



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108699035 B

(45) 授权公告日 2021.10.15

(21) 申请号 201780011427.3

(22) 申请日 2017.02.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108699035 A

(43) 申请公布日 2018.10.23

(30) 优先权数据
1602854.0 2016.02.18 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2017/050403 2017.02.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/141036 EN 2017.08.24

(73) 专利权人 特殊治疗有限公司
地址 英国剑桥郡

(72) 发明人 K·R·吉布森 A·琼斯
M·I·肯普 A·马丁
M·L·施托克利 G·A·惠特洛克
M·D·伍德罗

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 崔锡强

(51) Int.Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 108368089 A, 2018.08.03

审查员 周静

权利要求书4页 说明书66页 附图1页

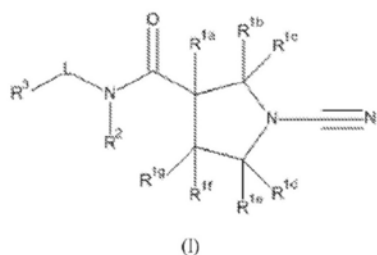
(54) 发明名称

新化合物

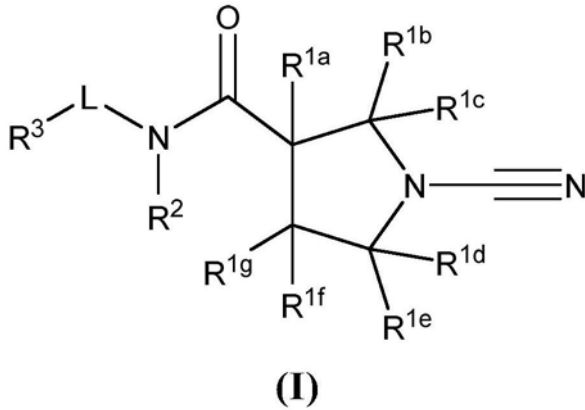
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的新化合物和制备去泛素化酶(DUB)抑制剂的方法。特别地,本发明涉及泛素C-末端水解酶30或泛素特异性肽酶30(USP30)的抑制。本发明还涉及DUB抑制剂在治疗涉及线粒体功能障碍的病症和治疗癌症中的应用。

CN 108699035 B



1. 式I的化合物:



或其可药用盐,其中:

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

R^{1a} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自独立地选自氢、氟、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,或 R^{1a} 与 R^2 连接形成吡咯烷环;

R^2 为 C_1 - C_3 烷基或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或稠合二环的杂环基或杂芳基环,或 R^2 与 R^{1a} 一起形成吡咯烷环;

R^3 为任选地取代的5至10元的单环或二环的杂芳基或芳基环,或 R^3 与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或稠合二环的杂环基环或杂芳基环;

L表示共价键或 C_1 - C_3 亚烷基,或形成由 R^2 和 R^3 形成的杂环基或杂芳基环的一部分;

R^3 或由 R^2 和 R^3 形成的环被一个至两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 部分取代,其中 $-Q^1-(R^4)_n$ 每次出现时是相同的或不同的,其中:

n是0或1;

Q^1 选自卤素、氰基、 $-CONR^5R^6$ 、 C_1 - C_6 烷基和共价键;

R^4 是3至10元的单环或二环的杂环基、杂芳基、芳基或环烷基环,其任选地被一个至四个基团取代,各个基团独立地选自卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^9$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 杂环基和 $-Q^2-R^8$;

Q^2 选自共价键、氧原子、 $-CO-$ 和 C_1 - C_6 亚烷基;

R^8 和 R^9 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_3 - C_{10} 杂环基、任选地取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基、任选地取代的 C_5 - C_{10} 芳基和任选地取代的 C_3 - C_6 环烷基;和

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 亚烷基;

其中杂环基、环烷基、杂芳基和芳基环的任选的取代基选自氟、氯、氧代、氰基、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

2. 根据权利要求1的化合物,其中 R^{1a} 是氢或氟。

3. 根据权利要求1的化合物,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自表示氢。

4. 根据权利要求1至3中任一项的化合物,其中 R^2 是 C_1 - C_3 烷基。

5. 根据权利要求1至3中任一项的化合物,其中 R^2 与 R^{1a} 一起形成吡咯烷环。

6. 根据权利要求1至3中任一项的化合物,其中 R^3 或由 R^2 和 R^3 形成的环是未取代的或被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 部分取代,所述 $-Q^1-(R^4)_n$ 部分是相同的或不同的,且其中对于所述-

$Q^1 - (R^4)_n$ 部分至少之一, n 是 1。

7. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R^3 是任选地取代的 5 至 10 元的含氮单环或二环的杂芳基环或任选被取代的苯基。

8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 R^3 选自任选被取代的噻唑基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基、异噻唑和苯基。

9. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R^2 和 R^3 一起形成任选地取代的 9 或 10 元的稠合二环的杂环基或杂芳基环。

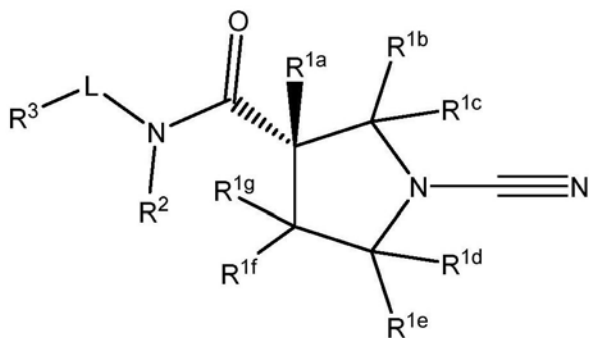
10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R^2 与 R^3 一起形成环, 所述环选自任选被取代的二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、四氢喹啉基和二氢苯并噻唑基。

11. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中当 n 是 0 时, Q^1 选自卤素、氰基和 $C_1 - C_6$ 烷基; 和当 n 是 1 时, Q^1 是共价键。

12. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R^4 选自任选被取代的苯基、吡啶基、吡唑基和呋唑基。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^4 任选被一个至三个选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基和 $NR^8SO_2R^9$, 其中 R^8 和 R^9 各自独立地选自氢、 $C_1 - C_3$ 烷基和 $C_3 - C_6$ 环烷基。

14. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其具有式 (II) :



(II)

或其可药用盐。

15. 化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

1-氰基-N-乙基-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

1-氰基-N-乙基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

(S)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

(S)-1-氰基-N-甲基-N-(4-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

(S)-1-氰基-N-甲基-N-(6-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

1-氰基-N-异丙基-N-(5-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

1-氰基-N-异丙基-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

1-氰基-3-氟-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺;

(S)-3-(4-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲脒;

(R)-3-(6-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲脒;

- (S)-3-(5-(3-氯苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (3S,4S)-3-(5-(2-氯苯基)二氢吡啶-1-羰基)-4-甲基吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(6-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(6-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (R)-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (S)-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (3S,4S)-3-甲基-4-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (3R,4R)-3-甲基-4-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (S)-3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (S)-3-(6-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (R)-3-(7-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (R)-3-(6-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (R)-3-(8-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (S)-3-(4-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (S)-3-(4-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (S)-1-(1-氰基吡咯烷-3-羰基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-6-甲腈;
 (R)-3-(7-(1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 腈;
- (S)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;
 (R)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺;
 1-氰基-3-氟-N-甲基-N-(5-苯基异噁唑-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺;
 (3S,4S)-1-氰基-4-(羟基甲基)-N-甲基-N-(5-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;
 3-(5-(1-苯基-1H-吡啶-5-基)二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-(2-氟-5-甲基苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 3-氟-3-(5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 N-(3-(1-(1-氰基-3-氟吡咯烷-3-羰基)二氢吡啶-5-基)苯基)环丙烷磺酰胺;
 3-氟-3-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈;
 (R)-1-氰基-N-(5-(4-氰基苯基)吡啶-2-基)-N-乙基吡咯烷-3-甲酰胺;
 N-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-1-氰基-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺;
 1-氰基-N-甲基-N-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-甲酰胺;
 1-氰基-N-甲基-N-((2-苯基噁唑-4-基)甲基)吡咯烷-3-甲酰胺;和
 7-([1,1'-联苯]-3-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲腈。
16. 根据权利要求1至15中任一项的式I的化合物或其可药用盐在制备用于治疗牵涉线

粒体功能障碍的病症或癌症的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述牵涉线粒体功能障碍的病症选自神经变性疾病;多发性硬化;MELAS综合征;Leber氏遗传性视神经病;神经病,共济失调、视网膜炎症点-母系遗传性利氏综合征;Danon病;糖尿病;糖尿病性肾病;代谢紊乱;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病;多发性硫酸酯酶缺乏症;黏脂质累积病II;黏脂质累积病III;黏脂质累积病IV;GM1-神经节苷脂贮积病;神经元蜡样脂-脂褐质沉积病;阿尔佩斯病;巴氏综合征; β -氧化缺陷;肉碱-酰基-肉碱缺乏病;肉碱缺乏病;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏;复合物I缺乏;复合物II缺乏;复合物III缺乏;复合物IV缺乏;复合物V缺乏;COX缺乏;慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征;CPT I缺乏;CPT II缺乏;戊二酸尿症II型;卡恩斯-塞尔综合征;乳酸酸中毒;长链酰基CoA脱氢酶缺乏;利氏病或综合征;致命性婴儿心肌病;勒夫特病;中链酰基CoA脱氢酶缺乏;肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维综合征;线粒体细胞病;线粒体退行性共济失调综合征;线粒体DNA消耗综合征;肌肉神经胃肠紊乱和脑病;皮尔逊综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏;丙酮酸羧化酶缺乏;POLG突变;中/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶缺乏;极长链酰基-CoA脱氢酶缺乏;和认知功能和肌肉力量的年龄依赖性下降。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血、中风、路易体痴呆和额颞叶痴呆。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述精神病为精神分裂症。

20. 根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、睾丸癌、头颈癌、胰腺癌、脑癌、黑色素瘤、骨癌、血细胞癌症、淋巴瘤、多发性骨髓瘤和结肠直肠癌。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述血细胞癌症为白血病,并且所述肺癌为非小细胞肺癌。

22. 药物组合物,其包含根据权利要求1至15中任一项的式I的化合物或其可药用盐以及一种或多种可药用赋形剂。

新化合物

[0001] 本发明涉及新化合物和制备去泛素化酶 (DUBs) 抑制剂的方法。特别地,本发明涉及泛素C-末端水解酶30或泛素特异性肽酶30 (USP30) 的抑制。本发明还涉及DUB抑制剂在治疗牵涉线粒体功能障碍的病症和治疗癌症中的应用。

[0002] 发明背景

[0003] 在本说明书中对明显在先公布的文件的列出或讨论不应该必然被视为承认该文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0004] 泛素是由76个氨基酸组成的小蛋白,其对于细胞中蛋白质功能的调节是重要的。泛素化和去泛素化是酶促介导的过程,通过该过程泛素通过去泛素化酶 (DUBs) 共价结合或从靶蛋白上裂解,其中人细胞中存在大约95个DUBs,它们基于序列同源性被分成亚家族。USP家族的特征在于其共同的Cys和His盒,该盒包含对于其DUB活性至关重要的Cys和His残基。泛素化和去泛素化过程牵涉许多细胞功能的调节,包括细胞周期进程、细胞凋亡、细胞表面受体修饰、DNA转录和DNA修复的调节。因此,泛素系统牵涉许多疾病状态的发病机制,所述疾病状态包括炎症、病毒感染、代谢功能障碍、CNS紊乱和肿瘤发生。

[0005] 泛素是线粒体动力学的主要调节剂。线粒体是动态细胞器,其生物发生、融合和裂变事件经由许多关键因素例如线粒体融合蛋白的泛素化受到翻译后调控的调节。尽管已知泛素连接酶例如帕金森蛋白使许多线粒体蛋白质泛素化,但是直到最近,去泛素化酶仍然难以理解。USP30是在线粒体外膜中发现的517个氨基酸的蛋白质。它是具有线粒体寻址信号的唯一去泛素化酶,并且已显示使许多线粒体蛋白质去泛素化。已证明USP30抵抗帕金森蛋白介导的线粒体自噬,并且USP30活性的下降可以拯救线粒体自噬中帕金森蛋白介导的缺陷。

[0006] 线粒体功能障碍可以被定义为线粒体含量减少(线粒体自噬或线粒体生物发生)、线粒体活性和氧化磷酸化降低,而且可以被定义为活性氧类 (ROS) 产生的调变。因此,线粒体功能障碍在非常众多的老化过程和病理学中的作用包括,但不限于神经变性疾病(例如帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、多发性硬化)、癌症、糖尿病、代谢紊乱、心血管疾病、精神疾病(例如精神分裂症)和骨关节炎。

[0007] 例如,帕金森病影响全世界约1000万人(帕金森病基金会),且其特征存在于黑质中多巴胺能神经元的丧失。潜在的PD的确切机制尚不清楚;然而,线粒体功能障碍越来越多地被认为是PD中多巴胺能神经元易感性的关键决定因素,并且是家族性和散发性疾病二者以及毒素诱导的帕金森综合征的特征。帕金森蛋白是牵涉早发性PD的许多蛋白质之一。虽然大多数PD病例与 α -突触核蛋白中的缺陷相关,但10%的帕金森病病例与特定的遗传缺陷有关,其中之一是在泛素E3连接酶帕金森蛋白中。帕金森蛋白和蛋白激酶PTEN诱导的推定激酶1 (PINK1) 协同使导致线粒体自噬的受损线粒体的线粒体膜蛋白泛素化。线粒体自噬的失调导致氧化性应激增加,这被描述为PD的特征。因此,抑制USP30可能是治疗PD的潜在策略。例如,具有导致活性降低的帕金森蛋白突变的PD患者可以通过抑制USP30得到治疗性代偿。

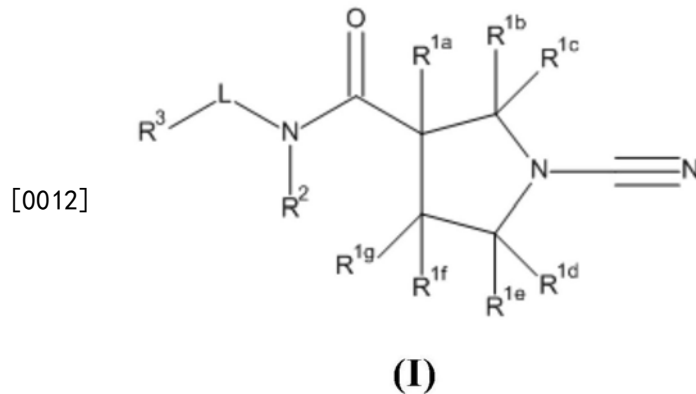
[0008] 据报道,USP30耗尽增强了线粒体的线粒体自噬清除率,并且还增强了帕金森蛋白诱导的细胞死亡。还显示出USP30调节与帕金森蛋白过表达无关的BAX/BAK-依赖性细胞凋亡。USP30耗尽使癌细胞对BH-3模拟物例如ABT-737敏感,而不需要帕金森蛋白过表达。因此,已证

明了USP30的抗细胞凋亡作用,因此USP30是抗癌疗法的潜在靶标。

[0009] 在蛋白酶体抑制剂硼替佐米(**Velcade®**)被批准用于治疗多发性骨髓瘤之后,泛素-蛋白酶体系统作为治疗癌症的靶标而受到关注。硼替佐米的延长治疗受其相关毒性和耐药性的限制。然而,靶向蛋白酶体上游的泛素-蛋白酶体途径的特定方面的治疗策略,例如DUB,被预测具有更好的耐受性。因此,需要抑制DUB如USP30的化合物和药物组合物用于治疗观察到DUB活性的适应症,其包括但不限于涉及线粒体功能障碍和癌症的病症。

[0010] 发明概述

[0011] 根据本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物或其可药用盐,



[0013] 其中:

[0014] R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地表示氢或任选地取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{1b} 与 R^{1c} 或 R^{1a} 连接形成任选地取代的环烷基环,或 R^{1e} 与 R^{1d} 或 R^{1f} 连接形成任选地取代的环烷基环;

[0015] R^{1a} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自独立地表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基或任选地取代的 C_1 - C_6 烷氧基,或 R^{1a} 与 R^{1b} 连接形成任选地取代的环烷基环,或 R^{1a} 或 R^{1g} 与 R^2 连接形成任选地进一步取代的环,或 R^{1f} 与 R^{1e} 或 R^{1g} 连接形成任选地取代的环烷基环;

[0016] R^2 表示任选地取代的 C_1 - C_3 烷基或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环,或 R^2 与 R^{1g} 或 R^{1a} 一起形成任选地进一步取代的环;

[0017] R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环杂芳基或芳基环或 R^3 与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环;

[0018] L表示共价键或任选地取代的 C_1 - C_3 亚烷基。

[0019] R^3 或由 R^2 和 R^3 形成的环可被一个或多个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代,其中 $-Q^1-(R^4)_n$ 每次出现是相同的或不同的,其中:

[0020] n是0或1;

[0021] Q^1 表示卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-NR^5CONR^6R^7$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 、 $-NR^5SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、任选地取代的 $-C_1$ - C_6 烷基、任选地取代的 $-C_1$ - C_6 烷氧基、任选地取代的 $-C_2$ - C_6 链烯基、共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-NR^5CONR^6-$ 、 $-SO_2NR^5-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-NR^5SO_2NR^6-$ 、 $-NR^5C(O)O-$ 、 $-NR^5C(O)OR^6-$ 、任选地取代的 C_1 - C_6 亚烷基、任选地取代的 $-C_1$ - C_6 亚烷基氧基或任选地取代的 $-C_2$ - C_6 亚烯基,其中烷基、烷氧基、链烯基、亚烷基、亚烷基氧基和亚烯基的任选的取代基选自卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 ;

[0022] R^4 是任选地取代的3至10元的单环或二环的环,其中任选的取代基选自卤素、氰

基、氧代、硝基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(O)OR^9$ 、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选地取代的 $-C_2-C_6$ 链烯基、任选地取代的 C_2-C_6 炔基、任选地取代的杂环基、任选地取代的环烷基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的芳基、 $-Q^2-R^8$ 、 $-Q^2-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^2-NR^8R^9$ 、 $-Q^2-COR^8$ 、 $-Q^2-NR^8COR^9$ 、 $-Q^2-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-Q^2-SO_2R^8$ 、 $-Q^2-CONR^8R^9$ 、 $-Q^2-CO_2R^8$ 、 $-Q^2-SO_2NR^8R^9$ 、 $-Q^2-NR^8SO_2R^9$ 和 $-Q^2-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ ，其中 Q^2 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、或任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 亚烷基氧基或任选地取代的 C_2-C_6 亚烯基，且其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地表示氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的杂环基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的芳基或任选地取代的环烷基；

[0023] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地表示氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基或任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基，其中烷基和亚烷基的任选的取代基选自卤素、氘代、羟基、氰基、氨基、硝基和 C_1-C_3 烷氧基。

[0024] 当 n 是1时， R^4 表示任选地取代的3至10元的单环或二环杂环基、杂芳基、芳基或环烷基环。(当 n 是0时， Q_1 存在，且 R^4 不存在)。

[0025] 在一个方面，本发明还涉及药物组合物，其包含本发明的化合物和一种或多种可药用赋形剂。

[0026] 在另一个方面，本发明的化合物可用于治疗癌症。

[0027] 附图简述

[0028] 图1是显示使用荧光偏振测定法测定的USP30的蛋白水解活性的示意图。将所示的不同体积的纯化的USP30与通过异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽一起温育。

[0029] 发明详述

[0030] 下面的定义和解释用于包括说明书和权利要求书在内的整个文件中使用的术语。对本文所述的化合物(例如式I化合物)的提及包括对式I和式II的提及，包括其任意子通式的实施方案。

[0031] 当式I的化合物的任意基团被称为任选被取代时，该基团可以是被取代的或未被取代的。取代可以为特定取代基的一个或多个，所述取代基可以相同或不同。应当理解，将选择取代基的数量和性质以避免任意空间上不合需求的组合。

[0032] 在本说明书的上下文中，除非另有说明，否则烷基、亚烷基、烷氧基、烯基或炔基取代基(或连接基)或取代基中的烷基、烯基部分可以是直链或支链的。烷基、亚烷基、烯基和亚烯基链还可以包括居间的杂原子，例如氧。

[0033] C_x-C_y 烷基是指具有 $x-y$ 个碳原子的饱和脂族烃基，其可以是直链或支链的。例如 C_1-C_6 烷基包含1至6个碳原子，且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。“支链”是指至少有一个碳分支点存在于基团上。例如，叔丁基和异丙基都是支链基团。 C_1-C_6 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q^1 定义内的和 R^4 的取代基的定义内的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_3 烷基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。因此取代的 C_1-C_6 烷基的实例包括 CF_3 、

CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0034] C_x - C_y 亚烷基基团或部分可以是直链的或支链的,并且是指来自如上文定义的 C_x - C_y 烷基的至少一个氢原子的二价烃基。 C_1 - C_6 亚烷基可包括插入的杂原子如氧,因此包括亚烷基氧基。如本文所用的亚烷基氧基还扩展至其中氧原子(例如单个氧原子)位于亚烷基链内的实施方案,例如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 或 CH_2OCH_2 。 C_1 - C_6 亚烷基的实例包括亚甲基、亚甲基氧基、亚乙基、亚乙基氧基、正亚丙基、正亚丙基氧基、正亚丁基、正亚丁基氧基、甲基亚甲基和二甲基亚甲基。除非另有说明,否则 L 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 和 Q^2 的定义内的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_4 亚烷基和 C_1 - C_3 亚烷基可以未被取代或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0035] C_2 - C_6 烯基是指含有至少两个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃链基团,且包括 C_2 - C_4 链烯基。链烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-己烯基、2-甲基-1-丙烯基、1,2-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和1-己二烯基。除非另有说明, Q^1 的定义内和 R^4 的取代基的定义内的 C_2 - C_6 链烯基和 C_2 - C_4 链烯基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0036] C_2 - C_6 亚烯基是指具有比如上定义的 C_2 - C_6 链烯基的少一个氢原子的直链或支链烃基。 C_2 - C_6 亚烯基的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。除非另有说明,否则 Q^1 和 Q^2 的取代基的定义内的 C_2 - C_6 亚烯基和 C_2 - C_4 亚烯基可以是未取代的或被一个或多个如本文定义的取代基取代。

[0037] C_2 - C_6 炔基是指包含至少两个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃链基团。烯基的实例包括乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和1-己炔基。除非另有说明,否则在 Q^1 的定义内和 R^4 的取代基定义内的 C_2 - C_6 炔基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0038] C_1 - C_6 烷氧基是指根据上述 C_x - C_y 烷基定义具有 $-\text{O}-\text{C}_x$ - C_y 烷基的基团或基团的一部分。 C_1 - C_6 烷氧基包含1至6个碳原子,且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。 C_1 - C_6 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基。如本文所用的烷氧基还扩展至其中氧原子(例如单个氧原子)位于烷基链内的实施方案,例如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 CH_2OCH_3 。因此烷氧基可以通过碳连接至分子的其余部分,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,或可选地,烷氧基通过氧连接至分子的其余部分,例如 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基。在某些情况下,烷氧基可通过氧连接到分子的其余部分,但烷氧基含有另外的氧原子,例如 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。除非另有说明,否则在 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 Q^1 的定义内和 R^4 的取代基的定义内的 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_3 烷氧基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。因此取代的 C_1 - C_6 烷氧基的实例包括 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0039] 术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘原子,特别是氯或氟原子。

[0040] 术语“氧代”意指=O。

[0041] 为避免疑义,应理解本文公开的且在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 的定义内的和 R^4 的取代基的定义内的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环不包含任何不稳定的环结构,或者在杂芳基和杂环系统的情况下,不包含O-O、O-S或S-S键。环系统可以是单环或双环。双环系统包括桥接、稠合和螺环系统。取代基(如果存在的话)可以连接到可以是碳原子、或者在杂芳基和杂环系统的情况下是杂原子的任何合适的环原子上。在环上的取代还可以包括在取代位置处环原子的改变。例如,苯环上的取代可以包括在从碳到氮的取

代位置处的环原子的变化,其导致吡啶环。

[0042] “环烷基”是指单环饱和或部分不饱和的非芳族环,其中所有环原子都是碳,并且具有所示的环原子数。例如 C_3-C_{10} 环烷基是指含有3至10个碳原子的单环或双环烃环。 C_3-C_{10} 环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和十氢萘基。双环环烷基包括桥环体系如双环庚烷和双环辛烷。除非另有说明,否则在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 的定义内的和 R^4 的取代基的定义内的环烷基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0043] “芳基”基团/部分是指包含至少一个芳族基并具有5至10个碳原子环成员的任何单环或双环烃基。芳基的实例包括苯基和萘基。双环可以是其中两个环都是芳族的稠合芳环,例如,萘基。优选的芳基是苯基和萘基,更优选苯基。除非另外指明,否则在 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 的定义内的和 R^4 的取代基的定义内的芳基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0044] 如本文所用的“杂芳基”是指多不饱和的单环或双环5至10元芳族部分,其含有至少1个且至多5个杂原子、特别是1、2或3个选自N、O和S的杂原子,其余环原子是碳原子,其为技术人员已知的稳定组合。杂芳环氮和硫原子任选被氧化,并且氮原子任选被季铵化。杂芳基环可以是单个芳族环或稠合双环,其中双环系统可以是芳族的,或者稠合中的一个芳族的而另一个是至少部分饱和的。在一个实例中,双环杂芳基是其中整个稠合系统是芳族的杂芳基。双环杂芳基可以在任一稠合中具有至少一个杂原子。例如,具有一个与部分饱和环稠合的芳族环的双环可以在芳族环或部分饱和环中包含至少一个杂原子。双环与其为取代基的基团的连接可以经由含有杂原子的环或经由仅含有碳的环。杂芳基与其为取代基的基团的连接点可以经由碳原子或杂原子(例如氮)。实例或杂芳基环包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、中氮茛基、异吡唑基、嘌呤基、咪唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、喹啉基和二氢苯并噁嗪基。除非另外指明, R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 的定义内的和 R^4 的取代基的定义内的杂芳基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0045] 除非另有说明,否则本文中用于描述环的“杂环基”或“杂环”意指单环饱和或部分不饱和的非芳族环或双环饱和或部分不饱和的环,其中双环系统是非芳族的,所述单环或双环的环具有例如3至10个成员,其中该环的至少1个成员且至多5个成员、特别是1、2或3个成员是选自N、O和S的杂原子,并且其余的环原子是碳原子,其为本领域技术人员已知的稳定组合。例如, R^2 和 R^3 可以一起形成并入酰胺氮的单环或双环杂环。或者, R^2 可以与 R^{1a} 或 R^{1g} 形成5或6元杂环基环。该5或6元的环包含酰胺官能团(-N(H)C(O)-),且稠合于吡咯烷核。杂环氮和硫原子任选被氧化,并且氮原子任选被季铵化。如本文所用,杂环可以是与另一个环系统形成双环的稠合环,即杂环碳中的一个或两个是另外的环系统所共有的。在杂环基是双环的情况下,第二个环可以是芳族的,例如稠合的苯基、吡啶基、吡唑基等。杂环基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接,并且在杂环基为双环的情况下,该连接可以经由含杂原子的环或稠合环。杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、

