(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117396469 A
(43)申请公布日 2024.01.12

(21)申请号 202280033915.5

(22)申请日 2022.03.16

(30)优先权数据
63/162,487 2021.03.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/020491 2022.03.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/197763 EN 2022.09.22

(71)申请人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪

(72)发明人 N·帕帕约安努 J·M·特拉文斯 S·J·芬克 J·M·埃拉德 A·雷

(74)专利代理机构 北京市中伦律师事务所 11410
专利代理师 杨黎峰 刘烽

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 239/42(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 231/40(2006.01)
C07D 401/10(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 7/10(2006.01)

权利要求书7页 说明书211页

(54)发明名称

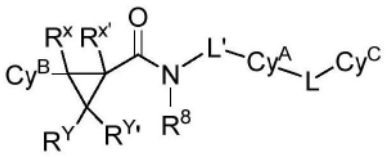
血浆激肽释放酶的抑制剂

(57)摘要

本发明提供了可用作血浆激肽释放酶的抑制剂并且对所述血浆激肽释放酶表现出理想的特性的化合物及其组合物。

CN 117396469 A

1.一种式(I)化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，

其中：

Cy^A是亚苯基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代；

每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-$C(O)_2$R、-C(O)$N(R)_2$、-NO_2、-$N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)$C(O)_2$R、-N(R)$S(O)_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族基，苯基，3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基，或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基；

每个R独立地是氢或任选取代的C_{1-6}脂族基团；

每个R^Y和$R^{Y'}$独立地选自氢、卤素和任选取代的C_{1-6}脂族基团；

每个R^x和$R^{x'}$独立地选自氢、卤素或-CN；

Cy^B选自苯基，8至10元双环芳基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代；或者

Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系，其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被0-4个-R^B基团取代；

每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-$C(O)_2$R、-C(O)$N(R)_2$、-NO_2、-$N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)$C(O)_2$R、-N(R)$S(O)_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族基，具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基；

L是任选取代的C_{1-3}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-C(O)-，-O-，-NR^z-，-S-，-SO-，-SO_2-，任选取代的亚环丙基，或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基；

每个R^z独立地选自氢、-$(CH_2)_{0-3}$OR、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OR或任选取代的C_{1-6}脂族基团；

L'是共价键或任选取代的C_{1-3}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-NR^z-、-S-、-SO-或SO_2-置换；

Cy^C选自具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，苯基，8至10元双环芳基，具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基，其中Cy^C被0-6个-L^C-

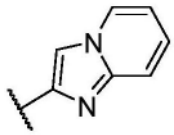
R^C基团取代；

每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C_{1-6}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换；

每个R^C独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)$_2$R、-C(O)N(R)$_2$、-NO$_2$、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)$_2$R、-N(R)S(O)$_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族基，苯基，3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基，具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5或6元杂芳基；具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基；具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或不饱和双环杂环基；并且

R^8选自氢、-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基团。

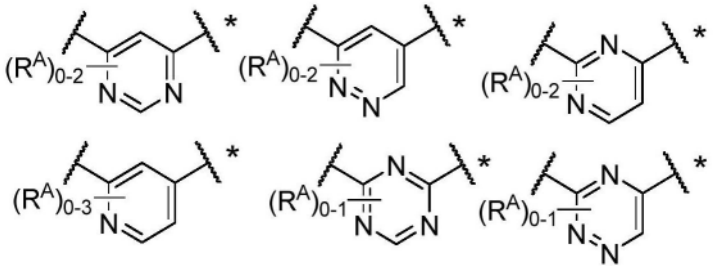
2.如权利要求1所述的化合物，其条件是Cy^C不是被0-6个-L^C-R^C基团取代的



。

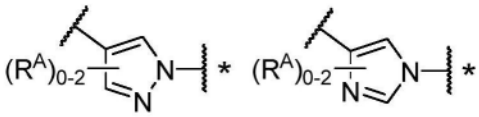
3.如权利要求1或2所述的化合物，其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

4.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中Cy^A选自由以下组成的组：

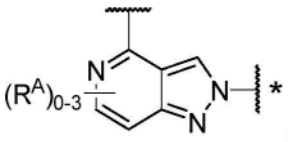


其中*代表与L的连接点。

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Cy^A选自由以下组成的组：



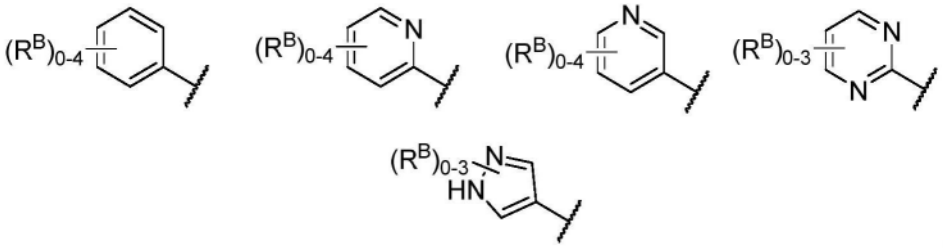
其中*代表与L的连接点。

6.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Cy^A是，其中*代表与L的连接点。

7.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中每个R^A独立地选自卤素、-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基。

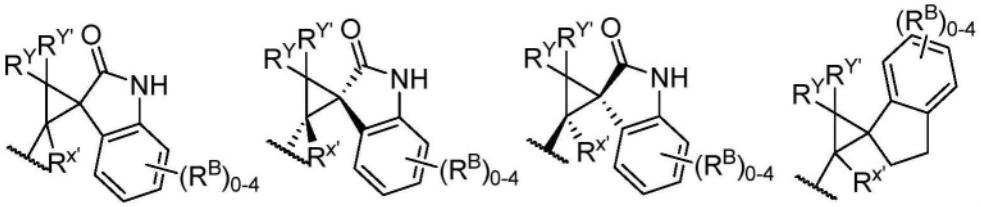
8.如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中Cy^B选自苯基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

9.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的组:



10.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系,其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被0-4个-R^B基团取代。

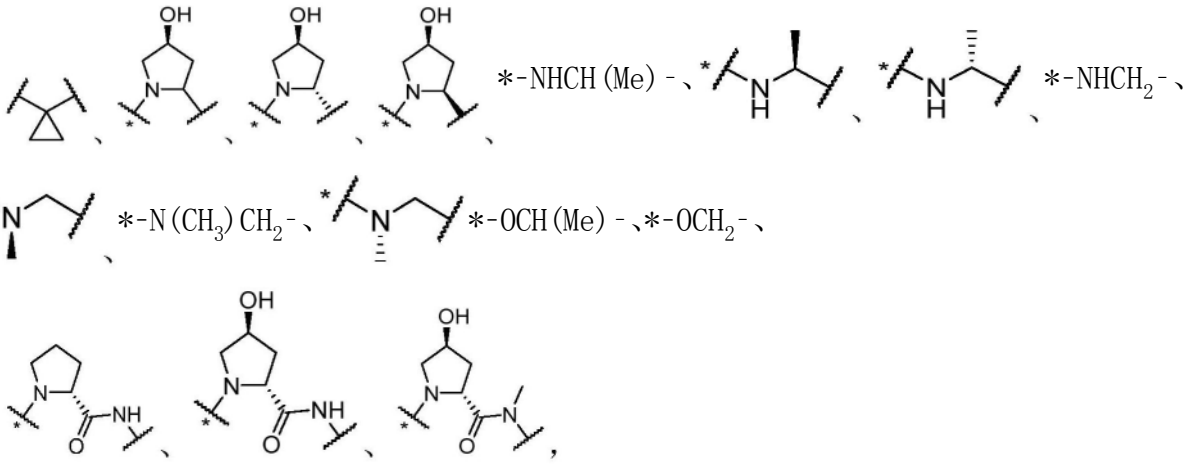
11.如权利要求1-7或10中任一项所述的化合物,其中Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成选自以下的6至12元螺环体系:



12.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、-$N(R)_2$或任选取代的C_{1-6}脂族基。

13.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-O-,-NR^z-,任选取代的亚环丙基,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基。

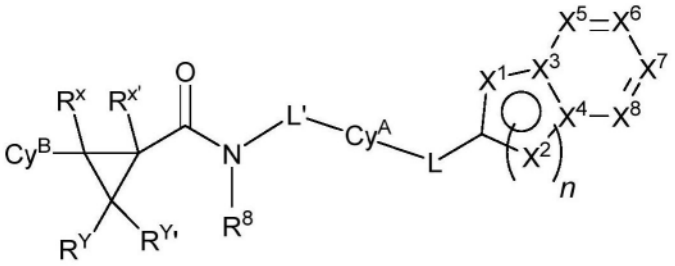
14.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L选自:



其中*代表与Cy^A的连接点。

15.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L'是共价键。

16.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II):



(II)

或其药学上可接受的盐,其中

X^1是N、CH或C-L^C-R^C;

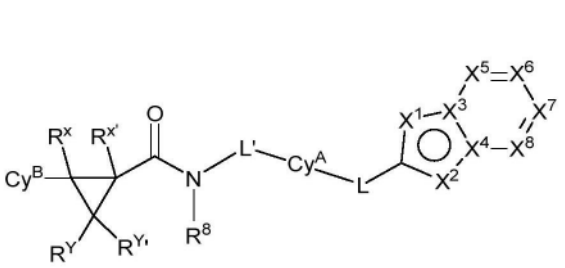
每个X^2独立地选自N、CH或C-L^C-R^C;

X^3和X^4独立地是N或C,其中X^3或X^4中的至少一者是C;

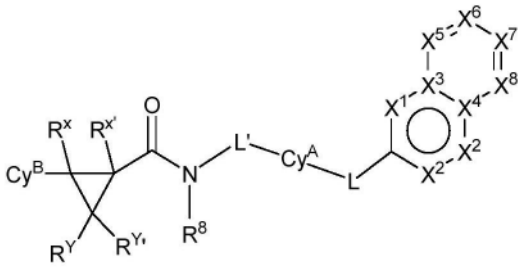
X^5、X^6、X^7和X^8中的每一者独立地选自N、CH或C-L^C-R^C;并且

n是1或2。

17.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-a)或(II-b):



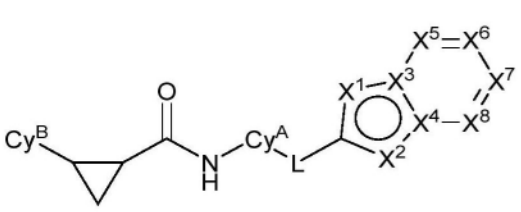
(II-a)



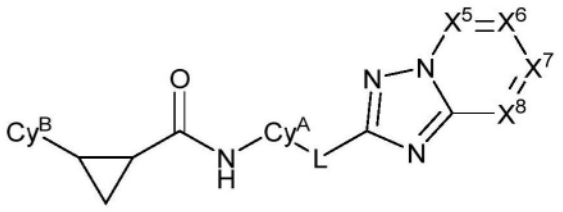
(II-b)

或其药学上可接受的盐。

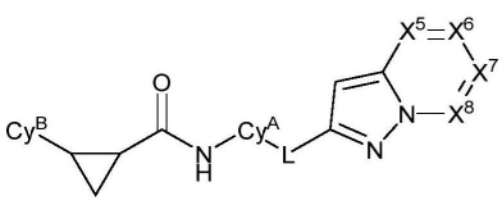
18.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-a-1)、(II-a-2)、(II-a-3)或(II-a-4):



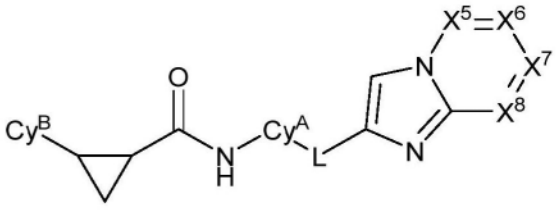
(II-a-1)



(II-a-2)



(II-a-3)



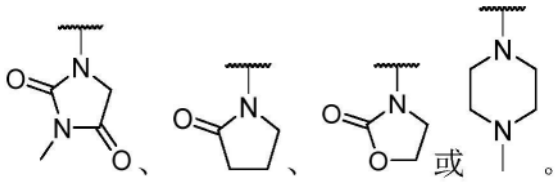
(II-a-4)

或其药学上可接受的盐。

19.如权利要求16-18中任一项所述的化合物,其中X^6是C-L^C-R^C,并且L^C是共价键且R^C是

环丙基。

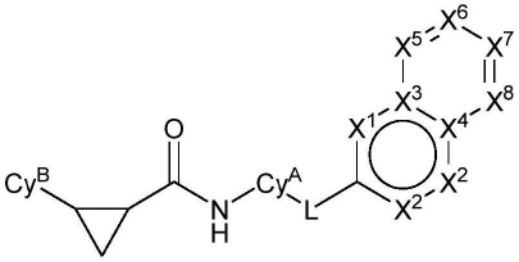
20.如权利要求16-18中任一项所述的化合物,其中X^8是C-L^C-R^C,并且L^C是共价键且R^C是



