,6-二甲基-4-(甲基磺酰基)苯氧基)苯甲酸酯

[1259] 在氩气下将2,6-二甲基-4-(甲基磺酰基)苯酚(0.307g,1.533mmol),甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(0.375g,1.609mmol)和碳酸铯(0.749g,2.299mmol)合并并在密封管中的二甲基亚砷(1.533mL)中,并在100℃下加热24小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的20%-40%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化所得残余物,得到纯度为80%-90%的物质。将该物质在1:1乙酸乙酯/庚烷中研磨,得到标题化合物(0.29g,44%)。

[1260] 实例85b

[1261] 2-(3-溴-4-(2,6-二甲基-4-(甲基磺酰基)苯氧基)苯基)丙-2-醇

[1262] 在氮气和环境温度下,向实例85a(0.289g,0.699mmol)的四氢呋喃(3.50mL)溶液中滴加甲基氯化镁(0.699mL,2.098mmol,在四氢呋喃中3.0M)。将混合物在环境温度下搅拌2小时,倒入5%氯化铵水溶液中并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化所得残余物,得到标题化合物(0.162g,47%),为粘性白色固体。

[1263] 实例85c

[1264] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1265] 将实例1h(0.05g,0.145mmol)、实例85b(0.060g,0.145mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(3.98mg,4.35 μ mol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.23mg,0.014mmol)和碳酸钠(0.061g,0.579mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水(2.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌16小时,冷却至环境温度,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化,得到标题化合物(0.070g,82%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.20(s,1H),8.31(t,J=5.3Hz,1H),7.66(s,2H),7.52(d,J=2.4Hz,1H),7.33(s,1H),7.30(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),6.82(d,J=1.8Hz,1H),6.31(d,J=8.6Hz,1H),4.98(s,1H),3.56(s,3H),3.25-3.18(m,2H),3.15(s,3H),2.07(s,6H),1.41(s,6H),1.08(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 552[M+H]⁺。

[1266] 实例86

[1267] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1268] 实例86a

[1269] 3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸

[1270] 将实例35b(2.0g,5.66mmol)和氢氧化锂水合物(0.951g,22.65mmol)在甲醇(3.79mL)、四氢呋喃(3.79mL)和水(1.897mL)的混合物中的溶液搅拌90分钟。浓缩混合物,然后用15mL水稀释,并用2M HCl酸化至pH 2。将沉淀物在真空烘箱中干燥,得到1.77g(92%)标题化合物。

[1271] 实例86b

[1272] 3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

- [1273] 根据制备实例1j所用的程序制备实例86b,用实例86a代替实例1i。
- [1274] 实例86c
- [1275] 1-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)乙酮
- [1276] 根据制备实例1k所用的程序制备实例86c,用实例86b代替实例1j。
- [1277] 实例86d
- [1278] 2-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇
- [1279] 根据制备实例79d所用的程序制备实例86d,用实例86c代替实例79c。
- [1280] 实例86e
- [1281] N-乙基-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺
- [1282] 根据制备实例1m所用的程序制备实例86e,用实例86d代替实例11。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ12.12 (s, 1H), 8.34 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (qd, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI) M/Z 544.1 (M+H)⁺。
- [1283] 实例87
- [1284] N-叔-丁基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺
- [1285] 将实例32c (0.05g, 0.134mmol)、实例83a (0.050g, 0.134mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(0) (3.68mg, 4.02μmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (3.92mg, 0.013mmol)和碳酸钠 (0.057g, 0.536mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水 (2.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌3小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化所得残余物,得到标题化合物 (0.0491g, 62%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.95 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.43 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.33 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 538 [M+H]⁺。
- [1286] 实例88
- [1287] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺
- [1288] 实例88a
- [1289] 2-(3-溴-4-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)苯基)-1-氟丙-2-醇
- [1290] 将实例84b (0.3g, 0.812mmol)和1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-四氟硼酸二盐 (0.316g, 0.893mmol)的乙腈溶液将 (8.12mL)在氩气下在密封管中在80℃下加热30分钟。冷却反应混合物并在乙酸乙酯和5%碳酸氢钠水溶液之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的5%-35%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物 (0.2g, 64%),为粘稠油状物,其静置后固化。

[1291] 实例88b

[1292] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1293] 将实例1h(0.05g,0.145mmol)、实例88a(0.056g,0.145mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(3.98mg,4.35 μ mol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(4.23mg,0.014mmol)和碳酸钠(0.061g,0.579mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水(2.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60 $^{\circ}$ C下搅拌18小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化所得残余物,得到标题化合物,为白色固体(0.06g,79%)。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 12.25(s,1H),8.38-8.30(m,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),7.36(d,J=9.0Hz,2H),7.23(t,J=0.8Hz,2H),6.84(d,J=1.8Hz,1H),6.37(d,J=8.6Hz,1H),5.47(s,1H),4.44-4.38(m,1H),4.35-4.28(m,1H),3.60(s,3H),3.27(qd,J=7.2,5.3Hz,2H),2.01(s,6H),1.47(d,J=2.0Hz,3H),1.12(t,J=7.3Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 526[M+H] $^+$ 。

[1294] 实例89

[1295] 4-[2-(2,4-二氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1296] 实例89a

[1297] 甲基5-氯-6-(2,4-二氟苯基)烟酸酯

[1298] 将2-(2,4-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.0095g,4.21mmol)、甲基5,6-二氯烟酸酯(0.953g,4.63mmol)、碳酸钠(1.560g,14.72mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.193g,0.210mmol)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(0.209g,0.715mmol)用氮气流吹扫1小时。加入脱气的四氢呋喃(11.21mL)和水(2.80mL)。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C加热6小时。将反应混合物冷却至环境温度并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(经20分钟10%乙酸乙酯:庚烷至50%乙酸乙酯:庚烷,)纯化残余物。将收集的级分浓缩。通过快速色谱(100%CH₂Cl₂,经15分钟)纯化残余物,得到标题化合物(0.8605g,72%产率),为白色固体。

[1299] 实例89b

[1300] 2-(5-氯-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1301] 向实例89a(0.2061g,0.727mmol)的四氢呋喃(4.38mL)溶液中逐滴加入甲基溴化镁(1.557mL,2.180mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌约3小时。将反应混合物用饱和氯化铵淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(20%-60%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物,得到标题化合物(0.1817g,88%产率),为无色油状物,其静置过夜后固化成白色固体。

[1302] 实例89c

[1303] 4-[2-(2,4-二氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1304] 根据制备实例1m所用的程序制备实例89c (0.0319g, 22%), 用实例89b代替实例11。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.29-12.15 (m, 1H), 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 7.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (qd, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 467.2 (M+H)⁺。

[1305] 实例90

[1306] N-叔-丁基-4-[5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1307] 将实例32c (0.04g, 0.107mmol)、实例85b (0.044g, 0.107mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(0) (2.94mg, 3.21μmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (3.13mg, 10.72μmol) 和碳酸钠 (0.045g, 0.429mmol) 合并并用氩气喷射15分钟。同时将4:1四氢呋喃/水 (1.4mL) 溶液用氮气鼓泡15分钟, 并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌4小时, 冷却, 并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 用3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅, 在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇) 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.056g, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.54 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 580 [M+H]⁺。

[1308] 实例91

[1309] N-乙基-4-[2-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1310] 实例91a

[1311] 甲基6-(3-氨基-2,6-二甲基苯氧基)-5-溴烟酸酯

[1312] 将甲基5-溴-6-氟烟酸酯 (900mg, 3.85mmol), 实例99d (528mg, 3.85mmol) 和碳酸铯 (2506mg, 7.69mmol) 在二甲基亚砜 (12mL) 中的混合物在65°搅拌持续2小时。将反应混合物在水 (80mL) 和乙酸乙酯 (150mL) 之间分配。将水层再次用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱(硅胶, 在石油醚中的20%至50%乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到标题化合物 (365mg, 0.831mmol, 产率21.62%)。

[1313] 实例91b

[1314] 甲基5-溴-6-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)烟酸酯

[1315] 根据制备实例104a所用的程序制备实例91b, 用实例91a代替实例99e。

[1316] 实例91c

[1317] 2-(5-溴-6-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1318] 根据制备实例28d所用的程序制备实例91c, 用实例91b代替实例28c。

[1319] 实例91d

[1320] N-乙基-4-[2-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1321] 根据制备实例1m所用的程序制备实例91d, 用实例91c代替实例11。¹H NMR

(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.24 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 493 [M+H]⁺.