二氮杂环庚烷基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二氧杂环己基、六氢嘧啶基、吡啶基、吡啶烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、二氢吡咯并吡啶基、二氢苯并噁嗪基和四氢异喹啉基。除非另外指明,否则 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 的定义内的和 R^4 的取代基的定义内的杂环基可以是未取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。取代的杂环基环的实例包括例如4,5-二氢-1H-马来酰亚氨基、四亚甲基亚砷和乙内酰脲基。

[0046] 适用于任何基团的“任选取代的”意指如果需要,所述基团可以被一个或多个可以相同或不同的取代基(例如1、2、3或4个取代基)取代。

[0047] “取代的”和“任选取代的” C_1 - C_6 烷基(包括 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_2 烷基)和 C_1 - C_6 烷氧基(包括 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧基和 C_1 - C_2 烷氧基)和 C_2 - C_6 链烯基(包括 C_2 - C_4 链烯基)和 C_2 - C_6 炔基(包括 C_2 - C_4 炔基)的适合的取代基(例如 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q^1 的定义内的和 R^2 的取代基的定义内的)的实例,和 C_1 - C_6 亚烷基(包括 C_1 - C_3 亚烷基)和 C_2 - C_6 亚烯基的适合的取代基(例如L、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 和 Q^2 的定义内的)的实例包括卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 (硝基的已知模拟物)、特别是卤素(优选氟或氯)、羟基和氰基。其他适合的取代基包括 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二- C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、二- C_1 - C_3 酰基氨基、羧基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、甲酰胺基(carboxamidyl)、氨基甲酰基、单- C_{1-3} 氨基甲酰基、二- C_{1-3} 氨基甲酰基,其中任何烃基部分本身可被卤素例如氟、氘代、羟基、氰基、氨基、硝基或 SF_5 取代。

[0048] 所有其余的“取代的”和“任选取代的”部分的合适取代基、包括在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、环A的定义内的和的 R^2 取代基的定义内的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环的实例包括卤素、氘代、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_3 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、二- C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、二- C_1 - C_3 酰基氨基、羧基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、甲酰胺基、氨基甲酰基、单- C_{1-3} 氨基甲酰基、二- C_{1-3} 氨基甲酰基或其中烃基部分本身被卤素例如氟、氘代、羟基、氰基、氨基、硝基或 SF_5 (硝基的已知模拟物)取代的以上基团中的任一个。

[0049] “取代的”和“任选取代的”环的适合的取代基实例特别包括氟、氯、氧代、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基,其中烷基或烷氧基任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个)选自卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。

[0050] 因此取代的基团包括例如Br、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、t-Bu、OMe、OEt、OPr、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)NHCH_3$ 、环丙基、苯基等。在芳基的情况下,取代可以是芳基环中相邻碳原子的环形式,例如环缩醛如 $O-CH_2-O$ 。

[0051] 在包含氧原子的基团例如羟基和烷氧基中,氧原子可以被硫替代,以形成例如巯基(SH)和硫-烷基(S-烷基)的基团。因此,任选的取代基包括例如S-甲基的基团。在硫烷基中,硫原子可以进一步被氧化以形成亚砷或砷,因此任选的取代基包括例如S(O)-烷基和S(O)₂-烷基的基团。

[0052] 术语“治疗”包括预防以及改善、缓解症状、暂时或永久性消除症状的原因或防止

或减缓所称的障碍或病症的症状出现的方式。本发明的化合物可用于治疗人类和非人类动物。

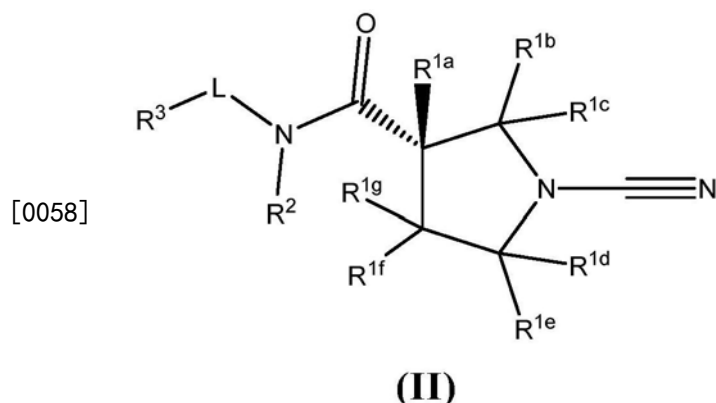
[0053] 化合物的剂量是有效预防病症症状发生或治疗患者所患病症的一些症状的量。所谓“有效量”或“治疗有效量”或“有效剂量”是指足以引起期望药理效应或治疗效果从而导致有效预防或治疗该病症的量。病症的预防表现为在医学上显著的程度延迟该病症的症状发作。病症的治疗表现为与该病症相关的症状的减少或该病症的症状复发的改善。

[0054] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括但不限于加成盐(例如磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和氢卤酸盐);衍生自有机碱的盐(例如锂、钾和钠)、氨基酸(例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸)的盐、无机碱(例如三乙基胺、氢氧化物、胆碱、硫胺和N-N'-二乙酰基乙二胺)。其它药学上可接受的盐包括铵盐、取代的铵盐和铝盐。其它药学上可接受的盐包括本发明的化合物的季铵盐。

[0055] 用于生产盐的一般方法是本领域技术人员众所周知的。这类盐可以通过常规方法形成,例如通过游离酸或游离碱形式的化合物与一或多当量的适当的酸或碱、任选地在溶剂中或在其中盐不溶的介质中反应,然后使用标准技术(例如在真空中、通过冷冻干燥或通过过滤)除去所述溶剂或所述介质。也可以通过与具有另一种抗衡离子的盐形式的化合物的抗衡离子交换,例如使用适合的离子交换树脂来制备盐。

[0056] 当本发明的化合物以不同的对映体形式和/或非对映异构体形式存在时,本发明涉及制备为异构体混合物的这些化合物或外消旋体,无论是以光学纯的形式存在,还是与其它异构体的混合物形式存在。对映体仅在以等量沿其相反方向旋转平面偏振光的能力方面不同,分别表示为(+)/(S)或(-)/(R)形式。单个对映体或异构体可以通过本领域已知的方法制备,例如产物或中间体的光学拆分(例如手性色谱分离,例如手性HPLC或不对称合成方法)。类似地,如果本发明化合物作为替代的互变异构形式存在,例如酮/烯醇、酰胺/亚氨酸,则本发明涉及分离的单独互变体以及所有比例的互变体的混合物。

[0057] 本本包括根据式(II)的化合物:



[0059] 或其可药用盐,其中:

[0060] R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地表示氢或任选地取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{1b} 与 R^{1c} 或 R^{1a} 连接形成任选地取代的环烷基环,或 R^{1e} 与 R^{1d} 或 R^{1f} 连接形成任选地取代的环烷基环;

[0061] R^{1a} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自独立地表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基或任选地取代的 C_1 - C_6 烷氧基,或 R^{1a} 与 R^{1b} 连接形成任选地取代的环烷基环,或 R^{1a} 或 R^{1g} 与 R^2 连接形

成任选地进一步取代的环,或 R^{1f} 与 R^{1e} 或 R^{1g} 连接形成任选地取代的环烷基环;

[0062] R^2 表示任选地取代的 C_1-C_3 烷基或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环,或 R^2 与 R^{1g} 或 R^{1a} 一起形成任选地进一步取代的环;

[0063] R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环杂芳基或芳基环,或 R^3 与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环;

[0064] L表示共价键或任选地取代的 C_1-C_3 亚烷基。

[0065] 同位素

[0066] 本本所述的化合物可以包含一个或多个同位素取代,并且对特定元素的提及包括其范围内该元素的所有同位素。例如,对氢的提及包括其范围内的 1H 、 2H (D)和 3H (T)。类似地,对碳和氧的提及分别包括其范围内的 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 和 ^{16}O 和 ^{18}O 。同位素的实例包括 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 和 ^{35}S 。

[0067] 以类似的方式,对特定官能团的提及也包括其范围内的同位素的变化形式,除非上下文另有说明。例如,对烷基例如乙基的提及也涵盖其中基团上氢原子的一个或多个为氘或氚同位素形式的变化形式,例如,作为在其中所有五个氢原子为氘同位素形式的乙基(一种全氘代身乙基)。氘在整个过程中可能被称为“含氘”。

[0068] 同位素可以是放射性的或非放射性的。在一个实施方案中,化合物不含放射性同位素。这类化合物优选用于治疗用途。然而,在另一个实施方案中,化合物可以包含一种或多种放射性同位素。包含这类放射性同位素的化合物在诊断环境中可能是有用的。

[0069] 某些同位素标记的式(I)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。鉴于其容易并入和便于检测的方式,放射性同位素即 3H 和 ^{14}C 对于此目的特别有用。用较重的同位素(即 2H)取代可以提供由更大的代谢稳定性导致的某些治疗优点例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在某些情况下可能是优选的。用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)进行取代可用于正电子发射解剖结构(PET)研究,用于检查受体占有率。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与所附实施例和制备中描述的方法类似的方法、使用适合的同位素标记的试剂替代以前使用的非标记试剂来制备。

[0070] 结晶形式和无定形形式

[0071] 式(I)的化合物可以以结晶或无定形形式存在,并且一些晶型可以以多晶型存在,其包括在本发明的范围内。式(I)的化合物的多晶型可以使用许多常规分析技术进行表征和区分,它包括但不限于红外光谱、拉曼光谱、X射线粉末衍射、差示扫描量热法、热重分析和固态核磁共振。

[0072] 因此,在进一步的实施方案中,本发明提供了结晶形式的根据任何所述实施方案的化合物。该化合物可以是50%至100%结晶,更具体地为至少50%结晶或至少60%结晶或至少70%结晶或至少80%结晶或至少90%结晶或至少95%结晶或至少98%结晶或至少99%结晶或至少99.5%结晶或至少99.9%结晶,例如100%结晶。该化合物也可以是无定形形式。

[0073] 本文所述的发明涉及无论何种情况下所制备的任何所公开的化合物的所有晶型、溶剂合物和水合物。在本申请中所公开的任何化合物具有酸或碱性中心例如甲酸酯或氨基的范围内,所述化合物的所有盐形式均包括在本申请中。在药物用途的情况下,盐应视为药

学上可接受的盐。

[0074] 本发明涉及化合物及其盐的任何溶剂合物。优选的溶剂合物是通过将无毒的药学上可接受的溶剂(以下称为溶剂化溶剂)分子掺入本发明化合物的固态结构(例如晶体结构)形成的溶剂合物。这类溶剂的实例包括水、醇(例如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。溶剂合物可以通过用溶剂或包含溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明化合物来制备。在任何给定情况下是否形成溶剂合物都可以通过使用众所周知的和标准技术例如热重分析(TGE)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学对化合物的晶体进行分析来确定。

[0075] 溶剂合物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂合物。特定的溶剂合物可以是水合物,水合物的实施例包括半水合物、一水合物和二水合物。关于溶剂合物的更详细讨论以及用于制备和表征它们的方法,参见Bryn等人,Solid-State Chemistry of Drugs,第2版,SSCI出版,Inc of West Lafayette,IN,USA,1999,ISBN 0-967-06710-3。

[0076] 本发明涉及本申请中所定义的化合物的药学功能衍生物,包括具有或提供与本发明任何相关化合物相同的生物功能和/或活性的酯衍生物和/或衍生物。因此,出于本发明的目的,该术语还包括本申请中所定义的化合物的前药。

[0077] 相关化合物的术语“前药”包括在口服或肠胃外施用之后,在体内代谢以实验可检测到的用量并在预定时间内(例如在给药间隔为6-24小时(即每天1-4次))形成所述化合物的任何化合物。

[0078] 化合物的前药可以通过以这样的方式修饰化合物上存在的官能团来制备,即当将这种前体药物施用于哺乳动物受试者时,修饰物被裂解。修饰典型地通过用前药取代基合成母体化合物来实现。前药包括化合物,其中化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基分别键合到可在体内裂解以再生游离羟基、氨基、巯基、羧基或羰基的任何基团。

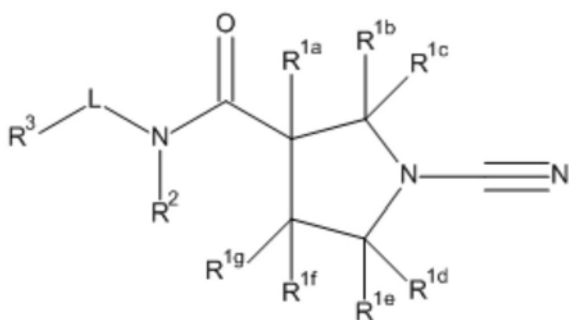
[0079] 前药的实例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。关于前药的一般信息可以在例如Bundegaard,H.“Design of Prodrugs”第1-92页,Elsevier,New York-Oxford(1985)中找到。

[0080] 本发明的化合物可以在体内代谢。式(I)的化合物的代谢物也在本发明的范围内。术语“代谢物”是指在细胞或生物体,优选哺乳动物中衍生自本发明的任何化合物的所有分子。优选地,该术语涉及不同于在生理条件下存在于任何这样的细胞或生物体中的任何分子的分子。

[0081] 本申请中所定义的治疗可以作为唯一疗法应用或除本发明的化合物外还可以包括常规手术或放疗或化疗。此外,式(I)的化合物还可以与现有治疗剂组合使用,用于治疗与癌症相关的病症,其包括小分子治疗剂或基于抗体的治疗剂。

[0082] 根据本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物,

[0083]



(I)

[0084] 或其可药用盐,其中:

[0085] R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地表示氢或任选地取代的C₁-C₆烷基,或R^{1b}与R^{1c}或R^{1a}连接形成任选地取代的C₃-C₆环烷基环,或R^{1e}与R^{1d}或R^{1f}连接形成任选地取代的C₃-C₆环烷基环;

[0086] R^{1a}、R^{1f}和R^{1g}各自独立地表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的C₁-C₆烷基或任选地取代的C₁-C₆烷氧基,或R^{1a}与R^{1b}连接形成任选地取代的C₃-C₆环烷基环,或R^{1a}与R²连接形成任选地进一步取代的5或6元的环,或R^{1f}与R^{1e}或R^{1g}连接形成任选地取代的C₃-C₆环烷基环,或R^{1g}与R²连接形成任选地进一步取代的5或6元的环;

[0087] R²表示任选地取代的C₁-C₃烷基或与R³一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环,或R²与R^{1g}或R^{1a}一起形成任选地进一步取代的5或6元的环;

[0088] R³表示任选地取代的5至10元的单环或二环杂芳基或芳基环或与R²一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环;

[0089] L表示共价键或任选地取代的C₁-C₃亚烷基。

[0090] 在本文所述的所有情况下,R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}可各自独立地表示氢或任选地取代的C₁-C₆烷基。特别地,R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}可各自独立地表示氢或C₁-C₃烷基(例如甲基或乙基)。R^{1b}可以是氢或C₁-C₃烷基,且R^{1c}可以是氢。R^{1d}可以是氢或C₁-C₃烷基,且R^{1e}可以是氢。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和SF₅。特别地R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}各自表示氢。

[0091] R^{1b}可表示氢。R^{1b}可表示C₁-C₆烷基。R^{1b}可表示C₁-C₃烷基,例如,甲基或乙基。当R^{1b}表示C₁-C₆烷基时,R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}和R^{1g}可各自表示氢。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和SF₅、特别是氟。R^{1b}可以是氢或MeOH。

[0092] R^{1c}可表示氢。R^{1c}可表示C₁-C₆烷基。R^{1c}可表示C₁-C₃烷基,例如,甲基或乙基。当R^{1c}表示C₁-C₆烷基时,R^{1a}、R^{1b}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}和R^{1g}可各自表示氢。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和SF₅、特别是氟。R^{1c}可以是氢或MeOH。

[0093] R^{1d}可表示氢。R^{1d}可表示C₁-C₆烷基。R^{1d}可表示C₁-C₃烷基,例如,甲基或乙基。当R^{1d}表示C₁-C₆烷基时,R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1f}和R^{1g}可各自表示氢。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和SF₅、特别是氟。

[0094] R^{1e}可表示氢。R^{1e}可表示C₁-C₆烷基。R^{1e}可表示C₁-C₃烷基,例如,甲基或乙基。当R^{1e}表

示 C_1 - C_6 烷基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 可各自表示氢。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 、特别是氟。

[0095] 或者, R^{1b} 和 R^{1c} 可一起形成环烷基环。另外或可选地, R^{1d} 和 R^{1e} 可一起形成环烷基环。环烷基环可以包含3、4、5或6个原子、特别是3或4个原子。当 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成 C_3 - C_6 环烷基环时, R^{1a} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 可以是氢。当 R^{1d} 和 R^{1e} 一起形成 C_3 - C_6 环烷基环时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 可各自是氢。

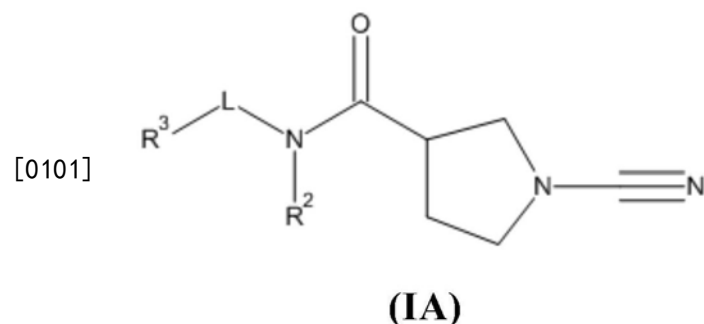
[0096] R^{1f} 可表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基或任选地取代的 C_1 - C_6 烷氧基。烷基和烷氧基可被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 。 R^{1f} 可以表示氢、氟、未取代的或取代的 C_1 - C_3 烷基或未取代的或取代的 C_1 - C_3 烷氧基。 R^{1f} 可以表示氢或甲基。 R^{1f} 可以表示氟。 R^{1f} 可以表示甲基。 R^{1f} 可以表示甲氧基。 R^{1f} 可以表示 CF_3 。 R^{1f} 可以表示 OCF_3 。当 R^{1f} 表示氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基或任选地取代的 C_1 - C_6 烷氧基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 可各自表示氢。或者, R^{1f} 表示氢。

[0097] R^{1g} 可表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基或任选地取代的 C_1 - C_6 烷氧基。烷基和烷氧基可被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 。 R^{1g} 可以表示氢、氟、 C_1 - C_3 烷基或取代的 C_1 - C_3 烷氧基。 R^{1g} 可以表示氢或甲基。 R^{1g} 可以表示氟。 R^{1g} 可以表示甲基。 R^{1g} 可以表示甲氧基。 R^{1g} 可以表示 CF_3 。 R^{1g} 可以表示 OCF_3 。当 R^{1g} 表示氟、氰基、羟基、氨基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基或任选地取代的 C_1 - C_6 烷氧基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 可各自表示氢。或者, R^{1g} 表示氢。

[0098] 或者, R^{1f} 和 R^{1g} 可一起形成环烷基环。或者, R^{1f} 和 R^{1e} 可一起形成环烷基环。环烷基环可以包含3、4、5或6个原子、特别是3或4个原子。当 R^{1f} 和 R^{1g} 一起形成 C_3 - C_6 环烷基环时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 可以是氢。当 R^{1f} 和 R^{1e} 一起形成 C_3 - C_6 环烷基环时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1g} 可各自是氢。

[0099] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 的定义中的环烷基环可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_2 - C_6 链烯基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、羧基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、甲酰胺基、氨基甲酰基、单- C_1 - C_3 氨基甲酰基和二- C_1 - C_3 氨基甲酰基,其中任何烃基部分本身可以被一个或多个卤素、特别是氟取代。特别地,环烷基环可以是未取代的或被一个或两个取代基选自以下的取代基取代:卤素、氘代、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基,其中烷基和烷氧基可以被一个或多个卤素、特别是氟取代。

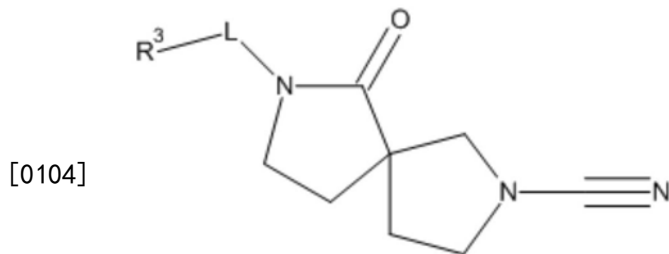
[0100] 该化合物可以是其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自是氢的形式。在这种情况下,化合物可以具有下式:



[0102] 或其可药用盐,其中 R^2 表示任选地取代的 C_1 - C_3 烷基或与 R^3 一起形成任选地取代的

5至10元的单环或二环杂芳基或杂环基环； R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环杂芳基或芳基环或与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环；且L表示共价键或任选地取代的 C_1-C_3 亚烷基。

[0103] 或者，所述化合物可以是其中 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自是氢且 R^{1a} 与 R^2 一起形成5元杂环基环的形式。在这种情况下，化合物可以具有下式：



(IB)

[0105] 或其可药用盐，其中 R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环杂芳基或芳基环，且L表示共价键或任选地取代的 C_1-C_3 亚烷基。

[0106] 在本文所述的所有情况下， R^2 可表示任选地取代的 C_1-C_3 烷基或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环，或 R^2 与 R^{1g} 或 R^{1a} 一起形成任选地进一步取代的5或6元的环。当 R^2 不形成环的一部分（具有 R^3 、 R^{1g} 或 R^{1a} ）时， R^2 表示 C_1-C_3 烷基。 R^2 可表示甲基。 R^2 可表示乙基。 R^2 可表示丙基、特别是异丙基。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 、特别是氟。当 R^2 与 R^{1g} 或 R^{1a} 形成环时，该环为5或6元的环、优选5元环。当 R^2 与 R^{1a} 形成5或6元的环时，该环与吡咯烷核形成螺环。当 R^2 与 R^{1g} 形成5或6元的环时，该环与吡咯烷核心形成稠合的双环。5或6元的环可以是未取代的或被酰胺羰基以及一个或多个取代基取代。取代基可选自卤素、氘代、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-6} 链烯基氨基、 C_1-C_3 酰基氨基、羧基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、甲酰胺基、氨基甲酰基、单- C_{1-3} 氨基甲酰基、二- C_{1-3} 氨基甲酰基，其中任何烃基部分本身可被卤素例如氟、氘代、羟基、氰基、氨基、硝基或 SF_5 取代。特别地，5或6元的环任选进一步被卤素、氘代、氰基、氧代、硝基、氨基或 SF_5 取代。

[0107] L表示共价键或任选地取代的 C_1-C_3 亚烷基连接基或形成由 R^2 和 R^3 形成的杂环基或杂芳基环的一部分。当 R^3 是5至10元的单环或二环的环时，L优选为共价键或亚甲基。亚烷基可以任选地被卤素、氘、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 、优选氟取代。当 R^2 与 R^3 一起形成单环或二环的环时，L表示共价键。

[0108] R^3 的杂芳基或芳基环可以根据本文中发现的杂芳基和芳基环的定义来定义，并且是单环或双环。当环是双环时，第二个环可以是芳族的，或者可以是部分饱和的，因此并非5至10元环中的每个原子都需要在芳基系统中。优选地，当 R^3 是二环时，该环是芳族或部分芳族的。

[0109] R^3 表示5至10元的（例如5、6、7、8、9或10元的）单环或稠合二环杂芳基或芳基环，其可以任选地被一个或多个（例如一个、二个、三个或四个） $-Q^1-(R^4)_n$ 、特别是一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代。

[0110] 特别地， R^3 可表示5或6元杂芳基或芳基环，其可以任选地被一个或多个（例如一

个、二个、三个或四个) $-Q^1(R^4)_n$ 取代。

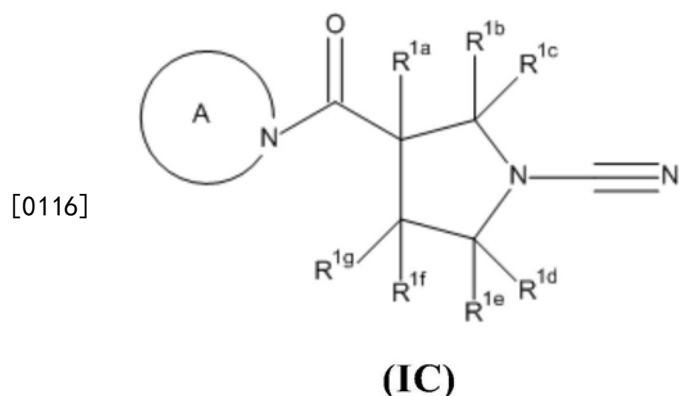
[0111] 或者, R^3 可表示9或10元的二环杂芳基或芳基环, 其可以任选地被一个或多个(例如一个、二个、三个或四个) $-Q^1(R^4)_n$ 取代。

[0112] 当 R^3 是杂芳基环时, 该环是单环或二环, 且可包含一个或多个(例如1、2或3) 独立地选自氮、氧和硫的杂原子。特别地, 杂芳基环可包含至少一个氮原子, 例如1、2或3个氮原子、优选1或2个氮杂原子。含氮杂芳基环的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、中氮茛基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹喔啉基、二氢吡咯并吡啶基和二氢苯并噁嗪基。

[0113] 任选地取代的5至10元的单环或二环杂芳基或芳基环可选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、中氮茛基、异吡啶基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、异苯并咪唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹喔啉基、二氢吡咯并吡啶基、二氢苯并噁嗪基、苯基、萘基和萘基。

[0114] 特别地, R^3 选自噻唑基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和异噁唑。

[0115] 当 R^3 和 R^2 一起形成环时, 该环可以始终称为环A。在这种情况下, 化合物可以具有下式:



[0117] 或其可药用盐, 其中环A是任选地取代的单环或二环的环, 且其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 如本文所定义。

[0118] R^3 的杂环基或杂芳基环可以根据本文中发现的杂环基和杂芳基环的定义来定义, 并且是单环或双环。

[0119] 环A表示5至10元的(例如5、6、7、8、9或10元的)单环或稠合二环杂环基或杂芳基环, 其可以任选地被一个或多个(例如一个、二个、三个或四个) $-Q^1(R^4)_n$ 取代、特别被一个或两个 $-Q^1(R^4)_n$ 取代。

[0120] 特别地, 环A可表示5或6元杂环基或杂芳基环, 其可以任选地被一个或多个(例如一个、二个、三个或四个) $-Q^1(R^4)_n$ 取代。

[0121] 或者,环A可表示9或10元的二环杂芳基或芳基环,其可以任选地被一个或多个(例如一个、二个、三个或四个) $-Q^1-(R^4)_n$ 取代。

[0122] 当环A是杂芳基环时,该环是单环或二环,且可包含一个或多个(例如1、2或3)独立选自氮、氧和硫、特别是氮的另外的杂原子。含氮杂芳基环的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、中氮茛基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、二氢吡咯并吡啶基和二氢苯并噁嗪基。