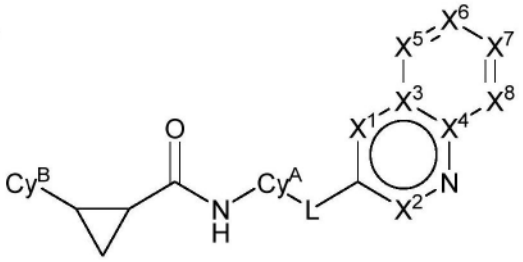
或

。

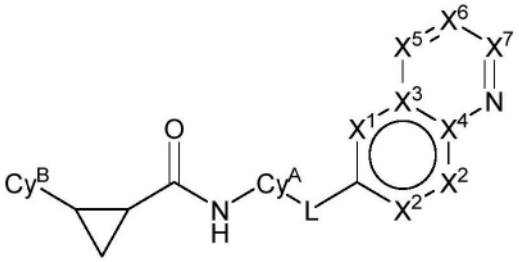
21.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b-1)、(II-b-2)、(II-b-3)或(II-b-4):



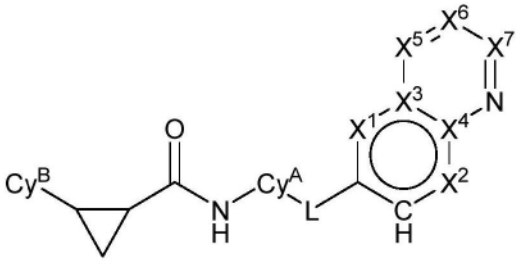
(II-b-1)



(II-b-2)



(II-b-3)

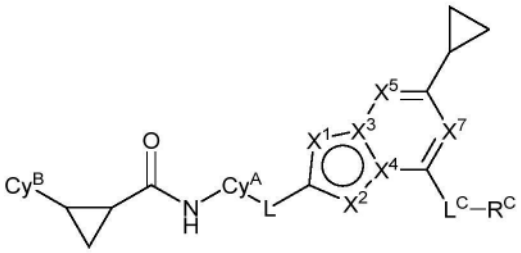


(II-b-4)

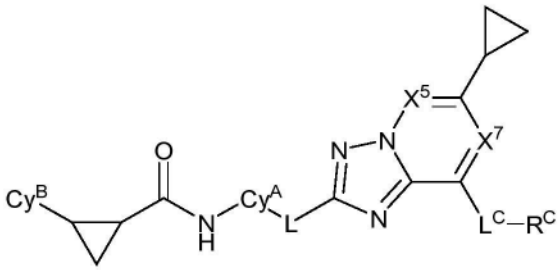
或其药学上可接受的盐。

22.如权利要求21所述的化合物,其中X^1、X^3、X^4、X^5和X^7是CH。

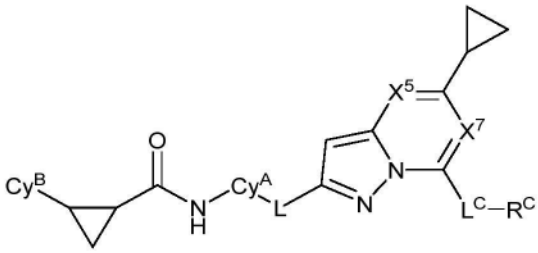
23.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III)、式(III-a)、式(III-b)或式(III-c):



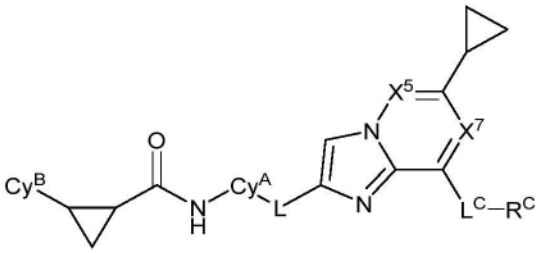
(III)



(III-a)



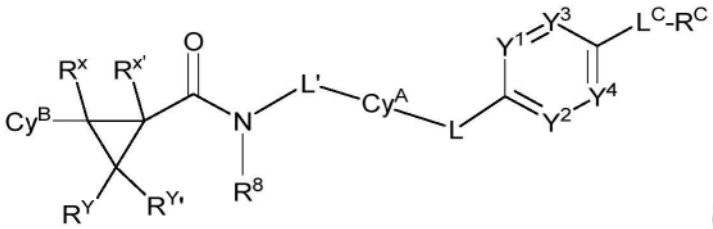
(III-b)



(III-c)

或其药学上可接受的盐。

24.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV):

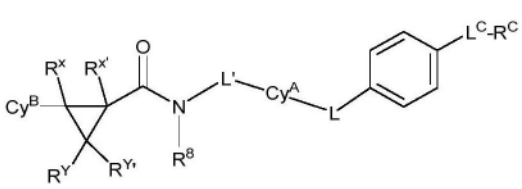


(IV)

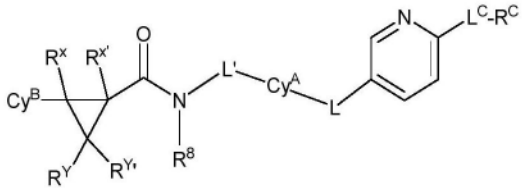
或其药学上可接受的盐;其中

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中的每一者独立地选自N、CH或C-L^C-R^C。

25.如权利要求1或24所述的化合物,其中所述化合物具有式(V-a)或式(V-b):



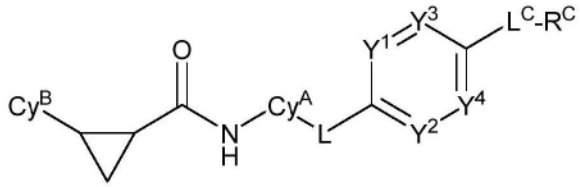
(V-a)



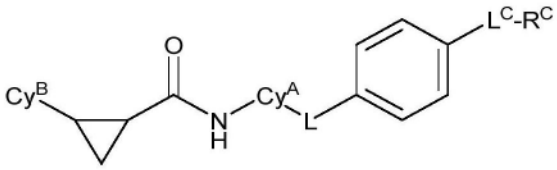
(V-b)

或其药学上可接受的盐。

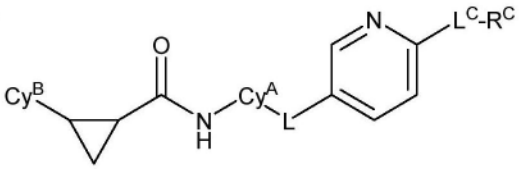
26.如权利要求1或24-25中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(VI)、式(VI-a)或式(VI-b):



(VI)



(VI-a)



(VI-b)

或其药学上可接受的盐。

27.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自化合物I-1至I-108或其药学上可接受的盐。

28.一种药物组合物,所述药物组合物包含前述权利要求中任一项所述的化合物。

29.一种使用前述权利要求中任一项所述的化合物或组合物来治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法。

30.如权利要求29所述的方法,其中所述疾病或病症是遗传性血管性水肿或者是糖尿病性黄斑水肿。

血浆激肽释放酶的抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年3月17日提交的美国临时申请号63/162,487的权益,所述临时申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] I.发明背景

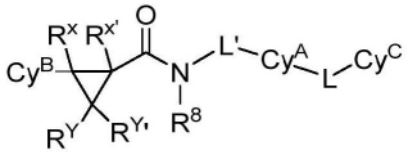
[0004] 血浆激肽释放酶(PKa)是血液中的丝氨酸蛋白酶酶原,其通过凝血因子XIIa转化为其催化活性形式,并有助于先天炎性反应和血液凝固的内在级联反应。导致此途径体内激活的机制包括与由激活的血小板释放的多磷酸盐的相互作用以及作为PKa的主要生理抑制剂的C1抑制剂(C1-INH)的缺乏。PKa介导的高分子量激肽原的切割产生强效的血管扩张剂和促炎性九肽缓激肽(BK),后者激活缓激肽2受体。随后BK被羧肽酶切割产生激活B1受体的des-Arg9-BK。B1和B2受体均由血管、神经胶质和神经元细胞类型表达,其中在神经节细胞层以及内核层和外核层中检测到最高水平的视网膜表达。B1和B2受体的激活引起血管扩张并增加血管通透性。

[0005] PKa也与许多病症相关联,所述病症诸如有遗传性血管性水肿(HAE),这是一种常染色体显性疾病,其特征是疼痛、不可预测、反复发作的炎症,影响手、脚、脸、腹部、泌尿生殖道和喉部。HAE的患病率尚不确定,但估计每50,000人中有大约1例,种族间没有已知差异。HAE由抑制血液中的PKa、缓激肽和其他丝氨酸蛋白酶的C1-INH的水平不足(I型)或功能失调(II型)引起。患有遗传性血管性水肿(HAE)的个体缺乏C1-INH,并因此产生过多的缓激肽,这继而引起疼痛、虚弱和可能致命性的肿胀发作。如果不进行治疗,则HAE可能会主要由于上气道阻塞而导致高达40%的死亡率。

II.发明内容

[0006] 本公开至少部分地基于与血浆激肽释放酶结合并有效抑制其活性的多种化合物的开发。因此,本文提供了用于靶向血浆激肽释放酶和/或治疗血浆激肽释放酶介导的疾病和病症的化合物及其用途。

[0007] 在一些实施方案中,本发明提供了一种式(I)化合物:

[0008] 

(I)

[0009] 或其药学上可接受的盐,其中Cy^A、Cy^B、Cy^C、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$和R^8中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。在某些实施方案中,本发明提供了如本文的类和子类中定义和描述的式(I)-式(VI-b)化合物。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备本文公开的化合物的新型中间体和工艺。本公开还延伸至包含所述化合物中任一者的药物组合物,以及本文的化合物或组合物用于治疗,特别是治疗自身免疫性疾病诸如HAE或糖尿病性黄斑水肿的用途。

[0010] 在一些实施方案中,本发明还提供了使用式(I)-式(VI-b)化合物的方法。

[0011] 有利地,本公开的化合物具有治疗活性和/或足够的生物利用度水平和/或足够的半衰期以用作治疗剂。

III.具体实施方式

[0012] A.定义

[0013] 本发明的化合物包括上面一般描述的那些,并且通过本文公开的类、子类和种类进一步说明。如本文所用,除非另外指出,否则将适用以下定义。出于本发明的目的,根据元素周期表CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版标识化学元素。另外,有机化学的一般原理描述于"Organic Chemistry",Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和"March's Advanced Organic Chemistry",第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001中,它们的全部内容以引用的方式特此并入。

[0014] 本文所用的缩写具有它们在化学和生物学领域内的常规含义。根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建本文中列出的化学结构和化学式。

[0015] 如本文所用,术语"脂族"或"脂族基团"意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即,无支链)或支链取代或未取代的烃链,或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环烃或双环烃(在本文中也称为"碳环基"、"脂环族"或"环烷基"),其具有与分子的其余部分的单个连接点。除非另外说明,否则脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子,并且在其他实施方案中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施方案中,"脂环族"(或"碳环基"或"环烷基")是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环C_3-C_7烃,其具有与分子的其余部分的单个连接点。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合基,诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0016] 术语"杂原子"意指氧、硫、氮、磷或硅中的一者或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式或;杂环的可取代的氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N取代的吡咯烷基中))。

[0017] 如本文所用,术语"不饱和"意指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0018] 术语"亚烷基"是指二价烷基。"亚烷基链"是聚亚甲基,即-$(CH_2)_n$-,其中n是正整数,优选1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基置换的聚亚甲基。合适的取代基包括下文对于取代的脂族基团描述的那些。

[0019] 术语"卤素"意指F、Cl、Br或I。

[0020] 术语"芳基"是指具有总共五至10个环成员的单环和双环环体系,其中该体系中的至少一个环是芳族的,并且其中该体系中的每个环含有三至七个环成员。术语"芳基"可与术语"芳基环"互换使用。在一些实施方案中,8-10元双环芳基是任选取代的萘基环。在本发明的某些实施方案中,"芳基"是指可带有一个或多个取代基的芳族环体系,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等。如本文所用也包括在术语"芳基"范围内的有其中芳族环与一个或多个非芳族环稠合的基团,诸如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。

[0021] 术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子、优选5、6或9个环原子;在环阵列中共享有6、10或14个π电子;且除了碳原子之外还具有一至五个杂原子的基团。杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环稠合于一个或多个芳基环、脂环族环或杂环基环的基团,其中连接的基团或点在杂芳族环上(或者在二价熔合亚杂芳基环体系的情况下,至少一个连接的基团或点在杂芳族环上)。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用,这些术语中的任一者包括任选取代的环。