[1322] 实例92

[1323] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1324] 实例92a

[1325] 甲基5-溴-6-(2,6-二甲基-4-(甲基磺酰基)苯氧基)烟酸酯

[1326] 将2,6-二甲基-4-(甲基磺酰基)苯酚(0.420g, 2.096mmol)、甲基5-溴-6-氯烟酸酯(0.5g, 1.996mmol)和碳酸铯(0.976g, 2.99mmol)在氩气下合并并在密封管中的二甲基亚砜(4.0mL)中并在80℃下搅拌4小时。冷却混合物,用100mL水稀释并搅拌15分钟。过滤收集固体,干燥至恒重,得到标题化合物(0.62g, 75%),为褐色固体。

[1327] 实例92b

[1328] 2-(5-溴-6-(2,6-二甲基-4-(甲基磺酰基)苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1329] 在氮气和环境温度下,向实例92a(0.62g, 1.497mmol)的四氢呋喃(7.48mL)溶液中滴加甲基氯化镁(1.497mL, 4.49mmol, 在四氢呋喃中3.0M)。将混合物在环境温度下搅拌2小时,倒入5%氯化铵水溶液中并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物1(0.17g, 27%)。

[1330] 实例92c

[1331] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1332] 将实例32c(0.045g, 0.121mmol), 实例92b(0.05g, 0.121mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(3.32mg, 3.62 μ mol), 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(3.53mg, 0.012mmol)和碳酸钠(0.051g, 0.483mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水(1.8mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌4小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化,得到标题化合物(0.065g, 90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.85 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 1.34 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 581 [M+H]⁺.

[1333] 实例93

[1334] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(甲烷磺酰基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1335] 将实例1h(0.042g, 0.121mmol)、实例92b(0.05g, 0.121mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(3.32mg, 3.62 μ mol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(3.53mg, 0.012mmol)和碳酸钠(0.051g, 0.483mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水(2.0mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混

合物在氩气下在60℃下搅拌4小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化残余物,得到标题化合物(0.060,87%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.35-12.26(m,1H),8.31(t,J=5.3Hz,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.96(d,J=2.4Hz,1H),7.63(s,2H),7.44(s,1H),6.84(d,J=1.8Hz,1H),5.18(s,1H),3.57(s,3H),3.27-3.19(m,2H),3.16(s,3H),2.05(s,6H),1.45(s,6H),1.09(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+) m/z 553[M+H]⁺。

[1336] 实例94

[1337] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1338] 实例94a

[1339] 甲基5-溴-6-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)烟酸酯

[1340] 将甲基5-溴-6-氯烟酸酯(1.50g,6.00mmol)、4-氯-2,6-二甲基苯酚(0.940g,6.00mmol)和碳酸铯(2.93g,9.00mmol)合并和二甲基亚砷中(6mL)。将反应混合物在60℃下加热2小时,冷却至环境温度并用水稀释。通过过滤来收集所得沉淀物,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(2.01g,90%)。

[1341] 实例94b

[1342] 2-(5-溴-6-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1343] 在0℃下,向实例94a(2.00g,5.40mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入在四氢呋喃(5.40mL,16.2mmol)中的3M甲基氯化镁。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,小心地用5%氯化铵水溶液处理,并用乙酸乙酯和水分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-40%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(1.01g,51%)。

[1344] 实例94c

[1345] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1346] 根据制备实例1m所用的程序制备实例94c(38mg,75%),用实例94b代替实例11。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.30(s,1H),8.33(t,J=5.4Hz,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),7.94(d,J=2.5Hz,1H),7.42(s,1H),7.14(s,2H),6.84(s,1H),5.18(s,1H),3.59(s,3H),3.30-3.20(m,2H),1.96(s,6H),1.46(s,6H),1.10(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+) m/z 509(M+H)⁺。

[1347] 实例95

[1348] N-叔-丁基-4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1349] 根据制备实例37所用的程序制备实例95(47mg,88%),用实例94b代替实例29b。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.41(s,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.94(d,J=2.4Hz,1H),7.85(s,1H),7.43(s,1H),7.14(s,2H),6.84(d,J=1.5Hz,1H),5.18(s,1H),3.59(s,3H),1.97(s,6H),1.46(s,6H),1.35(s,9H)。MS(ESI+) m/z 537(M+H)⁺。

[1350] 实例96

[1351] N-乙基-4-[3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲

基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1352] 实例96a

[1353] 甲基6-溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶甲酸酯

[1354] 根据制备实例35b所用的程序制备实例96a,用甲基6-溴-5-氟吡啶甲酸酯代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯。

[1355] 实例96b

[1356] 2-(6-溴-5-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)丙-2-醇

[1357] 根据制备实例28d所用的程序制备实例96b,用实例96a代替实例28c。

[1358] 实例96c

[1359] N-乙基-4-[3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1360] 根据制备实例1m所用的程序制备实例96c的三氟乙酸盐,用实例96b替代实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (qd, J=7.2, 5.1Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.47 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 493.1 (M+H)⁺。

[1361] 实例97

[1362] N-叔-丁基-4-[3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1363] 根据制备实例37所用的程序制备实例97的三氟乙酸盐,用实例96b替代实例29b。通过HPLC (C18柱, CH₃CN/水 (0.1%三氟乙酸)) 纯化粗产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.39 (s, 1H), 7.84 (dd, J=16.6, 2.7Hz, 1H), 7.53-7.36 (m, 1H), 7.22 (t, J=2.5Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 2.7Hz, 1H), 6.87-6.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 521.1 (M+H)⁺。

[1364] 实例98

[1365] 4-{2-[2-(二氟甲基)-4-氟-6-甲基苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1366] 实例98a

[1367] 2-(二甲氧基甲基)-4-氟-6-甲基苯酚

[1368] 在0℃, 氮气氛下, 将5-氟-2-羟基-3-甲基苯甲醛 (0.38g, 2.47mmol) 的甲醇 (12.4mL) 溶液用氯化钛 (IV) 制备 (60μL, 0.06mmol) 处理并在0℃下搅拌20分钟。加入三乙胺 (100μL, 0.72mmol), 并将反应混合物在0℃下搅拌1小时。使温度逐渐升至10℃, 同时搅拌另外4.5小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水层用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (0.339g, 62%产率, 90%纯度)。

[1369] 实例98b

[1370] 甲基3-溴-4-(2-(二甲氧基甲基)-4-氟-6-甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1371] 根据制备实例35b所用的程序制备实例98b, 用实例98a代替实例35a。将混合物加热5小时而不是2小时。

[1372] 实例98c

[1373] 甲基3-溴-4-(4-氟-2-甲酰基-6-甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1374] 将实例98b(0.29g,0.7mmol)的四氢呋喃(6mL)溶液用氯化氢溶液(2M水溶液,0.35mL,0.7mmol)处理,并在50℃下搅拌1.25小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,用饱和碳酸氢钠溶液中和,在乙酸乙酯和水之间分配,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.251g,98%)。

[1375] 实例98d

[1376] 甲基3-溴-4-(2-(二氟甲基)-4-氟-6-甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1377] 在0℃下,将实例98c(0.25g,0.68mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液滴加到二乙基氨基三氟化硫(0.25mL,1.9mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中。将所得溶液在0℃下搅拌1小时,然后在环境温度下搅拌3.5小时。小心地用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物。分离各层,并将有机层用盐水洗涤。合并水层,并用二氯甲烷(2×40mL)萃取。合并有机层,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶50g Biotage KP-Sil Snap柱,在庚烷中的0至12%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(0.26g,97%)。

[1378] 实例98e

[1379] 2-(3-溴-4-(2-(二氟甲基)-4-氟-6-甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[1380] 根据制备实例35c所用的程序制备实例98e,用实例98d代替实例35b。将反应混合物搅拌过夜而不是30分钟。

[1381] 实例98f

[1382] 4-{2-[2-(二氟甲基)-4-氟-6-甲基苯氧基]-5-(2-羟基丙-2-基)苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1383] 根据制备实例1m所用的程序制备实例98f,用实例98e代替实例11。将反应混合物在60℃加热过夜而不是3小时。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δ12.23(s,1H),8.34(t,J=5.4Hz,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),7.36(m,3H),6.95(t,J=54.1Hz,1H),6.84(s,1H),6.37(d,J=8.6Hz,1H),5.03(s,1H),3.59(s,3H),3.27(qd,J=7.2,5.7Hz,2H),1.92(s,3H),1.45(s,6H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI+)m/z528.2(M+H)⁺。