[0123] 任选地取代的5至10元的含氮单环或二环杂环基或杂芳基环可选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、中氮茛基、异吡啶基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、二氢苯并噁嗪基、二氢吡咯并吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、吗啉基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、硫吗啉基、高哌嗪基、六氢嘧啶基、吡唑基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、噻唑烷基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基。

[0124] 特别地,环A选自二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、四氢喹啉基和二氢苯并噁嗪基。

[0125] 在本文所述的所有情况下, R^3 或环A可以是未取代的或被一个或多个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代,其中 $-Q^1-(R^4)_n$ 每次出现时是相同的或不同的,其中:

[0126] n 是0或1;

[0127] Q^1 表示卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-NR^5CONR^6R^7$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 、 $-NR^5SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选地取代的 $-C_2-C_6$ 链烯基、共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-NR^5CONR^6-$ 、 $-SO_2NR^5-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-NR^5SO_2NR^6-$ 、 $-NR^5C(O)O-$ 、 $-NR^5C(O)OR^6-$ 、任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 亚烷基氧基或任选地取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基;

[0128] R^4 是任选地取代的3至10元的单环或二环的环;

[0129] R^5 、 R^6 、 R^7 各自独立地表示氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基或任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基。

[0130] 当 n 是1时, R^4 表示任选地取代的3至10元的单环或二环杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(当 n 是0时, Q^1 存在,且 R^4 不存在)。

[0131] R^3 或环A可以是未取代的或被一个、两个、三个或四个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代。

[0132] 特别地, R^3 或环A是未取代的或被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代。 $-Q^1-(R^4)_n$ 每次出现时可以是相同的或不同的。或者, R^3 或环A可以是未取代的或被 $-Q^1-(R^4)_n$ 之一取代。 Q^1 、 R^4 和 n 如本文所定义。

[0133] 在本文所述的所有情况下, Q^1 可选自卤素(例如氟、氯或溴)、氰基、氧代、硝基、 $-OR^5$ (例如羟基)、 $-SR^5$ (例如硫醇)、 $-NR^5R^6$ (例如氨基或N,N-二甲基氨基)、 $-CONR^5R^6$ (例如酰氨

基)、 $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ (N-乙酰基)、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^5$ (例如乙酰基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ (例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ (例如甲基磺酰基)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (例如二甲基氨基磺酰基)、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、任选地取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基 (例如丙基、异丁基或叔丁基)、任选地取代的 C_1-C_2 烷基 (例如甲基或乙基)、任选地取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、任选地取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 链烯基、任选地取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、共价键、氧原子、硫原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5-$ (例如甲基氨基)、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6-$ 、任选地取代的 C_1-C_4 亚烷基 (例如亚甲基或亚乙基) 或任选地取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_4$ 亚烯基 (例如乙烯基)。

[0134] 当 n 是0时, R^3 或环A可以被一个或多个 (例如一个、二个、三个或四个) 独立地选自以下的 Q^1 取代基取代: 卤素 (例如氟、氯或溴)、氰基、氧代、硝基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 链烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基, 其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基可以是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 , 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 如上文所定义。

[0135] 特别地, 当 n 是0时, Q^1 可表示卤素 (例如氟或氯)、氰基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷基, 其任选地被一个或多个氟取代, 例如 CF_3 。更特别地, 当 n 是0时, Q^1 可表示氰基。

[0136] 在某些情况下, n 是0和 R^3 或环A表示5或6元杂芳基或芳基环, 其任选地被一个或多个 (例如一个、二个、三个或四个)、特别是一个或两个独立地选自以下的 Q^1 取代基取代: 卤素 (例如氟或氯)、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷基, 其任选地被一个或多个氟取代, 例如 CF_3 。

[0137] 或者, n 是0和 R^3 或环A表示9或10元的杂芳基或芳基环, 其任选地被一个或多个 (例如一个、二个、三个或四个)、特别是一个或两个独立地选自以下的 Q^1 取代基取代: 卤素 (例如氟或氯)、氰基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷基, 其任选地被一个或多个氟取代, 例如 CF_3 。

[0138] 当 n 是1时, Q^1 是共价键或选自以下的连接基: 氧原子、硫原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6-$ 、 C_1-C_6 亚烷基或 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 亚烯基, 其中亚烷基或亚烯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 。

[0139] 特别地, 当 n 是1时, Q^1 是共价键、氧原子、 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_3 亚烷基, 其中亚烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 。更特别地, 当 n 是1时, Q^1 是共价键。

[0140] 由 R^3 或环A表示的环可以是未取代的、单取代的、二取代的或三取代的, 特别地该环是未取代的、单取代的或二取代的。优选由 R^3 或环A表示的环直接或经由连接基被另一个环取代, 即环A被至少一个 $-\text{Q}^1-(\text{R}^4)_n$ 取代, 其中 n 是1。

[0141] 在本文所述的所有情况下, R^4 表示3至10元的单环或二环杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。 R^4 可选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、四唑基、吡唑基、中氮茛基、异吡唑基、二氢吡唑基、嘌呤基、咪唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噁二唑基、苯并咪唑基、异苯并咪唑基、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、苯并咪唑基、苯并噁吩基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、异二氢吡唑基、三嗪基、二氢

吡啶基、喹啉基、二氢苯并噁嗪基、二氢吡咯并吡啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二氧杂环己基、六氢嘧啶基、吡啶基、吡啶烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、二氢苯并噁嗪基和四氢异喹啉基。

[0142] R^4 可表示任选地取代的5或6元单环杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。

[0143] 或者, R^4 可表示任选地取代的9或10元的二环杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。

[0144] 特别地, R^4 选自取代的或未被取代的苯基、吡啶基、吡啶基、哌嗪基和吡啶基。更特别地, R^4 是苯基。

[0145] 在本文所述的所有情况下, R^4 可任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、杂环基、环烷基、杂芳基、芳基、 $-Q^2-R^8$ 、 $-Q^2-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^2-NR^8R^9$ 、 $-Q^2-COR^8$ 、 $-Q^2-NR^8COR^9$ 、 $-Q^2-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-Q^2-SO_2R^8$ 、 $-Q^2-CONR^8R^9$ 、 $-Q^2-CO_2R^8$ 、 $-Q^2-SO_2NR^8R^9$ 、 $-Q^2-NR^8SO_2R^9$ 和 $-Q^2-NR^8SO_2NR^9R^{10}$,其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 ,且其中杂环基、环烷基、杂芳基或芳基是任选地取代的;其中

[0146] Q^2 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选地取代的 C_2-C_6 亚烯基;且

[0147] R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地表示氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的杂环基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的芳基或任选地取代的环烷基。

[0148] R^4 可以被一个或多个(例如一个、二个、三个或四个)、特别是一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)OR^9$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-Q^2-R^8$ 、 $-Q^2-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^2-NR^8R^9$ 、 $-Q^2-COR^8$ 、 $-Q^2-NR^8COR^9$ 、 $-Q^2-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-Q^2-SO_2R^8$ 、 $-Q^2-CONR^8R^9$ 、 $-Q^2-CO_2R^8$ 、 $-Q^2-SO_2NR^8R^9$ 、 $-Q^2-NR^8SO_2R^9$ 和 $-Q^2-NR^8SO_2NR^9R^{10}$,其中 Q^2 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 C_1-C_6 亚烷基或任选地取代的 C_2-C_6 亚烯基,且其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地表示氢或任选地取代的 C_1-C_6 烷基,其中任何烷基、烷氧基、链烯基、炔基、亚烷基或亚烯基任选地被一个或多个(例如一个、二个、三个或四个)选自以下的取代基取代:卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 。

[0149] 特别地, R^4 可被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素(例如氯或氟)、氰基、 $-C_1-C_6$ 烷基(例如丙基、异丁基或叔丁基)或 C_1-C_2 烷基(例如甲基或乙基)、 $-C_1-C_6$ 烷氧基(例如丙氧基)或 C_1-C_2 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)或 $-NR^8SO_2R^9$,其中 R^8 和 R^9 各自独立地表示氢或 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基。烷基或烷氧基可以任选地被一个或多个氟取代。

[0150] 更特别地, R^4 可以被选自以下的取代基单-取代:卤素、氰基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基或 $-NR^8SO_2R^9$,其中 R^8 是氢,且 R^9 是环丙烷,其中烷基或烷氧基可以任选地被一个或多个

氟取代。

[0151] 另外或可选地, R^4 可以任选地被另一个任选地取代的3至10元的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环取代, 其直接或经由连接基团连接。连接基团可以是氧原子、羰基或任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基。连接基团可以是氧、-CO- 或亚烷基链, 例如, 亚甲基。所述3至10元的环可以是未取代的或被一个或多个 (例如一个、两个、三个或四个)、特别是一个或两个选自以下的取代基取代: 卤素 (例如, 氟或氯)、 C_1-C_4 烷基 (例如丙基、异丁基或叔丁基) 或 C_1-C_2 烷基 (例如甲基或乙基), 其中烷基可以任选地被一个或多个氟取代。特别地, 所述3至10元的环是未被取代的。

[0152] 特别地, R^4 可以是未取代的、单取代的或二取代的。更特别地, R^4 是未取代的或单取代的。

[0153] 在某些情况下, R^4 表示3至10元的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环, 其选自杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环, 其选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、蒽基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吡啶基、中氮茛基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、咪唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、异苯并咪唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、二氢苯并噁嗪基、二氢吡咯并吡啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢咪唑基 (例如2,3-二氢咪唑基、2,5-二氢咪唑基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢咪唑基、硫吗啉基、二氢吡喃基 (例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二氧杂环己基、六氢嘧啶基、吡唑基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基, 其是未取代的或被一个或多个 (例如一个、两个或三个) 选自以下的取代基取代: 卤素 (例如氟或氯)、氰基、氧代、硝基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、杂环基、环烷基、杂芳基、芳基、 $-Q^2-R^8$ 、 $-Q^2-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^2-NR^8R^9$ 、 $-Q^2-COR^8$ 、 $-Q^2-NR^8COR^9$ 、 $-Q^2-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-Q^2-SO_2R^8$ 、 $-Q^2-CONR^8R^9$ 、 $-Q^2-CO_2R^8$ 、 $-Q^2-SO_2NR^8R^9$ 、 $-Q^2-NR^8SO_2R^9$ 和 $-Q^2-NR^8SO_2NR^9R^{10}$, 其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 , 且其中杂环基、环烷基、杂芳基或芳基是任选地取代的, 其中 Q^2 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 C_1-C_6 亚烷基或任选地取代的 C_2-C_6 亚烯基, 且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地表示氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的杂环基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的芳基或任选地取代的环烷基。

[0154] R^4 可表示选自以下的环: 苯基、吡唑基、吡啶基、咪唑基和噻唑基, 其中所述环是未取代的或被一个或多个、特别是一个或两个选自以下的取代基取代: 卤素 (例如氟或氯)、氰基、氧代、硝基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(O)OR^9$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、杂环基、环烷基、杂芳基、芳基、 $-Q^2-R^8$ 、 $-Q^2-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^2-NR^8R^9$ 、 $-Q^2-$

COR^8 、 $-\text{Q}^2-\text{NR}^8\text{COR}^9$ 、 $-\text{Q}^2-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{Q}^2-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{Q}^2-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{Q}^2-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{Q}^2-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{Q}^2-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 和 $-\text{Q}^2-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氘代、羟基、硫醇、氰基、氨基、硝基和 SF_5 ，且其中杂环基、环烷基、杂芳基或芳基是任选地取代的，其中 Q^2 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 C_1-C_6 亚烷基或任选地取代的 C_2-C_6 亚烯基，且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自独立地表示氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的杂环基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的芳基或任选地取代的环烷基。

[0155] R^4 可表示选自以下的环：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吡啶基、中氮茛基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、异苯并咪唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢吡咯并吡啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢咪唑基（例如2,3-二氢咪唑基、2,5-二氢咪唑基）、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢咪唑基、硫吗啉基、二氢吡啶基（例如3,4-二氢吡啶基、3,6-二氢吡啶基）、高哌嗪基、二氧杂环己基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡啶基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基，其中所述环是未取代的或被卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 取代，其中 R^8 和 R^9 各自独立地表示氢、 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基，且其中烷基或烷氧基可以任选地被一个或多个氟取代。

[0156] 特别地， R^4 可选自苯基、吡啶基、吡唑基、哌嗪基和吡唑基，其中所述环是未取代的或被一个或多个（例如一个、两个或三个）选自以下的取代基取代：卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ，其中 R^8 和 R^9 各自独立地表示氢、 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基。烷基或烷氧基可以任选地被一个或多个氟取代。

[0157] 本发明还涉及式(I)的化合物或其可药用盐，其中：

[0158] R^{1a} 表示氢、氟或与 R^2 一起形成5或6元任选地取代的环；

[0159] R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自表示氢；

[0160] R^{1g} 表示氢、未被取代的或取代的甲基，或与 R^2 一起形成5或6元任选地取代的环；

[0161] R^2 表示任选地取代的 C_1-C_3 烷基，或与 R^{1a} 或 R^{1g} 一起形成5或6元任选地取代的环，或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环；

[0162] R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环的环，或与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环；

[0163] L表示共价键或任选地取代的 C_1-C_3 亚烷基。

[0164] 本发明还涉及式(I)的化合物或其可药用盐，其中：

[0165] R^{1a} 表示氢、氟或与 R^2 一起形成5或6元任选地取代的环；

[0166] R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自表示氢；

[0167] R^{1g} 表示氢、未被取代的或取代的甲基，或与 R^2 一起形成5或6元任选地取代的环；

[0168] R^2 表示任选地取代的 C_1-C_3 烷基,或与 R^{1a} 或 R^{1g} 一起形成5或6元任选地取代的环,或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环;

[0169] R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环的环或与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环;

[0170] L表示共价键或任选地取代的 C_1-C_3 亚烷基;

[0171] 其中 R^3 或由 R^3 与 R^2 一起形成的环是未取代的或被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代,其可以是相同的或不同的,但优选是不同的,其中 Q^1 、 R^4 和n如本文所定义。

[0172] 在一个实施方案中, R^3 或由 R^2 与 R^3 一起形成的环是未取代的或被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代,其中至少一个 $-Q^1-(R^4)_n$ 部分中n是1。

[0173] 本发明还涉及式(I)的化合物或其可药用盐,其中:

[0174] R^{1a} 表示氢、氟,或与 R^2 一起形成任选地取代的5或6元的环;

[0175] R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自表示氢;

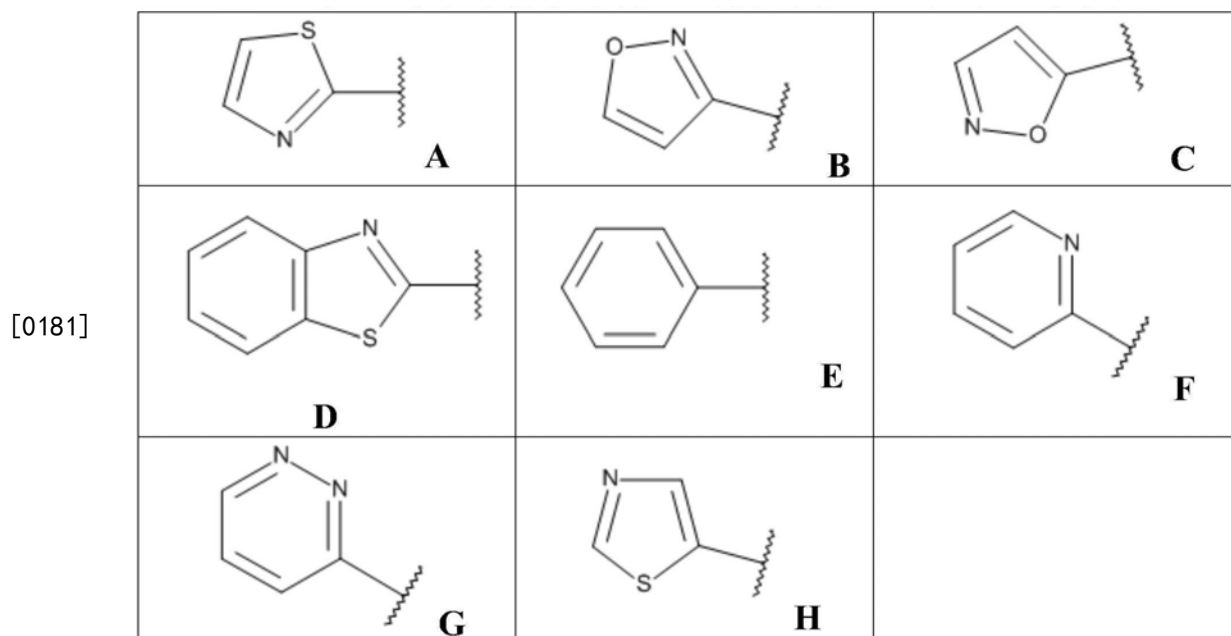
[0176] R^{1g} 表示氢、未被取代的或取代的甲基,或与 R^2 一起形成5或6元任选地取代的环;


[0177] R^2 表示任选地取代的 C_1-C_3 烷基,或与 R^{1a} 或 R^{1g} 一起形成5或6元任选地取代的环,或与 R^3 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环,其选自二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、四氢喹啉基和二氢苯并噁嗪基;

[0178] R^3 表示任选地取代的5至10元的单环或二环的环,其选自噻唑基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和异噻唑基, R^3 与 R^2 一起形成任选地取代的5至10元的单环或二环的环,其选自二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、四氢喹啉基和二氢苯并噁嗪基;

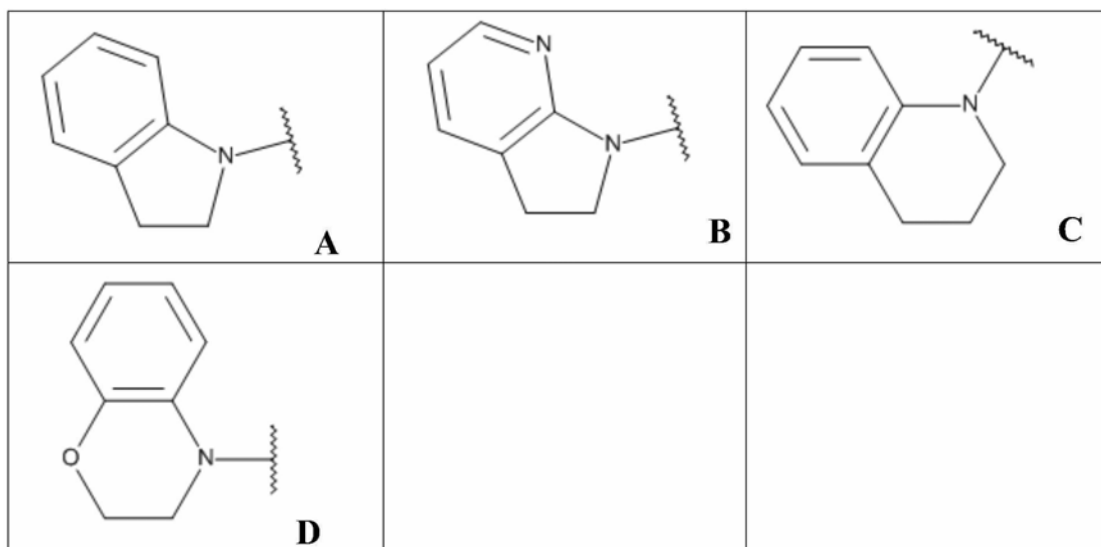
[0179] 其中5至10元的单环或二环的环可以任选地被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代,其中 Q^1 、 R^4 和n如本文所定义。


[0180] 由 R^3 表示的杂芳基和芳基环的实例包括以下所示的那些:



[0182] 其中表示与分子的其余部分连接的点(即通过L与酰胺氮连接),且其中所述环任选被一个或多个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代。

[0183] 当R³与R²连接时形成的杂芳基和杂环基环的实例包括以下所示的那些:



[0185] 其中  表示与分子其余部分的连接点(即与酰胺羰基连接),且其中所述环任选被一个或多个-Q¹-(R⁴)_n取代。

[0186] 式I的新化合物实例包括:

[0187] 1-氰基-N-乙基-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0188] 1-氰基-N-乙基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0189] (S)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0190] (S)-1-氰基-N-甲基-N-(4-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0191] (S)-1-氰基-N-甲基-N-(6-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0192] 1-氰基-N-异丙基-N-(5-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0193] 1-氰基-N-异丙基-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0194] 1-氰基-3-氟-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0195] N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[0196] (S)-3-(4-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0197] (R)-3-(6-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0198] (S)-3-(5-(3-氯苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0199] (3S,4S)-3-(5-(2-氯苯基)二氢吡啶-1-羰基)-4-甲基吡咯烷-1-甲腈

[0200] 3-氟-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0201] 3-氟-3-(6-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0202] 3-氟-3-(6-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0203] (R)-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0204] (S)-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0205] (3S,4S)-3-甲基-4-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0206] (3R,4R)-3-甲基-4-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0207] (S)-3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0208] 3-氟-3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

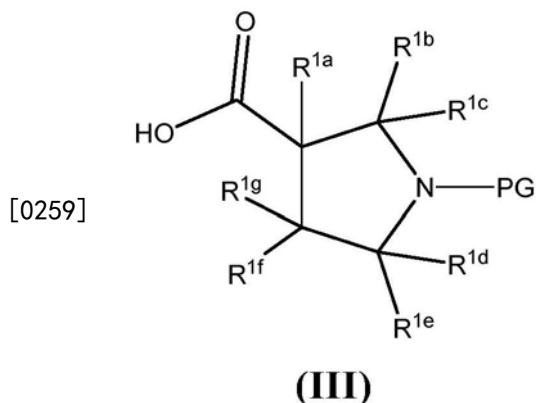
- [0209] (S) -3- (6-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0210] (R) -3- (7-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0211] (R) -3- (6-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0212] (R) -3- (8-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0213] (S) -3- (4-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0214] (S) -3- (4- (3-氯苯基) -2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0215] (S) -1- (1-氰基吡咯烷-3-羰基) -5- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 二氢吡啶-6-甲腈
- [0216] (R) -3- (7- (1H-吡唑-1-基) -3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0217] (S) -1-氰基-N-甲基-N- (5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0218] (R) -1-氰基-N-甲基-N- (5-苯基噁嗪-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0219] 1-氰基-3-氟-N-甲基-N- (5-苯基异噁唑-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0220] (3S,4S) -1-氰基-4- (羟基甲基) -N-甲基-N- (5-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0221] 3- (5- (1-苄基-1H-吡唑-5-基) 二氢吡啶-1-羰基) -3-氟吡咯烷-1-甲腈
- [0222] 3-氟-3- (5- (1-甲基-1H-吡唑-5-基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0223] 3-氟-3- (5- (4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0224] 3-氟-3- (5- (4- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0225] 3-氟-3- (5- (1-甲基-1H-吡唑-5-基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0226] 3-氟-3- (5- (2-氟-5-甲基苯基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0227] 3-氟-3- (5- (5-甲基-1H-吡唑-4-基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0228] N- (3- (1- (1-氰基-3-氟吡咯烷-3-羰基) 二氢吡啶-5-基) 苯基) 环丙烷磺酰胺
- [0229] 3-氟-3- (5- (6-甲氧基吡啶-3-基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0230] (R) -1-氰基-N- (5- (4-氰基苯基) 吡啶-2-基) -N-乙基吡咯烷-3-甲酰胺
- [0231] N- (苯并[d]噁唑-2-基甲基) -1-氰基-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺
- [0232] 1-氰基-N-甲基-N- ((3-苯基异噁唑-5-基) 甲基) 吡咯烷-3-甲酰胺
- [0233] 1-氰基-N-甲基-N- ((2-苯基噁唑-4-基) 甲基) 吡咯烷-3-甲酰胺
- [0234] (3aR,6aS) -4-氧代-5- (5-苯基噁唑-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -甲腈
- [0235] 7- ([1,1'-联苯]-3-基) -6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲腈
- [0236] (R) -3- (4- (3-乙基苯基) 二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0237] (R) -1- (1-氰基吡咯烷-3-羰基) -N-甲基-4-苯基二氢吡啶-6-甲酰胺
- [0238] (R) -1- (1-氰基吡咯烷-3-羰基) -4- (3-乙基苯基) -N-甲基二氢吡啶-6-甲酰胺
- [0239] (R) -3- (5- (1H-吡唑-4-基) -2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0240] (S) -3- (5- (1H-吡唑-4-基) -2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0241] 3- (5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0242] (反式) -3-甲基-4- (5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

- [0243] 3-氟-3-(5-(1-异丁基-1H-吡唑-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0244] 3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈
- [0245] 3-氟-3-(5-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0246] N-苄基-1-(1-氰基-3-氟吡咯烷-3-羰基)二氢吡啶-5-甲酰胺
- [0247] 3-(5-(1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈
- [0248] 3-(5-(1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈
- [0249] 3-(5-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈
- [0250] 3-氟-3-(5-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0251] 3-氟-3-(5-(吡啶-3-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0252] (R)-3-氟-3-(5-苄基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0253] (S)-3-氟-3-(5-苄基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈
- [0254] (R)-3-(5-(3-氯苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈
- [0255] (S)-3-(5-(3-氯苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈。

[0256] 优选的化合物为3-氟-3-(5-(2-氟-5-甲基苄基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈或(R)-3-(5-(3-氯苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈。

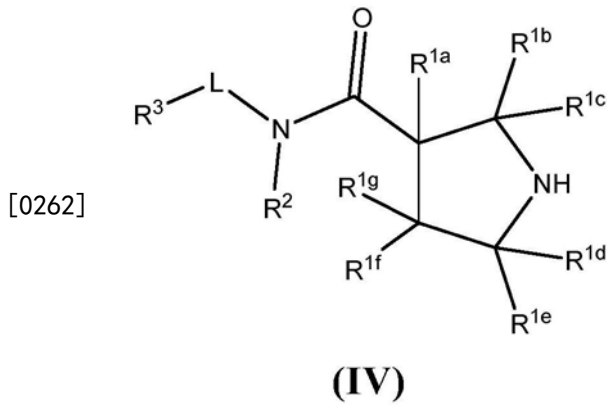
[0257] 应当注意,上文所列出的化学化合物各自表示本发明的特别和独立的方面。

[0258] 根据本发明的另一个方面,提供了制备式(I)的化合物或其可药用盐的方法,其包括使式(III)的酸与化合物 $R^3-L-N(R^2)H$ 反应形成酰胺的步骤:



[0260] 其中 $R^{1a}-R^{1g}$ 如他处所定义,且PG是胺保护基团。该保护基可以是,但不限于BOC。本领域技术人员显而易见可以合并或调整这类保护性化学基团。在偶联 $R^3-L-N(R^2)H$ 以形成酰胺后,可以除去保护基以得到式(IV)的游离胺,然后可以用溴化氰处理,形成式(I)的化合物。

[0261] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,它包括使式(IV)的胺与溴化氰反应形成N-CN化合物的步骤:



[0263] 其中 R^{1a} - R^{1g} 、 R^2 、 R^3 和L如他处所定义。

[0264] 根据本发明的另一方面,提供了包含本发明的化合物的药物组合物。

[0265] 本发明的药物组合物包含与任何药学上可接受的载体、助剂或载体组合的任何本发明的化合物。药学上可接受的载体的实例是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、混悬剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于施用方式的性质和剂型。组合物可以是例如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、酏剂、锭剂、栓剂、糖浆剂和包括悬液和溶液的液体制剂的形式。在本发明的上下文中,术语“药物组合物”是指包含活性剂并且另外包含一种或多种药学上可接受的载体的组合物。组合物还可以包含选自例如稀释剂、助剂、赋形剂、媒介物、防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、混悬剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于施用方式的性质和剂型。

[0266] 本发明的化合物可用于治疗与DUB抑制、特别是USP30抑制相关的障碍和疾病。

[0267] 牵涉线粒体功能障碍的病症

[0268] 本发明的化合物可以用于治疗具有与线粒体功能障碍相关的成分的障碍或疾病,特别是与DUB活性相关的障碍或疾病。更具体地,障碍或疾病与USP30活性相关。

[0269] 本文所述的化合物可用于制备用于治疗涉及线粒体功能障碍的病症的药剂。

[0270] 在本发明的另一方面,提供了治疗或预防涉及线粒体功能障碍的病症的方法,所述方法包括将药学上有效的量的本发明化合物或其药物组合物施用给被诊断患有线粒体功能障碍的个体。

[0271] 线粒体功能障碍是由线粒体的缺陷引起的,线粒体是除了红细胞以外身体的每个细胞中存在的特殊化隔室。当线粒体衰败时,在细胞内产生越来越少的能量,且随后发生细胞损伤乃至细胞死亡。如果该过程在体内自始至终重复,则发生这种情况的受试者的生命就会受到严重的损害。线粒体的疾病最常见于能量需求很强的器官,例如脑、心脏、肝脏、骨骼肌、肾脏以及内分泌和呼吸系统。

[0272] 涉及线粒体功能障碍的病症可以选自涉及线粒体缺陷的病症、涉及线粒体DNA突变的病症、涉及线粒体氧化应激的病症、涉及线粒体膜电位缺陷的病症、线粒体生物发生、涉及在线粒体形状或形态中的缺陷的病症以及涉及溶酶体储存缺陷的病症。

[0273] 特别地,涉及线粒体功能障碍的病症可以选自神经变性疾病;多发性硬化(MS)、线粒体肌病、脑病、乳酸酸中毒和中风样发作(MELAS)综合征;Leber氏遗传性视神经病(LHON);癌症;神经病,共济失调、视网膜炎色点-母系遗传性利氏综合征(NARP-MILS);

Danon病;糖尿病;糖尿病性肾病;代谢紊乱;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病,例如精神分裂症;多发性硫酸酯酶缺乏症(MSD);黏脂质累积病II(ML II);黏脂质累积病III(ML III);黏脂质累积病IV(ML IV);GM1-神经节苷脂贮积病(GM1);神经元蜡样脂-脂褐质沉积病(NCL1);阿尔佩斯病;巴氏综合征; β -氧化缺陷;肉碱-酰基-肉碱缺乏病;肉碱缺乏病;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏;复合物I缺乏;复合物II缺乏;复合物III缺乏;复合物IV缺乏;复合物V缺乏;COX缺乏;慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征(CPEO);CPT I缺乏;CPT II缺乏;戊二酸尿症II型;卡恩斯-塞尔综合征(Kearns-Sayre syndrome);乳酸酸中毒;长链酰基CoA脱氢酶缺乏(LCHAD);利氏病或综合征;致命性婴儿心肌病(LIC);勒夫特病;戊二酸尿症II型;中链酰基CoA脱氢酶缺乏(MCAD);肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维(MERRF)综合征;线粒体细胞病;线粒体退行性共济失调综合征;线粒体DNA消耗综合征;肌肉神经胃肠紊乱和脑病;皮尔逊综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏;丙酮酸羧化酶缺乏;POLG突变;中/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶(M/SCHAD)缺乏;极长链酰基-CoA脱氢酶(VLCAD)缺乏;和认知功能和肌肉力量的年龄依赖性下降。

[0274] 涉及线粒体功能障碍的病症可以是CNS病症,例如神经变性疾病。

[0275] 神经变性疾病包括但不限于帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、亨廷顿病、局部缺血、中风、路易体(Lewy)痴呆和额颞叶痴呆。

[0276] 在一个具体的实施方案中,本发明的化合物可用于治疗帕金森病,包括但不限于与 α -突触核蛋白、帕金森蛋白和PINK1中的突变相关的PD、常染色体隐性遗传性青少年帕金森病(AR-JP),其中帕金森蛋白突变。

[0277] 当用于治疗涉及线粒体功能障碍的病症时,本文所述的本发明化合物或其药物组合可与一种或多种另外的药剂组合。所述化合物可以与一种或多种另外的药剂组合,所述另外的药剂选自左旋多巴、多巴胺激动剂、单氨基加氧酶(MAO)B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、抗胆碱能药、利鲁唑、金刚烷胺、胆碱酯酶抑制剂、美金刚、丁苯那嗪、抗精神病药、地西洋、氯硝西洋、抗抑郁药和抗惊厥药。

[0278] 癌症

[0279] 本发明的化合物也可用于治疗癌症,更具体地用于治疗与DUB活性特别是USP30活性相关的癌症。

[0280] 本文所述的化合物也可用于制备用于治疗癌症的药剂。在本发明的另一方面,提供了治疗或预防癌症的方法,所述方法包括将药学上有效的量的本发明的化合物或其药物组合物施用于患癌症的个体。

[0281] 本发明的化合物也可用于治疗与线粒体功能障碍相关的癌症。

[0282] 在一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗癌症,其中凋亡途径失调,更特别地其中BCL-2家族的蛋白质突变或超表达或低于其表达的。

[0283] 涉及的“癌症”或“肿瘤”包括但不限于乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、睾丸癌、头颈癌、胰腺癌、脑癌、黑素瘤、骨癌或组织器官的其它癌症和血细胞癌症、例如淋巴瘤和白血病。特定的癌症包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌和非小细胞肺癌。

[0284] 当用于治疗癌症时,本文所述的本发明化合物或其药物组合物可与一种或多种另外的药剂组合。化合物可以与额外的抗肿瘤治疗剂组合,例如化学治疗药物或其它调节蛋

白的抑制剂。在一个实施方案中,另外的抗肿瘤治疗剂是BH-3模拟物。在另一个实施方案中,BH-3模拟物可以选自但不限于ABT-737、ABT-199、ABT-263和奥巴克拉中的一种或多种。在另一个实施方案中,另外的抗肿瘤剂是化疗剂。化疗剂可以选自但不限于奥拉巴利、丝裂霉素C、顺铂、卡铂、奥沙利铂、电离辐射(IR)、喜树碱、伊立替康、托泊替康、替莫唑胺、紫杉烷、5-氟嘧啶、吉西他滨和多柔比星。

[0285] 剂型

[0286] 为了治疗线粒体功能障碍,本发明的药物组合物可以通过口服、肠胃外或粘膜途径施用而设计,并且组合物的选择或具体形式取决于施用途径。因此,对于口服施用,组合物可以是例如片剂、锭剂、糖锭剂、薄膜、粉末、酞剂、糖浆、液体制剂包括分散液、混悬液、乳剂、溶液或喷雾剂的液体制剂、扁囊剂、颗粒剂、胶囊的形式。为了施用于粘膜,组合物可以是喷雾剂、吸入剂、分散液、混悬液、乳剂、溶液、凝胶、贴剂、薄膜、软膏、霜剂、洗剂、栓剂等的形式。对于肠胃外施用,组合物为液体制剂如溶液、分散液、乳剂或混悬剂的形式,包括脂质体组合物。

[0287] 为了治疗CNS障碍,本发明的化合物必须具有通过血脑屏障的能力。因此,这类化合物具有进入患者的中枢神经系统的能力。或者,本发明的药物组合物可以通过使用本领域已知的用于绕过血脑屏障的组合物和方法来绕过血脑屏障,或者可以直接注射到脑中。用于注射的适合区域包括大脑皮层、小脑、中脑、脑干、下丘脑、脊髓和心室组织,以及包括颈动脉体和肾上腺髓质的PNS区域。其它剂型包括用于口服递送的那些,包括但不限于片剂、糖锭剂、粉剂、酞剂、糖浆剂、液体制剂包括混悬剂、喷雾剂、吸入剂、片剂、锭剂、乳剂、溶液、扁囊剂、颗粒剂和胶囊。对于肠胃外施用,制剂包括无菌水、水-有机物和有机溶液、混悬剂和乳剂。

[0288] 为了治疗癌症,本发明的药物组合物可以以用于靶向癌症细胞的任何有效方式施用,例如任何以口服可接受的剂型口服,包括但不限于片剂、糖锭剂、粉剂、酞剂、糖浆剂、液体制剂、包括混悬剂、喷雾剂、吸入剂、片剂、锭剂、乳剂、溶液、扁囊剂、颗粒剂和胶囊剂。本发明的用于肠胃外施用的制剂包括无菌水、水-有机和有机溶液、混悬剂和乳剂。

[0289] 这类剂型是根据药物制剂领域已知的技术制备的。当以喷雾剂或吸入剂的形式时,药物组合物可以经鼻施用。用于此目的的适合的制剂是本领域技术人员已知的。

[0290] 本发明的药物组合物可以通过注射施用,并且可以是用于注射的无菌液体制剂的形式,包括脂质体制剂。本发明的药物组合物也可以是用于直肠给药的栓剂形式。将它们进行配制,使得药物组合物在室温下为固体,而在体温下为液体,以允许活性化合物释放。

[0291] 剂量可以根据患者的要求,待治疗病症的严重程度和所使用的化合物的不同而变化。针对特定情况的适当剂量确定在本领域技术人员的职权范围内。通常,以较小的剂量开始治疗,其量小于化合物的最佳剂量。此后,剂量以小增量增加,直至达到在这种情况下下的最佳效果。

[0292] 化合物的有效剂量的量级当然会随待治疗病症的严重程度的性质和特定化合物及其施用途径的不同而变化。适当剂量的选择在本领域普通技术人员的能力范围内,没有过多的负担。每日剂量范围约为每千克体重的人和非人类动物10 μ g至约100mg,并且通常每剂量每千克体重约10 μ g至30mg。上述剂量可以每天施用1-3次。

[0293] 合成方法

[0294] 本发明的化合物可以通过多种不同合成路线制备。得到本发明的某些化合物的示例性路线如下所示。本发明的代表性化合物可以根据下面描述的通用合成方法合成,并且在下面的方案中更具体地示例。由于方案是一个示例,所以本发明不应被解释为受化学反应和所表达的条件限制。方案中使用的各种起始材料的制备完全在本领域技术人员的技能范围内。本领域技术人员应当理解,在适当的情况下,方案中的各个转化可以以不同的顺序完成。以下方案描述了可以制备本发明的中间体和目标化合物的通用合成方法。可以使用根据通用方案制备的中间体和本领域技术人员已知的其它材料、化合物和试剂来合成其它代表性的化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映体。所有这类化合物、立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体及其对映体旨在包括在本发明的范围内。

[0295] 通过液相色谱法-质谱法(LCMS)和/或¹H NMR表征所有的化合物。

[0296] 缩写:

[0297] BOC 叔丁基氧基羰基

[0298] br 宽峰(NMR信号)

[0299] d 双峰(NMR信号)

[0300] dba 二苯亚甲基丙酮

[0301] DCC N,N'-二环己基碳二亚胺

[0302] DCM 二氯甲烷

[0303] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯

[0304] DIPEA 二异丙基乙胺

[0305] DMF N,N'-二甲基甲酰胺

[0306] DMS 二甲基硫

[0307] DMSO 二甲亚砜

[0308] dppf 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0309] EDC 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0310] ES 电喷雾

[0311] EtOAc 乙酸乙酯

[0312] EtOH 乙醇

[0313] h 小时

[0314] 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

[0315] HBTU O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲-六氟磷酸盐

[0316] HOBT 1-羟基苯并三唑

[0317] IPA 异丙醇

[0318] m 多重峰(NMR信号)

[0319] MeCN 乙腈

[0320] MeOH 甲醇

[0321] min 分钟

[0322] PE 石油醚

[0323] Psi 磅/平方英寸(压强)

- [0324] rt 室温
 [0325] RT 保留时间
 [0326] s 单峰 (NMR信号)
 [0327] t 三重峰 (NMR信号)
 [0328] T3P 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷六环-2,4,6-三氧化物
 [0329] TEA 三乙胺
 [0330] TFA 三氟乙酸
 [0331] THF 四氢呋喃
 [0332] TLC 薄层色谱法
 [0333] Xantphos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
 [0334] 分析方法:

LCMS 方法 A		
柱	X-bridge C18, 50×4.6mm, 3.5μm 或等效物	
流动相	(A) 0.1%氨水 (B) 0.1%在 MeCN 中的氨	
流速	1.0 ml/min	
[0335] 梯度	时间	%B
	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95
	7.21	5
	10.00	5

LCMS 方法 B		
柱	BEH C18, 50×2.1mm, 1.7μm 或等效物	
流动相	(A) 5mM 醋酸铵 + 0.1%在水中的甲酸 (B) 0.1%在 MeCN 中的甲酸	
流速	0.45 ml/min	
[0336] 梯度	时间	%B
	0.01	2

[0337]

	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

[0338]

LCMS 方法 C		
柱	BEH C18, 50×2.1mm, 1.7μm 或等效物	
流动相	(A) 5mM 醋酸铵 + 0.1%水中的甲酸 (B) 0.1%在 MeCN 中的甲酸	
流速	0.55 ml/min	
梯度	时间	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
	4.00	5

[0339]

LCMS 方法 D		
柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.04%在水中的 TFA (B) 0.02%在 MeCN 中的 TFA	
流速	0.80 ml/min	
梯度	时间	%B
	0	0

[0340]		0.4	0
		3.4	100
		4	100
	温度	40°C	

LCMS 方法 E			
	柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm 或等效物	
	流动相	(A) 0.04%在水中的 TFA (B) 0.02%在 MeCN 中的 TFA	
[0341]	流速	0.80 ml/min	
	梯度	时间	%B
		0.01	1
		3.40	100
		4.00	100
		4.01	1
		4.50	1

LCMS 方法 F			
	柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm 或等效物	
	流动相	(A) 0.04%在水中的 TFA (B) 0.02%在 MeCN 中的 TFA	
[0342]	流速	0.80 ml/min	
	梯度	时间	%B
		0.01	10
		3.40	100
		4.00	100
			4.01

[0343]

	4.50	10
--	-------------	-----------

[0344]

LCMS 方法 G		
柱	XBridge Shield RP18, 50×2.1mm, 5μm 或等效物	
流动相	(A) 0.05% 氨水 (B) MeCN	
流速	0.80 ml/min	
梯度	时间	%B
	0.01	5
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	5
	4.50	5

[0345]

手性 HPLC 方法 A		
柱	Chiral Pak IB, 250×4.6mm, 5μm 或等效物	
流动相	(A) 0.1% 在正己烷中的 TFA (B) 0.1% 在 EtOH 中的 TFA	
流速	1.0 ml/min	
梯度	时间	%B
	0.01	20
	3	20
	10	55
	15	80
	25	80
	25.01	20
	30	20

[0346]

手性 SFC 方法 X		
柱	Chiralcel OX-H, 250×4.6mm, 5μm 或等效物	
流动相	(A) 液态 CO ₂ (B) IPA:MeCN (50:50)	
流速	3.0 ml/min	
梯度	时间	%B
	0.01	40
	5	40

[0347]

手性 SFC 方法 Y		
柱	Chiralpak AD-H, 250×4.6mm, 5μm 或等效物	
流动相	(A) 液态 CO ₂ (B) IPA:MeCN (50:50)	
流速	3.0 ml/min	
梯度	时间	%B
	0.01	25
	10	25

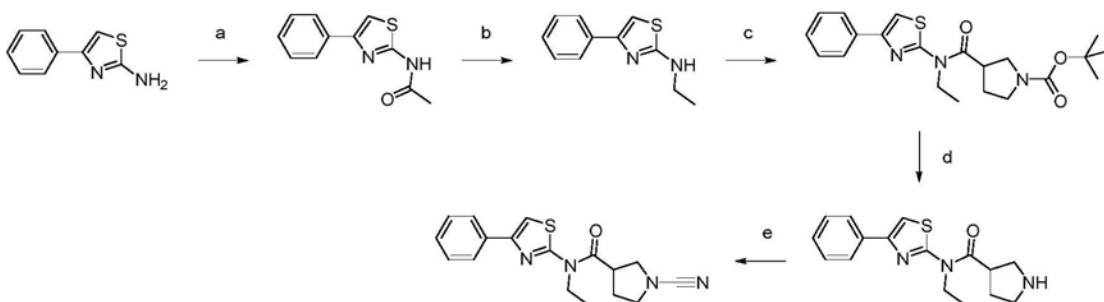
[0348]

手性 SFC 方法 Z		
柱	Chiralcel OX-H, 250×4.6mm, 5μm 或等效物	
流动相	(A) 液态 CO ₂ (B) 0.1%在 MeOH 中的二乙胺	
流速	4.0 ml/min	
梯度	时间	%B
	0.01	45

[0349]

	10	45
--	----	----

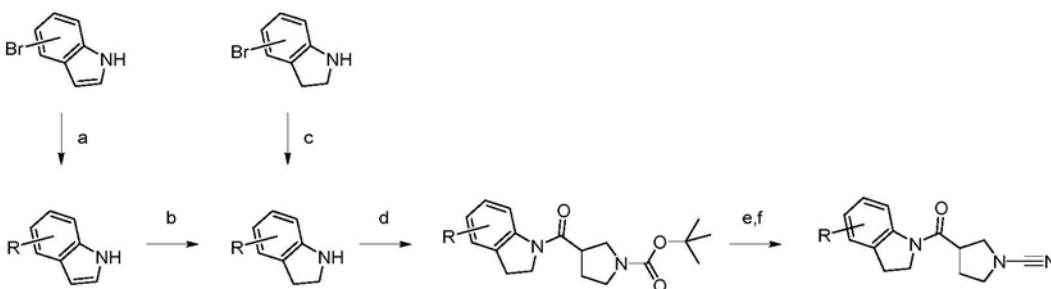
[0350] 通用流程1



[0351]

[0352] 试剂和条件:a) 乙酰基氯, TEA, THF, 0°C至室温, 4h b) 氢化铝锂, THF, 0°C至60°C, 3h c) 1-BOC-吡咯烷-3-甲酸, EDC.HCl, HOBT, DCM, 室温, 6h d) TFA, DCM, 室温, 1-2h e) 溴化氰, K_2CO_3 , DCM, 室温1-2h。

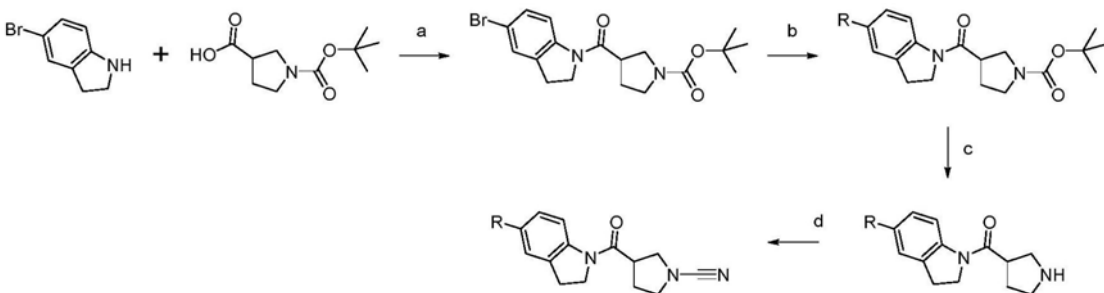
[0353] 通用流程2



[0354]

[0355] 试剂和条件:a) 硼酸, $PdCl_2[P(o-Tol)_3]_2$, K_2CO_3 , 二噁烷, 水, 90°C, 16h b) AcOH, $NaCNBH_3$, -15°C至室温, 1h c) 硼酸, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , 乙醇, 甲苯, 水, 90°C, 16h d) 1-BOC-吡咯烷-3-甲酸, $POCl_3$, 吡啶, -15°C至室温, 0.5h或1-BOC-吡咯烷-3-甲酸, HBTU, DIPEA, DCM, 室温4h e) TFA, DCM, 室温, 1-2h f) 溴化氰, K_2CO_3 , THF, 室温1h。

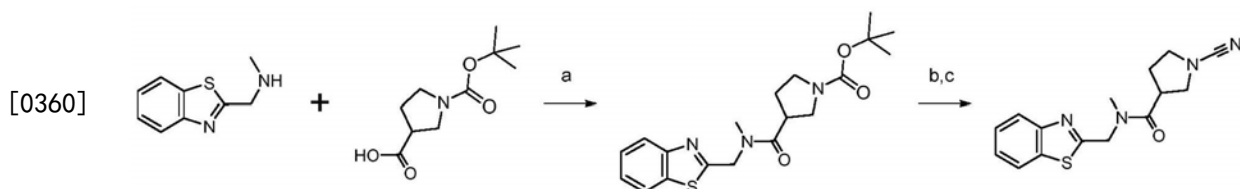
[0356] 通用流程3



[0357]

[0358] 试剂和条件:a) 1-BOC-3-氟吡咯烷-3-甲酸, T3P, TEA, DCM, 3h b) 硼酸, $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷, 水, 100°C, 16h c) HCl/EtOAc, 室温, 2h d) 溴化氰, $NaHCO_3$, EtOH, 室温, 16h

[0359] 通用流程4

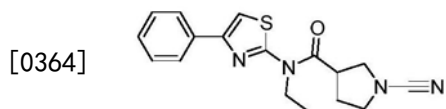


[0360]

[0361] 试剂和条件:a) HATU, DIPEA, DCM, 室温16h b) HCl/EtOAc, 室温, 2h c) 溴化氰, $NaHCO_3$, EtOH, 室温, 16h

[0362] 实施例1 1-氰基-N-乙基-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0363] 根据通用流程1合成



[0365] 步骤a. 在0℃向4-苯基噻唑-2-胺 (CAS号2010-06-2; 5.00g, 28.4mmol) 在THF (50ml) 中的溶液中加入TEA (8.3ml, 59.9mmol)。在0℃将乙酰基氯 (4.67g, 59.6mmol) 滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌4h。将得到的混合物倾入水 (50ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 150ml)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物经柱色谱纯化 (25% 在己烷中的EtOAc), 得到N-(4-苯基噻唑-2-基) 乙酰胺 (3.00g, 13.7mmol)。LCMS: 方法C, 2.05, MS: ES+219.38; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 12.27 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。

[0366] 步骤b. 将N-(4-苯基噻唑-2-基) 乙酰胺 (2.00g, 9.17mmol) 在THF (20ml) 中的溶液在0℃冷却。在0℃将氢化铝锂在THF中的溶液 (1M, 18.3ml, 18.3mmol) 滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在60℃加热3h。将得到的混合物冷却至0℃, 通过1M NaOH溶液 (20ml) 碱化, 并用EtOAc萃取 (3x 50ml)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物经柱色谱纯化 (10% 在己烷中的EtOAc), 得到N-乙基-4-苯基噻唑-2-胺 (1.500g, 7.35mmol)。LCMS: 方法C, 2.03, MS: ES+205.38; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.81-7.84 (m, 2H), 7.63 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 1.20 (t, J=6.8Hz, 3H)。

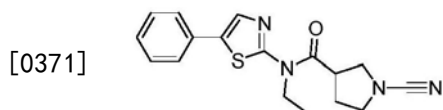
[0367] 步骤c. 在室温向N-乙基-4-苯基噻唑-2-胺 (0.500g, 2.45mmol) 在DCM (5ml) 中的溶液中加入1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-甲酸 (CAS号59378-75-5; 0.526g, 2.44mmol)。在室温将EDC.HCl (0.704g, 3.67mmol) 和HOBt (0.374g, 2.44mmol) 加入该反应混合物中, 并搅拌6h。将得到的反应混合物倾入水 (50ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 50ml)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化 (12% 在己烷中的EtOAc), 得到3-(乙基(4-苯基噻唑-2-基) 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.400g, 0.997mmol)。LCMS: 方法C, 2.83, MS: ES+402.53; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.93-7.96 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 3H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 12H)。

[0368] 步骤d. 在0℃向3-(乙基(4-苯基噻唑-2-基) 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.400g, 0.997mmol) 在DCM (4ml) 中的溶液中加入TFA (0.76ml)。将该反应混合物在室温搅拌3h。将得到的反应混合物减压蒸发。将得到的残余物用戊烷 (2x 5ml) 洗涤, 得到N-乙基-N-(4-苯基噻唑-2-基) 吡咯烷-3-甲酰胺TFA盐 (0.260g, 定量的)。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS: 方法C, 1.90min, MS: ES+302.43。

[0369] 步骤e. 在-40℃向N-乙基-N-(4-苯基噻唑-2-基) 吡咯烷-3-甲酰胺TFA盐 (0.260g, 0.863mmol) 在DCM (3ml) 中的溶液中加入K₂CO₃ (0.231g, 1.673mmol)。在-40℃将溴化氰 (0.177g, 1.67mmol) 加入该反应混合物中。然后将得到的反应混合物在0℃搅拌5h, 然后经celite床过滤, 用DCM (2x 5ml) 洗涤, 并将合并的滤液用水 (2x 2ml) 洗涤。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化 (30% 在己烷中的EtOAc), 得到标题化合物 (0.070g, 0.214mmol)。LCMS: 方法C, 2.42min, MS: ES+327.43; ¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.95 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 2H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 1.38 (t, J=6.4Hz, 3H)。

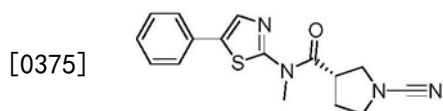
[0370] 实施例2 1-氰基-N-乙基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-



[0372] 使用类似于实施例1所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法C, 2.33min, MS:ES+327.43; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 3H), 3.49-3.57 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.21-1.36 (m, 3H)。