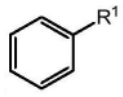
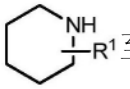
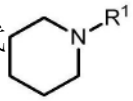
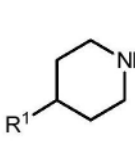
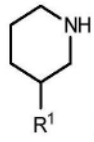
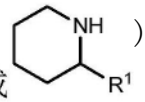
[0022] 如本文所用,术语“杂环基”、“杂环基团”和“杂环”可互换使用,是指稳定的5至7元单环或7至10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子之外还具有一个或多个、优选一至四个如上文所定义的杂原子。当在上下文中用于指环原子时,术语“氮”包括取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或$^{+}$NR(如在N取代的吡咯烷基中)。

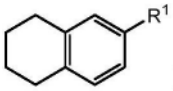
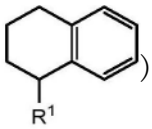
[0023] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,并且任何环原子均可任选被取代。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢硫苯基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂䓬基、氧氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环稠合于一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环的基团,诸如二氢吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基,其中连接的基团或点在杂环基环上。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选被取代。

[0024] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0025] 如本文所用并且除非另外说明,否则词缀“亚”用于描述二价基团。因此,上述任何术语可以用词缀“亚”修饰以描述该部分的二价形式。例如,二价碳环为“亚碳环基”,二价芳基环为“亚芳基”,二价苯环为“亚苯基”,二价杂环为“亚杂环基”,二价杂芳基环为“亚杂芳基”,二价烷基链为“亚烷基”,二价烯基链为“亚烯基”,二价炔基链为“亚炔基”,等等。

[0026] 如本文所述,本发明的化合物在有说明时可含有“任选取代的”部分。一般来说,术语“取代的”无论前面是否有术语“任选地”均表示指定部分的一个或多个氢被合适的取代基置换。“取代的”适用于结构中显式或隐式的一个或多个氢(例如,至少指代

；并且 至少指代 、 、 或 ）。此外，在多环体系中，除非另外指出，否则取代基可置换任何单个环上的氢（例如， 至少指代  或  ）。除非另外指出，否则“任选取代的”基团可在该基团的每个可取代位置处具有合适的取代基，并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定基团的取代基取代时，取代基可在每个位置处相同或不同。本发明设想的取代基的组合优选为使得形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文所用，术语“稳定”是指当经受允许化合物制备、检测及在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时基本未改变的化合物。

[0027] 在“任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适单价取代基独立地是卤素；-$(CH_2)_{0-4}R^o$；-$(CH_2)_{0-4}OR^o$；-O$(CH_2)_{0-4}R^o$；-O$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-O$(CH_2)_{0-4}OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}SR^o$；可以被R^o取代的-$(CH_2)_{0-4}Ph$；可以被R^o取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；可以被$R^o$取代的-CH＝CHPh；可以被$R^o$取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基；-$NO_2$；-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)C(S)NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；-$C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；-OC(O)$(CH_2)_{0-4}SR^o$；-SC(S)$SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；-$C(S)NR^o_2$；-$C(S)SR^o$；-SC(S)$SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$；-$C(O)N(OR^o)R^o$；-$C(O)C(O)R^o$；-$C(O)CH_2C(O)R^o$；-$C(NOR^o)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}SSR^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$；-$S(O)_2NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$；-$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$；-$N(R^o)S(O)_2R^o$；-$N(OR^o)R^o$；-$C(NH)NR^o_2$；-$P(O)_2R^o$；-$P(O)R^o_2$；-$OP(O)R^o_2$；-OP(O)$(OR^o)_2$；$SiR^o_3$；-（$C_{1-4}$直链或支链亚烷基）O-$N(R^o)_2$；或-（$C_{1-4}$直链或支链亚烷基）C(O)O-$N(R^o)_2$，其中每个$R^o$可如下所定义地被取代，且独立地是氢，$C_{1-6}$脂族基，-$CH_2Ph$，-$O(CH_2)_{0-1}Ph$，-$CH_2$-（5-6元杂芳基环），或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或尽管有上述定义，但两个独立出现的R^o与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环，其可如下所定义被取代。

[0028] R^o（或两个独立出现的R^o与它们的居间原子一起形成的环）上的合适的单价取代基独立地是卤素、-$(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-（卤代$R^\bullet$）、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$；-O（卤代$R^\bullet$）、-CN、-$N_3$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、-$NO_2$、-$SiR^\bullet_3$、-$OSiR^\bullet_3$、-$C(O)SR^\bullet$、-（$C_{1-4}$直链或支链亚烷基）$C(O)OR^\bullet$或-$SSR^\bullet$，其中每个$R^\bullet$是未取代的，或者在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代，并且独立地选自C_{1-4}脂族基，-CH_2Ph，-$O(CH_2)_{0-1}Ph$，或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。在R^o的饱和碳原子上的合适二价取代基包括＝O和＝S。

[0029] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下：＝O、＝S、＝

$NNR^{\#}_2$、=NNHC(O)$R^{\#}$、=NNHC(O)$OR^{\#}$、=NNHS(O)$_2R^{\#}$、=$NR^{\#}$、=$NOR^{\#}$、-O(C($R^{\#}_2$))$_{2-3}$O-或-S(C($R^{\#}_2$))$_{2-3}$S-,其中每个独立出现的$R^{\#}$选自氢,可如下所定义被取代的C_{1-6}脂族基,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与"任选取代的"基团的邻位可取代碳结合的合适二价取代基包括:-O($CR^{\#}_2$)$_{2-3}$O-,其中每个独立出现的$R^{\#}$选自氢,可如下所定义被取代的C_{1-6}脂族基,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0030] $R^{\#}$的脂族基团上的合适取代基包括卤素、-$R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$或-NO_2,其中每个$R^{\bullet}$是未取代的,或者在前面有"卤代"的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂族基,-CH_2Ph,-O(CH_2)$_{0-1}$Ph,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0031] 在"任选取代的"基团的可取代氮上的合适取代基包括-$R^{\dagger}$、-$NR^{\dagger}_2$、-C(O)$R^{\dagger}$、-C(O)$OR^{\dagger}$、-C(O)C(O)$R^{\dagger}$、-C(O)CH_2C(O)$R^{\dagger}$、-S(O)$_2R^{\dagger}$、-S(O)$_2NR^{\dagger}_2$、-C(S)$NR^{\dagger}_2$、-C(NH)$NR^{\dagger}_2$或-N($R^{\dagger}$)S(O)$_2R^{\dagger}$;其中每个$R^{\dagger}$独立地是氢,可如下所定义被取代的C_{1-6}脂族基,未取代的-OPh,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或者尽管有上述定义,但两个独立出现的$R^{\dagger}$与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0032] $R^{\dagger}$的脂族基团上的合适取代基独立地是卤素、-$R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$或-NO_2,其中每个$R^{\bullet}$是未取代的,或者在前面有"卤代"的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂族基,-CH_2Ph,-O(CH_2)$_{0-1}$Ph,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0033] 如本文所用,术语"药学上可接受的盐"是指在合理医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触地使用而没有不当毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如,S.M.Berge等人在以引用的方式并入本文的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0034] 在某些实施方案中,通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。在一些实施方案中,化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,诸如在极性溶剂中的溶解度。

[0035] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还意在包括所述结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;例如每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。另外,除非另外说明,否则本文描绘的结构也意在包括仅在一种或多种同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,具有包括氢被氘或氚置换或碳被^{13}C或^{14}C富集的碳置换的本发明结构的化合物在本发明的范围内。这类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或根据本发明的治疗剂。

[0036] 在一些实施方案中,本公开的化合物作为单一对映异构体或单一非对映异构体提供。单一对映异构体是指对映异构体过量为80%或更高,诸如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。单一非对映异构体过量是指过量为80%或更高,例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0037] 如本文所用,术语"氧代基"意指与碳原子双键键合从而形成羰基的氧。

[0038] 除了当用作描绘未知或混合立体化学的键时以外,符号"〰"表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0039] 冠词"一个(种)"在本文中用于指冠词的一个或一个以上(即,至少一个)语法对象。举例来说,"元素"意指一种元素或一种以上元素。

[0040] 如本文所用的术语"给药方案"(或"治疗方案")是通常以时间段间隔对受试者单独施用的一组单位剂量(通常一个以上)。在一些实施方案中,给定的治疗剂具有可能涉及一个或多个剂量的推荐给药方案。在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量,其中的各剂量彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量和至少两个分隔单独剂量的不同时间段。

[0041] 如将从上下文中理解的那样,"参考"化合物是与特定目标化合物充分相似以允许进行相关比较的化合物。在一些实施方案中,关于参考化合物的信息与关于特定化合物的信息同时获得。在一些实施方案中,关于参考化合物的信息是过往的。在一些实施方案中,关于参考化合物的信息被存储在例如计算机可读介质中。在一些实施方案中,特定目标化合物与参考化合物的比较确立了特定目标化合物相对于化合物的同一性、相似性或差异性。

[0042] 如本文所用,短语"治疗剂"是指当对受试者施用时具有治疗效果和/或引起所需生物学和/或药理学效果的任何剂。

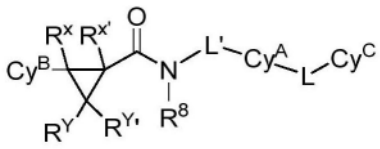
[0043] 如本文所用,术语"治疗有效量"是指以适用于任何医学治疗的合理益处/风险比对被治疗的受试者赋予治疗效果的治疗剂的量。治疗效果可以是客观的(即,可通过一些测试或标志物测量)或主观的(即,受试者给出感觉到效果的指示)。特别地,"治疗有效量"是指诸如通过改善与疾病相关的症状、预防或延迟疾病的发作和/或还减轻疾病症状的严重程度或频率而有效治疗、改善或预防预期的疾病或疾患或表现出可检测的治疗或预防效果的治疗剂的量。通常按可包含多个单位剂量的给药方案施用治疗有效量。对于任何特定的治疗剂,治疗有效量(和/或有效给药方案内的适当单位剂量)可有所不同,例如取决于施用途径、与其他药剂的组合。另外,用于任何特定受试者的具体治疗有效量(和/或单位剂量)可取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;使用的具体治疗剂的活性;使用的具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;使用的具体治疗剂的施用时间、施用途径和/或排泄或代谢速率;治疗的持续时间;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0044] 如本文所用,术语"治疗"(treatment/treat/treating)是指任何部分或完全减轻、改善、缓解、抑制特定疾病、病症和/或疾患的一种或多种症状、特征和/或病因、延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发病率的物质(例如,提供的组合物)的施用。这种治疗可以是针对没有表现出相关疾病、病症和/或疾患的迹象的受试者和/或针对仅表现出疾病、病症和/或疾患的早期迹象的受试者。或者或另外,这种治疗可以是针对表现出相关疾

病、病症和/或疾患的一种或多种确定迹象的受试者。在一些实施方案中,治疗可以是针对已被诊断为患有相关疾病、病症和/或疾患的受试者。在一些实施方案中,治疗可以是针对已知具有一种或多种易感因素的受试者,所述易感因素在统计学上与发生相关疾病、病症和/或疾患的风险增加相关。

[0045] B.化合物

[0046] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式(I):

[0047] 

(I)

[0048] 或其药学上可接受的盐,

[0049] 其中:

[0050] Cy^A是亚苯基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代;

[0051] 每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)$_2$R、-C(O)N(R)$_2$、-NO_2、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)$_2$R、-N(R)S(O)$_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$或选自以下的任选取代的基团:C_{1-6}脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

[0052] 每个R独立地是氢或任选取代的C_{1-6}脂族基团;

[0053] 每个R^Y和$R^{Y'}$独立地选自氢、卤素和任选取代的C_{1-6}脂族基团;

[0054] 每个R^x和$R^{x'}$独立地选自氢、卤素或-CN;

[0055] Cy^B选自苯基,8至10元双环芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代;或者

[0056] Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系,其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被0-4个-R^B基团取代;

[0057] 每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)$_2$R、-C(O)N(R)$_2$、-NO_2、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)$_2$R、-N(R)S(O)$_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$或选自以下的任选取代的基团:C_{1-6}脂族基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0058] L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-O-,-NR^z-,-S-,-SO-,-SO_2-,任选取代的亚环丙基,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基;

[0059] 每个R^z独立地选自氢、-$(CH_2)_{0-3}$OR、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OR或任选取代的C_{1-6}脂族基团;

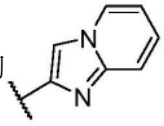
[0060] L'是共价键或任选取代的C_{1-3}烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-NR^z-、-S-、-SO-或SO_2-置换;

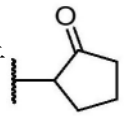
[0061] Cy^C选自具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，苯基，8至10元双环芳基，具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基，其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代；

[0062] 每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C_{1-6}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换；

[0063] 每个R^C独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)$_2$R、-C(O)N(R)$_2$、-NO_2、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)$_2$R、-N(R)S(O)$_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族基，苯基，3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基，具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5或6元杂芳基；具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基；具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或不饱和双环杂环基；并且