[1384] 实例99

[1385] 4-[2-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1386] 实例99a

[1387] 2,6-二甲基苯基乙酸酯

[1388] 在0℃下向2,6-二甲基苯酚(10g,82mmol)的乙酸酐(30mL)溶液中加入4滴浓H₂SO₄,并将反应混合物在20℃下搅拌1小时。然后加入冰水,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取产物。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(3×30mL)和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(17.6g,77mmol,94%产率)。

[1389] 实例99b

[1390] 2,6-二甲基-3-硝基苯基乙酸酯

[1391] 向实例99a(17.6g,77mmol)的乙酸酐(10mL)溶液中滴加硝酸铜三水合物(51.9g,215mmol)的乙酸酐(10mL)悬浮液,其加入速率为内部温度保持在10℃以下。加完后,将混合

物在此温度下搅拌20分钟,然后升温至40℃并搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水中,并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取产物。将合并的有机层用碳酸钠溶液(3×30mL)和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(17.8g,55.7mmol,72.6%产率),为无色油状物。

[1392] 实例99c

[1393] 2,6-二甲基-3-硝基苯酚

[1394] 向氢氧化钠(1.682g,42.1mmol)的水(20mL)溶液中加入实例99b(1.1g,5.26mmol),并将混合物在20℃下搅拌18小时。用15% HCl溶液将pH调节至2-3。将产物用乙酸乙酯(4×20mL)萃取,有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物(810mg,4.85mmol,92%产率),为黄色固体。

[1395] 实例99d

[1396] 3-氨基-2,6-二甲基苯酚

[1397] 向实例99c(5g,29.9mmol)的乙酸(20mL)溶液中加入锌(1.956g,29.9mmol),并将反应混合物在90℃下搅拌90分钟。冷却后,过滤反应混合物并用固体碳酸钠将pH调节至约8。然后将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在二氯甲烷中的5%甲醇)纯化残余物,得到标题化合物(3.6g,23.09mmol,77%产率)。

[1398] 实例99e

[1399] 甲基4-(3-氨基-2,6-二甲基苯氧基)-3-溴苯甲酸酯

[1400] 根据制备实例35b所用的程序制备实例99e,用实例99d代替实例35a。

[1401] 实例99f

[1402] 甲基3-溴-4-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1403] 将硫酸铜(II)(54.7mg,0.343mmol)和氯化钠(53.4mg,0.914mmol)的水(6mL)溶液加热至95℃,然后将氢氧化钠(13.71mg,0.343mmol)和偏亚硫酸氢钠(19.54mg,0.103mmol)的水(5mL)溶液加入到热溶液中。将反应混合物在该温度下搅拌20分钟,然后冷却至75℃。将实例99e(80mg,0.228mmol)溶于二噁烷(1mL)、浓HCl(2mL)和水(1mL)中,并将混合物冷却至-5℃至0℃。向该溶液中加入在1mL水中的亚硝酸钠(17.34mg,0.251mmol)。将反应混合物在该温度下搅拌30分钟。然后将该反应混合物加入到75℃的新制备的CuCl溶液中。将反应混合物搅拌1小时,然后冷却至环境温度。将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(用在石油醚中的5%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(38mg,0.074mmol,32.4%产率)。

[1404] 实例99g

[1405] 2-(3-溴-4-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[1406] 根据制备实例28d所用的程序制备实例99g,用实例99f代替实例28c。

[1407] 实例99h

[1408] 4-[2-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1409] 根据制备实例1m所用的程序制备实例99h,用实例99g代替实例11。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.65(d,J=2.4Hz,1H),7.38(s,1H),7.36(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.09

(d, J=8.3Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.38 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 508.1 (M+H)⁺.

[1410] 实例100

[1411] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1412] 实例100a

[1413] 甲基5-溴-6-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)烟酸酯

[1414] 在氩气下将甲基5-溴-6-氯烟酸酯(1.384g, 5.53mmol)、2,6-二氯-4-氟苯酚(1.0g, 5.53mmol)和碳酸铯(2.70g, 8.29mmol)合并并在密封管中的二甲基亚砷中(11.05mL)并在50℃下搅拌18小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过在9:1庚烷/乙酸乙酯中研磨来纯化残余物,得到标题化合物(1.386g, 69%)。

[1415] 实例100b

[1416] 2-(5-溴-6-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1417] 在氮气和5℃下,向氯化铯(III)(1.135g, 4.61mmol)的四氢呋喃(16mL)浆液中滴加实例100a(1.516g, 3.84mmol)的四氢呋喃(16mL)溶液。将混合物搅拌1.5小时,冷却至-78℃并滴加甲基氯化镁(3.84mL, 11.51mmol, 在四氢呋喃中3.0M)处理。将混合物搅拌2小时并使其温热至环境温度,倒入5%氯化铵水溶液中并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,在庚烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(1.19g, 78%),为粘性油状物,其在静置后固化。

[1418] 实例100c

[1419] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1420] 将实例32c(0.05g, 0.134mmol)、实例100b(0.053g, 0.134mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.68mg, 4.02μmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(3.92mg, 0.013mmol)和碳酸钠(0.057g, 0.536mmol)合并并用氩气喷射15分钟。同时用氩气喷射4:1四氢呋喃/水(1.8mL)溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在50℃下搅拌18小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱法(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化残余物,得到标题化合物(0.05g, 63%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 561 [M+H]⁺.

[1421] 实例101

[1422] 4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1423] 将实例1h(0.05g, 0.145mmol)、实例100b(0.057g, 0.145mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.98mg, 4.35μmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷

(4.23mg, 0.014mmol) 和碳酸钠 (0.061g, 0.579mmol) 合并并用氩气喷射15分钟。同时用氮气喷射4:1四氢呋喃/水 (2.0mL) 溶液15分钟,并在氩气下通过注射器转移到反应容器中。将混合物在氩气下在60℃下搅拌4小时,冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过色谱(二氧化硅,在庚烷中的25%-60%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化残余物,得到标题化合物(0.55g, 68%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.31 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 533 [M+H]⁺。

[1424] 实例102

[1425] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1426] 实例102a

[1427] 2-(5-溴-6-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)-1-氟丙-2-醇

[1428] 将实例94b (556mg, 1.50mmol) 和Selectfluor (1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐), 585mg, 1.65mmol) 在乙腈 (10mL) 中合并。将反应混合物在80℃加热44小时,冷却至环境温度,并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的10%-20%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物 (250mg, 43%)。

[1429] 实例102b

[1430] 4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1431] 根据制备实例1m所用的程序制备实例102b,用实例102a代替实例11。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-40%3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化粗产物,然后通过反相HPLC (C18, 在水中的20%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸) 纯化,得到标题化合物 (27mg, 42%),为三氟乙酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.31 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.56 (s, br, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.48 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺。

[1432] 实例103

[1433] N-叔-丁基-4-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1434] 根据制备实例37所用的程序制备实例103,用实例102a代替实例29b。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-40%3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化,然后通过反相HPLC (C18, 在水中的20%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸) 纯化,得到标题化合物 (28mg, 42%),为三氟乙酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.43 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.55 (s, br, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.48 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.35 (s, 9H) .MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺。

[1435] 实例104

[1436] N-乙基-4-[2-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1437] 实例104a

[1438] 甲基3-溴-4-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸酯

[1439] 将亚硝酸钠(21.67mg,0.314mmol)在水(1mL)中的溶液滴加到内部温度5°C的实例99e(100mg,0.286mmol)在吡啶-HF溶液(4mL)中的溶液中,将混合物密封并在该温度下搅拌30分钟。然后将该悬浮液加热至85°C保持3小时。将反应混合物冷却至环境温度,并将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱(硅胶,在石油醚中的10%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(59mg,0.120mmol,42.0%产率),为白色固体。

[1440] 实例104b

[1441] 2-(3-溴-4-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)丙-2-醇

[1442] 根据制备实例28d所用的程序制备实例104b,用实例104a代替实例28c。

[1443] 实例104c

[1444] N-乙基-4-[2-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1445] 根据制备实例1m所用的程序制备实例104c,用实例104b代替实例11。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.65(d,J=2.4Hz,1H),7.38(s,1H),7.36(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.14-7.06(m,1H),6.97(s,1H),6.89(t,J=8.8Hz,1H),6.41(d,J=8.6Hz,1H),3.74(s,3H),3.42(q,J=7.2Hz,2H),2.05(s,3H),2.00(d,J=1.7Hz,3H),1.58(s,6H),1.23(t,J=7.3Hz,3H).MS(ESI+)m/z 492(M+H)⁺。