[0373] 实施例3 (S)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

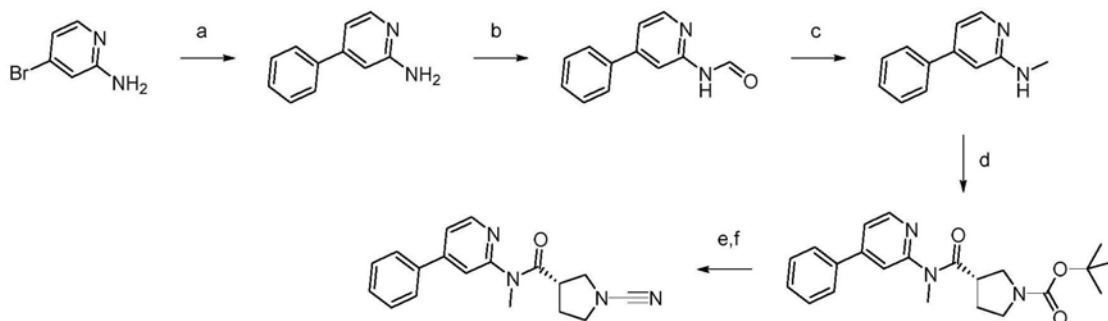
[0374] 根据通用流程1合成



[0376] 步骤a. 将2-氨基-5-苯基噻唑 (CAS号39136-63-5; 1.0g, 5.68mmol) 和甲酸钠 (0.39g, 5.68mmol) 在THF (5ml) 中的混合物加热至45℃。加入乙酸酐 (0.87g, 8.52mmol), 并将该反应混合物在45℃搅拌1h。将得到的混合物冷却至室温, 倾入饱和的NaHCO₃溶液 (100ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 50ml)。将合并的有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到N-(5-苯基噻唑-2-基)甲酰胺 (1.0g, 4.90mmol)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS:方法C, 1.94min, MS:ES-203.28。

[0377] 步骤b-e. 从上述中间体使用类似于实施例1、步骤b-e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A, 4.54min, MS:ES+313.10; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H)。

[0378] 实施例4 (S)-1-氰基-N-甲基-N-(4-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0380] 步骤a. 在室温向2-氨基-4-溴吡啶 (1.0g, 5.78mmol) 在1,4-二噁烷 (2ml) 中的搅拌的溶液中加入K₃PO₄ (2.45g, 11.56mmol) 和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁 (0.168g, 0.29mmol)。在室温将该反应用氮气吹扫30min, 随后加入苯基硼酸 (1.05g, 8.67mmol) 和Pd(OAc)₂ (0.065g, 0.29mmol)。将该反应混合物在80℃加热16h。将得到的反应混合物冷却至室温, 倾入水 (50ml) 水, 并用EtOAc萃取 (3x 25ml)。将合并的有机相用水 (25ml) 洗涤。将有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制的物质经快速色谱纯化 (62% 在己烷中

的EtOAc),得到4-苯基吡啶-2-胺(0.42g,2.47mmol)。LCMS:方法C,1.47min,MS:ES+171.14;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.63-7.65(m,2H),7.41-7.52(m,3H),6.77(dd,J=1.6Hz,5.2Hz,1H),6.69(d,J=1.2Hz,1H),6.00(s,2H)。

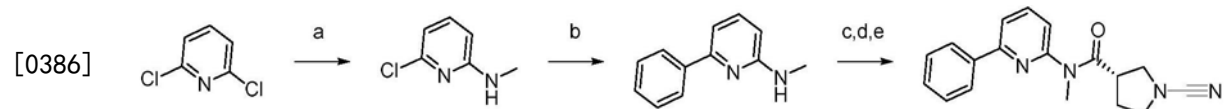
[0381] 步骤b.将4-苯基吡啶-2-胺(0.4g,2.35mmol)和甲酸乙酯(4ml)中的混合物在80°C加热16h。将该反应混合物冷却至室温,用饱和的NaHCO₃溶液(20ml)稀释,并用DCM萃取(3x 15ml)。将合并的有机相用水(20ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(25%在己烷中的EtOAc),得到N-(4-苯基吡啶-2-基)甲酰胺(0.313g,1.58mmol)。LCMS:方法C,1.79min,MS:ES+199.14;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.74(s,1H),9.34(d,J=10.8Hz,1H),8.39(s,1H),7.72-7.45(m,2H),7.48-7.57(m,3H),7.42-7.45(m,1H),7.21(s,1H)。

[0382] 步骤c.在0°C在氮气下向N-(4-苯基吡啶-2-基)甲酰胺(0.3g,1.51mmol)在THF(2ml)中的搅拌的溶液中滴加氢化铝锂溶液在THF(1M,4.5ml,4.5mmol)中的溶液。将该反应混合物在80°C加热2h。将该反应混合物冷却至室温,并快速倾入十水硫酸钠中。将该混合物过滤,并将残余物用EtOAc(20ml)洗涤。将得到的残余物在真空下干燥,得到N-甲基-4-苯基吡啶-2-胺(0.34g,定量的)。LCMS:方法C,1.54min,MS:ES+185.18;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.04(d,J=5.2Hz,1H),7.66(dd,J=1.2Hz,5.2Hz,2H),7.41-7.51(m,3H),6.77(dd,J=1.6Hz,5.2Hz,1H),6.67(s,1H),6.54(d,J=4.4Hz,1H),2.80(d,J=4.8Hz,3H)。

[0383] 步骤d.将(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(CAS号140148-70-5;0.165g,0.768mmol)和N-甲基-4-苯基吡啶-2-胺(0.113g,0.614mmol)在吡啶(1.6ml)中的混合物在-15°C在氮气下搅拌30min。将POCl₃(0.235g,1.535mmol)加入该反应混合物中,并在-15°C搅拌30min。将得到的反应混合物用水(20ml)稀释,并用EtOAc萃取(3x 20ml)。将合并的有机相用水(20ml)洗涤。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(37%在己烷中的EtOAc),得到(S)-3-(甲基(4-苯基吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.17g,0.446mmol)。LCMS:方法C,2.19min,MS:ES+382.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.57(d,J=5.2Hz,1H),7.66-7.68(m,2H),7.49-7.57(m,5H),3.54-3.55(m,4H),3.46(s,3H),3.18-3.24(m,2H),2.03-2.07(m,1H),1.44(s,9H)。

[0384] 步骤e、f.从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B,3.62min,MS:ES+307.5;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.56(dd,J=0.4Hz,5.2Hz,1H),7.65-7.68(m,2H),7.50-7.58(m,4H),7.44(s,1H),3.53-3.69(m,3H),3.43(s,3H),3.35(q,J=8.8Hz,1H),3.21-3.24(m,1H),2.25-2.35(m,1H),2.03-2.07(m,1H)。

[0385] 实施例5(S)-1-氰基-N-甲基-N-(6-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



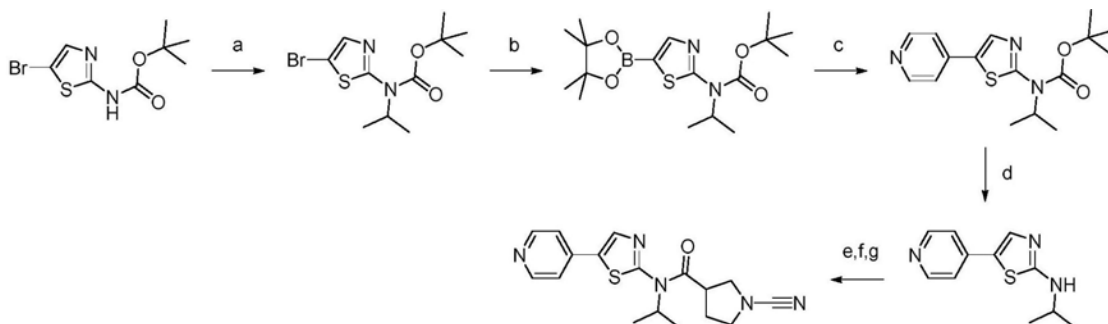
[0387] 步骤a.在室温向2,6-二氯吡啶(1.0g,6.76mmol)在甲胺(40%,在水中)(1.3ml)中的搅拌的溶液中加入NaOH(0.54g,13.5mmol)。将该反应混合物在80°C加热16h。将该反应混合物冷却至室温,倾入冷水(20ml)中。通过过滤收集得到的沉淀,用水(15ml)洗涤,并在真空下干燥,得到6-氯-N-甲基吡啶-2-胺(0.399g,2.80mmol)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS:方法C,1.82min,MS:ES+143.03;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.38

(dd, $J=7.6\text{Hz}, 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.90 (d, $J=4.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.48 (d, $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.37 (d, $J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.73 (d, $J=4.8\text{Hz}, 3\text{H}$)。

[0388] 步骤b. 在室温向6-氯-N-甲基吡啶-2-胺(0.3g, 2.10mmol)在甲苯:EtOH:水(1:1:1; 3ml)中的搅拌的溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.37g, 4.21mmol)和苯基硼酸(0.385g, 3.16mmol)。将该反应混合物脱气30min, 随后在室温加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.121g, 0.105mmol)。将该反应混合物在120℃加热16h。将得到的混合物冷却至室温, 用水(20ml)稀释, 并用EtOAc萃取(3x 25ml)。将合并的有机相用水(20ml)洗涤。将有机相分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(3-7%在己烷中的EtOAc), 得到N-甲基-6-苯基吡啶-2-胺(0.308g, 1.67mmol)。LCMS: 方法C, 1.48min, MS: ES+185.14; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97-8.02 (m, 2H), 7.55 (t, $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.39 (d, $J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.00 (s, 3H)。

[0389] 步骤c、d、e. 从上述中间体使用类似于实施例4、步骤d、e、f所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法B, 3.87min, MS: ES+307.26; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99-8.01 (m, 2H), 7.90 (t, $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.74 (d, $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.16 (d, $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.53 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H)。

[0390] 实施例6 1-氰基-N-异丙基-N-(5-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0391]

[0392] 步骤a. 将(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 18.0mmol)、 PPh_3 (10.37g, 39.57mmol)和IPA(3.2g, 54.0mmol)在THF(50ml)中的混合物在0℃在 N_2 气氛下冷却。在0℃将DIAD(7.70ml, 39.6mmol)滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌10min, 然后加热至75℃达3h。将得到的反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。将残余物经柱色谱纯化(2-5%在己烷中的EtOAc), 得到(5-溴噻唑-2-基)(异丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 15.62mmol)。LCMS: 方法C, 3.11min, MS: ES+321.1, 323.1 (M+2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36 (s, 1, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.45 (d, $J=7.2\text{Hz}, 6\text{H}$)。

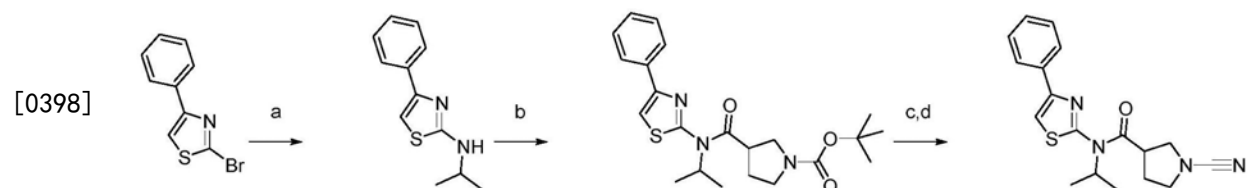
[0393] 步骤b. 将(5-溴噻唑-2-基)(异丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 3.12mmol)在干燥的THF(20ml)中的溶液在-78℃冷却, 在-78℃用在己烷(1.3ml, 3.12mmol)中的2.4M n-BuLi滴加处理, 并搅拌10min, 随后加入4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.54ml, 3.75mmol)。将该反应混合物在-78℃搅拌30min。将得到的反应混合物温至室温。然后将得到的混合物与通过相同规模的相同方法制备的另一批次混合。将得到的混合物通过饱和的 NH_4Cl 溶液(100ml)淬灭, 并用EtOAc萃取(2x 100ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到异丙基(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g, 定量的)。将该物质未经任何纯化地直接用于下一个步骤。

[0394] 步骤c. 在室温将4-溴吡啶盐酸盐(0.25g, 1.28mmol)、异丙基(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.52g, 1.41mmol)和 Na_2CO_3 (0.30g, 2.83mmol)在甲苯:水(9:1)(15ml)中的混悬液用氮气脱气15min。在室温将四(三苯基膦)钯(0.11g, 0.128mmol)加入该反应混合物中。将该反应混合物在110℃加热1h。将得到的混合物冷却至室温,与通过相同规模的相同方法制备的另外三批混合,并倾入水(200ml)中。将得到的混合物用EtOAc萃取(2x 200ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经快速色谱纯化(42%在己烷中的EtOAc),得到异丙基(5-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g, 2.66mmol)。LCMS:方法C, 2.11min, MS:ES+320.20; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 8.55(d, J=6.0Hz, 2H), 8.16(s, 1H), 7.60(d, J=6.4Hz, 2H), 5.30-5.33(m, 1H), 1.56(s, 9H), 1.42(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0395] 步骤d. 在室温向异丙基(5-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g, 2.66mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入TFA(1ml)。将该反应混合物在室温搅拌1h。将得到的反应混合物减压浓缩。将残余物用乙醚(20ml)研磨,并在真空下干燥,得到N-异丙基-5-(吡啶-4-基)噻唑-2-胺TFA盐(0.70g, 2.10mmol)。LCMS:方法C, 1.45min, MS:ES+220.13。

[0396] 步骤e、f、g. 从上述中间体使用类似于实施例4、步骤d、e、f所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A, 3.79min, MS:ES+341.92; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , 80℃) δ_{ppm} 8.61-8.62(m, 2H), 8.32(s, 1H), 7.64-8.65(m, 2H), 4.80-4.86(m, 1H), 3.54-3.56(m, 2H), 3.35-3.47(m, 3H), 2.05-2.14(m, 2H), 1.36-1.42(m, 6H)。

[0397] 实施例7 1-氰基-N-异丙基-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



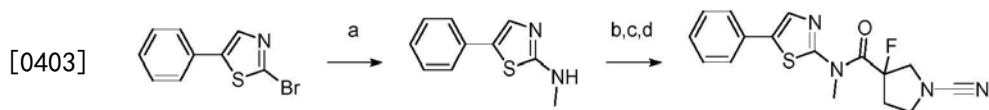
[0399] 步骤a. 将2-溴-4-苯基噻唑(0.5g, 2.09mmol)、IPA(1.0ml, 12.55mmol)和 K_2CO_3 (0.87g, 6.28mmol)在DMSO(12ml)中的混悬液在微波下在150℃加热2h。将得到的混合物冷却至室温,并与通过相同规模的相同方法制备的另外两批合并。将得到的反应混合物倾入水(50ml)中,并用己烷萃取(3x 50ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物经快速色谱纯化(3%在己烷中的EtOAc),得到N-异丙基-4-苯基噻唑-2-胺(0.370g, 1.70mmol)。LCMS:方法C, 2.08min, MS:ES+219.18。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.81-7.83(m, 2H), 7.56(d, J=7.2Hz, 1H), 7.37(t, J=7.6Hz, 2H), 7.25(t, J=7.2Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 3.78-3.83(m, 1H), 1.21(d, J=6.4Hz, 6H)。

[0400] 步骤b. 将N-异丙基-4-苯基噻唑-2-胺(0.29g, 1.33mmol)、1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(CAS号59378-75-5; 0.58g, 2.66mmol)和DCC(0.69g, 3.32mmol)在DMF(0.05ml)中的混悬液在微波下在120℃加热1h。将得到的反应混合物冷却至室温。将得到的混合物用水(50ml)稀释,并用EtOAc萃取(2x 50ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经快速色谱纯化(5%在己烷中的EtOAc),得到3-(异丙基(4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.204g, 0.491mmol)。LCMS:方法C, 2.92min, MS:ES+416.1。

[0401] 步骤c、d. 从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A, 5.01min, MS:ES+340.93。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , 80℃) δ_{ppm} 8.00(s,

1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.79-4.86 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 2H), 1.36 (s, 6H)。

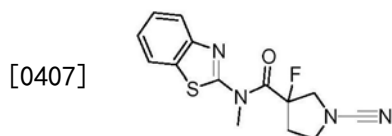
[0402] 实施例8 1-氰基-3-氟-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0404] 步骤a. 将2-溴-5-苯基噻唑 (1.4g, 5.83mmol) 和甲胺 (33%, 在EtOH中) (14ml) 的混合物在80℃加热16h. 将该反应混合物冷却至室温, 并真空浓缩. 将得到的粗物质用正戊烷 (2x 5ml) 研磨, 并在高真空下干燥, 得到N-甲基-5-苯基噻唑-2-胺 (1.4g, 定量的). LCMS: 方法C, 1.72min, MS: ES+191.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.71 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (dd, J=0.8Hz, 8Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 2.84 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[0405] 步骤b、c、d. 从上述中间体使用类似于实施例4、步骤d、e、f所述的方法合成标题化合物. LCMS: 方法B, 4.52min, MS: ES+331.29; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.04 (s, 1H), 7.66 (dd, J=1.2Hz, 8.4Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.05-4.21 (m, 2H), 3.76 (d, J=3.6Hz, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H)。

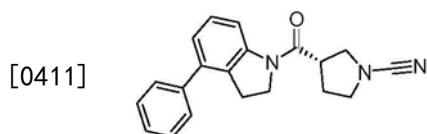
[0406] 实施例9 N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺



[0408] 使用类似于实施例8所述的方法合成标题化合物. LCMS: 方法A, 4.62min, MS: ES+304.9; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 4.07-4.24 (m, 2H), 3.84 (d, J=3.6Hz, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 2.61-2.81 (m, 2H)。

[0409] 实施例10 (S)-3-(4-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0410] 根据通用流程2、步骤a、b、d、e、f合成。



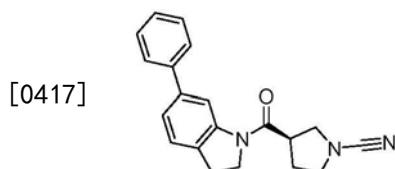
[0412] 步骤a. 在室温向4-溴吡啶 (0.3g, 1.53mmol) 在1,4-二噁烷:水 (3:1; 8ml) 中的搅拌的溶液中加入K₂CO₃ (0.634g, 4.59mmol). 将该反应混合物脱气15min, 随后在室温加入苯基硼酸 (0.223g, 1.84mmol) 和二氯双(三-邻甲基苯基膦)钯(II) (0.06g, 0.076mmol). 将该反应混合物在95℃加热4h. 将得到的混合物冷却至室温, 倾入水 (10ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 20ml). 将合并的有机相用盐水 (20ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩. 将得到的粗物质经快速色谱纯化 (5%在己烷中的EtOAc), 得到4-苯基-1H-吡啶 (0.25g, 1.29mmol). LCMS: 方法C, 2.33min, MS: ES+194.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.28 (s, 1H), 7.67 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 2H), 7.501 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.19 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (dd, J=0.4Hz, 7.2Hz, 1H), 6.55 (t, J=2.0Hz, 1H)。

[0413] 步骤b. 在室温向4-苯基-1H-吡啶 (0.25g, 1.29mmol) 在乙酸 (3ml) 中的搅拌的溶液中加入NaCNBH₃ (0.089g, 1.42mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物用饱和的NaHCO₃溶液碱化, 并用EtOAc萃取 (3x 20ml)。将合并的有机相用盐水 (20ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到4-苯基二氢吡啶 (0.37g, 定量的)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS: 方法C, 1.78min, MS: ES+195.8; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.44-7.51 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.01 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.39 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.4Hz, 2H)。

[0414] 步骤d. 在室温向(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸 (CAS号140148-70-5; 0.462g, 2.15mmol) 在DCM (5ml) 中的搅拌的溶液中加入HBTU (1.018g, 2.69mmol) 和DIPEA (0.463g, 3.58mmol)。将该反应混合物在室温搅拌15min, 随后在室温加入4-苯基二氢吡啶 (0.35g, 1.79mmol)。将该反应混合物在室温搅拌4h。将得到的反应混合物倾入饱和的NaHCO₃溶液 (10ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 20ml)。将合并的有机相用盐水 (20ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化 (20% 在己烷中的EtOAc), 得到(S)-3-(4-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.3g, 0.76mmol)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS: 方法C, 2.64min, MS: ES+393.33; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.4Hz, 4H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.18 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 3H), 3.19-3.34 (m, 3H), 2.16-2.18 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

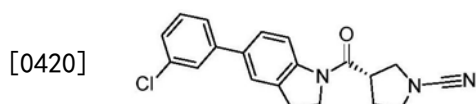
[0415] 步骤e、f. 从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.83min, MS: ES+318.03; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.4Hz, 4H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.29 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.17 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 3H), 3.21 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H)。

[0416] 实施例11 (R)-3-(6-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0418] 使用类似于实施例10所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.81min, MS: ES+317.97; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 4.20-4.25 (m, 2H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 3H), 3.19 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H)。

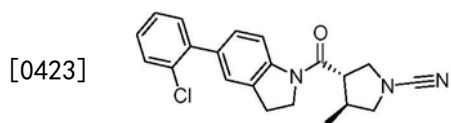
[0419] 实施例12 (S)-3-(5-(3-氯苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0421] 使用类似于实施例10所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 5.25min, MS: ES+352.01; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.62-7.63 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.23 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 3H), 3.23 (t, J=8.4Hz, 2H), 1.18-2.25

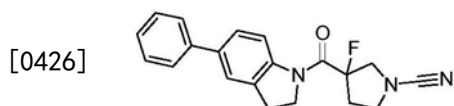
(m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H)。

[0422] 实施例13 (反式)-3-(5-(2-氯苯基)二氢吡啶-1-羰基)-4-甲基吡咯烷-1-甲腈



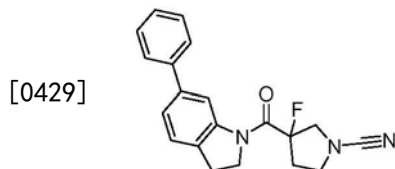
[0424] 使用类似于实施例10所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B, 4.76min, MS:ES+ 383.33 (M+18); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.24 (dd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.57-2.61 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0425] 实施例14 3-氟-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



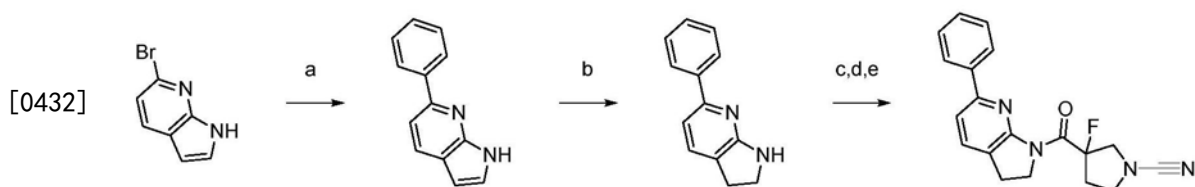
[0427] 使用类似于实施例10所述的方法合成标题化合物。根据为实施例4、步骤d所述的方法使用1-(叔-丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸 (CAS号1001754-59-1) 进行酰胺偶联步骤(步骤d)。LCMS:方法B, 4.79min, MS:ES+336.44; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (t, J=8.4Hz, 3H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.24 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H)。

[0428] 实施例15 3-氟-3-(6-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0430] 使用类似于实施例14所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B, 4.68min, MS:ES+ 336.30; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.47 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.35-7.4 (m, 3H), 4.32-4.36 (m, 2H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.61 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H)。

[0431] 实施例16 3-氟-3-(6-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0433] 步骤a. 在室温将6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS号143468-13-7; 0.7g, 3.55mmol)、苯基硼酸(0.65g, 5.33mmol)和K₂CO₃(1.47g, 10.66mmol)在1,4-二噁烷:水(5:2; 14ml)中的混合物搅拌。将该反应混合物脱气15min, 随后加入二氯双(三-邻甲基膦)钯(II)(0.14g, 0.179mmol)。将该反应混合物在90℃加热1h。将得到的反应混合物冷却至室

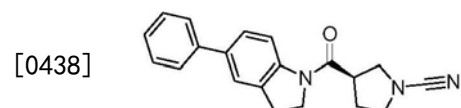
温, 倾入水 (30ml) 中, 并用 EtOAc 萃取 (2x 30ml)。将合并的有机相分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的粗物质用己烷 (2x 20ml) 研磨, 得到 6-苯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (0.8g, 定量的)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS: 方法 C, 2.13min, MS: ES +194.7; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 11.73 (s, 1H), 8.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 8.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 1H), 6.47 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 3.2Hz, 1H)。

[0434] 步骤 b. 将 6-苯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (0.8g, 4.102mmol), 10% 干燥的 Pd/C (0.8g) 和浓 HCl (0.9ml) 在 EtOH (30ml) 中的混合物在室温在高压釜中搅拌。将高压釜密封, 并将该反应混合物在 80°C 在 60Psi 氢气压力下加热 16h。将该反应混合物冷却至室温, 小心地经 celite 床过滤, 并将滤液蒸发至干燥。将残余物溶于水 (15ml) 中, 使用 1M NaOH 溶液碱化, 并用 EtOAc 萃取 (3x 25ml)。将合并的有机相用饱和的 NaHCO_3 溶液 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤。将有机相分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到 6-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (0.554g, 2.83mmol)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS: 方法 C, 1.64min, MS: ES+197.4。

[0435] 步骤 c、d、e. 从上述中间体使用类似于实施例 10、步骤 d、e、f 所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法 A, 4.71min, MS: ES+337.00; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.95 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.12 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.67-2.85 (m, 2H)。

[0436] 实施例 17 (R)-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基) 吡咯烷-1-甲腈

[0437] 根据通用流程 2、步骤 c、d、e、f 合成。



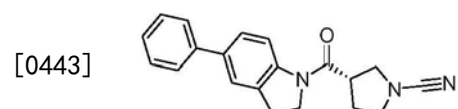
[0439] 步骤 c. 向 5-溴二氢吡啶 (1.00g, 5.05mmol) 在甲苯:EtOH:水 (8:1.5:0.5, 10ml) 中的溶液中加入苯基硼酸 (0.923g, 7.57mmol) 和 Na_2CO_3 (1.60g, 15.15mmol)。在室温将该反应混合物脱气 15min, 随后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.291g, 0.251mmol)。将该反应混合物在 90°C 加热 16h。将该反应混合物倾入水 (100ml) 中, 并用 EtOAc 萃取 (3x 100ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化 (12% 在己烷中的 EtOAc), 得到 5-苯基二氢吡啶 (0.63g, 3.23mmol)。LCMS: 方法 C, 1.93min, MS: ES+196.23; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.51-7.54 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.44-3.48 (m, 2H), 2.96 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)。

[0440] 步骤 d. 在 0°C 向 5-苯基二氢吡啶 (0.300g, 1.538mmol) 在 THF (15ml) 中的溶液中加入 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-甲酸 (CAS 号 72925-16-7; 0.397, 1.84mmol)。在 0°C 将 T3P (50% 在 EtOAc 中的溶液; 1.46ml, 2.31mmol) 和 TEA (0.42ml, 3.08mmol) 加入该反应混合物中。然后将得到的反应混合物在室温搅拌 1h。将该混合物倾入水 (100ml) 中, 并用 EtOAc 萃取 (3x 50ml)。将合并的有机相用饱和的 NaHCO_3 溶液 (50ml) 洗涤。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化 (1% 在 DCM 中的 MeOH), 得到 (S)-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.430g, 1.10mmol)。LCMS: 方法 C,

2.66min, MS: ES+393.90; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 1H), 4.23 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 4H), 3.22 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.15-2.18 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[0441] 步骤e、f. 从以上中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法B, 4.42min, MS: ES+318.53; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 4.22 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 3H), 3.23 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H)。