[0064] R^8选自氢、-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基团。

[0065] 在一些实施方案中，提供的化合物具有式(I)，其条件是Cy^C不是被0-6个-L^C-R^C基团取代的。

[0066] 应当理解，“氧代基”是指碳“C＝O”上的双键氧取代，其中碳原子是被氧代基取代的结构或基团的一部分。例如，当Cy^C被-L^D-R^D取代，并且其中L^D是共价键且R^D是氧代基时，被氧代基取代的碳原子(即，C＝O中的碳)是Cy^C的一部分(例如，Cy^C的结构是在2位被-L^D-R^D取代的环戊基，其中L^D是共价键且R^D是对应于的氧代基。

[0067] 在一些实施方案中，Cy^A是亚苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

[0068] 在一些实施方案中，Cy^A是亚苯基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是亚苯基，其中Cy^A被0-2个-R^A基团取代。

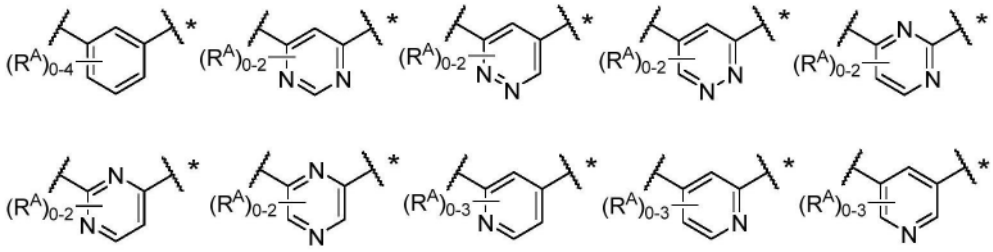
[0069] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元单环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有1-3个氮杂原子的6元单环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是被0-3个R^A基团取代的吡啶二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-2个R^A基团取代的嘧啶二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-2个R^A基团取代的哒嗪二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-1个R^A基团取代的三嗪二基。

[0070] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元单环亚杂芳基，其中Cy^A被0-2个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的噻二唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的噁二唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的三唑二基。

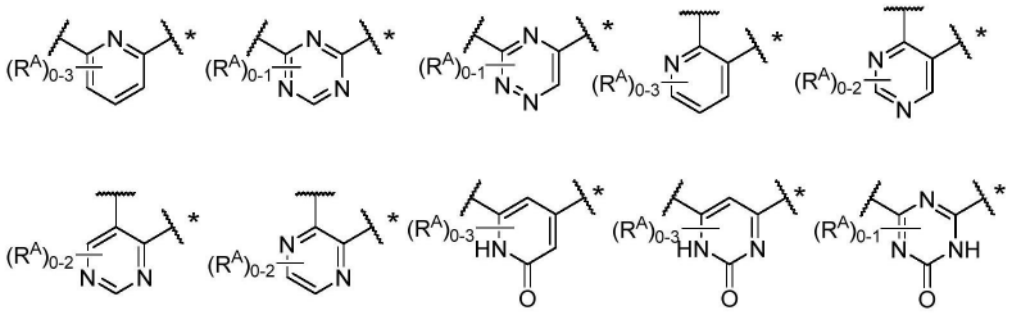
[0071] 在一些实施方案中，Cy^A是吡唑二基，其中Cy^A被0-2个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是咪唑二基，其中Cy^A被0-2个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的吡唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的咪唑二基。

[0072] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有3-4个独立地选自氧和氮的杂原子的9元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-1个-R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有3-4个独立地选自氧和氮的杂原子的10元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-1个-R^A基团取代。

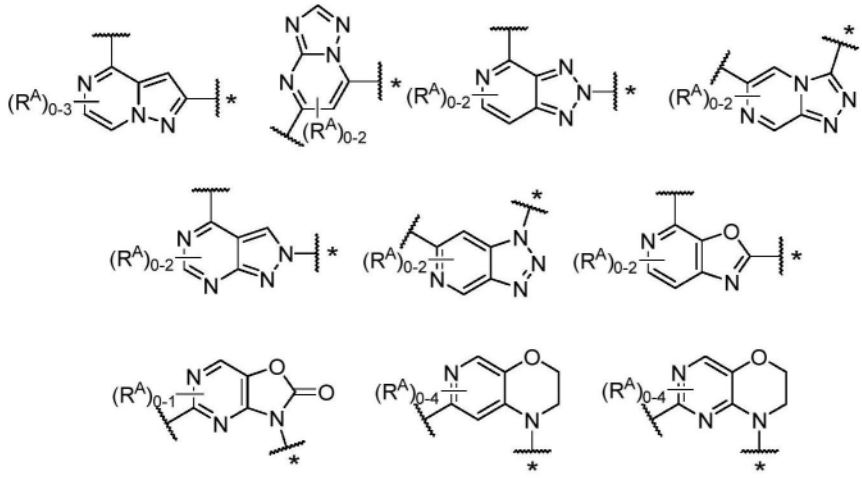
[0073] 在一些实施方案中，Cy^A选自由以下组成的组：



[0074]



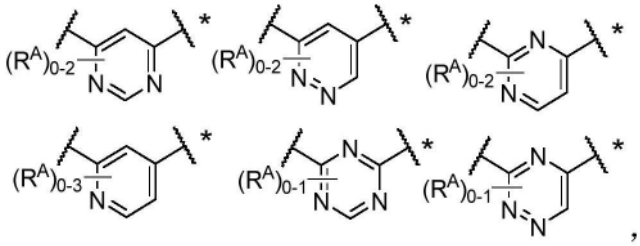
[0075]



，

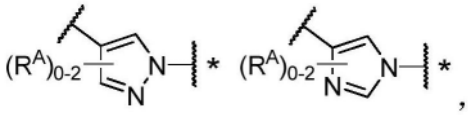
[0076] 其中*代表与L的连接点。

[0077] 在一些实施方案中,Cy^A选自由以下组成的组:

[0078] 

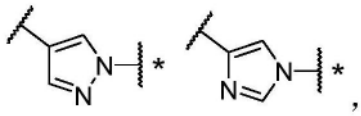
[0079] 其中*代表与L的连接点。

[0080] 在一些实施方案中,Cy^A选自由以下组成的组:

[0081] 

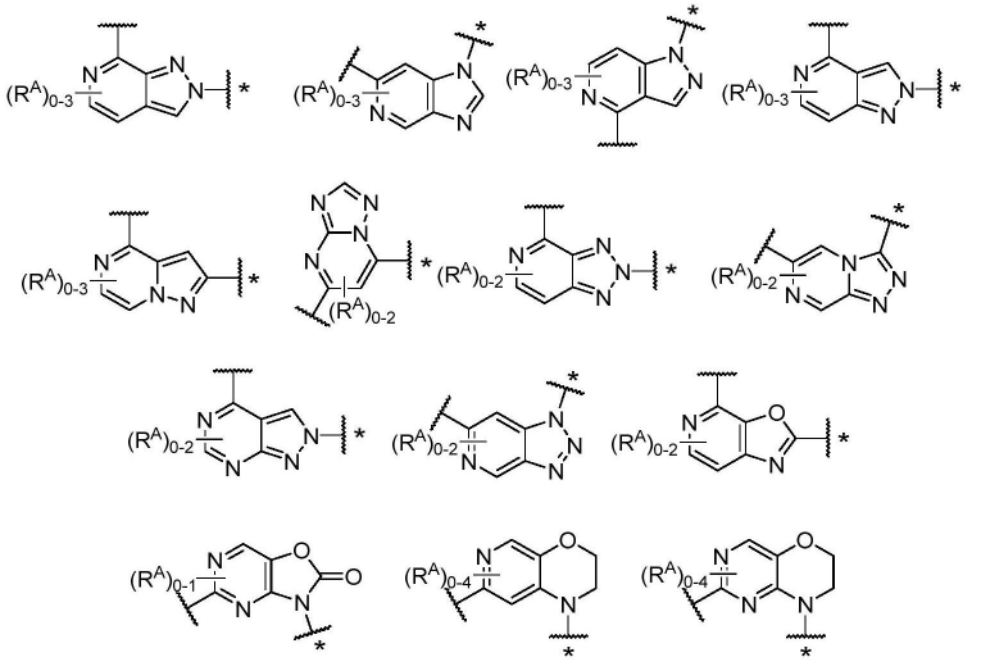
[0082] 其中*代表与L的连接点。

[0083] 在一些实施方案中,Cy^A选自由以下组成的组:

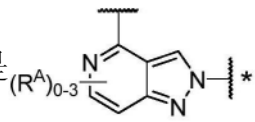
[0084] 

[0085] 其中*代表与L的连接点。

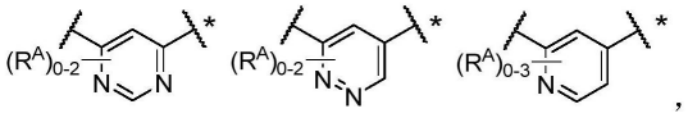
[0086] 在一些实施方案中,Cy^A选自由以下组成的组:

[0087] 

[0088] 其中*代表与L的连接点。

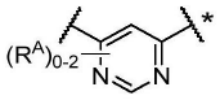
[0089] 在一些实施方案中,Cy^A是,其中*代表与L的连接点。

[0090] 在一些实施方案中,Cy^A选自由以下组成的组:

[0091] 

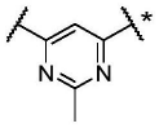
[0092] 其中*代表与L的连接点。

[0093] 在一些实施方案中,Cy^A是:

[0094] 

[0095] 其中*代表与L的连接点。

[0096] 在一些实施方案中,Cy^A是:

[0097] 

[0098] 其中*代表与L的连接点。

[0099] 在一个实施方案中,包含0个R^A基团的Cy^A,即Cy^A是未取代的。

[0100] 在一个实施方案中,Cy^A包含1个R^A基团,例如如本文所述,特别是甲基。

[0101] 在一个实施方案中,Cy^A包含2个R^A基团,例如独立地选自本文所述的基团/原子。

[0102] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、$-C(O)_2R$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$或选自以下的任选取代的基团:C_{1-6}脂族基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。

[0103] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自卤素、-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,每个R^A独立地选自卤素或任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,每个R^A独立地选自氟或甲基。

[0104] 在一些实施方案中,任选取代的R^A基团上的取代基独立地是卤素、$-(CH_2)_{0-4}OR^o$或$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$,其中每个R^o独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0105] 应当理解,本文对其中定义了取代基的"单个实例"的实施方案的引用不限于单取代的实施方案。例如,"在一些实施方案中,R^A的单个实例是氧代基"包括其中R^A的至少一个实例是氧代基并且可包括如本文所定义的一个或多个另外的R^A基团的实施方案。

[0106] 在一些实施方案中,R^A的单个实例是氧代基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是卤素。在一些实施方案中,R^A的单个实例是氟。在一些实施方案中,R^A的单个实例是氯。在一些实施方案中,R^A的单个实例是-CN。在一些实施方案中,R^A的单个实例是$-C(O)_2R$。在一些实施方案中,R^A的单个实例是$-N(R)_2$。在一些实施方案中,R^A的单个实例是-OR。在一些实施方案中,R^A的单个实例是-OR,其中R是任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是-OR,其中R是任选地被$-(CH_2)_{0-4}R^o$取代的C_{1-6}脂族基,其中R^o是任选地被$-OR^•$取代的苯基,其中$R^•$独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0107] 在一些实施方案中,R^A的单个实例是-SR。在一些实施方案中,R^A的单个实例是-SR,其中R是任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是$-S(O)R$。在一些实施方案中,R^A的单个实例是$-S(O)R$,其中R是任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是$-S(O)_2R$。在一些实施方案中,R^A的单个实例是$-S(O)_2R$,其中R是任选取代的C_{1-6}脂族

基。

[0108] 在一些实施方案中,R^A的单个实例是被卤素取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,Ra是$-CF_3$。在一些实施方案中,R^A的单个实例是被$-(CH_2)_{0-4}OR^o$取代的C_{1-6}脂族基,其中R^o选自氢或C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是被$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$取代的C_{1-6}脂族基,其中每个R^o独立地选自氢或C_{1-6}脂族基。

[0109] 在一些实施方案中,R^A的单个实例是甲基、乙基或丙基。

[0110] 在一些实施方案中,R^A的单个实例是任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是任选取代的环丙基。

[0111] 在一些实施方案中,R^A的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是具有1-2个选自氧和氮的杂原子的任选取代的3至7元饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是任选取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是任选地被卤素或$-(CH_2)_{0-4}OR^o$取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中,R^A的单个实例是吡咯烷基。

[0112] 在一些实施方案中,Cy^B选自苯基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。

[0113] 在一些实施方案中,Cy^B选自苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,其中Cy^B被例如0-4个$-R^B$基团取代,例如是被0-4个$-R^B$基团诸如0或1个基团(特别地其中1个基团是甲基)取代的嘧啶基。