[1446] 实例105

[1447] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1448] 实例105a

[1449] 2-(3-溴-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)-4-甲基戊-2-醇

[1450] 根据制备实例3d所用的程序(方法A)制备实例105a,用异丁基氯化镁代替甲基氯化镁。

[1451] 实例105b

[1452] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1453] 根据制备实例1m所用的程序制备实例105b,用实例105a代替实例11。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.20(d,J=2.3Hz,1H),8.29(t,J=5.3Hz,2H),7.45(d,J=2.3Hz,1H),7.28(s,1H),7.22(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.07(d,J=7.3Hz,2H),7.01(dd,J=8.5,6.3Hz,1H),6.80(d,J=2.3Hz,1H),6.25(d,J=8.6Hz,1H),3.57(s,3H),3.24(qd,J=7.2,5.1Hz,2H),1.97(s,6H),1.64-1.50(m,3H),1.40(s,3H),1.09(t,J=7.2Hz,3H),0.81(dd,J=8.9,6.2Hz,3H),0.63(d,J=5.9Hz,3H).MS(ESI+)m/z 516.2(M+H)⁺。

[1454] 实例106

[1455] N-叔-丁基-4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基-4-甲基戊-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1456] 根据制备实例37所用的程序制备实例106,用实例105a代替实例29b。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.34 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 2H), 7.15-6.92 (m, 2H), 6.79 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.58 (s, 5H), 1.97 (s, 6H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.79 (d, J=6.2Hz, 23H), 0.63 (d, J=6.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 516.2 (M+H)⁺。

[1457] 实例107

[1458] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1459] 实例107a

[1460] 甲基4-(4-乙酰基-2,6-二甲基苯氧基)-3-溴苯甲酸酯

[1461] 将甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯(699mg, 3.00mmol)、1-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)乙酮(493mg, 3.00mmol)和碳酸铯(1.47g, 4.50mmol)合并于二甲基亚砜(3mL)中。将反应混合物在100℃下加热16小时,冷却至环境温度,并用乙酸乙酯和水分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的10%-20%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(540mg, 48%)。

[1462] 实例107b

[1463] 2-(4-(2-溴-4-(2-羟基丙-2-基)苯氧基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-醇

[1464] 在-78℃下向实例107a(528mg, 1.40mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中滴加在四氢呋喃(2.80mL, 8.40mmol)中的3M甲基氯化镁。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时。将反应混合物冷却至-78℃,滴加另外的在四氢呋喃(2.80mL, 8.40mmol)中的3M甲基氯化镁。将反应混合物在环境温度下再搅拌3小时,小心地用5%氯化铵水溶液处理,并用乙酸乙酯和水分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-40%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(375mg, 68%)。

[1465] 实例107c

[1466] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1467] 根据制备实例1m所用的程序制备实例107c(50mg, 94%),用实例107b代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.18 (s, 1H), 8.30 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI-) m/z 530 (M-H)⁺。

[1468] 实例108

[1469] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1470] 根据制备实例37所用的程序制备实例108(54mg, 96%),用实例107b代替实例29b。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.94 (s,

1H), 4.90 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.34 (s, 9H). MS (ESI-) m/z 558 (M-H)⁺.

[1471] 实例109

[1472] 4-[2-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1473] 实例109a

[1474] 甲基5-溴-6-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)烟酸酯

[1475] 根据制备实例99f所用的程序制备实例109a,用实例91a代替实例99e。

[1476] 实例109b

[1477] 2-(5-溴-6-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1478] 根据制备实例28d所用的程序制备实例109b,用实例109a代替实例28c。

[1479] 实例109c

[1480] 4-[2-(3-氯-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1481] 根据制备实例1m所用的程序制备实例109c,用实例109b代替实例11。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.24 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 509.2 (M+H)⁺.

[1482] 实例110

[1483] N-乙基-4-[4-(2-羟基丙-2-基)-4'-(三氟甲氧基)[1,1'-联苯]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1484] 实例110a

[1485] 2-(3-溴-4-氯苯基)丙-2-醇

[1486] 根据制备实例35c所用的程序制备实例110a,用甲基3-溴-4-氯苯甲酸酯代替实例35b。将反应混合物搅拌过夜而不是30分钟。

[1487] 实例110b

[1488] 4-(2-氯-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1489] 根据制备实例1m所用的程序制备实例110b,用实例110a代替实例11。将反应混合物加热6小时而不是3小时。

[1490] 实例110c

[1491] N-乙基-4-[4-(2-羟基丙-2-基)-4'-(三氟甲氧基)[1,1'-联苯]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1492] 将实例110b (0.035g, 0.09mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (0.028g, 0.135mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.0083g, 0.009mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦 (0.011g, 0.027mmol) 和氟化钾 (0.026g, 0.45mmol) 合并并用氮气喷射30分钟。通过注射器向该混合物中加入氮气喷射的二噁烷 (0.9mL) 和水 (0.1mL)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜,然后在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理20分钟,用无水硫酸镁干燥,通过硅藻土塞过滤,浓缩。通过快速

色谱(硅胶12g Grace Reveleris柱,在庚烷中的12%至50%的3:1乙酸乙酯/乙醇混合物)纯化残余物,得到标题化合物和一些级分。通过第二快速色谱(硅胶12g Grace Reveleris柱,在庚烷中的2%至35%的3:1乙酸乙酯/乙醇混合物)纯化混合的级分。得到0.024g (52%) 标题化合物的总产率。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ12.09 (s, 1H), 8.20 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (qd, J=7.2, 5.4Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 514.0 (M+H)⁺。

[1493] 实例111

[1494] 4-[4',4'-二氟-4-(2-羟基丙-2-基)[2',3',4',5'-四氢[1,1'-联苯]]-2-基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1495] 根据制备实例110c所用的程序制备实例111,用2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.21 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.18 (t, J=5.7Hz, 2H), 1.81 (dt, J=14.6, 7.4Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 470.1 (M+H)⁺。

[1496] 实例112

[1497] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1498] 将-1H-羟基苯并三唑水合物(9.0mg, 0.059mmol)、实例75c(17mg, 0.037mmol)溶解在二氯甲烷(2.5mL)中。加入氨(0.5M, 在二噁烷中, 1.0mL, 0.500mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌, 同时加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(13.1mg, 0.068mmol)。将混合物搅拌23小时, 并将得到的白色悬浮液在真空下浓缩。通过HPLC(30×100mm XBridge柱, 用10mM水性(NH₄)₂CO₃-CH₃CN, 80:20-0:100经15分钟洗脱)纯化残余物, 得到标题化合物(13mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.367.26 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.44 (s, 6H) .MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺。

[1499] 实例113

[1500] N-乙基-4-[4-(2-羟基丙-2-基)-4'-甲基[2',3',4',5'-四氢[1,1'-联苯]]-2-基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1501] 根据制备实例110c所用的程序制备实例113,用(4-甲基环己-1-烯-1-基)硼酸代替4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.17 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.07 (dt, J=16.6, 4.5Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.81 (d, J=6.4Hz, 3H) .MS (ESI+) m/z 448.2 (M+H)⁺。

[1502] 实例114

[1503] 4-[2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,

7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1504] 根据制备实例110c所用的程序制备实例114,用2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷代替(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸。通过反相HPLC(C18,乙腈/水(0.1%三氟乙酸),10-80%)进行另外的纯化,得到标题化合物。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δ12.16(s,1H),8.30(t,J=5.3Hz,1H),7.43(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.39(d,J=1.9Hz,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),7.11(s,1H),6.54(d,J=2.2Hz,1H),5.62(p,J=2.2Hz,1H),5.03(s,1H),3.55(s,3H),3.24(qd,J=7.2,5.3Hz,2H),2.28(m,2H),2.18(m,J=9.2,7.6,2.2Hz,2H),1.66(p,J=7.5Hz,2H),1.45(s,6H),1.10(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(APCI+) m/z 420.5(M+H)⁺。