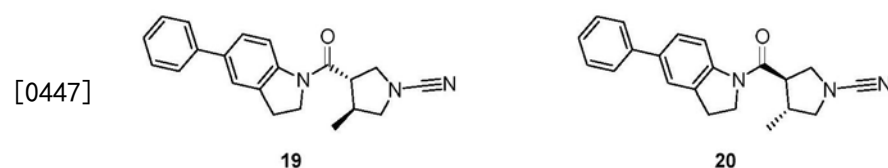
[0442] 实施例18 (S) -3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0444] 使用类似于实施例17所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法B, 4.42min, MS: ES+318.53; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 4.22 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 3H), 3.23 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H)。

[0445] 实施例19 (3S, 4S) -3-甲基-4-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0446] 实施例20 (3R, 4R) -3-甲基-4-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

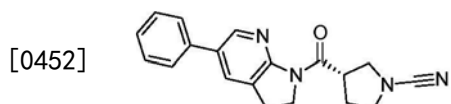


[0448] 使用类似于实施例17所述的方法, 在步骤d使用 (3R, 4R) -rel-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基吡咯烷-3-甲酸 (CAS号1253791-53-5) 合成标题化合物, 为外消旋混合物。通过制备型手性HPLC分离对映异构体; 流动相: (A) 100% n-己烷和 (B) 100% IPA, 柱: Chiralpak IB 250×20.0mm, 5微米, 柱流速为15.0ml/min以得到:

[0449] 实施例19: LCMS: 方法B, 4.54min, MS: ES+332.32; 手性HPLC: 方法A, 10.21min; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.33 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.80 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H)。

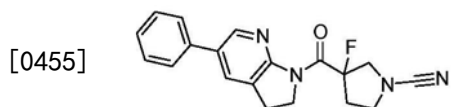
[0450] 实施例20: LCMS: 方法B, 4.54min, MS: ES+332.32; 手性HPLC: 方法A, 10.85min; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0451] 实施例21 (S) -3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



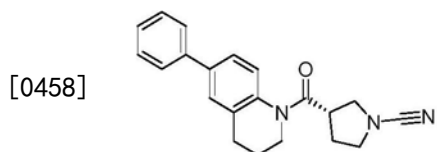
[0453] 使用类似于实施例17所述的方法,在步骤d中使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-3-甲酸合成标题化合物。LCMS:方法A,4.77min,MS:ES+319.15;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.6Hz, 18.4Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.37-7.41 9 (m, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.05 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.47 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H)。

[0454] 实施例22 3-氟-3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



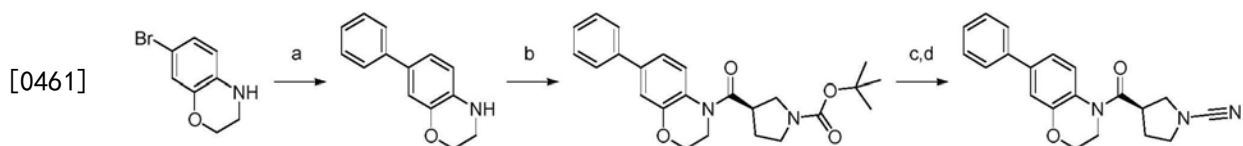
[0456] 使用类似于实施例17所述的方法,在步骤d中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸 (CAS号1001754-59-1) 合成标题化合物。LCMS:方法A,4.60min,MS:ES+337.00;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.48 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.10-4.28 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H)。

[0457] 实施例23 (S)-3-(6-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0459] 使用类似于实施例17所述的方法合成标题化合物,在步骤d中使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-3-甲酸。LCMS:方法B,4.46min,MS:ES+332.6;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.60 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 3.85 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.62-3.68 (m, 3H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 3H)。

[0460] 实施例24 (R)-3-(7-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈



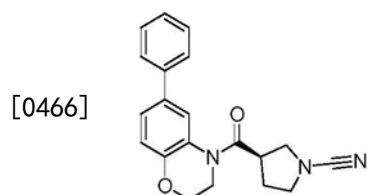
[0462] 步骤a. 在室温向7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪 (CAS号105679-22-9; 0.25g, 1.17mmol) 在1,4-二噁烷:水(5:1, 18ml)中的溶液中加入苯基硼酸(0.14g, 1.17mmol)和K₂CO₃(0.48g, 3.5mmol)。将得到的反应混合物在N₂气氛下脱气20min,随后加入四(三苯基膦)钯(0.13g, 0.12mmol)。将该反应混合物在80℃加热1h。将得到的反应混合物倾入水(50ml)中,并用EtOAc萃取(3x 25ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(15%在己烷中的EtOAc),得到7-苯基-3,4-二氢-2H-苯

并[b][1,4]噁嗪(0.127g,0.60mmol)。LCMS:方法C,2.31min,MS:ES+212.75。

[0463] 步骤b.在0℃向(R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(CAS号72925-16-7;0.11g,0.52mmol)在DCM(8ml)中的溶液中加入N-甲基吗啉(0.15g,1.56mmol)。在0℃将氯甲酸异丁酯(0.085g,0.62mmol)滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌7h。在室温将7-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(0.119g,0.56mmol)在DCM(1ml)中的溶液加入该反应混合物中。将该反应混合物在50℃加热16h。将得到的反应混合物冷却至室温,并倾入水(20ml)中。将得到的混合物用DCM萃取(2x 20ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(22%在己烷中的EtOAc),得到(R)-3-(7-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.040g,0.10mmol)。LCMS:方法C,2.75min,MS:ES+353.6(M-56),409.8(M+1)。

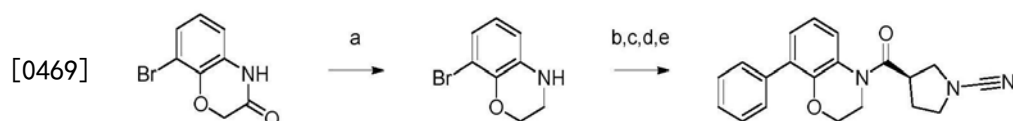
[0464] 步骤c、d.从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B,4.48min,MS:ES+334.64,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ_{ppm} 7.8-7.9(m,1H),7.63-7.65(m,2H),7.43-7.46(m,2H),7.33-7.37(m,1H),7.18-7.21(m,2H),4.34(t,J=4.8Hz,2H),3.92-4.01(m,2H),3.69-3.79(m,1H),3.55-3.64(m,2H),3.39-3.51(m,2H),2.14-2.12(m,1H),2.06-2.13(m,1H)。

[0465] 实施例25(R)-3-(6-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0467] 使用类似于实施例24所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B,4.46min,MS:ES+334.64;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ_{ppm}8.37(s,1H),7.56-7.58(m,2H),7.42-7.46(m,2H),7.30-7.38(m,2H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),4.32-4.35(m,2H),3.96-3.98(m,2H),3.71-3.73(m,1H),3.60-3.63(m,2H),3.39-3.49(m,2H),2.12-2.15(s,1H),2.04-2.11(m,1H)。

[0468] 实施例26(R)-3-(8-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)吡咯烷-1-甲腈

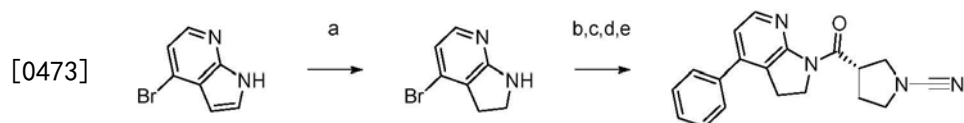


[0470] 步骤a.在0℃向8-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(CAS号688363-48-6;0.600g,2.63mmol)在THF(10ml)中的溶液中加入BH₃·DMS络合物(0.5ml,5.263mmol)。将该反应混合物在78℃加热1h。将得到的反应混合物冷却至室温,并倾入MeOH(60ml)中。将得到的反应混合物减压浓缩,得到8-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(0.550g,2.57mmol)。LCMS:方法C,2.18min,MS:ES+214.0。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0471] 步骤b、c、d、e.从上述中间体使用类似于实施例24所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法C,2.34min,MS:ES+334.23;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ_{ppm} 7.86(s,1H),7.48(d,J=7.6Hz,2H),7.41(t,J=7.2Hz,2H),7.31-7.35(m,1H),7.07-7.10(m,1H),6.96-6.98(m,1H),4.30(t,J=4Hz,2H),3.93-3.96(s,2H),3.70-3.73(s,1H),3.56-3.63(m,2H),3.37-

3.50 (m, 2H), 2.12-2.16 (s, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H)。

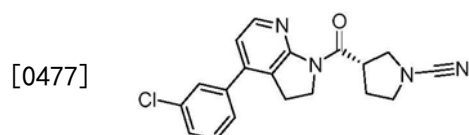
[0472] 实施例27 (S)-3-(4-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0474] 步骤a. 在室温向4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS号348640-06-2; 2.5g, 12.8mmol) 在THF (25ml) 中的溶液中加入 $BH_3 \cdot DMS$ 络合物 (7.00ml, 73.7mmol)。将得到的反应混合物在80℃加热16h。将得到的反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。将得到的残余物用乙醚 (2x 5ml) 研磨, 并在高真空下干燥, 得到4-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.1g, 10.55mmol)。LCMS: 方法C, 1.29min, MS: ES+199.00; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.63 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.57 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.99 (t, J=8.8Hz, 2H)。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

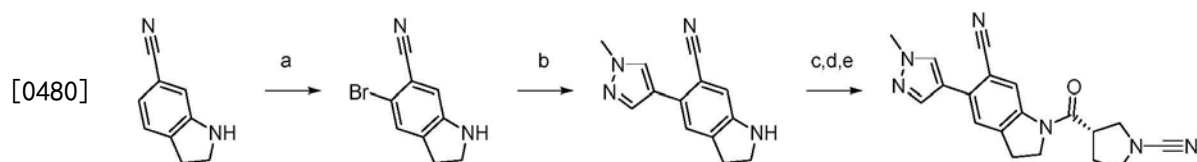
[0475] 步骤b、c、d、e. 从上述中间体使用类似于实施例17、步骤c、d、e、f所述的方法, 在步骤d中使用(S)-1-(叔-丁氧基羰基)-吡咯烷-3-甲酸合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.78min, MS: ES+318.97; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.20 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.12 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 3.99 (t, J=8Hz, 2H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.45 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.17 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H)。

[0476] 实施例28 (S)-3-(4-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0478] 使用类似于实施例23所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法C, 2.41min, MS: ES+353.34; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.15 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.00 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.46 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.18 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.18-2.33 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H)。

[0479] 实施例29 (S)-1-(1-氰基吡咯烷-3-羰基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-6-甲腈



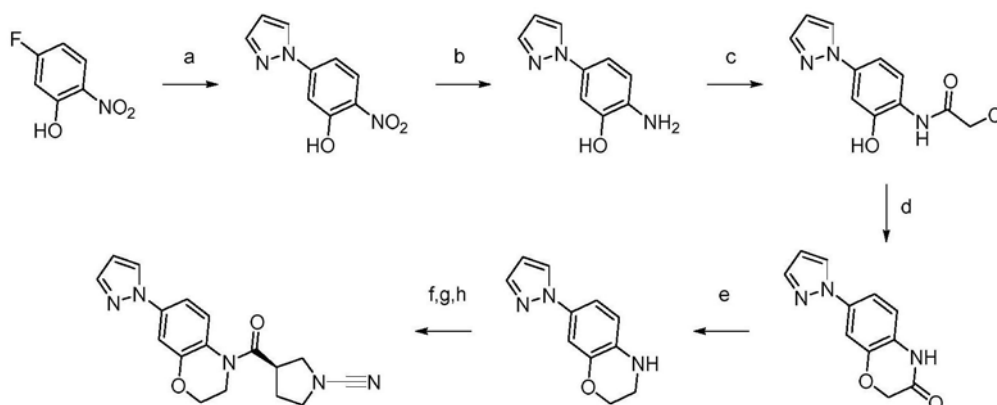
[0481] 步骤a. 在0℃向吲哚-6-甲腈 (0.3g, 2.08mmol) 在MeCN (10ml) 中的搅拌的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.37g, 2.09mmol)。将该反应混合物在室温搅拌20min。将该反应混合物倾入饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (30ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 20ml)。将合并的有机相分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化 (60% DCM, 在己烷中), 得到

5-溴二氢吡啶-6-甲腈 (0.335g, 1.51mmol)。LCMS: 方法C, 2.00min, MS: ES+223.1, 225.1 (M+2); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.33 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 2H)。

[0482] 步骤b. 在室温向5-溴二氢吡啶-6-甲腈 (0.3g, 1.35mmol) 在1,4-二噁烷:水 (3:2; 10ml) 中的搅拌的溶液中加入1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (CAS号761446-44-0; 0.39g, 1.89mmol) 和K₂CO₃ (0.373g, 2.70mmol)。将该反应混合物脱气15min, 随后加入PdCl₂(dppf) (0.098g, 0.135mmol)。将该反应混合物在100℃加热2h。将得到的反应混合物冷却至室温, 倾入水 (25ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 20ml)。将合并的有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化 (55% 在己烷中的EtOAc), 得到5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-6-甲腈 (0.26g, 1.11mmol)。LCMS: 方法C, 1.81min, MS: ES+225.14。

[0483] 步骤c、d、e. 从上述中间体使用类似于实施例7、步骤b、c、d所述的方法, 在步骤c中使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-3-甲酸合成标题化合物。LCMS: 方法B, 3.41min, MS: ES+347.27; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.24 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.19-2.23 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H)。

[0484] 实施例30(R)-3-(7-(1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)-吡咯烷-1-甲腈



[0485]

[0486] 步骤a. 在室温向1H-吡啶 (3.9g, 57.3mmol) 在DMF (40ml) 中的溶液中加入Cs₂CO₃ (18.6g, 57.3mmol) 和CuI (0.36g, 1.91mmol)。将该反应混合物在室温搅拌15min, 随后加入5-氟-2-硝基苯酚 (3.0g, 19.1mmol)。将该反应混合物在140℃加热48h。将得到的反应混合物倾入水 (150ml) 中, 并用EtOAc萃取 (5x 100ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化 (5% 在己烷中的EtOAc), 得到2-硝基-5-(1H-吡啶-1-基)苯酚 (2.0g, 9.75mmol)。LCMS: 方法C, 2.02min, MS: ES-204.11 (M-1)。

[0487] 步骤b. 在室温向2-硝基-5-(1H-吡啶-1-基)苯酚 (1g, 4.87mmol) 在EtOH (10ml) 中的溶液中加入铁粉 (0.81g, 14.6mmol)、氯化铵 (2.61g, 48.7mmol) 和水 (5ml)。将得到的反应混合物在80℃加热1h。将得到的反应混合物用EtOAc (60ml) 稀释, 并经celite hyflow过滤。将celite床用EtOAc (30ml) 洗涤, 并将合并的滤液经Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 得到2-氨基-5-(1H-吡啶-1-基)苯酚 (0.7g, 3.99mmol)。LCMS: 方法C, 1.23min, MS: ES+176.14。将该物质直接用于下一步而无需进一步纯化。

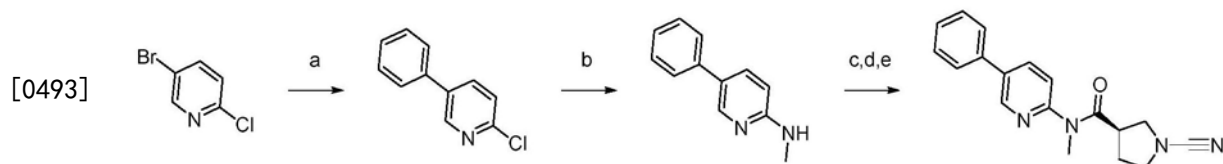
[0488] 步骤c. 在0℃向2-氨基-5-(1H-吡啶-1-基)苯酚(1.6g, 9.13mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(20ml)中的溶液中加入DIPEA(1.77g, 13.70mmol), 并搅拌10min。在0℃将氯乙酰基氯(1.23g, 10.96mmol)加入该反应混合物中。将该反应混合物在85℃加热17h。将得到的反应混合物冷却至室温, 并倾入水(40ml)中。将得到的混合物用EtOAc萃取(3x 30ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到2-氯-N-(2-羟基-4-(1H-吡啶-1-基)苯基)乙酰胺(3g, 11.9mmol)。LCMS: 方法C, 1.76min, MS: ES+252.25。将该物质直接用于下一步而无需进一步纯化。

[0489] 步骤d. 向2-氯-N-(2-羟基-4-(1H-吡啶-1-基)苯基)乙酰胺(3g, 11.9mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(20ml)中的溶液中加入NaHCO₃(3g, 35.8mmol)。将该反应混合物在90℃加热6小时。将得到的反应混合物倾入水(60ml)中, 并用EtOAc萃取(4x 60ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物使用柱色谱纯化(35%在己烷中的EtOAc), 得到7-(1H-吡啶-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.22g, 1.02mmol)。LCMS: 方法C, 1.72min, MS: ES+216.21。

[0490] 步骤e. 在0℃向7-(1H-吡啶-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.19g, 0.88mmol)在THF(20ml)中的溶液中加入BH₃-DMS(0.17g, 2.21mmol)。将该反应混合物在70℃搅拌54h。将该反应混合物冷却至室温, 并倾入水(25ml)中。将得到的混合物用EtOAc萃取(2x 25ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到7-(1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(0.13g, 0.646mmol)。LCMS: 方法C, 1.90min, MS: ES+202.4。

[0491] 步骤f、g、h. 从上述中间体使用类似于实施例24、步骤b、c、d所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法B, 3.67min, MS: ES+324.4, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.40(d, J=2.4Hz, 1H), 7.88-7.89(m, 1H), 7.70(d, J=1.6Hz, 1H), 7.35-7.38(m, 2H), 6.5-6.51(m, 1H), 4.36(t, J=4.8Hz, 2H), 3.39-4.02(m, 2H), 3.69-3.76(m, 1H), 3.55-3.63(m, 2H), 3.38-3.50(m, 2H), 2.15-2.21(m, 1H), 2.06-2.13(m, 1H)。

[0492] 实施例31(S)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



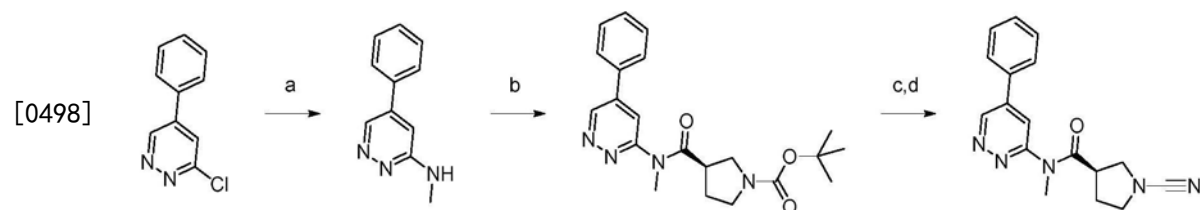
[0494] 步骤a. 在室温向5-溴-2-氯吡啶(CAS号53939-30-3; 0.5g, 2.60mmol)在1,4-二噁烷:水(4:1; 10ml)中的搅拌的溶液中加入K₂CO₃(0.72g, 5.20mmol)。将该反应混合物脱气15min, 随后加入Pd(PPh₃)₄(0.029g, 0.026mmol)和苯基硼酸(0.348g, 2.86mmol)。将该反应混合物加热至100℃达18h。将得到的反应混合物冷却至室温, 倾入水(20ml)中, 并用EtOAc萃取(3x 20ml)。将合并的有机相用盐水(20ml)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(5%在己烷中的EtOAc), 得到2-氯-5-苯基吡啶和2,5-二苯基吡啶的混合物(0.61g, 定量的)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS: 方法C, 2.23min, MS: ES+190.09。

[0495] 步骤b. 在室温向5-苯基吡啶和2,5-二苯基吡啶(在步骤a中分离的混合物; 0.55g, 2.9mmol)在甲胺(40%在水中; 0.464g, 14.5mmol)中的搅拌的溶液中加入铜粉(0.148g, 2.32mmol)。将该反应混合物在100℃加热18h。得到的反应混合物冷却至室温, 倾入水

(20ml)中,并用EtOAc萃取(3x 20ml)。将合并的有机相用盐水(20ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(15%在己烷中的EtOAc),得到N-甲基-5-苯基吡啶-2-胺(0.3g,1.63mmol)。LCMS:方法C,1.48min,MS:ES+184.8; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.32(d,J=2.4Hz,1H),7.70(dd,J=2.4Hz,8.8Hz,1H),7.57(d,J=8.4Hz,2H),7.41(t,J=8.0Hz,2H),7.27(t,J=7.2Hz,1H),6.64(q,J=4.8Hz,1H),6.53(d,J=8.4Hz,1H),2.80(d,J=4.8Hz,3H)。

[0496] 步骤c、d.从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,4.10min,MS:ES+306.99; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.82(d,J=2.0Hz,1H),8.23(dd,J=2.4Hz,8.4Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.53(t,J=8.0Hz,2H),7.45(t,J=7.2Hz,1H),3.41-3.51(m,5H),3.32(s,3H),1.98-2.05(m,2H)。

[0497] 实施例32(R)-1-氰基-N-甲基-N-(5-苯基吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺

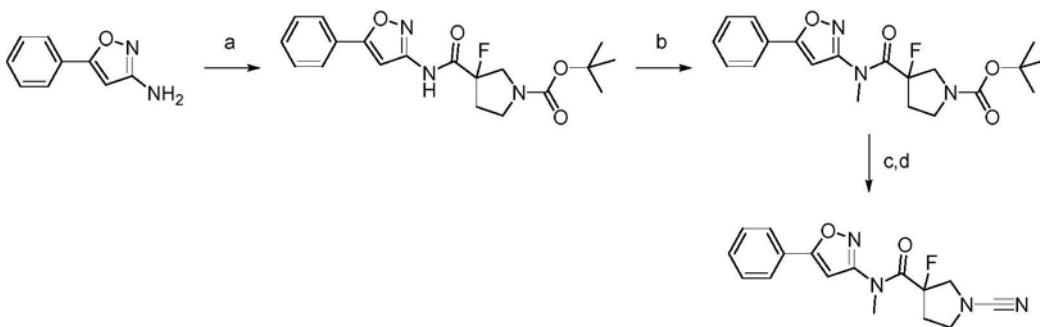


[0499] 步骤a.在室温向3-氯-5-苯基吡啶(0.6g,3.05mmol)在甲胺(40%,在水中)(1ml)中的搅拌的溶液中加入铜粉(0.19g,3.05mmol)。将该反应混合物在100℃加热18h。将得到的反应混合物冷却至室温,倾入水(20ml)中,并用EtOAc萃取(3x 20ml)。将合并的有机相用盐水(20ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(22%在己烷中的EtOAc),得到N-甲基-5-苯基吡啶-3-胺(0.4g,2.16mmol)。LCMS:方法C,1.40min,MS:ES+185.8。

[0500] 步骤b.在0℃向DMF(0.099g,1.39mmol)在DCM(1ml)中的搅拌的溶液中滴加吡啶(0.11g,1.39mmol)。将该反应混合物搅拌15min,随后在0℃滴加草酰氯(0.176g,1.39mmol)。将该反应混合物在室温搅拌30min,随后在0℃加入(R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(CAS号72925-16-7;0.3g,1.39mmol)。将该反应混合物搅拌15min,随后在0℃加入N-甲基-5-苯基吡啶-3-胺(0.206g,1.12mmol)和TEA(0.42g,4.17mmol)在THF(1ml)中的溶液。将该反应混合物在室温搅拌4h。将得到的反应混合物倾入水(10ml)中,并用EtOAc萃取(3x 20ml)。将合并的有机相用盐水(20ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(1.5%在DCM中的MeOH),得到(R)-3-(甲基(5-苯基吡啶-3-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.19g,0.50mmol)。LCMS:方法C,2.04min,MS:ES+383.43。

[0501] 步骤c、d.从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B,3.21min,MS:ES+308.27; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 9.62(d,J=2.0Hz,1H),8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.98(dd,J=1.6Hz,7.6Hz,2H),7.58-7.63(m,3H),3.44-3.53(m,3H),3.43(s,3H),3.30-3.32(m,2H),2.03-2.08(m,2H)。

[0502] 实施例33 1-氰基-3-氟-N-甲基-N-(5-苯基异噁唑-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺



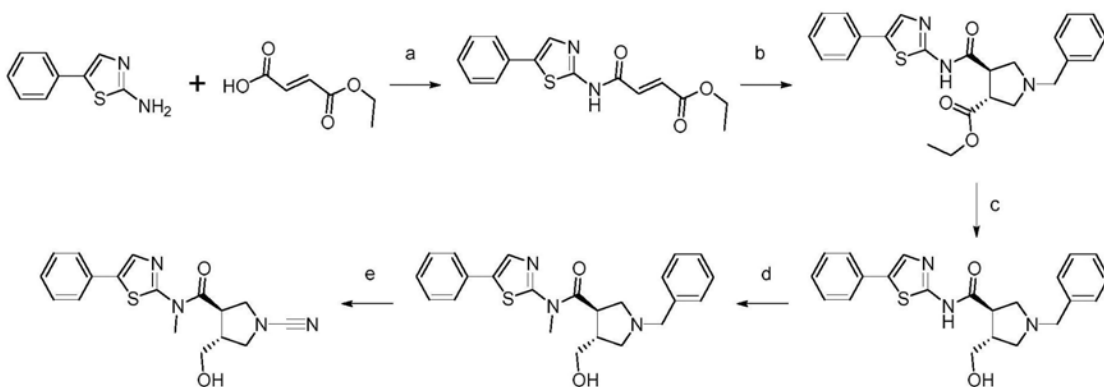
[0503]

[0504] 步骤a. 在0℃向1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸 (CAS号1001754-59-1; 0.050g, 0.214mmol) 在DCM (2ml) 中的溶液中加入5-苯基异噁唑-3-胺 (CAS号6455-31-8; 0.034g, 0.214mmol) 和吡啶 (0.19ml, 2.36mmol)。将该反应混合物搅拌5min, 随后在0℃滴加POCl₃ (0.2ml, 2.14mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌3h。将得到的反应混合物倾入饱和的NaHCO₃溶液 (70ml) 中, 并用DCM萃取 (3x50ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到3-氟-3-((5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.080g, 0.213mmol)。LCMS: 方法C, 2.55min, MS: ES+376.3。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0505] 步骤b. 在0℃向3-氟-3-((5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.040g, 0.106mmol) 在DMF (2ml) 中的溶液中加入K₂CO₃ (0.044g, 0.319mmol)。将该反应混合物搅拌5min, 随后在0℃加入甲基碘 (0.015g, 0.106mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌3h。将得到的反应混合物倾入冷水 (70ml) 中, 并用EtOAc萃取 (3x 50ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到3-氟-3-(甲基(5-苯基异噁唑-3-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.045g, 0.115mmol)。LCMS: 方法A, 5.46min, MS: ES+289.97 (M-100)。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0506] 步骤c、d、e. 从上述中间体使用类似于实施例4、步骤d、e、f所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.53min, MS: ES+314.98, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.88-7.91 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.56-2.71 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H)。