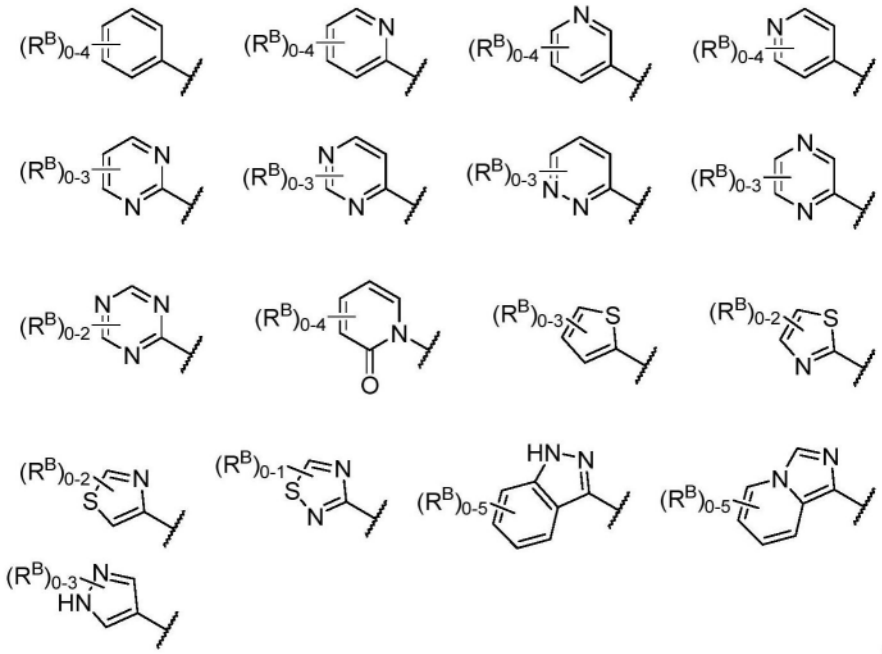
[0114] 在一些实施方案中,Cy^B选自苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。

[0115] 在一些实施方案中,Cy^B是苯基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。在一些实施方案中,Cy^B是苯基,其中Cy^B被0-3个$-R^B$基团取代。

[0116] 在一些实施方案中,Cy^B是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。在一些实施方案中,Cy^B是具有1-3个氮的6元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。在一些实施方案中,Cy^B是被0-3个$-R^B$基团取代的嘧啶基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-4个$-R^B$基团取代的吡啶基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-2个$-R^B$基团取代的嘧啶基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-2个$-R^B$基团取代的吡啶基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-1个$-R^B$基团取代的吡嗪基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-1个$-R^B$基团取代的哒嗪基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-1个$-R^B$基团取代的1,3,5-三嗪基。

[0117] 在一些实施方案中,Cy^B是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。在一些实施方案中,Cy^B是具有1-2个独立地选自硫和氮的杂原子的5元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。在一些实施方案中,Cy^B是具有1-2个氮的5元杂芳基,其中Cy^B被0-4个$-R^B$基团取代。在一些实施方案中,Cy^B是被0-3个$-R^B$基团取代的吡唑基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-2个$-R^B$基团取代的噻吩基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-1个$-R^B$基团取代的噻唑基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-1个$-R^B$基团取代的噻二唑基。

[0118] 在一些实施方案中,Cy^B选自由以下组成的组:

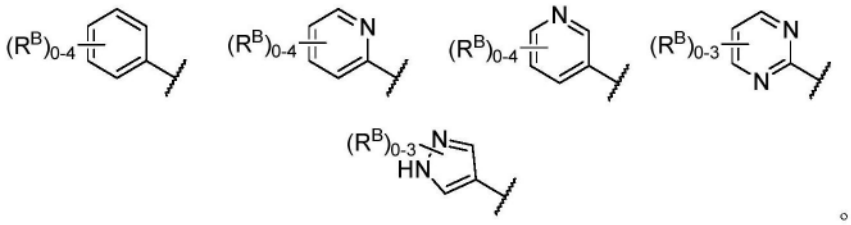


[0119]

。

[0120] 在一些实施方案中,Cy^B选自由以下组成的组:

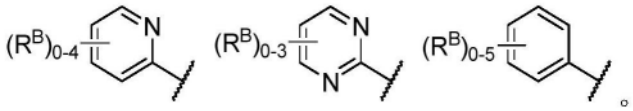
[0121]



。

[0122] 在一些实施方案中,Cy^B选自由以下组成的组:

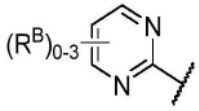
[0123]



。

[0124] 在一些实施方案中,Cy^B是:

[0125]



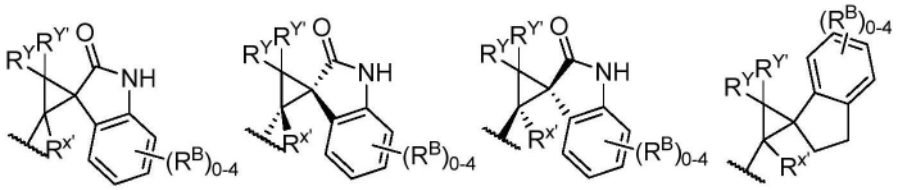
。

[0126] 在一些实施方案中,Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系,其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被0-4个-R^B基团取代。应当理解,本文提及螺环体系(例如,6至12元)中的原子数包括所描绘的环丙基环。

[0127] 在一些实施方案中,Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-1个氮杂原子的6至12元螺环体系,其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被1-3个-R^B基团取代。

[0128] 在一些实施方案中,Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成选自以下的6至12元螺环体系:

[0129]



[0130] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)_2R$、-OR或选自以下的任选取代的基团:C_{1-6}脂族基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。

[0131] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、$-N(R)_2$或任选取代的C_{1-6}脂族基。

[0132] 在一些实施方案中,任选取代的R^B基团上的取代基独立地选自氧代基、卤素和$-(CH_2)_{0-4}OR^o$,其中R^o如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0133] 在一些实施方案中,R^B的单个实例是氧代基。在一些实施方案中,R^B的单个实例是卤素。在一些实施方案中,R^B的单个实例是氟。在一些实施方案中,R^B的单个实例是氯。在一些实施方案中,R^B的单个实例是-CN。在一些实施方案中,R^B的单个实例是$-NO_2$。在一些实施方案中,R^B的单个实例是$-N(R)_2$。在一些实施方案中,R^B的单个实例是$-NH_2$。在一些实施方案中,R^B的单个实例是$-N(R)C(O)_2R$。在一些实施方案中,R^B的单个实例是-OR。在一些实施方案中,R^B的单个实例是-OMe。

[0134] 在一些实施方案中,R^B的单个实例是任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,R^B的单个实例是甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中,R^B的单个实例是被卤素取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中,R^B的单个实例是$-CF_3$。

[0135] 在一些实施方案中,R^B的单个实例是$-N(R)C(O)_2R$,其中每个R独立地选自氢或任选地被$-(CH_2)_{0-4}R^o$取代的C_{1-6}脂族基。

[0136] 在一些实施方案中,R^B的单个实例是-OR,其中每个R独立地选自氢或任选地被卤素、$-(CH_2)_{0-4}OR^o$或$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$取代的C_{1-6}脂族基。

[0137] 在一些实施方案中,R^B的单个实例是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。在一些实施方案中,R^B的单个实例是四唑基。

[0138] 在一些实施方案中,R^x和$R^{x'}$中的每一者独立地选自氢和卤素。在一些实施方案中,R^x和$R^{x'}$中的每一者是氢。在一些实施方案中,R^x和$R^{x'}$中的一者是氢,并且另一者是卤素。

[0139] 在一些实施方案中,R^Y和$R^{Y'}$中的每一者独立地选自氢和卤素。在一些实施方案中,R^Y和$R^{Y'}$中的每一者是氢。在一些实施方案中,R^Y是任选取代的C_{1-6}脂族基团并且$R^{Y'}$是氢。在一些实施方案中,R^Y被$-(CH_2)_{0-4}OR^o$取代,其中R^o如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

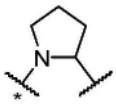
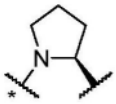
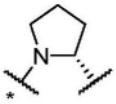
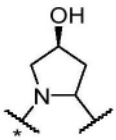
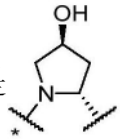
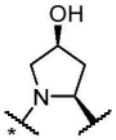
[0140] 在一些实施方案中,L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、$-NR^z-$、-S-或$-SO_2-$置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1个亚甲基单元任选地被-O-、$-NR^z-$、-S-或$-SO_2-$置换。

[0141] 在一些实施方案中,L是$-NR^z-$。

[0142] 在一些实施方案中,L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-O-,$-NR^z-$,任选取代的亚环丙基,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-O-,$-NR^z-$,亚环丙基,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

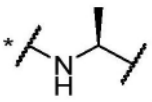
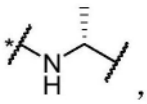
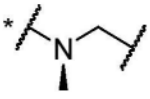
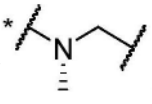
[0143] 在一些实施方案中,L是任选取代的C_1烃链。在一些实施方案中,L是任选取代的C_1氢链,其中1个亚甲基单元任选地被任选取代的亚环丙基或具有1-3个独立地选自氧、氮和

硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C_1烃链,其中1个亚甲基单元被任选取代的亚环丙基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C_1烃链,其中1个亚甲基单元被任选取代的亚环丙基置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C_1烃链,其中1个亚甲基单元被具有1个氮杂原子的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换,任选地被-$(CH_2)_{0-4}OR^o$取代,其中R^o如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0144] 在一些实施方案中,L是-CH_2-。在一些实施方案中,L是。在一些实施方案中,L是任选取代的,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是任选取代的,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是任选取代的,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。

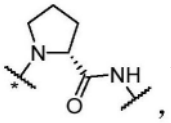
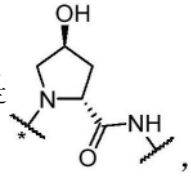
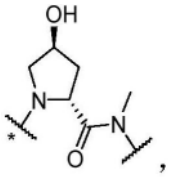
[0145] 在一些实施方案中,L是任选取代的C_2烃链,其中1个亚甲基单元任选地且独立地被-NR^z-或-O-置换。在一些实施方案中,L是-NR^z-。在一些实施方案中,L是任选取代的C_2烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-或-O-置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C_2烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-置换。

[0146] 在一些实施方案中,R^z选自H和C_{1-6}脂族基,诸如H或甲基,特别是甲基。

[0147] 在一些实施方案中,L是任选取代的C_2烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-O-置换。在一些实施方案中,L是*-NHCH(Me)-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是*-$NHCH_2$-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是*-N$(CH_3)CH_2$-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些

实施方案中,L是*-OCH(Me)-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是*-OCH_2-,其中*代表与Cy^A的连接点。

[0148] 在一些实施方案中,L包含Cy^A与Cy^C之间的双原子间隔基。

[0149] 在一些实施方案中,L是任选取代的C_3烃链,其中3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-NR^z-,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是任选取代的C_3烃链,其中3个亚甲基单元独立地被以下置换:-C(O)-、-NR^z-或具有1个氮杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是任选取代的,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是,其中*代表与Cy^A的连接点。

[0150] 在一些实施方案中,L上的任选的取代基独立地选自-$(CH_2)_{0-4}R^o$、-$(CH_2)_{0-4}OR^o$、-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$和-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$,其中每个R^o独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0151] 在一些实施方案中,L'是共价键或任选地被-$(CH_2)_{0-4}R^o$取代的亚甲基单元,其中R^o独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,R^o是氢或C_{1-6}脂族基。

[0152] 在一些实施方案中,L'是共价键。

[0153] 在一些实施方案中,R^8是氢。

[0154] 在一些实施方案中,R^8选自-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基。

[0155] 在一些实施方案中,Cy^C是8至10元双环芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是被0-6个-L^C-R^C基团取代的喹啉基。

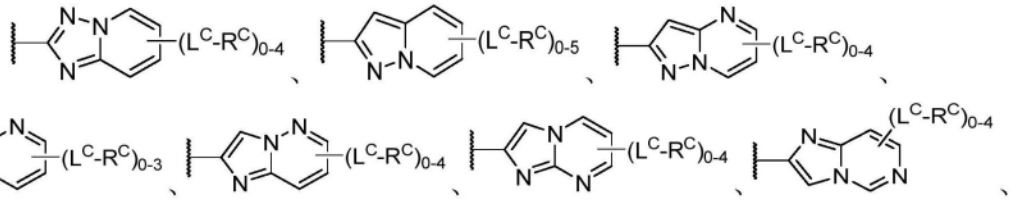
[0156] 在一些实施方案中,Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的9至10元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-4个氮杂原子的9元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1个氮和1个硫杂原子的9元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的10元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1个氮杂原子的10元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。