[1505] 实例115

[1506] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1507] 实例115a

[1508] 1-(3-溴-4-(2-氯-6-甲基苯氧基)苯基)乙-1-酮

[1509] 根据制备实例35b所用的程序制备实例115a,分别用2-甲基-6-氯苯酚代替实例35a和用1-(3-溴-4-氟苯基)乙-1-酮代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯。

[1510] 实例115b

[1511] 2-(2-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)-1-氯-3-甲基苯

[1512] 在0°C下,向甲基三苯基溴化磷(1.893g,5.30mmol)的四氢呋喃(12mL)溶液中加入2.5M正丁基锂(2.120mL,5.30mmol)。将反应混合物在该温度下搅拌1小时,然后将在2mL四氢呋喃中的实例115a(900mg,2.65mmol)加入到反应溶液中。使反应混合物逐渐温热至环境温度并搅拌16小时。然后将反应混合物用水淬灭。将混合物在水(15mL)和乙酸乙酯(15mL)之间分配,用乙酸乙酯(10mL)萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶快速色谱(用100:5己烷:乙酸酯洗脱)纯化,得到标题化合物(810mg,2.267mmol,86%产率),为无色油状物。

[1513] 实例115c

[1514] 2-(3-溴-4-(2-氯-6-甲基苯氧基)苯基)丙烷-1,2-二醇

[1515] 在环境温度下向实例115b(810mg,2.399mmol)和碳酸钾(995mg,7.20mmol)在水(15mL)和叔丁醇(15.000mL)中的溶液中加入六氰基铁酸钾(III)(3.949g,12.00mmol)和铁酸钾二水合物(35.4mg,0.096mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌48小时。将混合物在水(15mL)和乙酸乙酯(25mL)之间分配,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,乙酸乙酯/石油1:2)纯化粗产物,得到标题化合物(620mg,1.668mmol,69.5%产率)。

[1516] 实例115d

[1517] 4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1518] 根据制备实例1m所用的程序制备实例115d,用实例115c代替实例11。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.21(s,1H),8.34(t,J=5.3Hz,1H),7.55(d,J=2.3Hz,1H),7.41(d,J=7.9Hz,1H),7.37(s,1H),7.35-7.28(m,2H),7.19(t,J=7.8Hz,1H),6.93(s,1H),6.30(d,

$J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.71 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dd, $J=5.6, 2.7\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ESI+) m/z 510.1 (M+H)⁺.

[1519] 实例116

[1520] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1521] 根据制备实例37所用的程序制备实例116,用实例115c代替实例29b。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.20 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.30 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.71 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 538.1 (M+H)⁺.

[1522] 实例117

[1523] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1524] 实例117a

[1525] 乙基4-(2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-1-甲磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯

[1526] 根据制备实例75b所用的程序制备实例117a (615mg, 98%),用实例3d代替实例35c。

[1527] 实例117b

[1528] 4-(2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

[1529] 将实例117a (610mg, 0.970mmol)和氢氧化锂 (232mg, 9.70mmol)合并于二噁烷 (15mL)和水 (5mL)的混合物中。将反应混合物在70℃加热2小时,冷却,用水稀释,通过加入1M HCl将pH调节至4,过滤,用水洗涤并干燥,得到标题化合物 (322mg, 74%)。

[1530] 实例117c

[1531] 4-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1532] 将实例117b (89mg, 0.20mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (49mg, 0.32mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐 (61mg, 0.32mmol)和在二噁烷中的0.5M氨 (6.0mL, 3.0mmol)合并于二氯甲烷 (1mL)中。将反应混合物在环境温度下搅拌48小时。向该反应混合物中再次加入在二噁烷中的0.5M氨 (6.0mL, 3.0mmol)。将反应混合物在环境温度下再搅拌48小时。向该反应混合物中再次加入在二噁烷中的0.5M氨 (6.0mL, 3.0mmol)。将反应混合物在环境温度下再搅拌48小时并浓缩。通过快速色谱 (硅胶,在庚烷中的20%-40%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化残余物,得到标题化合物 (25mg, 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.42 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺.

[1533] 实例118

[1534] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1535] 实例118a

[1536] 1-(3-溴-4-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)苯基)乙-1-酮

[1537] 根据制备实例35b所用的程序制备实例118a,分别用2-甲基-4-氟-6-氯苯酚代替实例35a和用1-(3-溴-4-氟苯基)乙-1-酮代替甲基3-溴-4-氟苯甲酸酯。

[1538] 实例118b

[1539] 2-(2-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)-1-氯-5-氟-3-甲基苯

[1540] 根据制备实例115b所用的程序制备实例118b,用实例118a代替实例115a。

[1541] 实例118c

[1542] 2-(5-溴-6-(3-氟-2,6-二甲基苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[1543] 根据制备实例115c所用的程序制备实例118c,用实例118b代替实例115b。

[1544] 实例118d

[1545] N-叔-丁基-4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1546] 根据制备实例37所用的程序制备实例118d,用实例118c代替实例29b。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.67 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, J=5.9Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 556.2 (M+H)⁺。

[1547] 实例119

[1548] 4-[2-(2-氯-4-氟-6-甲基苯氧基)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1549] 根据制备实例1m所用的程序制备实例119,用实例118c代替实例11。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.69 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.1, 3.0Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.45 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (q, J=5.6Hz, 2H), 3.42 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 528.2 (M+H)⁺。

[1550] 实例120

[1551] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1552] 实例120a

[1553] 4-溴-N,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1554] 将在二氯甲烷(25mL)中的实例32a(1.084g, 4mmol)用草酰二氯(0.700mL, 8.00mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.062mL, 0.800mmol)处理。产生气体,反应混合物从白色悬浮液变为黄色细悬浮液。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,并将残余物用四氢呋喃(20mL)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)处理。向该反应混合物中加入在四氢呋喃(20.00mL, 40.0mmol)中的2.0N甲胺。将白色悬浮液在环境温度下搅拌2小时。减压除去过量的四氢呋喃。将剩余的混合物倒入水(300mL)中。过滤收集所得固体,在真空烘箱中干燥过夜后得到标题化合物(0.95g, 84%产率)。

[1555] 实例120b

[1556] 2-(4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-醇

[1557] 将实例35c (21g, 59.5mmol) 的四氢呋喃 (396mL) 溶液冷却至 -78℃, 并加入正丁基锂 (71.3mL, 178mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。加入纯净的2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (37.6mL, 184mmol)。10分钟后除去冷浴, 并将反应混合物温热至环境温度1小时。通过加入饱和碳酸钠水溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗物质通过快速色谱 (使用Grace硅胶柱, 用10%-25%乙酸乙酯/庚烷洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (15g, 63%), 为白色固体。

[1558] 实例120c

[1559] 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-N,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1560] 将实例120a (0.057g, 0.2mmol)、实例120b (0.096g, 0.240mmol)、四(三苯基膦)钼(0) (0.012g, 10.00μmol) 和氟化铯 (0.091g, 0.600mmol) 在二甲氧基乙烷 (1mL) 和甲醇 (0.5mL) 中的混合物在微波加热条件下在120℃加热40分钟。将反应混合物加载到15g硅胶柱上, 并干燥。然后将其加载到12g硅胶柱上, 用15:85甲醇:乙酸乙酯洗脱, 得到粗产物, 然后通过反相制备型HPLC (C18柱, 乙腈/水 (0.1%三氟乙酸)) 纯化, 得到标题化合物 (0.062g, 0.130mmol, 64.9%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.26-12.09 (m, 1H), 8.31 (q, J=4.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.80 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.74 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 478.1 (M+H)⁺。

[1561] 实例121

[1562] N-环丙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1563] 实例121a

[1564] 4-溴-N-环丙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1565] 将实例32a (1g, 3.69mmol) 的二甲基亚砷 (18.5mL) 溶液用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸酯(V) (HATU, 1.543g, 4.06mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (2mL, 11.45mmol) 处理。将所得混合物在环境温度下搅拌5分钟, 然后用环丙胺 (0.3mL, 4.33mmol) 处理。将所得混合物在环境温度搅拌过夜。将水 (80mL) 加入到反应混合物中, 诱导浅黄色固体沉淀。过滤收集固体, 用300mL水和50mL庚烷冲洗, 并在65℃的真空烘箱中干燥, 得到0.966g (84%) 标题化合物。