[0507] 实施例34 (反式)-1-氰基-4-(羟基甲基)-N-甲基-N-(5-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0508]

[0509] 步骤a. 在室温向富马酸乙酯 (CAS号2459-05-4; 5.0g, 34.7mmol) 在THF (50ml) 中的搅拌的溶液中加入EDC·HCl (7.3g, 38.2mmol) 和HOBt (2.6g, 17.4mmol)。将该反应混合物在

室温搅拌30min。将2-氨基-5-苯基噻唑(CAS号39136-63-5;6.1g,34.7mmol)滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌1.5h。将得到的反应混合物倾入水(600ml)中。将得到的沉淀在真空下过滤,并干燥,得到(E)-4-氧代-4-((5-苯基噻唑-2-基)氨基)丁-2-烯酸乙酯(12.35g,定量的)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS:方法C,2.16min,MS:ES+303.23;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.82(br s,1H),7.98(s,1H),7.64(d,J=7.2Hz,2H),7.44(t,J=7.6Hz,2H),7.31-7.35(m,1H),7.28(d,J=15.6Hz,1H),6.84(d,J=15.6Hz,1H),4.23(q,J=7.2Hz,2H),1.26(t,J=7.6Hz,3H)。

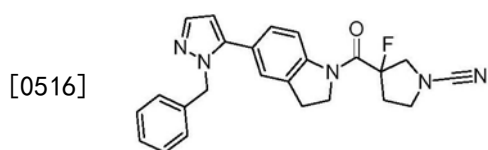
[0510] 步骤b.将(E)-4-氧代-4-((5-苯基噻唑-2-基)氨基)丁-2-烯酸乙酯(3.8g,12.6mmol)、低聚甲醛(9.6g,2.5vol.w/w)和N-苄基甘氨酸(4.15g,25.2mmol)在甲苯(200ml)中的混合物在Dean Stark装置中回流3h。将得到的反应混合物冷却至室温,倾入水(200ml)中,并用EtOAc萃取(2x 150ml)。将合并的有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经快速色谱纯化(40%在己烷中的EtOAc),得到反式-乙基-1-苄基-4-((5-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-甲酸酯(2.1g,4.83mmol)。将该物质未经进一步纯化地用于下一个步骤。LCMS:方法C,1.85min,MS:ES+436.43。

[0511] 步骤c.在0℃向反式-乙基-1-苄基-4-((5-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-甲酸酯(2.08g,4.78mmol)在THF(20ml)中的搅拌的溶液中加入在THF中的氢化铝锂溶液(1M,4.78ml,4.78mmol)。将该反应混合物在室温搅拌15min。将得到的反应混合物快速倾入EtOAc(100ml)中。将得到的混合物倾入水(80ml)中,并经celite hyflow过滤。将有机相分离,并将水相用EtOAc再萃取(80ml)。将合并的有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经柱色谱纯化(2%在DCM中的MeOH),得到反式-1-苄基-4-(羟基甲基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(0.37g,0.94mmol)。LCMS:方法C,1.78min,MS:ES+394.33。

[0512] 步骤d.在室温向反式-1-苄基-4-(羟基甲基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(0.35g,0.89mmol)在DCM(10ml)中的搅拌的溶液中加入碘化四丁基铵(0.033g,0.089mmol)、10%NaOH水溶液(0.5ml)和硫酸二甲酯(0.112g,0.89mmol)。将该反应混合物在室温搅拌3h。将得到的反应混合物倾入水(100ml)中,并用DCM萃取(3x 30ml)。将合并的有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经柱色谱纯化(2%在DCM中的MeOH),得到反式-1-苄基-4-(羟基甲基)-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(0.166g,0.41mmol)。LCMS:方法C,1.75min,MS:ES+408.3。

[0513] 步骤e.在0℃向反式-1-苄基-4-(羟基甲基)-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(0.14g,0.34mmol)在THF(4ml)中的搅拌的溶液中加入K₂CO₃(0.047g,0.34mmol)。在0℃将溴化氰(0.054g,0.51mmol)加入该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌45min。将得到的反应混合物倾入水(30ml)中,并用EtOAc萃取(2x 20ml)。将合并的有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的粗物质经柱色谱纯化(2.5%在DCM中的MeOH),得到反式-1-氰基-4-(羟基甲基)-N-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(0.057g,0.17mmol)。LCMS:方法B,3.48min,MS:ES+343.22;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.05(s,1H),7.57(d,J=7.2Hz,2H),7.46(t,J=8.0Hz,2H),7.33-7.37(m,1H),4.88(t,J=5.2Hz,1H),3.73(s,3H),3.63-3.70(m,2H),3.50-3.58(m,2H),3.40-3.44(m,1H),3.26-3.29(m,1H),3.01-3.06(m,1H),2.60-2.65(m,1H)。

[0514] 实施例35 3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈
 [0515] 根据通用流程3合成



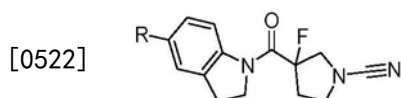
[0517] 步骤a. 将5-溴二氢吲哚 (4.5g, 19.3mmol)、1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸 (CAS号1001754-59-1; 3.82g, 19.3mmol)、T3P (13.51g, 21.2mmol, 50%纯度)、TEA (5.35ml, 38.6mmol) 在DCM (100ml) 中的溶液脱气, 并用N₂吹扫, 然后将该混合物在室温搅拌3h。将该反应混合物减压浓缩, 得到残余物, 将其经硅胶快速色谱纯化 (ISCO®; 220g SepaFlash® 二氧化硅快速色谱柱, 用35-65% EtOAc/PE梯度洗脱@60ml/min), 得到3-(5-溴二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (7.97g, 15.7mmol, 81.5%收率, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.10-8.05 (d, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.20-3.48 (m, 4H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.85-2.50 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0518] 步骤b. 在室温在氮气下向3-(5-溴二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.2mmol), 1-苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.2mmol) 和Cs₂CO₃ (0.6mmol, 3当量) 在1,4-二噁烷 (1ml) 和水 (0.2ml) 中的溶液中加入Pd(PPh₃)₄ (0.2eq)。将该反应混合物在100℃搅拌16h。将得到的混合物减压浓缩。将得到的残余物经制备型-TLC纯化 (PE:EtOAc=1:1), 得到3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 将其未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。


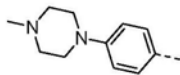
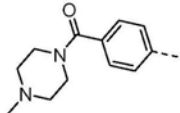
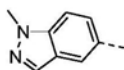

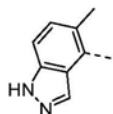
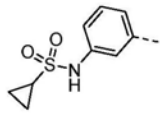
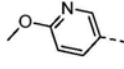
[0519] 步骤c. 向3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在EtOAc (1ml) 中的溶液中加入HCl/EtOAc (4M, 1ml)。将该反应混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物减压浓缩。将残余物 (5-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-基)(3-氟吡咯烷-3-基)甲酮未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0520] 步骤d. 向 (5-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-基)(3-氟吡咯烷-3-基)甲酮在EtOH (2ml) 中的溶液中加入溴化氰 (0.2mmol) 和NaHCO₃ (0.6mmol)。将该反应混合物在室温搅拌16h。将得到的混合物减压浓缩。将粗品经制备型反相HPLC纯化 (A:0.078%在水中的CH₃COONH₄, B:MeCN), 得到标题化合物 (39.52mg, 95.1μmol)。LCMS: 方法F, 2.64min, MS: ES+ 416.1。

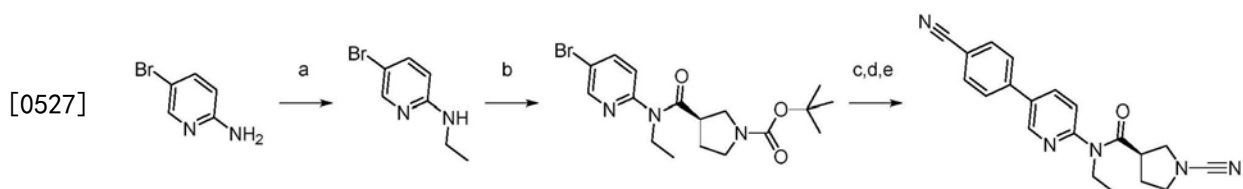
[0521] 使用类似于实施例35所述的方法合成表1中化合物。



[0523] 表1

实 施 例	R1	名称	LCM S 方 法	LCMS RT (min)	MS ES+
[0524]		3-氟-3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	D	3.22	340.1
		3-氟-3-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	E	2.40	434.1
		3-氟-3-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	E	2.28	462.1
		3-氟-3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	E	2.98	390.1
[0525]		3-氟-3-(5-(2-氟-5-甲基苯基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	F	2.94	368.1
		3-氟-3-(5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	F	2.52	390.1
		N-(3-(1-(1-氟基-3-氟吡咯烷-3-羰基)二氢吲哚-5-基)苯基)环丙烷磺酰胺	E	2.90	455.0
		3-氟-3-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)二氢吲哚-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈	E	2.67	367.1

[0526] 实施例44(R) -1-氟基-N-(5-(4-氟基苯基)吡啶-2-基)-N-乙基吡咯烷-3-甲酰胺



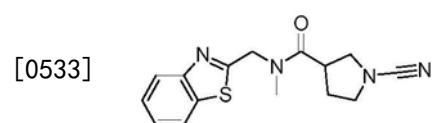
[0528] 步骤a. 在0℃向5-溴吡啶-2-胺 (CAS号1072-97-5; 0.6g, 3.47mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液中加入乙酸 (0.04g, 0.69mmol)。将得到的反应混合物在0℃搅拌2h。在0℃将NaCNBH₃ (0.27g, 4.32mmol) 加入该反应混合物中, 并在室温再搅拌1h。将得到的反应混合物减压浓缩, 倾入水 (20ml) 中, 并用DCM萃取 (2x 20ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经快速色谱纯化 (10%在己烷中的EtOAc), 得到5-溴-N-乙基吡啶-2-胺 (0.35g, 1.74mmol)。LCMS: 方法C, 1.47min, MS: ES+201.0, 203.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.42 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0529] 步骤b. 在0℃将甲基5-溴-N-乙基吡啶-2-胺 (0.20g, 1.00mmol) 和 (R)-(-)-N-BOC-吡咯烷-3-甲酸 (CAS号72925-16-7; 0.23g, 1.10mmol) 在DCM中的溶液加入吡啶 (0.869g, 11.0mmol) 中。在0℃将POCl₃ (0.612g, 4.0mmol) 加入该反应混合物中。将该反应混合物在0℃搅拌30min。将得到的反应混合物倾入饱和的NaHCO₃溶液 (50ml) 中, 并用DCM萃取 (2x 20ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经快速色谱纯化 (25%在己烷中的EtOAc), 得到 (R)-3-((5-溴吡啶-2-基)(乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.28g, 0.705mmol)。LCMS: 方法C, 2.49min, MS: ES+398, 400。

[0530] 步骤c、d、e. 从上述中间体使用类似于实施例31、步骤b、c、d所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.04min, MS: ES+344.98; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.34 (dd, J=2.4Hz, 8.4Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 4H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.08 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0531] 实施例45 N-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-1-氰基-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[0532] 根据通用流程4合成



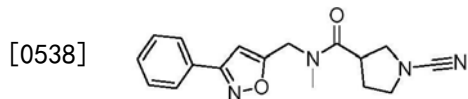
[0534] 步骤a. 向1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸 (0.2mmol) 在DCM (1ml) 中的溶液中加入HATU (0.2mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌20min, 随后在室温加入1-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-甲基甲胺 (0.2mmol) 和DIPEA (0.6mmol)。将该反应混合物搅拌16h。将得到的混合物减压浓缩。将残余物经制备型-TLC纯化 (PE:EtOAc=1:2), 得到3-((苯并[d]噻唑-2-基甲基)(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。MS: ES+376.4。

[0535] 步骤b. 向3-((苯并[d]噻唑-2-基甲基)(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在EtOAc (1ml) 中的溶液中加入HCl/EtOAc (4M, 1ml)。将该反应混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物减压浓缩。将残余物N-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0536] 步骤c. 向N-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺在EtOH (2ml) 中的

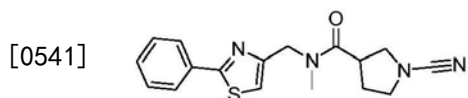
溶液中加入溴化氰(0.2mmol)和NaHCO₃(0.6mmol)。将该反应混合物在室温搅拌16h。将得到的混合物减压浓缩。将粗品经制备型反相HPLC纯化(A:0.078%在水中的CH₃COONH₄,B:MeCN),得到N-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-1-氰基-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(31.7mg,105.5μmol)。LCMS:方法G,2.64min,MS:ES+301.1。

[0537] 实施例46 1-氰基-N-甲基-N-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-甲酰胺



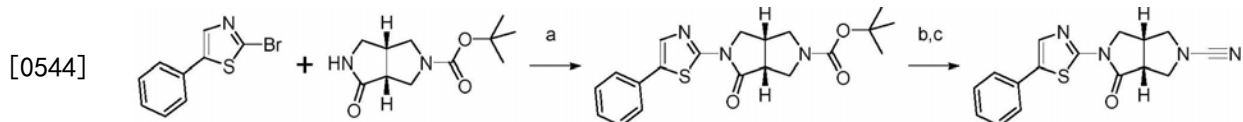
[0539] 使用类似于实施例45所述的方法合成。LCMS:方法E,2.51min,MS:ES+311.1。

[0540] 实施例47 1-氰基-N-甲基-N-((2-苯基噁唑-4-基)甲基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0542] 使用类似于实施例45所述的方法合成。LCMS:方法E,2.69min,MS:ES+327.0。

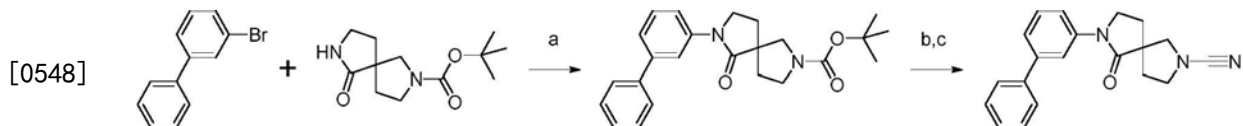
[0543] 实施例48(顺式)-4-氧代-5-(5-苯基噁唑-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲腈



[0545] 步骤a.在室温向2-溴-5-苯基噁唑(CAS号133311-51-0;0.25g,0.84mmol)在1,4-二噁烷(60ml)中的溶液中加入顺式-4-氧代-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(CAS号-1251003-89-0;0.17g,0.753mmol)、CuI(0.032g,0.167mmol)、K₃PO₄(0.709g,3.35mmol)和N,N-二甲基乙二胺(0.015g,0.167mmol)。将该反应混合物在100℃加热4h。将得到的反应混合物倾入水(100ml)中,并用EtOAc萃取(2x 50ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物用正戊烷(2x 10ml)研磨,并经高真空干燥,得到(顺式)-4-氧代-5-(5-苯基噁唑-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.19g,0.493mmol)。LCMS:方法C,2.40min,MS:ES+386.33。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0546] 步骤b、c。从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,4.15min,MS:ES+310.93,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.97(s,1H),7.65(d,J=7.2Hz,2H),7.43(t,J=7.6Hz,2H),7.33(t,J=7.2Hz,1H),4.16-4.21(m,1H),4.01-4.04(m,1H),3.64-3.73(m,3H),3.55-3.59(m,1H),3.43-3.47(m,1H),3.21-3.25(m,1H)。

[0547] 实施例49 7-([1,1'-联苯]-3-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲腈

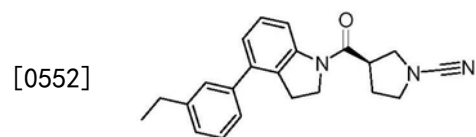


[0549] 步骤a.在室温向6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(CAS号1194376-44-7;0.200g,0.83mmol)在1,4-二噁烷(5ml)中的溶液中加入3-溴-1,1'-联苯(CAS号2113-57-7;0.232g,0.99mmol)。在室温将碳酸铯(0.406g,1.25mmol)加入该反应混合物中。将得到的反应混合物脱气15min,随后在室温加入Xantphos(0.007g,0.012mmol)和Pd₂(dba)₃

(0.011g, 0.012mmol)。将得到的反应混合物在80℃加热5h。将该反应混合物倾入水(30ml)中,并用EtOAc萃取(3x 25ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物经快速色谱纯化(30%在己烷中的EtOAc),得到7-([1,1'-联苯]-3-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.160g, 0.408mmol)。LCMS:方法B, 5.00min, MS:ES+337.22 (M-56)。

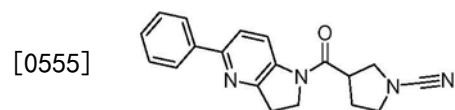
[0550] 步骤b、c。从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B, 4.32min, MS:ES+318.43; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.99 (s, 1H), 7.66-7.70 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 2H), 3.35-3.63 (m, 4H), 2.11-2.24 (m, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H)。

[0551] 实施例50(R)-3-(4-(3-乙基苯基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



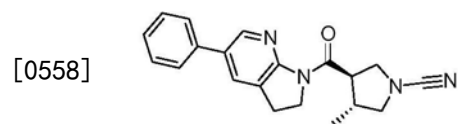
[0553] 使用类似于实施例10所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A, 5.278min, MS:ES+346.12; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.16 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 3H), 3.20 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0554] 实施例51 3-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0556] 使用类似于实施例10所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A, 3.668min, MS:ES+319.10; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 4.26 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 3H), 3.32 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H)。

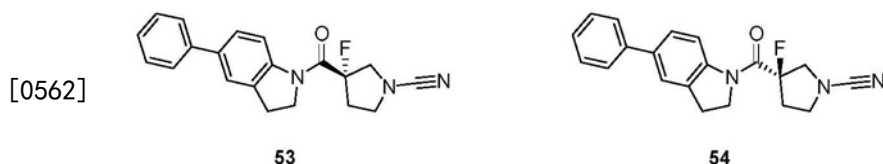
[0557] 实施例52反式-3-甲基-4-(5-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲腈



[0559] 使用类似于实施例17所述的方法,在步骤d中使用(3R,4R)-rel-1-(叔-丁氧基羰基)-4-甲基吡咯烷-3-甲酸(CAS号1253791-53-5)合成标题化合物,为外消旋混合物。LCMS:方法A, 4.512min, MS:ES+333.15; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.09-3.14 (m, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0560] 实施例53(S)-3-氟-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

[0561] 实施例54(R)-3-氟-3-(5-苯基二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



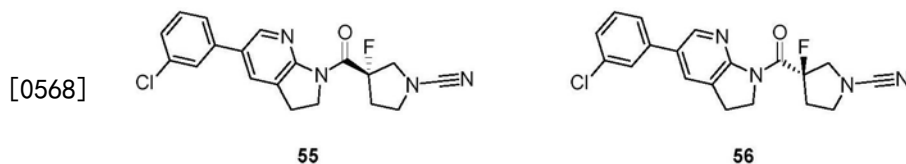
[0563] 使用类似于实施例35所述的方法,在步骤a中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(CAS号1001754-59-1)合成标题化合物,为外消旋混合物。通过制备型手性SFC分离对映异构体;流动相:(A)60%液态二氧化碳和(B)40%IPA:MeCN(50:50),柱:Chiralcel OX-H250×21.0mm,5微米,柱流速为70.0ml/min,ABPR 100bar,得到:

[0564] 实施例53:LCMS:方法A,4.613min,MS:ES+336.10;手性SFC:方法X,2.48min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.67(m,3H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.47(m,2H),7.34-7.36(m,1H),4.31-4.35(m,2H),4.00-4.07(m,2H),3.70-3.73(m,1H),3.59-3.62(m,1H),3.24(t,J=8.0Hz,2H),2.55-2.67(m,2H)。

[0565] 实施例54:LCMS:方法A,4.618min,MS:ES+336.10;手性HPLC:方法X,3.37min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.67(m,3H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.47(m,2H),7.34-7.36(m,1H),4.31-4.35(m,2H),4.00-4.07(m,2H),3.70-3.73(m,1H),3.59-3.62(m,1H),3.24(t,J=8.0Hz,2H),2.55-2.67(m,2H)。

[0566] 实施例55(S)-3-(5-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈

[0567] 实施例56(R)-3-(5-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈

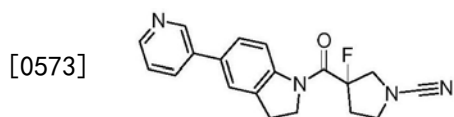


[0569] 使用类似于实施例17所述的方法,在步骤d中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(CAS号1001754-59-1)合成标题化合物,为外消旋混合物。通过制备型手性SFC分离对映异构体;流动相:(A)80%液态二氧化碳和(B)20%IPA:MeCN(50:50),柱:Chiralpak AD-H250×21.0mm,5微米,柱流速为80.0ml/min,ABPR 100bar,得到:

[0570] 实施例55:LCMS:方法A,4.332min,MS:ES+371.10;手性SFC:方法Y,4.63min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.53(s,1H),8.07(s,1H),7.79(s,1H),7.67-7.69(m,1H),7.44-7.52(m,2H),4.12-4.27(m,4H),3.72-3.74(m,1H),3.60-3.62(m,1H),3.15-3.19(m,2H),2.67-2.85(m,2H)。

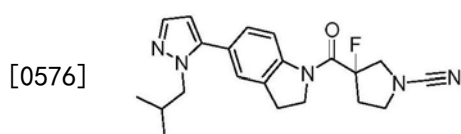
[0571] 实施例56:LCMS:方法A,4.340min,MS:ES+371.10;手性SFC:方法Y,7.02min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.53(s,1H),8.07(s,1H),7.79(s,1H),7.67-7.69(m,1H),7.44-7.52(m,2H),4.12-4.27(m,4H),3.72-3.74(m,1H),3.60-3.62(m,1H),3.15-3.19(m,2H),2.67-2.85(m,2H)。

[0572] 实施例57 3-氟-3-(5-(吡啶-3-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



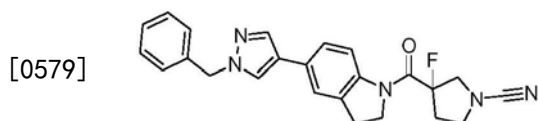
[0574] 使用类似于实施例35所述的方法,在步骤a中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(CAS号1001754-59-1)合成标题化合物,为外消旋混合物。LCMS:方法A, 3.428min,MS:ES+337.10;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.89(s,1H),8.54-8.55(m,1H), 8.16(d,J=8.4Hz,1H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.35-7.48(m,1H),4.32-4.35(m,2H),4.00-4.11(m,2H),3.70-3.74(m,1H),3.57-3.63(m,1H), 3.25(t,J=8.0Hz,2H),2.58-2.68(m,2H)。

[0575] 实施例58 3-氟-3-(5-(1-异丁基-1H-吡唑-5-基)二氢吡唑-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0577] 使用类似于实施例57所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,4.170min,MS:ES+382.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm8.14(d,J=8.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.39(s,1H), 7.31(d,J=8.0Hz,1H),6.31(d,J=1.6Hz,1H),4.31-4.34(m,2H),3.93-4.07(m,5H),3.70-3.71(m,1H),3.59-3.61(m,1H),3.16-3.25(m,2H),1.99-2.03(m,2H),0.68(d,J=6.8Hz,6H)。

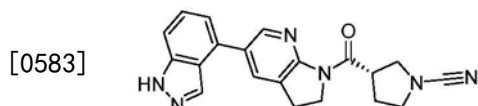
[0578] 实施例59 3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)二氢吡唑-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈



[0580] 使用类似于实施例57所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,4.152min,MS:ES+416.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm8.24(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.89(s,1H), 7.52(s,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.26-7.37(m,5H),5.33(s,2H),4.27-4.30(m,2H), 3.97-4.09(m,2H),3.68-3.73(m,1H),3.55-3.62(m,1H),3.15-3.19(m,2H),2.54-2.66(m,2H)。

[0581] 实施例60(S)-3-(5-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲腈

[0582] 根据通用流程3合成



[0584] 步骤a.在室温向(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(CAS号140148-70-5; 0.500g,2.32mmol)在DCM(25ml)中的溶液中加入DIPEA(0.65ml,3.87mmol)和HBTU(1.1g, 2.91mmol)。将该反应混合物在室温搅拌30min,随后在室温加入5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(CAS号115170-40-6;0.383g,1.94mmol)。将该反应混合物在室温搅拌6h。将得到的混合物倾入饱和的NaHCO₃溶液(50ml)中,并用EtOAc萃取(3x 15ml)。将合并的有机相用盐水溶液(2x 20ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯

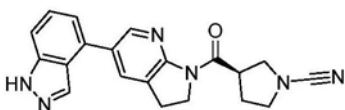
化(40-50%在正己烷中的EtOAc),得到(S)-3-(5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.600g,1.515mmol)。LCMS:方法C,2.370min,MS:ES+396.38,398.38

[0585] 步骤b.在室温向(S)-3-(5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.400g,1.013mmol)在1,4-二噁烷:水(9:1,25ml)中的搅拌的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.998g,3.073mmol)和吡啶-4-硼酸频哪醇酯(CAS号885618-33-7;0.300g,1.23mmol)。将该反应混合物脱气20min,随后在室温加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.075g,0.102mmol)。将得到的反应混合物在100℃加热8h。将得到的混合物倾入饱和的 NaHCO_3 溶液(50ml)中,并用EtOAc萃取(3x 20ml)。将合并的有机相用盐水溶液(2x 25ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(65-70%在正己烷中的EtOAc),得到(S)-3-(5-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.350g,0.808mmol)。LCMS:方法C,2.040min,MS:ES+434.63

[0586] 步骤c、d.从上述中间体使用类似于实施例35、步骤c、d所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,3.257min,MS:ES+359.10;手性SFC:方法Z,6.07min; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm13.28(s,1H),8.47(s,1H),8.23(s,1H),8.05(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=6.8Hz,1H),4.63-4.67(m,1H),4.08(t,J=8.4Hz,2H),3.70-3.74(m,1H),3.56-3.60(m,1H),3.45-3.49(m,2H),3.17(t,J=8.4Hz,2H),2.21-2.29(m,1H),2.07-2.15(m,1H)。