[0157] 在一些实施方案中,Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、

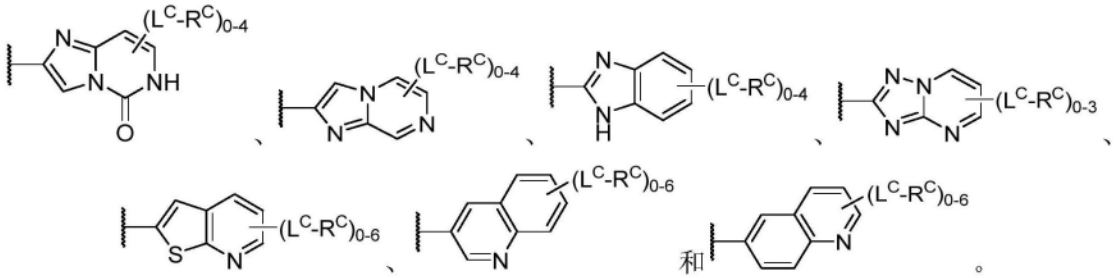
氮和硫的杂原子的9元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有2个氮杂原子的9元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。

[0158] 在一些实施方案中,Cy^C是三唑并吡啶基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是吡唑并吡啶基,其中Cy^C被0-5个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是吡唑并嘧啶基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是三唑并哒嗪基,其中Cy^C被0-3个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是咪唑并哒嗪基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是咪唑并嘧啶基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是咪唑并嘧啶酮基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是咪唑并吡嗪基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是苯并咪唑基,其中Cy^C被0-4个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是三唑并嘧啶基,其中Cy^C被0-3个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是噻吩并吡啶基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是喹啉基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。

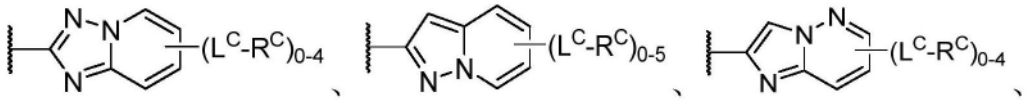
[0159] 在一些实施方案中,Cy^C选自由以下组成的组:



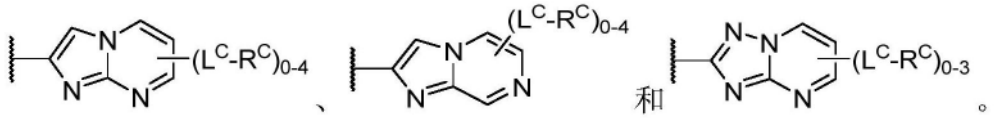
[0160]



[0161] 在一些实施方案中,Cy^C选自由以下组成的组:

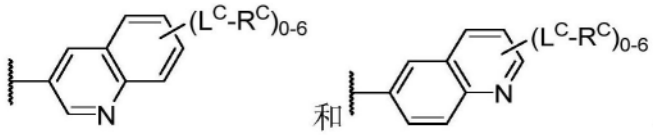


[0162]



[0163] 在一些实施方案中,Cy^C选自由以下组成的组:

[0164]

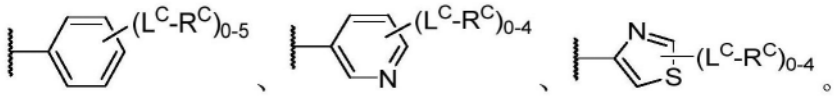


[0165] 在一些实施方案中,Cy^C是苯基,其中Cy^C被0-5个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-2个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具

有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是具有1-3个氮杂原子的6元杂芳基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。

[0166] 在一些实施方案中,Cy^C是吡啶基,其中Cy^C被0-5个-L^C-R^C基团取代。在一些实施方案中,Cy^C是噻唑基,其中Cy^C被0-5个-L^C-R^C基团取代。

[0167] 在一些实施方案中,Cy^C选自由以下组成的组:

[0168] 。

[0169] 在一些实施方案中,L^C的单个实例是共价键。在一些实施方案中,L^C的单个实例是任选取代的C_{1-6}烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换。在一些实施方案中,L^C任选地被-$(CH_2)_{0-4}R^o$取代,其中R^o独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,R^o是氢或C_{1-6}脂族基。

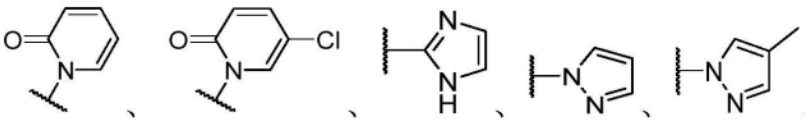
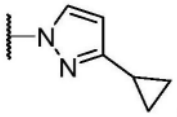
[0170] 在一些实施方案中,L^C的单个实例选自由以下组成的组:*-NH-、*-O-、*-CH_2-、*-$CH_2C(CH_3)_2$-和*-CH_2CH_2-,其中*代表与Cy^C的连接点。在一些实施方案中,L^C的单个实例是*-NH-,其中*代表与Cy^C的连接点。在一些实施方案中,L^C的单个实例是*-O-,其中*代表与Cy^C的连接点。在一些实施方案中,L^C的单个实例是*-CH_2-,其中*代表与Cy^C的连接点。在一些实施方案中,L^C的单个实例是*-$CH_2C(CH_3)_2$-,其中*代表与Cy^C的连接点。

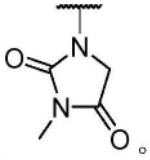
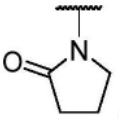
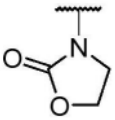
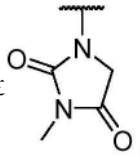
[0171] 在一些实施方案中,R^C的单个实例选自氧代基、卤素、-CN、-$C(O)_2R$、-OR或选自以下的任选取代的基团:C_{1-6}脂族基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5或6元杂芳基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或不饱和双环杂环基。

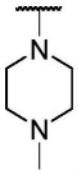
[0172] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是氧代基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是卤素。在一些实施方案中,R^C的单个实例是氟。在一些实施方案中,R^C的单个实例是氯。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-CN。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-$C(O)_2R$。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-COOH。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-$C(O)OCH_3$。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-$C(O)OCH_2CH_3$。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-OR。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-OH。在一些实施方案中,R^C的单个实例是-OMe。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的C_{1-6}脂族基。

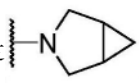
[0173] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是环丙基。在一些实施方案中,Cy^C被1-6个-L^C-R^C基团取代,其中R^C的单个实例是环丙基。

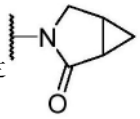
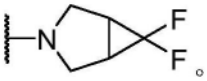
[0174] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的5或6元杂芳基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有2个氮杂原子的任选取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选地被-$(CH_2)_{0-4}R^o$取代的吡唑基;其中R^o是C_{1-6}脂族基(例如,甲基或环丙基)。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的咪唑基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选地被-$(CH_2)_{0-4}R^o$取代的咪唑基;其中R^o是C_{1-6}脂族基(例如,甲基或环丙基)。

[0175] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的6元杂芳基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1个氮杂原子的任选取代的6元杂芳基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的吡啶酮基。在一些实施方案中,R^C的单个实例选自由以下组成的组:和。

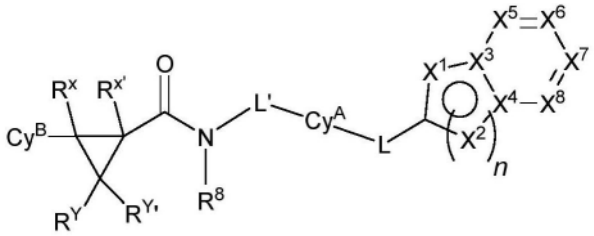
[0176] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有2个氮杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的吡咯烷基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的咪唑烷基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是。在一些实施方案中,R^C的单个实例是。在一些实施方案中,R^C的单个实例是。在一些实施方案中,Cy^C被1-6个-L^C-R^C基团取代,其中R^C的单个实例是。

[0177] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有2个氮杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的哌嗪基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是。

[0178] 在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的6至12元饱和的或不饱和双环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的6元饱和的或不饱和双环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是具有1个氮杂原子的任选取代的6元饱和的或不饱和双环杂环基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选取代的氮杂双环[3.1.0]己基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是任选地被卤素取代的氮杂双环[3.1.0]己基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是氮杂双环[3.1.0]己酮基。在一些实施方案中,R^C的单个实例是。在一些实施方

案中,R^C的单个实例是 在一些实施方案中,R^C的单个实例是。

[0179] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式(II):

[0180] 

(II)

[0181] 或其药学上可接受的盐,

[0182] 其中

[0183] X^1是N、CH或C-L^C-R^C;

[0184] 每个X^2独立地选自N、CH或C-L^C-R^C;

[0185] X^3和X^4独立地是N或C,其中X^3或X^4中的至少一者是C;

[0186] X^5、X^6、X^7和X^8中的每一者独立地选自N、CH或C-L^C-R^C;

[0187] n是1或2;并且

[0188] Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、L^C和R^C中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0189] 应当理解,除非由式(II)的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$ R^8、L^C和R^C的实施方案无论单独还是组合均适用于式(II)化合物。

[0190] 在一些实施方案中,X^1是N。在一些实施方案中,X^1是CH。在一些实施方案中,X^1是C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0191] 在一些实施方案中,X^3是N或C并且X^4是C。在一些实施方案中,X^3是C并且X^4是N或C。在一些实施方案中,X^3是N并且X^4是C。在一些实施方案中,X^3是C并且X^4是C。在一些实施方案中,X^3是C并且X^4是N。

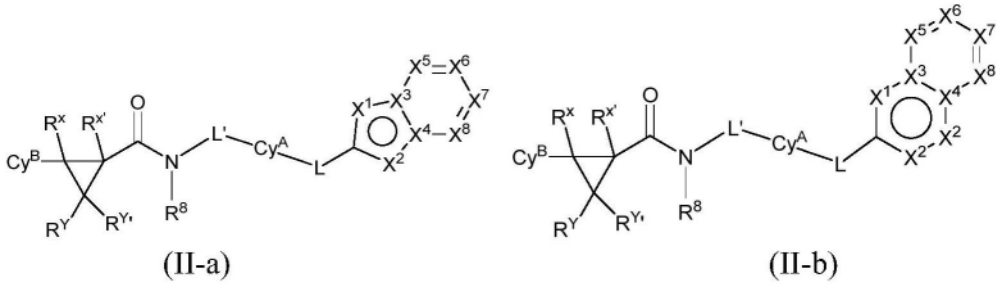
[0192] 在一些实施方案中,X^5是N。在一些实施方案中,X^5是CH。在一些实施方案中,X^5是C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,X^6是N。在一些实施方案中,X^6是CH。在一些实施方案中,X^6是C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,X^7是N。在一些实施方案中,X^7是CH。在一些实施方案中,X^7是C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,X^8是N。在一些实施方案中,X^8是CH。在一些实施方案中,X^8是C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0193] 在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。

[0194] 在一些实施方案中,n是1并且X^8是N。在一些实施方案中,n是1并且X^8是CH。在一些实施方案中,n是1并且X^8是C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0195] 在一些实施方案中,n是2并且每个X^2独立地选自N、CH或C-L^C-R^C,其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,n是2,并且一个X^2是N且另一个是CH。在一些实施方案中,n是2,且X^2的两次出现都是CH。

[0196] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式(II-a)或式(II-b):

[0197] 

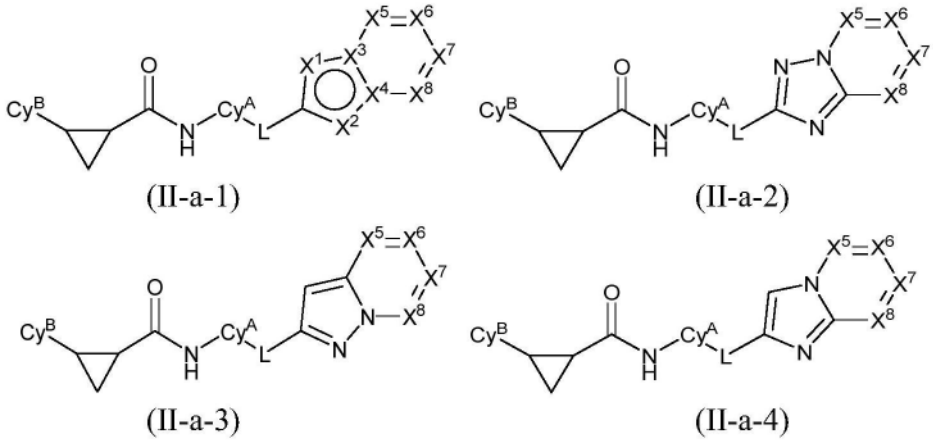
(II-a) (II-b)

[0198] 或其药学上可接受的盐,

[0199] 其中Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0200] 应当理解,除非由式(II-a)和式(II-b)的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8的实施方案无论单独还是组合均适用于式(II-a)和式(II-b)化合物。

[0201] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式(II-a-1)、式(II-a-2)、式(II-a-3)或式(II-a-4):