[1566] 实例121b

[1567] N-环丙基-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1568] 将实例121a (0.12g, 0.387mmol)、实例120b (0.155g, 0.387mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(0) (0.018g, 0.019mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (0.017g, 0.058mmol) 和碳酸钠 (0.176g, 1.664mmol) 合并并用氮气喷射30分钟。通过注射器向该混合物中加入氮气喷射的四氢呋喃 (2mL) 和水 (0.5mL)。将反应混合物在60℃下搅拌

4.5小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用3-巯基丙基官能化的硅胶处理过夜，用无水硫酸镁干燥，通过硅藻土塞过滤，并浓缩。通过快速色谱(硅胶24g Grace Reveleris柱，用在庚烷中的0至60%的乙酸乙酯/乙醇3:1混合物的梯度洗脱)纯化残余物，得到标题化合物，为混合物。通过第二快速色谱(硅胶24g Grace Reveleris柱，在庚烷中的15%至35%的乙酸乙酯/乙醇3:1混合物)纯化该物质，得到0.147g (75%) 标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ12.17 (s, 1H), 8.35 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.82 (tq, J=7.7, 4.0Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 0.70 (td, J=7.0, 4.9Hz, 2H), 0.52 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 504.1 (M+H)⁺。

[1569] 实例122

[1570] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环丁基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1571] 实例122a

[1572] 2-(2-溴-4-碘苯氧基)-5-氟-1,3-二甲基苯

[1573] 将2-溴-1-氟-4-碘苯(3.01g, 10mmol)、实例35a(1.472g, 10.50mmol)和碳酸铯(3.42g, 10.50mmol)在二甲基亚砜(20mL)中的混合物在110℃加热过夜。冷却至环境温度后，将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(用庚烷洗脱)纯化，得到标题化合物(3.21g, 76%产率)，为白色固体。

[1574] 实例122b

[1575] 1-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)环丁-1-醇

[1576] 将在己烷(10mL)中的实例122a(0.421g, 1.0mmol)冷却至-78℃。在-78℃下向该溶液中加入1.7M叔丁基锂(0.647mL, 1.1mmol)。将反应在-78℃下搅拌1小时。然后加入甲苯(3mL)，溶液变澄清。向该溶液中加入在甲苯(1mL)中的环丁酮(0.105g, 1.5mmol)。使反应缓慢升温至环境温度过夜。用饱和的NH₄Cl淬灭反应混合物。然后将其在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(用在庚烷中的10%乙酸乙酯洗脱)纯化，得到标题化合物(0.086g, 0.235mmol, 24%产率)。

[1577] 实例122c

[1578] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(1-羟基环丁基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1579] 根据制备实例28e所用的程序制备实例122c，用实例122b代替实例28d。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.21 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.97 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.24 (ddd, J=11.6, 9.2, 7.2Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 504.1 (M+H)⁺。

[1580] 实例123

[1581] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基]-6-甲

基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1582] 实例123a

[1583] 3-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)氧杂环丁-3-醇

[1584] 根据制备实例122b所用的程序制备实例123a,用氧杂环丁-3-酮代替环丁酮。

[1585] 实例123b

[1586] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1587] 根据制备实例28e所用的程序制备实例123b,用实例123a代替实例28d。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.23 (s, 1H), 8.31 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78-4.67 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (qd, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 506.1 (M+H)⁺。

[1588] 实例124

[1589] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1590] 实例124a

[1591] 甲基6-(4-乙酰基-2,6-二甲基苯氧基)-5-溴烟酸酯

[1592] 将甲基5-溴-6-氯烟酸酯(751mg, 3.00mmol)、1-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)乙酮(493mg, 3.00mmol)和碳酸铯(1.47g, 4.50mmol)合并并在二甲基亚砷(3mL)中。将反应混合物在100℃下加热2小时,冷却至环境温度,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(980mg, 86%)。

[1593] 实例124b

[1594] 2-(4-((3-溴-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)氧基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-醇

[1595] 在-78℃下,向实例124a(970mg, 2.56mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中滴加在四氢呋喃(5.13mL, 15.4mmol)中的3M甲基氯化镁。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,小心地用5%氯化铵水溶液处理,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-40%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(854mg, 84%)。

[1596] 实例124c

[1597] N-乙基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1598] 将实例1h(34.5mg, 0.100mmol)、实例124b(39.4mg, 0.100mmol)、碳酸钠(37.1mg, 0.350mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2.75mg, 3.00μmol)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷(2.63mg, 9.00μmol)在微波管中合并,并用氮气吹扫15分钟。用氮气吹扫四氢呋喃(2mL)和水(0.5mL)的混合物15分钟并转移到反应容器中。将反应混合物在60℃下加热3小时,冷却至环境温度,并在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-60%3:1乙酸乙酯/乙醇/)纯化残余物,得到标题化合物(50mg, 94%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.33 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.36 (t, J=5.4Hz,

1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H). (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺.

[1599] 实例125

[1600] N-叔-丁基-4-{5-(2-羟基丙-2-基)-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]吡啶-3-基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1601] 根据制备实例124c所用的程序制备实例125,用实例32c代替实例1h。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%-40%的3:1乙酸乙酯/乙醇)纯化,得到标题化合物(49mg,87%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.45 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.90 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.38 (s, 9H). (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺.

[1602] 实例126

[1603] 4-{5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1604] 实例126a

[1605] 1-(3-溴-4-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙-1-酮

[1606] 将2-甲基-6-(三氟甲基)苯酚(213mg, 1.21mmol)、碳酸铯(751mg, 2.30mmol)和1-(3-溴-4-氟苯基)乙酮(250mg, 1.15mmol)在二甲基亚砜(3mL)中的混合物在60℃下在密封管中搅拌2天,然后在80℃下搅拌另一天。将反应混合物冷却至环境温度并在乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱(硅胶,在石油醚中的5%至20%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(180mg, 39%产率)。MS (ESI+) m/z 373.0, 375.0 (M, M+2)⁺.

[1607] 实例126b

[1608] 2-(2-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)苯

[1609] 在0℃下,向甲基三苯基溴化磷(402mg, 1.13mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入正丁基锂(0.703mL, 1.6M在四氢呋喃中, 1.13mmol),并在此温度搅拌反应混合物1小时。然后将在2mL四氢呋喃中的实例126a(280mg, 0.750mmol)加入到反应溶液中,并将反应混合物温热至15℃保持16小时。将混合物在水(10mL)和乙酸乙酯(30mL)之间分配。分离有机层,并将水层再次用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在石油醚中的5%至10%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(230mg, 83%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.09 (s, 6H)。

[1610] 实例126c

[1611] 2-(3-溴-4-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙烷-1,2-二醇

[1612] 在15℃下,向实例126b(230mg, 0.620mmol)和碳酸钾(257mg, 1.86mmol)在水(15mL)和叔-丁醇(15mL)中的溶液中加入六氰基铁酸钾(III)(1020mg, 3.10mmol)和钨酸钾脱水物(9.13mg, 0.025mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌18小时。加入水,并用乙酸乙酯(3

×30mL) 萃取产物。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在石油醚中的50%至100%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(230mg,92%产率)。MS (ESI+) m/z 387.0,389.1 (M-18,M-16)⁺。

[1613] 实例126d

[1614] 4-{5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1615] 根据制备实例1m所用的程序制备实例126d,用实例126c代替实例11。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.25 (s,1H),8.34 (s,1H),7.69-7.59 (m,2H),7.56 (s,1H),7.37 (t,J=7.8Hz,1H),7.34-7.25 (m,2H),6.83 (s,1H),6.33 (d,J=8.6Hz,1H),4.91 (s,1H),4.73 (t,J=5.8Hz,1H),3.57 (s,3H),3.45-3.38 (m,2H),3.29-3.23 (m,2H),1.93 (s,3H),1.41 (s,3H),1.12 (t,J=7.2Hz,3H)。MS (ESI+) m/z 544.1 (M+H)⁺。

[1616] 实例127

[1617] N-叔-丁基-4-{5-(1,2-二羟基丙-2-基)-2-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1618] 根据制备实例32d所用的程序制备实例127,用实例126d代替实例3d。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.35 (s,1H),7.86 (s,1H),7.67-7.59 (m,2H),7.57 (d,J=2.1Hz,1H),7.37 (t,J=7.7Hz,1H),7.33-7.27 (m,2H),6.82 (s,1H),6.33 (d,J=8.6Hz,1H),4.93 (s,1H),4.73 (t,J=5.7Hz,1H),3.58 (s,3H),3.41 (d,J=5.8Hz,2H),1.93 (s,3H),1.41 (s,3H),1.38 (s,9H)。MS (ESI+) m/z 572.1 (M+H)⁺。