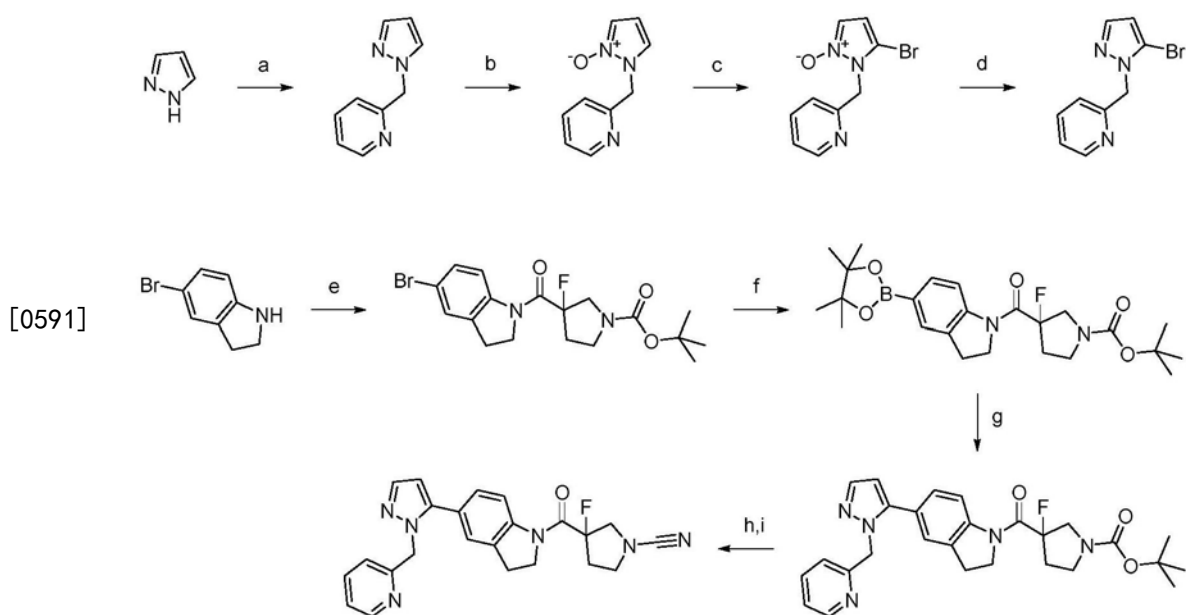
[0587] 实施例61(R)-3-(5-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲腈

[0588]



[0589] 使用类似于实施例60所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,3.239min,MS:ES+359.15;手性SFC:方法Z,5.22min; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 13.28(s,1H),8.47(s,1H),8.23(s,1H),8.05(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=6.8Hz,1H),4.63-4.67(m,1H),4.08(t,J=8.4Hz,2H),3.70-3.74(m,1H),3.56-3.60(m,1H),3.45-3.49(m,2H),3.17(t,J=8.4Hz,2H),2.21-2.29(m,1H),2.07-2.15(m,1H)。

[0590] 实施例62 3-氟-3-(5-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈



[0592] 步骤a. 在室温向1H-吡唑(0.456g, 6.70mmol)在DMF(5ml)中的溶液中加入 K_2CO_3 (4.200g, 30.43mmol)和2-氯甲基吡啶HCl(1.00g, 6.10mmol)。将该反应混合物在室温搅拌16h。将得到的混合物倾入水(50ml)中,并用EtOAc萃取(3x 70ml)。将合并的有机相用冷水(2x 50ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩,得到2-((1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶(1.400g, 8.805mmol)。将该物质未经任何进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C, 1.190min, MS:ES+160.27

[0593] 步骤b. 在室温向2-((1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶(1.300g, 8.17mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入脒过氧化氢(CAS号124-43-6; 1.610g, 17.11mmol)。将该反应混合物冷却至 $0^\circ C$ 。在 $0^\circ C$ 将三氟乙酸酐(3.430g, 16.33mmol)滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌16h。将得到的混合物倾入饱和的 Na_2SO_3 溶液(70ml)中,并用DCM萃取(3x 100ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩,得到1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑2-氧化物(0.955g, 5.457mmol)。将该物质未经任何进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C, 1.041, MS:ES+176.23

[0594] 步骤c. 在室温向1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑2-氧化物(0.850g, 4.86mmol)在DCM(3ml)中的溶液中加入 K_2CO_3 (1.340g, 9.71mmol)。将该反应混合物冷却至 $-78^\circ C$ 。在 $-78^\circ C$ 将溴(0.77g, 4.86mmol)在DCM(2ml)中的溶液滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在 $-78^\circ C$ 搅拌15min,并在 $0^\circ C$ 再搅拌1h。将得到的混合物倾入饱和的 Na_2SO_3 溶液(50ml)中,并用DCM萃取(3x 70ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(3.5%在DCM中的MeOH),得到5-溴-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑2-氧化物(0.340g, 1.34mmol)。将该物质未经任何进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C, 1.407, MS:ES+254.23, 256.23

[0595] 步骤d. 在 $0^\circ C$ 向5-溴-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑2-氧化物(0.310g, 1.22mmol)在DCM(3ml)中的溶液中加入 PCl_3 (0.370g, 2.69mmol)在DCM(2ml)中的溶液。将该反应混合物在 $0^\circ C$ 搅拌1h,然后加热至 $50^\circ C$ 达4h。将得到的混合物倾入醋酸钠在甲醇(50ml)中的饱和的溶液中。将得到的混合物减压浓缩。将得到的残余物倾入水(50ml)中,并在EtOAc中萃取(3x 70ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩,得到2-((5-溴-1H-吡唑-1-

基)甲基)吡啶(0.320g,1.35mmol)。将该物质未经任何进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C,1.554,MS:ES+238.30,240.30

[0596] 步骤e.在0℃向5-溴二氢吡啶(5.000g,25.24mmol)在DMF(25ml)中的溶液中加入1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷(CAS号1001754-59-1;5.860g,25.26mmol)。然后将该反应混合物在0℃用HATU(14.30g,37.63mmol)和DIPEA(9.78g,75.6mmol)处理。将该反应混合物在0℃搅拌10-15min,然后在室温再搅拌2h。将得到的混合物倾入冰冷的水(150ml)中。通过过滤收集得到的沉淀,并用水(3x 50ml)洗涤。将得到的固体物质在高真空下干燥,得到3-(5-溴二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.00g,24.27mmol)。将该物质未经任何进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C,2.510,MS:ES+413.40,415.40

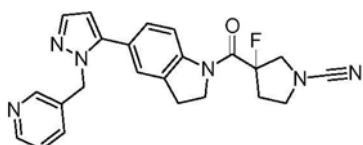
[0597] 步骤f.在室温向3-(5-溴二氢吡啶-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.000g,2.43mmol)和联硼酸频哪醇酯(0.801g,3.15mmol)在1,4-二噁烷(5ml)中的溶液中加入KOAc(0.715g,7.28mmol)。将该反应混合物脱气15min,随后在室温加入PdCl₂(dppf)(0.177g,0.242mmol)。将该反应混合物在95℃加热1h。将得到的混合物冷却至室温,倾入水(70ml)中,并用EtOAc萃取(3x 100ml)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩,得到3-氟-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.80g,定量收率)。将该物质未经任何进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C,2.677,MS:ES+461.60

[0598] 步骤g.在室温向2-((5-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吡啶(步骤d;0.300g,1.27mmol)和3-氟-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.699g,1.52mmol)在DMF:水(9:1,5ml)中的溶液中加入K₂CO₃(0.349g,2.53mmol)。将该反应混合物脱气15min,随后在室温加入PdCl₂(dppf)(0.046g,0.062mmol)。将该反应混合物在110℃加热1h。将得到的混合物倾入水(40ml)中,并用EtOAc萃取(3x 50ml)。将合并的有机相用冰冷的水(2x 50ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经快速柱色谱纯化(3%在DCM中的MeOH),得到3-氟-3-(5-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基)二氢吡啶-1-羰基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.300g,0.610mmol)。LCMS:方法C,2.070,MS:ES+492.70

[0599] 步骤h,i.从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,3.377min,MS:ES+417.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.55(d,J=4.4Hz,1H),8.28(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.55(s,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.31-7.34(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.44(s,2H),4.27-4.29(m,2H),3.98-4.09(m,2H),3.69-3.73(m,1H),3.58-3.62(m,1H),3.18(t,J=8.0Hz,2H),2.54-2.67(m,2H)。

[0600] 实施例63 3-氟-3-(5-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-基)二氢吡啶-1-羰基)吡咯烷-1-甲腈

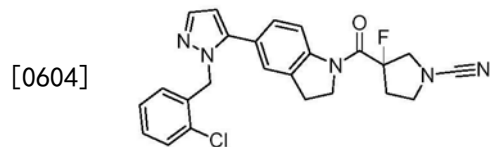
[0601]



[0602] 使用类似于实施例62所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,3.236min,MS:ES+417.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.55(d,J=1.2Hz,1H),8.51-8.52(m,1H),8.30(s,

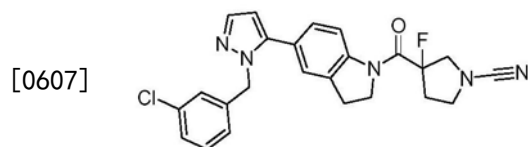
1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 4.27-4.30 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.18 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H)。

[0603] 实施例64 3-(5-(1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈



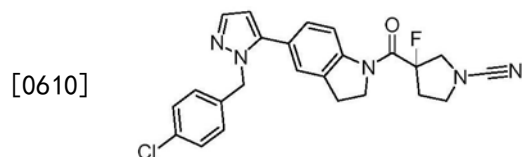
[0605] 使用类似于实施例62所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.373min, MS: ES+ 450.10; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.17 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.53-2.68 (m, 2H)。

[0606] 实施例65 3-(5-(1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈



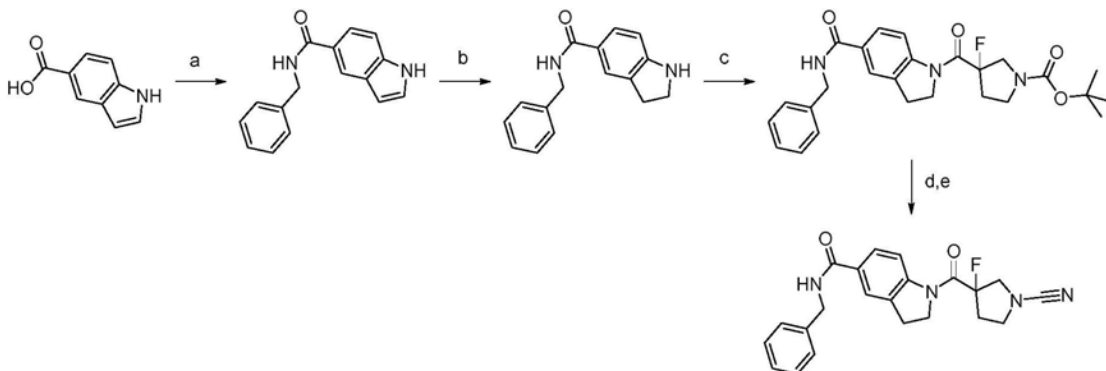
[0608] 使用类似于实施例62所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.454min, MS: ES+ 450.15; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.45 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.19 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H)。

[0609] 实施例66 3-(5-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲腈



[0611] 使用类似于实施例62所述的方法合成标题化合物。LCMS: 方法A, 4.422min, MS: ES+ 450.15; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.19 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H)。

[0612] 实施例67 N-苄基-1-(1-氰基-3-氟吡咯烷-3-羰基)二氢吲哚-5-甲酰胺



[0613]

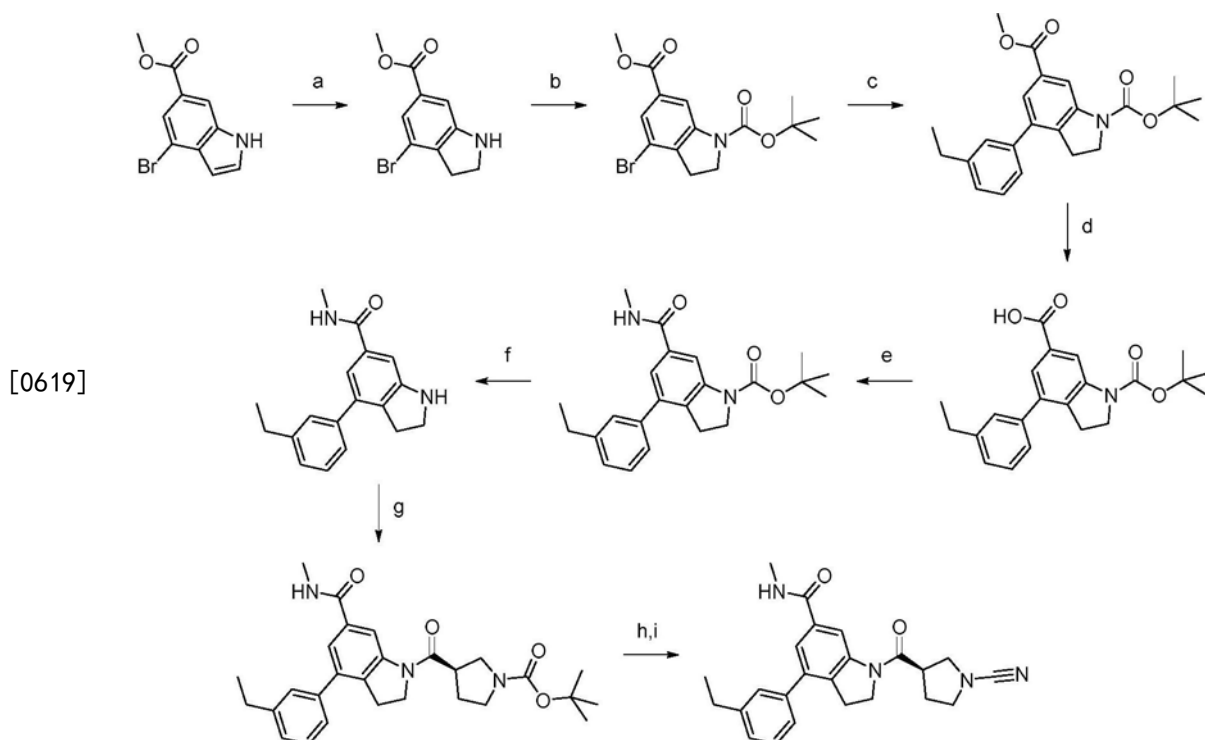
[0614] 步骤a. 在室温向1H-吲哚-5-甲酸(CAS号1670-81-1;0.700g,4.35mmol)在DMF(10ml)中的溶液中加入HATU(3.300g,8.68mmol)。将该反应混合物在室温搅拌10min,随后在室温加入苄基甲胺(0.930g,8.695mmol)和DIPEA(2.22g,13.0mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物倾入冰冷的水(150ml)中,并用EtOAc萃取(3x 100ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(50%在己烷中的EtOAc),得到N-苄基-1H-吲哚-5-甲酰胺(0.600g,2.40mmol)。LCMS:方法C,1.846min,MS:ES+251.3

[0615] 步骤b. 在0℃向N-苄基-1H-吲哚-5-甲酰胺(0.600g,2.40mmol)在冰醋酸(15ml)中的溶液中分批加入 NaCNBH_3 (0.452g,7.19mmol)。将该反应混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物用饱和的 NaHCO_3 溶液碱化,并用DCM萃取(2x 100ml)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(70%在己烷中的EtOAc),得到N-苄基二氢吲哚-5-甲酰胺(0.350g,1.388mmol)。LCMS:方法C,1.543min,MS:ES+253.40

[0616] 步骤c. 向N-苄基二氢吲哚-5-甲酰胺(0.100g,0.396mmol)、1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(CAS号1001754-59-1;0.138g,0.595mmol)和DCC(0.163g,0.793mmol)在微波管中的混合物中加入DMF(4滴)。将该反应混合物在微波下在150℃辐照30min。将得到的混合物用EtOAc(25ml)稀释,并通过过滤除去沉淀,用EtOAc(25ml)洗涤。将合并的滤液用水(70ml)和盐水(100ml)洗涤。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(80%在己烷中的EtOAc),得到3-(5-(苄基氨基甲酰基)-二氢吲哚-1-羰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.18g,定量收率)。LCMS:方法C,2.167min,MS:ES+468.64

[0617] 步骤d、e. 从上述中间体使用类似于实施例1、步骤d、e所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,3.639min,MS:ES+393.15; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.98(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.79(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.35(m, 4H), 7.22-7.26(m, 1H), 4.47(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.34(m, 2H), 3.98-4.01(m, 2H), 3.68-3.73(m, 1H), 3.56-3.62(m, 1H), 3.21(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.55-2.67(m, 2H)。

[0618] 实施例68(R)-1-(1-氰基吡咯烷-3-羰基)-4-(3-乙基苯基)-N-甲基二氢吲哚-6-甲酰胺



[0620] 步骤a. 在室温向4-溴-1H-吡唑-6-甲酸甲酯 (CAS号882679-96-1; 3.000g, 11.86mmol) 在TFA (14ml) 中的溶液中滴加三乙基甲硅烷 (4.13g, 35.6mmol)。将该反应混合物在60℃加热1h。将得到的混合物在真空下蒸发。将得到的残余物用饱和的NaHCO₃溶液 (150ml) 稀释, 并用EtOAc萃取 (2x 100ml)。将合并的有机相用盐水溶液 (75ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到4-溴二氢吡唑-6-甲酸甲酯, 为粘稠的黄色油状物 (2.40g, 9.37mmol)。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS: 方法C, 2.209min, MS: ES+256.21; 258.21

[0621] 步骤b. 在室温向4-溴二氢吡唑-6-甲酸甲酯 (2.40g, 9.37mmol) 在THF (20ml) 中的溶液中加入TEA (1.14ml, 11.3mmol), 随后加入BOC-酸酐 (2.46g, 11.3mmol)。将该反应混合物在室温搅拌16h。将该反应混合物倾入水 (100ml) 中, 并用EtOAc萃取 (2x 100ml)。收集合并的有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制的物质经柱色谱纯化 (5-7%在己烷中的EtOAc), 得到1-(叔丁基) 6-甲基4-溴二氢吡唑-1,6-二甲酸酯 (3.00g, 8.42mmol)。LCMS: 方法C, 2.846min, MS: ES+373.39, 375.39 [M+18]。

[0622] 步骤c. 在室温向4-溴二氢吡唑-1,6-二甲酸1-(叔丁基)酯6-甲基酯 (1.000g, 2.82mmol) 和3-乙基苯基硼酸 (CAS号90555-65-0; 0.630g, 4.22mmol) 在1,4-二噁烷:水 (9:1, 10ml) 中的搅拌的溶液中加入Na₂CO₃ (0.298g, 8.45mmol)。将该反应混合物脱气15min, 随后在室温加入PdCl₂(dppf) (0.210g, 0.28mmol)。将该反应混合物在100℃加热2h, 然后冷却至室温, 并倾入水 (100ml) 中。将得到的混合物用EtOAc萃取 (2x 100ml)。将合并的有机相用盐水溶液 (50ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将得到的残余物经快速柱色谱纯化 (2%在DCM中的MeOH), 得到4-(3-乙基苯基)二氢吡唑-1,6-二甲酸1-(叔丁基)酯6-甲基酯 (0.800g, 2.10mmol)。LCMS: 方法C, 3.314min, MS: ES+399.30 [M+18]

[0623] 步骤d. 在室温向4-(3-乙基苯基)二氢吡唑-1,6-二甲酸1-(叔丁基)酯6-甲基酯 (0.760g, 1.99mmol) 在THF:水:MeOH (1:1:0.15, 15ml) 中的溶液中加入NaOH (0.240g,

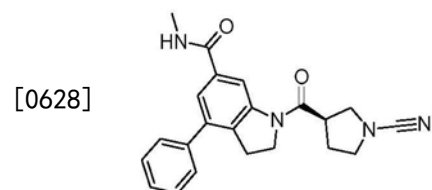
5.98mmol)。将该反应混合物在100℃加热5h。将得到的反应混合物冷却至室温,用水(50ml)稀释,并用EtOAc萃取(50ml)。得到的水层通过1M HCl(75ml)酸化,并用EtOAc萃取(2x 80ml)。将合并的有机相用盐水溶液(70ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩,得到1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-乙基苯基)二氢吡啶-6-甲酸(0.650g,1.77mmol)。LCMS:方法C,2.903min,MS:ES-366.33。

[0624] 步骤e.在0℃向1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-乙基苯基)二氢吡啶-6-甲酸(0.625g,1.70mmol)在THF(7ml)中的溶液中加入DIPEA(0.58ml,3.4mmol)和HATU(0.970g,2.55mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌30min。在0℃将甲胺(2M在THF中的溶液;0.94ml,1.88mmol)加入该反应混合物中。将该反应混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物倾入饱和的NaHCO₃溶液(100ml)中,并用EtOAc萃取(2x 80ml)。将合并的有机相用盐水溶液(70ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的残余物经柱色谱纯化(5.2%在DCM中的MeOH),得到4-(3-乙基苯基)-6-(甲基氨基甲酰基)-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.600g,1.58mmol)。LCMS:方法C,2.792min,MS:ES+381.51

[0625] 步骤f.在室温向4-(3-乙基苯基)-6-(甲基氨基甲酰基)-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.600g,1.58mmol)在DCM(5ml)中的搅拌的溶液中加入TFA(5ml)。将该反应混合物在室温搅拌1h。将得到的反应混合物减压浓缩。将得到的残余物与乙醚(2x 5ml)共蒸馏。将得到的残余物使用乙醚(5ml)研磨,并将生成的固体物质在高真空下干燥,得到4-(3-乙基苯基)-N-甲基二氢吡啶-6-甲酰胺TFA盐(0.500g,1.13)。将该物质未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。LCMS:方法C,2.054min,MS:ES+281.23。

[0626] 步骤g、h、i.从上述中间体使用类似于实施例10、步骤d、e、f所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法B,4.418min,MS:ES+403.06;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.59(s,1H),8.45-8.46(m,1H),7.54(s,1H),7.32-7.42(m,3H),7.25-7.27(m,1H),4.20(t,J=8.4Hz,2H),3.58-3.67(m,2H),3.44-3.52(m,3H),3.24(t,J=8.4Hz,2H),2.77(d,J=4.8Hz,3H),2.65-2.71(m,2H),2.19-2.24(m,1H),2.05-2.10(m,1H),1.23(t,J=7.6Hz,3H)。

[0627] 实施例69(R)-1-(1-氰基吡咯烷-3-羰基)-N-甲基-4-苯基二氢吡啶-6-甲酰胺



[0629] 使用类似于实施例68所述的方法合成标题化合物。LCMS:方法A,3.785min,MS:ES+375.05;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.63(s,1H),7.56(s,1H),7.46-7.49(m,4H),7.39-7.42(m,1H),4.26(t,J=8.4Hz,2H),3.68-3.77(m,2H),3.53-3.64(m,4H),3.30(t,J=8.4Hz,2H),2.93(s,3H),2.31-2.35(m,1H),2.20-2.29(m,1H)。

[0630] 本发明化合物的生物活性

[0631] 缩写:

[0632] TAMRA 羧基四甲基罗丹明

[0633] PCR 聚合酶链反应

[0634] PBS 磷酸缓冲盐水

- [0635] EDTA 乙二胺四乙酸
- [0636] Tris 2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇
- [0637] NP-40 NonidetP-40,辛基苯氧基聚乙氧基乙醇
- [0638] BSA 牛血清白蛋白
- [0639] PNS 外周神经系统
- [0640] BH3 Bcl-2同源结构域3
- [0641] PTEN 磷酸酶和张力蛋白同系物
- [0642] 体外USP30抑制试验
- [0643] USP30生化动力学测定法。在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076)中以21 μ l最终反应体积一式两份进行反应。用反应缓冲液(40mM Tris, pH 7.5, 0.005% Tween 20, 0.5mg/ml BSA, 5mM- β -巯基乙醇)将USP30 CD(57-517, #64-0057-050 Ubiquigent)稀释至0、0.005、0.01、0.05、0.1和0.5 μ l/孔当量。优化缓冲液的最佳温度、pH、还原剂、盐、温育时间和洗涤剂。通过添加50nM的经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物,启动反应。将反应在室温温育并且每2min读数,持续120min。用Pherastar Plus (BMG Labtech)进行读数。 λ 激发540nm; λ 发射590nm。
- [0644] USP30生化IC50测定法
- [0645] 在96孔聚丙烯V型底板(Greiner#651201)中在50%DMSO中以21倍终浓度(对于100 μ M终浓度而言为2100 μ M)制备稀释板。典型8点稀释系列为100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 μ M终浓度。在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076)中以21 μ l最终反应体积一式两份进行反应。将1 μ l 50%DMSO或稀释的化合物加到所述的板中。用反应缓冲液(40mM Tris, pH 7.5, 0.005% Tween 20, 0.5mg/ml BSA, 5mM- β -巯基乙醇)将USP30稀释至0.05 μ l/孔当量,并且将10 μ l稀释的USP30加到化合物中。将酶和化合物在室温温育30min。通过添加50nM的经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物,启动反应。在添加底物和室温2hr温育后即刻对反应进行读数。用Pherastar Plus (BMG Labtech)进行读数。 λ 激发540nm; λ 发射590nm。
- [0646] 示例性化合物在USP30生化IC50试验中的活性
- [0647] 范围:
- [0648] $A < 0.1 \mu\text{M}$;
- [0649] $0.1 < B < 1 \mu\text{M}$;
- [0650] $1 < C < 10 \mu\text{M}$ 。

[0651]

实施例编号	IC50 范围	实施例编号	IC50 范围	实施例编号	IC50 范围
1	C	27	B	53	B
2	C	28	C	54	B
3	B	29	C	55	B
4	C	30	C	56	A
5	C	31	C	57	B
6	D	32	C	58	C
7	C	33	B	59	C
8	B	34	B	60	B
9	B	35	C	61	C

[0652]

10	B	36	C	62	C
11	C	37	B	63	C
12	B	38	C	64	C
13	B	39	B	65	B
14	B	40	A	66	B
15	B	41	B	67	C
16	B	42	B	68	B
17	C	43	B	69	C
18	B	44	C		
19	B	45	C		
20	C	46	C		
21	C	47	B		
22	B	48	C		
23	B	49	B		
24	B	50	B		
25	B	51	C		
26	C	52	B		

使用异肽连接的底物进行化合物高通量筛选的USP30动力学分析

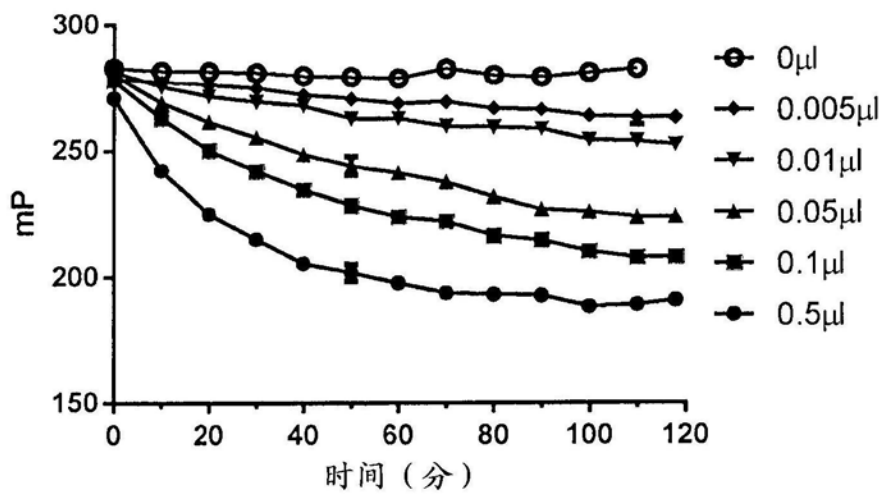


图1