[0202] 

(II-a-1) (II-a-2)

(II-a-3) (II-a-4)

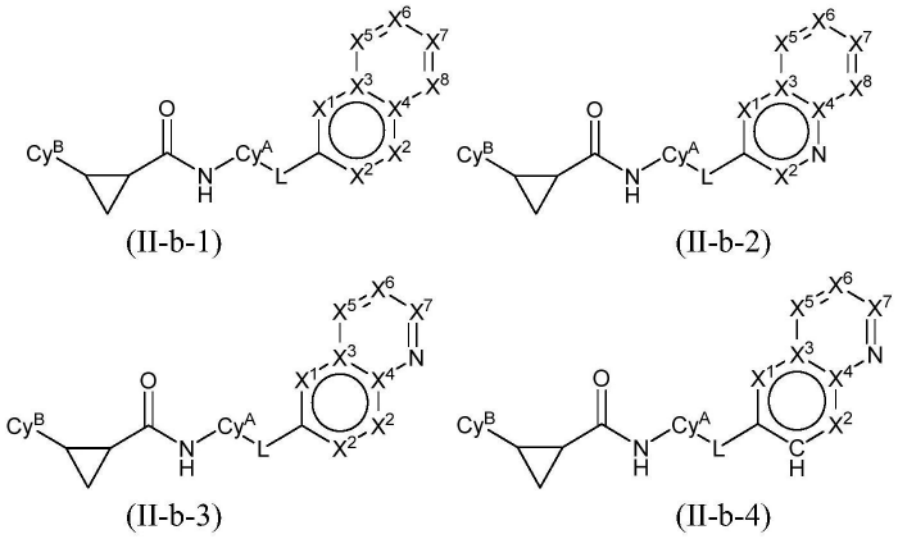
[0203] 或其药学上可接受的盐,

[0204] 其中Cy^A、Cy^B、L、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0205] 应当理解,除非由式(II-a-1)、式(II-a-2)、式(II-a-3)或式(II-a-4)的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8的实施方案无论单独还是组合均适用于式(II-a-1)、式(II-a-2)、式(II-a-3)或式(II-a-4)化合物。

[0206] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式(II-b-1)、式(II-b-2)、式(II-b-3)或式(II-b-4):

[0207]



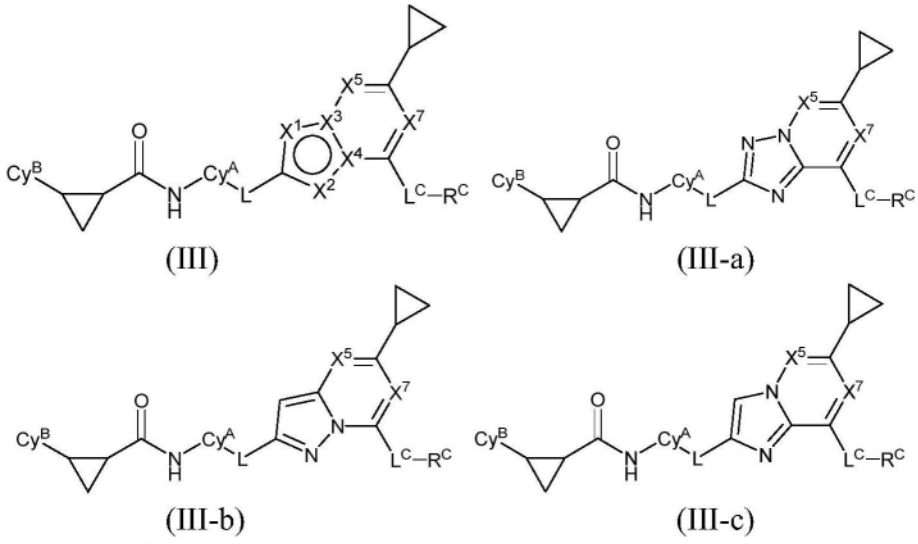
[0208] 或其药学上可接受的盐，

[0209] 其中Cy^A、Cy^B、L、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0210] 应当理解，除非由式(II-b-1)、式(II-b-2)、式(II-b-3)或式(II-b-4)的前述定义另外说明或禁止，否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8的实施方案无论单独还是组合均适用于式(II-b-1)、式(II-b-2)、式(II-b-3)或式(II-b-4)化合物。

[0211] 在一些实施方案中，提供的化合物具有式(III)、式(III-a)、式(III-b)或式(III-c)：

[0212]

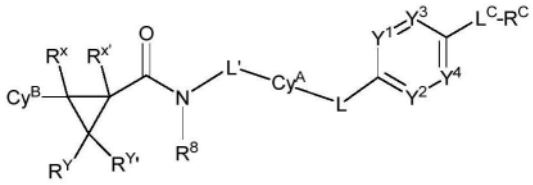


[0213] 或其药学上可接受的盐，

[0214] 其中Cy^A、Cy^B、L、L^C、R^C、X^5和X^7中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0215] 应当理解，除非由式(III)、式(III-a)、式(III-b)或式(III-c)的前述定义另外说明或禁止，否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、L^C、R^C、X^5和X^7的实施方案无论单独还是组合均适用于式(III)、式(III-a)、式(III-b)或式(III-c)化合物。

[0216] 在一些实施方案中，提供的化合物具有式(IV)：

[0217] 

(IV)

[0218] 或其药学上可接受的盐，

[0219] 其中

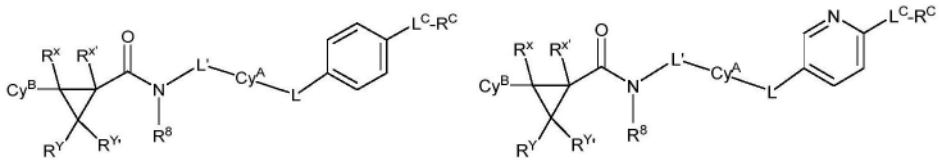
[0220] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中的每一者独立地选自N、CH或C-L^C-R^C；并且

[0221] Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、L^C和R^C中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0222] 应当理解，除非由式(IV)的前述定义另外说明或禁止，否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、L^C和R^C的实施方案无论单独还是组合均适用于式(IV)化合物。

[0223] 在一些实施方案中，Y^1是N。在一些实施方案中，Y^1是CH。在一些实施方案中，Y^1是C-L^C-R^C，其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中，Y^2是N。在一些实施方案中，Y^2是CH。在一些实施方案中，Y^2是C-L^C-R^C，其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中，Y^3是N。在一些实施方案中，Y^3是CH。在一些实施方案中，Y^3是C-L^C-R^C，其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中，Y^4是N。在一些实施方案中，Y^4是CH。在一些实施方案中，Y^4是C-L^C-R^C，其中L^C和R^C无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0224] 在一些实施方案中，提供的化合物具有式(V-a)或式(V-b)：

[0225] 

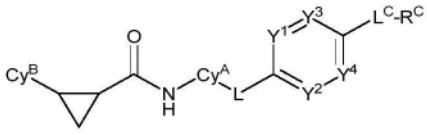
(V-a) (V-b)

[0226] 或其药学上可接受的盐，

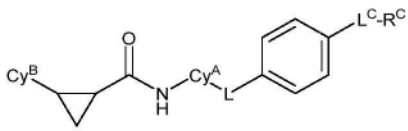
[0227] 其中Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、L^C和R^C中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0228] 应当理解，除非由式(V-a)和式(V-b)的前述定义另外说明或禁止，否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、L'、R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$、R^8、L^C和R^C的实施方案无论单独还是组合均适用于式(V-a)和式(V-b)化合物。

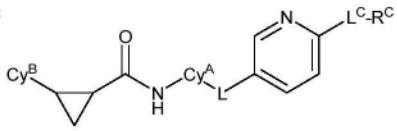
[0229] 在一些实施方案中，提供的化合物具有式(VI)、式(VI-a)或式(VI-b)：

[0230] 

(VI)



(VI-a)



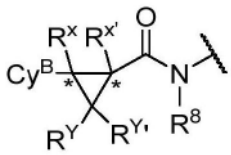
(VI-b)

[0231] 或其药学上可接受的盐，

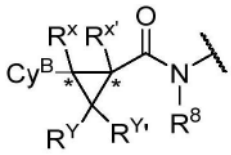
[0232] 其中Cy^A、Cy^B、L、L^C和R^C中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0233] 应当理解，除非由式(VI)、式(VI-a)和式(VI-b)的前述定义另外说明或禁止，否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量Cy^A、Cy^B、L、L^C和R^C的实施方案无论单独还是组合均适用于式(VI)、式(VI-a)和式(VI-b)化合物。

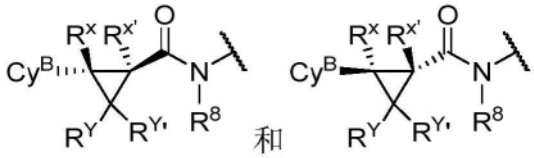
[0234] 在提供的化合物(即，未另外定义的任何种类和式(I)-式(VI-b)中任一者的化合物)的某些实施方案中，以下部分：

[0235] 

[0236] (包括R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$或R^8中的一者或多者是氢的情况)相对于连接至以*标记的两个立体中心的Cy^B和酰胺基团呈反式构型。换句话讲，应当理解，在以下部分：

[0237] 

[0238] 的上下文中的“反式”意指包含以下的混合物的化合物：

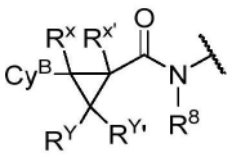
[0239] 

和

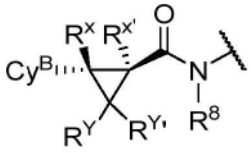
。

[0240] 在一些实施方案中，这种混合物是外消旋混合物。

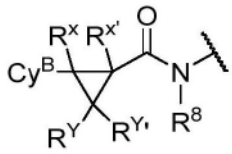
[0241] 在提供的化合物(即，未另外定义的任何种类和式(I)-式(VI-b)中任一者的化合物)的某些实施方案中，以下部分：

[0242] 

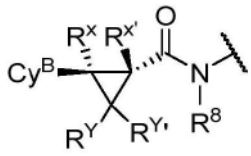
[0243] 的绝对立体化学如下：

[0244] 。

[0245] 在提供的化合物(即,未另外定义的任何种类和式(I)-式(VI-b)中任一者的化合物)的某些实施方案中,以下部分:

[0246] 

[0247] 的绝对立体化学如下:

[0248] 。

[0249] 在一些实施方案中,化合物选自:

[0250] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-1);

[0251] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-2);

[0252] rac-(1S*,2S*)-N-(5-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-3);

[0253] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((3-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-4);

[0254] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-5);

[0255] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-6);

[0256] N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-甲酰胺(I-7);

[0257] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(2-氨基吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-8);

[0258] rac-(1S*,2S*)-N-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-9);

[0259] rac-(1S*,2S*)-N-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-10);

[0260] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷甲酰胺(I-11);

[0261] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-12);

[0262] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-13)；

[0263] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-14)；

[0264] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-15)；

[0265] (1R,2R)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-16)；

[0266] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-17)；

[0267] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-18)；

[0268] rac-(1R*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-19)；

[0269] rac-(1S*,2S*)-N-(5-(1-(4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-20)；

[0270] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-21)；

[0271] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-22)；

[0272] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,甲酸盐(I-23)；

[0273] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺；

[0274] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-24)；

[0275] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-25)；

[0276] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-26)；

[0277] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-27)；

[0278] (1S,2S)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-28)；

[0279] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-29)；

[0280] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-30)；

[0281] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)

甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-31)；

[0282] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-32)；

[0283] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-33)；

[0284] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-34)；

[0285] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-35)；

[0286] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-36)；

[0287] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-37)；

[0288] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-异丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-38)；

[0289] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-39)；

[0290] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-40)；

[0291] rac-(1S*,2S*)-6'-氯-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺(I-41)；

[0292] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-42)；

[0293] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-43)；

[0294] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-44)；

[0295] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-45)；

[0296] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-46)；

[0297] 3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(I-47)；

[0298] 3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸(I-48)；

[0299] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-49)；

[0300] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-50)；

[0301] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-51);

[0302] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-52);

[0303] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-53);

[0304] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-54);

[0305] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((7-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-55);

[0306] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-56);

[0307] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-57);

[0308] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-58);

[0309] (1S,2S)-N-(6-(((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-59);

[0310] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-60);

[0311] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-61);

[0312] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-62);

[0313] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-63);

[0314] (2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺(I-64);

[0315] (2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(I-65);

[0316] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-66);

[0317] (1S,2S)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-67);

[0318] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-68);

[0319] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-69);

[0320] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2S*,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-

基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-70)；

[0321] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2S,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-70a)；

[0322] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R*,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-71)；