[1619] 实例128

[1620] 4-[5-(2,5-二羟基戊-2-基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1621] 实例128a

[1622] 2-(2-溴-4-碘苯氧基)-5-氟-1,3-二甲基苯

[1623] 将2-溴-1-氟-4-碘苯(3.01g,10mmol)、4-氟-2,6-二甲基苯酚(1.47g,10.5mmol)和碳酸铯(3.42g,10.5mmol)在二甲基亚砜(20mL)中的混合物在110℃下加热16小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的2%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(3.21g,76%产率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.98 (d,J=2.1Hz,1H),7.51 (dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.03 (dt,J=9.1,0.7Hz,2H),6.15 (d,J=8.6Hz,1H),2.00 (t,J=0.6Hz,6H)。

[1624] 实例128b

[1625] 1-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)-4-羟基丁-1-酮

[1626] 将实例128a(0.421g,1.0mmol),三丁基(4,5-二氢咪喃-2-基)锡烷(0.395g,1.100mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.058g,0.050mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在90℃下加热2小时。减压蒸发溶剂,并通过快速色谱(硅胶,在庚烷中的20%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(0.29g,76%产率)。

[1627] 实例128c

[1628] 4-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)戊烷-1,4-二醇

[1629] 将在四氢呋喃 (5mL) 中的实例128b (0.1g, 0.262mmol) 用甲基溴化镁 (0.350mL, 在四氢呋喃中3M, 1.049mmol) 在环境温度下处理过夜。小心地用甲醇淬灭反应混合物, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。用另外的乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (硅胶洗脱, 在庚烷中的30%乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.079g, 76%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ7.70 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.22 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.30 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.29 (tdd, J=6.7, 5.2, 1.5Hz, 4H), 2.05 (d, J=0.6Hz, 1H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.23-1.10 (m, 3H)。MS (DCI+) m/z 398.1 (M+H)⁺。

[1630] 实例128d

[1631] 4-[5-(2,5-二羟基戊-2-基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1632] 根据制备实例1m所用的程序制备实例128d, 用实例128c代替实例11。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ12.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.81 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.20 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.24 (ddd, J=12.3, 8.8, 5.8Hz, 1H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 536.2 (M+H)⁺。

[1633] 实例129

[1634] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(4-羟基环氧乙烷-4-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1635] 实例129a

[1636] 4-(3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[1637] 将在己烷 (20mL) 中的实例128a (0.842g, 2mmol) 冷却至-78°C。在-78°C下向该溶液中加入叔丁基锂 (1.35mL, 2.30mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌1小时。然后使反应混合物温热至环境温度, 并在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物再次冷却回-78°C。向该溶液中加入在甲苯 (1mL) 中的二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (0.200g, 2mmol)。将反应混合物温热至环境温度过夜。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱 (硅胶, 在庚烷中的10%乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.14g, 18%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ7.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.08 (d, J=1.0Hz, 1H), 3.77-3.54 (m, 4H), 2.6 (s, 6H), 1.89 (td, J=12.7, 5.2Hz, 2H), 1.58 (td, J=12.6, 5.9Hz, 2H)。MS (ESI-) m/z 394.9 (M-H)⁻。

[1638] 实例129b

[1639] N-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(4-羟基环氧乙烷-4-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[1640] 根据制备实例1m所用的程序制备实例129b, 用实例129a代替实例11。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.21-12.22 (m, 1H), 8.32 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 6.97 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.33 (d, J=8.6Hz, 1H),

3.81-3.64 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (td, J=7.3, 5.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.94 (dt, J=12.5, 6.7 Hz, 2H), 1.55 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 534.1 (M+H)⁺.

[1641] g. 生物学实例

[1642] 布罗莫结构域的结构域结合测定

[1643] 时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定用于测定表1中列出的实例的化合物对BRD4的每个布罗莫结构域的亲合力。表达并纯化BRD4的带His标签的第一 (BDI: 氨基酸K57-E168) 和第二 (BDII: 氨基酸E352-M457) 布罗莫结构域。在测定中使用Alexa647标记的BET抑制剂作为荧光探针。

[1644] Alexa647标记的布罗莫结构域抑制剂化合物的合成

[1645] 2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酸。

[1646] 将甲基2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酸酯 (参见例如WO 2006129623) (100.95mg, 0.243mmol) 悬浮于1mL甲醇中, 向其中加入新鲜制备的氢氧化锂一水合物的溶液 (0.973mL, 0.5M, 0.487mmol), 并在环境温度下振荡3小时。蒸发甲醇, 用盐酸水溶液 (1M, 0.5mL, 0.5mmol) 调节pH, 并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的乙酸乙酯层用硫酸镁干燥并蒸发, 得到2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酸 (85.3mg, 87.0%); ESI-MS m/z=401.1 [(M+H)⁺], 其直接用于下一反应。

[1647] N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酰胺双(2,2,2-三氟乙酸酯)。

[1648] 将2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酸 (85.3mg, 0.213mmol) 与2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基))二乙胺 (西格玛奥德里奇 (Sigma-Aldrich), 0.315mg, 将2.13mmol) 合并于5mL无水二甲基甲酰胺中。加入(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)三吡咯烷-1-基磷六氟磷酸盐(V) (PyBOB, CSBio, Menlo Park CA; 332mg, 0.638mmol) 并在环境温度下摇动反应16小时。用二甲基亚砜:水 (9:1, v:v) 将反应稀释至6mL, 并以两次注射纯化, 随时间收集, Waters Deltapak C18 200×25mm柱, 用于水和乙腈中的0.1%三氟乙酸 (v/v) 梯度洗脱。将含有两种纯化产物的级分冻干, 得到N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酰胺双(2,2,2-三氟乙酸酯) (134.4mg, 82.3%); ESI-MS m/z=531.1 [(M+H)⁺]; 529.1 [(M-H)⁻] 和 (S,Z)-N,N'-(2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酰胺)双(2,2,2-三氟乙酸酯) (3.0mg, 1.5%); ESI-MS m/z=913.2 [(M+H)⁺]; 911.0 [(M-H)⁻]。

[1649] N-(2-(2-(2-酰胺基-(Alexa647)-乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酰胺双(2,2,2-三氟乙酸酯)。

[1650] 将N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酰胺双(2,2,2-三氟乙酸酯)(5.4mg,0.0071mmol)与AlexaFluor®647羧酸、琥珀酰亚胺酯(生命技术公司(Life Technologies),格兰德岛(Grand Island),NY;3mg,0.0024mmol)合并并在含有二异丙基乙胺(1%v/v)的1mL无水二甲基亚砷中,并在环境温度下振荡16小时。用二甲基亚砷:水(9:1,v:v)将反应稀释至3mL,并以一次注射纯化,随时间收集,Waters Deltapak C18 200×25mm柱,用在水和乙腈中的0.1%三氟乙酸(v/v)梯度洗脱。将含有纯化产物的级分冻干,得到N-(2-(2-(2-酰胺基-(Alexa647)-乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酰胺(2,2,2-三氟乙酸酯)(1.8mg);MALDI-MS m/z=1371.1,1373.1[(M+H)⁺],为深蓝色粉末。

[1651] 测定

[1652] 通过约3倍连续稀释在DMSO中制备化合物稀释系列。使用Labcyte Echo,结合Labcyte Access和Thermo Multidrop CombinL robotics,将化合物稀释液直接添加到白色低容量测定板(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)Proxiplate 384 Plus#6008280)中。然后将化合物悬浮在8微升(μ L)含有His标记的布罗莫结构域、铈缀合的抗His抗体(英杰公司(Invitrogen)PV5596)和Alexa-647缀合的探针的测定缓冲液(20mM磷酸钠,pH 6.0,50mM NaCl,1mM乙二胺四乙酸二钠盐二水合物,0.01%Triton X-100,1mM DL-二硫苏糖醇)中。

[1653] 1X测定混合物的最终浓度含有2%DMSO、12 nM His标记的BRD4(BDI_K57-E168)和100nM探针或4nM His标记的BRD4(BDII_E352-M457)和30nM探针,以及1nM铈缀合的抗His标签抗体,并且化合物浓度范围为:49.02 μ M-0.61nM或0.98 μ M-0.15nM。

[1654] 在室温下平衡1小时后,使用Envision multilabel读板仪(Ex 340,Em 495/520)测定TR-FRET比率。

[1655] 将TR-FRET数据标准化为24个无化合物对照(“高”)和8个含有1 μ M未标记探针的对照(“低”)的平均值。将抑制百分比作为化合物浓度的函数作图,并将数据与4参数逻辑方程拟合以获得IC₅₀。从IC₅₀、探针K_d和探针浓度计算抑制常数(K_i)。

[1656] 平均K_i值记录在表1中。

[1657] 表1

实例#	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDI_K57-E168) (μ M)	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDII_E352-M457) (μ M)
[1658] 1	0.462	0.0023
2	0.220	0.0030
3	0.404	0.0011
4	0.215	0.0031
5	0.187	0.0016
6	0.273	0.0023

[1659]

实例#	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)
7	0.632	0.0041
8	0.359	0.0023
9	0.601	0.0038
10	0.715	0.0054
11	0.170	0.0026
12	0.097	0.0019
13	0.114	0.0020
14	0.965	0.0023
15	1.84	0.0265
16	0.333	0.0023
17	0.467	0.0030
18	0.449	0.0038
19	0.196	0.0040
20	0.363	0.0031
21	0.521	0.0015
22	2.50	0.0105
23	0.701	0.0032
24	0.079	0.0017
25	0.171	0.0030
26	0.015	0.0015
27	0.044	0.0018
28	1.18	0.0054
29	0.594	0.0013
30	0.279	0.0019
31	0.260	0.0033
32	0.599	0.0028
33	0.921	0.0064
34	0.729	0.0051
35	0.426	0.0014
36	0.579	0.0034
37	0.195	0.0037
38	0.241	0.0057
39	0.640	0.0113
40	0.773	0.0021
41	0.759	0.0048
42	0.704	0.0057

[1660]

实例#	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)
43	0.525	0.0050
44	0.323	0.0073
45	1.08	0.0125
46	2.52	0.0195
47	2.06	0.0244
48	1.60	0.0060
49	0.284	0.0010
50	0.318	0.0013
51	0.263	0.0049
52	0.325	0.0009
53	0.432	0.0046
54	4.52	0.0060
55	4.69	0.0069
56	0.917	0.0047
57	2.89	0.0175
58	0.723	0.0081
59	1.77	0.0074
60	3.51	0.0075
61	1.58	0.0120
62	1.11	0.0102
63	0.406	0.0015
64	0.181	0.0004
65	0.222	0.0013
66	0.289	0.0014
67	0.259	0.0011
68	0.341	0.0022
69	0.499	0.0023
70	1.34	0.0037
71	2.31	0.0075
72	0.794	0.0013
73	0.417	0.0015
74	0.551	0.0030
75	0.743	0.0029
76	0.927	0.0087
77	0.606	0.0022
78	0.253	0.0022

[1661]

实例#	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)
79	0.225	0.0025
80	0.486	0.0052
81	0.043	0.0011
82	1.03	0.0014
83	0.350	0.0011
84	0.610	0.0019
85	0.433	0.0018
86	0.416	0.0014
87	0.501	0.0028
88	0.389	0.0011
89	0.281	0.0017
90	0.158	0.0020
91	0.271	0.0016
92	0.410	0.0121
93	0.502	0.0109
94	0.236	0.0037
95	0.333	0.0048
96	0.801	0.0091
97	0.657	0.0247
98	0.682	0.0096
99	0.431	0.0018
100	0.115	0.0056
101	0.11	0.0025
102	0.309	0.0025
103	0.450	0.0033
104	0.375	0.0012
105	1.34	0.0025
106	6.69	0.0066
107	0.231	0.0008
108	0.175	0.0016
109	0.169	0.0011
110	0.224	0.0020
111	0.150	0.0014
112	0.332	0.0023
113	0.098	0.0015
114	0.096	0.0013

实例#	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET 结合 Ki: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)
115	0.323	0.0014
116	0.756	0.0029
117	0.215	0.0015
118	1.39	0.0104
119	0.346	0.0022
120	0.161	0.0008
121	0.356	0.0006
122	0.308	0.0020
123	0.168	0.0010
124	0.269	0.0017
125	0.140	0.0035
126	1.51	0.0063
127	6.58	0.0205
128	0.469	0.0013
129	0.649	0.0023
化合物 X	0.00209	0.000952
化合物 Y	0.0216	0.00132
化合物 Z	0.0699	0.0155

[1662]

[1663] 化合物X是N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙烷磺酰胺;

[1664] 化合物Y是4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;并且

[1665] 化合物Z是4-[5-(羟基甲基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮。

[1666] 发现所有测试的化合物在上述TR-FRET测定中具有对BRD4 BDII超过BRD4 BDI的选择性,并且对BRD4 BDII的选择性比BRD4 BDI高至少10倍。在一个实施例中,本发明化合物对BRD4 BDII的选择性比BRD4 BDI高约50至约100倍。在一个实施例中,本发明化合物对BRD4 BDII的选择性比BRD4 BDI高约100至约200倍。在一个实施例中,本发明化合物对BRD4 BDII的选择性比BRD4 BDI高至少约200倍。

[1667] 异种移植物肿瘤生长抑制测定

[1668] 评价实例32、35的化合物和化合物X抑制SKM-1_FP1和LNCaP-FGC异种移植肿瘤生长的作用。将雌性SCID米色小鼠(查尔斯河(Charles River))用于SKM-1_FP1胁腹异种移植模型。雄性NSG小鼠(JAX实验室)用于LNCaP-FGC研究。将细胞悬浮于PBS中,与Matrigel(无酚红,贝肯狄金森生物科学发现实验室(Becton Dickinson Biosciences Discovery Labware))以1:4(V/V)的比例混合,并皮下接种到小鼠的胁腹(每个位点500万个细胞)中。将接种的小鼠随机分组,并且当平均肿瘤体积为 0.2cm^3 - 0.25cm^3 时开始治疗。化合物口服给

药(体积%):1.5%DMSO,30%PEG 400和68.5%Phosol 53 MCT。通过用卡尺测量肿瘤大小并使用公式($L \times W^2/2$)计算体积来评估侧腹中的肿瘤生长。在肿瘤体积达到 3cm^3 之前终止研究组。通过计算测试药物组的平均体积与未治疗(对照)组的平均体积的比率(T/C)并计算肿瘤生长抑制百分比(%TGI),在载体治疗组终止时评估肿瘤生长的抑制。

[1669] $\%TGI = ((1-T/C) \times 100)$ 。将结果给出于表2中。

[1670] BDII选择性BET抑制剂的功效和暴露安全窗

[1671] 用两种BDII选择性BET抑制剂化合物(实例35和实例32)和泛BET抑制剂(化合物X),在小鼠SKM-1(AML)和LNCaP(前列腺)异种移植物中研究在AML(急性髓性白血病)和前列腺癌中的功效(表2)。

[1672] 用实例35、实例32和化合物X进行14天大鼠毒理学研究,并且基于包括临床体征、体重和食物消耗在内的生命观察确定最大耐受性暴露。在斯普拉格-杜勒(Sprague-Dawley)大鼠中每天一次口服给与化合物。在表2中报告了相对于小鼠异种移植模型中的有效暴露从大鼠的耐受性暴露计算的暴露安全窗。

[1673] 表2

实例	来自异种移植研究的小鼠功效结果						大鼠最大耐受性暴露	AUC 比率 (大鼠最大耐受性暴露/小鼠有效暴露)	
	AML (SKM-1)			前列腺 (LNCaP)			AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) (剂量)	AML (SKM-1)	前列腺 (LNCaP)
	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	剂量 (mg/kg)	%TGI	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	剂量 (mg/kg)	%TGI			
实例 35	0.84	4.7	74	1.1	4.7	64	27.5 (30 mg/kg)	32x	25x
实例 32	5	9.4	76	12.6	30	60	69.2 (30 mg/kg)	14x	5.5x
化合物 X	1.2	1	76	1.2	1	64	0.725 (1 mg/kg)	0.6x	0.6x

[1675] 应理解,前面的详细描述和随附的实例仅仅是说明性的,并且不被视为对本发明的范围的限制,本发明范围仅由所附权利要求书及其等同物限定。对于所公开的实施例的各种变化和修改对于本领域技术人员将是显而易见的。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行改变和修饰,其包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、配置品和/或使用有关的那些改变和修饰。在此引用的所有公开物、专利和专利申请都出于所有目的以其全部内容而特此结合。