[0323] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-71a)；

[0324] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-72)；

[0325] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-73)；

[0326] (1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(I-74)；

[0327] (1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-74a)；

[0328] (1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(I-75)；

[0329] (1R,2R)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-75a)；

[0330] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-76)；

[0331] rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-77)；

[0332] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-78)；

[0333] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-79)；

[0334] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-80)；

[0335] (1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,第一洗脱异构体(I-81)；

[0336] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-81a)；

[0337] (1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,第二洗脱异构体(I-82)；

[0338] (1R,2R)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-

a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-82a)；

[0339] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-83)；

[0340] rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-84)；

[0341] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-85)；

[0342] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-86)；

[0343] (1S,2S)-N-(4-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲氧基)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-87)；

[0344] (1S,2S)-N-(6-(((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-88)；

[0345] (1S,2S)-N-(6-((1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-89)；

[0346] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-90)；

[0347] (1S,2S)-N-(6-(((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-91)；

[0348] (1S,2S)-N-(5-((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-92)；

[0349] (1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-93)；

[0350] (1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-94)；

[0351] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(I-95)；

[0352] (1S,2S)-N-(6-(((R)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-95a)；

[0353] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(I-96)；

[0354] (1S,2S)-N-(6-(((S)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-96a)；

[0355] (1S,2S)-N-(5-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-97)；

[0356] (1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-98)；

[0357] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-99)；

[0358] (1S,2S)-N-(5-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-100)；

[0359] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-101)；

[0360] (1S,2S)-N-(5-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-102)；

[0361] (1S,2S)-N-(5-(((R)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-102a)；

[0362] (1S,2S)-N-(5-(((S)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-102b)；

[0363] (1S,2S)-N-(6-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-103)；

[0364] (1S,2S)-N-(6-(((1R)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-103a)；

[0365] (1S,2S)-N-(6-(((1S)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-103b)；

[0366] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-104)；

[0367] (1S,2S)-N-(6-(((R)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-104a)；

[0368] (1S,2S)-N-(6-(((S)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-104b);

[0369] (1S,2S)-N-(5-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-105);

[0370] (1S,2S)-N-(5-(((1R)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-105a);

[0371] (1S,2S)-N-(5-(((1S)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-105b);

[0372] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-106);

[0373] (1S,2S)-N-(6-(((R)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-106a);

[0374] (1S,2S)-N-(6-(((S)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-106b);

[0375] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-107);

[0376] (1S,2S)-N-(6-(((R)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-107a);

[0377] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-108);或

[0378] (1S,2S)-N-(6-(((S)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-108a);

[0379] 或其药学上可接受的盐。

[0380] 本文明确公开的化合物可作为单独的化合物要求保护,包括没有提及立体化学的情况。

[0381] 下文描述了用于制备本公开的化合物的工艺。

[0382] C.药物组合物

[0383] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含本公开的化合物(包括式(I)-式(VI-b)化合物)或式(I)-式(VI-b)化合物或实施例中公开的化合物与药学上可

接受的赋形剂(例如,载体)的组合。

[0384] 药物组合物包括本文公开的抑制剂的光学异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐。如上文所述,包括在药物组合物中的式(I)-式(VI-b)化合物可与载体部分共价连接。或者,包括在药物组合物中的式(I)-式(VI-b)化合物不与载体部分共价连接。

[0385] 如本文所用,“药学上可接受的载体”是指药物赋形剂,例如适于肠内或肠胃外施用的药学上、生理学上可接受的有机或无机载体物质,其不与活性剂发生不利的反应。合适的药学上可接受的载体包括水、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇、油、明胶以及碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷。可将此类制品杀菌并在需要时与助剂混合,所述助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色物质和/或芳香物质等,这些助剂与本发明的化合物不发生有害反应。

[0386] 本发明的化合物可单独施用或可共同施用于受试者。共同施用意在包括单独或组合地(超过一种化合物)同时或顺序地施用化合物。当需要时,也可以将制品与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。

[0387] 在一些实施方案中,可以将如本文所述的化合物掺入到药物组合物中,用于通过本领域技术人员已知和本文针对所提供的化合物描述的方法施用。

[0388] D.制剂

[0389] 本发明的化合物可以广泛多种的口服、肠胃外和局部剂型制备和施用。因此,本发明的化合物可通过注射(例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)施用。在一些实施方案中,本公开的化合物口服施用。另外,本文所述的化合物可通过吸入施用,例如鼻内施用。另外,本发明的化合物可经皮施用。还设想可使用多种施用途径(例如,肌内、口服、经皮)来施用本发明的化合物。因此,本发明还提供了包含药学上可接受的载体或赋形剂和一种或多种本发明的化合物的药物组合物。

[0390] 关于由本发明的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制品包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是也可用作稀释剂、调味剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封物的一种或多种物质。

[0391] 在粉剂中,载体是与细碎活性组分混合的细碎固体。在片剂中,活性组分与具有必要的粘结特性的载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和尺寸。

[0392] 散剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。合适的载体有碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制品”旨在包含活性化合物与作为提供胶囊的载体的包封材料的制剂,其中具有或没有其他载体的活性组分被载体包围,所述载体因此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适用于口服施用的固体剂型。

[0393] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。接着将熔化的均匀混合物倾倒入适宜大小的模具中,使其冷却并且从而固化。

[0394] 液体形式制品包括溶液、混悬液以及乳液,例如水或水/丙二醇溶液。针对肠胃外注射,可以在水性聚乙二醇溶液中以溶液形式配制液体制品。

[0395] 当需要或期望肠胃外应用时,本发明的化合物的特别合适的混合物是可注射的无菌溶液,优选油性或水性溶液,以及混悬液、乳液或植入物,包括栓剂。特别地,用于肠胃外

施用的载体包括葡萄糖的水性溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等。安瓿是适宜的单位剂量。本发明的化合物还可掺入脂质体中或者经由经皮泵或贴剂施用。适用于本发明的药物混合物包括例如在Pharmaceutical Sciences(第17版,Mack Pub.Co.,Easton,PA)和WO 96/05309中描述的那些,这两篇文献的教导以引用的方式特此并入。

[0396] 可通过将活性组分溶解在水中并根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备适合口服使用的水溶液。可通过将细碎的活性组分与粘性物质诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知的悬浮剂一起分散在水中制成适合口服使用的水性混悬液。

[0397] 还包括固体形式制品,其意欲在即将使用前转化成用于口服施用的液体形式制品。这类液体形式包括溶液、混悬液和乳液。这些制品除了活性组分以外可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0398] 药物制品优选地呈单位剂型。在此种形式中,制品被再分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可为包装制品,所述包装含有离散量的制品,诸如在小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊剂和散剂。此外,单位剂型可为胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可为适当数目的呈包装形式的任何这些单位剂型。

[0399] 单位剂量制品中活性组分的量可根据活性组分的具体应用和效力而变化或调节。如果需要的话,组合物还可以含有其他相容的治疗剂。

[0400] 一些化合物在水中的溶解度可能有限,因此在组合物中可能需要有表面活性剂或其他适当的共溶剂。这类共溶剂包括:聚山梨醇酯20、60和80;普朗尼克F-68、F-84和P-103;环糊精;和聚氧乙烯35蓖麻油(polyoxyl 35castor oil)。这类共溶剂通常以按重量计约0.01%与约2%之间的水平使用。

[0401] 可能期望粘度比简单水溶液的粘度更大,以降低分配制剂的可变性,减少制剂的混悬液或乳液的组分的物理分离,和/或以其他方式改善制剂。这类粘度增强(viscosity building)剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐,以及前述物质的组合。这类剂通常以按重量计约0.01%与约2%之间的水平使用。

[0402] 本发明的组合物可另外包括用以提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括高分子量的阴离子高渗透性聚合物、凝胶多糖和精细分散的药物载体基质。美国专利第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号和第4,861,760号中更详细地讨论了这些组分。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0403] E.有效剂量

[0404] 本发明提供的药物组合物包括其中含有治疗有效量(即,可有效实现其预期目的的量)的活性成分的组合物。对于特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。例如,当在治疗HAE的方法中施用时,这类组合物将含有可有效实现所需结果(例如在受试者中抑制PKa和/或减少缓激肽的量)的量的活性成分。

[0405] 施用的化合物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可根据多种因素而变化,包括施用途径;接受者的体型、年龄、性别、健康状况、体重、体重指数和饮食;所治疗的疾病(例如,对PKa抑制有反应的疾病)的症状的性质和程度;其他疾病或其他与健康相关的问题的存在;

并行治疗的种类;以及任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或药剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0406] 对于任何所提供的化合物或测试剂,最初可由细胞培养测定确定治疗有效量。目标浓度将是能够降低例如采用所描述的方法测量的PKa酶活性的活性化合物的浓度。

[0407] 可由动物模型确定用于人的治疗有效量。例如,可以配制用于人的剂量以达到已发现在动物中有效的浓度。如上文所述,可通过监测PKa抑制以及向上或向下调节剂量来调节人体中的剂量。

[0408] 剂量可根据患者的需要和所使用的化合物而变化。在本发明的上下文中,对患者施用的剂量应足以随时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小也将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。

[0409] 在一方面,与参考化合物相比,本文提供的化合物展示一种或多种改善的药代动力学(PK)特性(例如,C_{max}、t_{max}、C_{min}、$t_{1/2}$、AUC、CL、生物利用度等)。在一些实施方案中,参考化合物是本领域已知的PKa抑制剂。在一些实施方案中,参考化合物是选自PCT公布号WO 2019/178129中公开的那些的PKa抑制剂。

[0410] 在一些实施方案中,本公开的化合物或包含所述化合物的药物组合物作为单位剂量提供。

[0411] F.治疗方法

[0412] 本公开提供了用于医学即用于治疗中的化合物和包含所述化合物的药物组合物。本公开进一步提供了本文所述的任何化合物用于抑制PKa的活性的用途,这将有益于治疗PKa介导的疾病和疾患。示例性的PKa介导的病症包括水肿,其是指当小血管变得渗漏并将流体释放到附近组织中时由于炎症或损伤而引起受试者的整个身体或其一部分的肿胀。在一些实例中,水肿是HAE。在其他实例中,水肿发生在眼睛中,例如糖尿病性黄斑水肿(DME)。本公开提供了抑制PKa的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了经由使本文所述的任何化合物与样品(诸如生物样品)中的PKa分子接触来体外抑制PKa的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了经由通过合适的途径向需要治疗的受试者递送有效量的本文所述的任何化合物来体内抑制PKa的活性的方法。

[0413] 在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者(例如,诸如患有例如水肿的人患者的受试者)施用本文所述的任何化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用式(I)-式(VI-b)化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用包含式(I)-式(VI-b)化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0414] 在某些实施方案中,要通过本文所述的任何方法治疗的受试者是患有、疑似患有或有患水肿(例如,HAE或糖尿病性黄斑水肿(DME))的风险的人患者。可通过例行的医学检查(例如,实验室测试)来鉴定患有水肿的受试者。疑似患有水肿的受试者可能会显示出该疾病/病症的一种或多种症状。有患水肿风险的受试者可以是具有与该疾病相关的一种或多种风险因素的受试者,例如对于HAE,缺乏C1-INH。

[0415] 在某些实施方案中,本文提供了减轻罹患HAE发作的人患者的HAE的一种或多种症状的方法。这种患者可通过例行的医学程序来鉴定。可经由合适的途径(例如本文所述的那些)给予人患者有效量的一种或多种所提供的化合物。本文所述的化合物可单独使用,或者

可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如C1酯酶抑制剂(例如,Cinryze®或Berinert®)、PKa抑制剂(例如,艾卡拉肽或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如,Firazyr®)。

[0416] 在一些实施方案中,本文提供了降低处于静止期的人HAE患者的HAE发作的风险的方法。此种患者可基于各种因素(包括HAE发作史)来鉴定。可经由合适的途径(例如本文所述的那些)给予人患者有效量的一种或多种所述化合物。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如C1酯酶抑制剂(例如,Cinryze®或Berinert®)、PKa抑制剂(例如,艾卡拉肽或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如,Firazyr®)。

[0417] 在一些实施方案中,本文提供了用本文所述的一种或多种化合物对有HAE发作风险的人患者进行HAE的预防性治疗。在一些实施方案中,适合HAE的预防性治疗的患者是罹患HAE的人受试者(例如,具有HAE发作史)。在一些实施方案中,适合这种预防性治疗的患者是人受试者,其中医师确定HAE发作史需要采取预防性方法(例如,人受试者在一段时间内经历超过特定平均次数的发作,包括(作为非限制性实例)每月一次、两次或更多次发作)。或者,适合预防性治疗的患者可以是没有HAE发作史但具有一种或多种HAE风险因素(例如,家族史、C1-INH基因中的遗传缺陷等)的人受试者。这种预防性治疗可涉及作为仅有的活性剂的本文所述的化合物,或涉及另外的抗HAE剂,诸如本文所述的那些。

[0418] 在某些实施方案中,本文提供了预防或减轻受试者(例如,人患者)的眼睛中的水肿的方法。在一些实例中,人患者是患有、疑似患有或有患糖尿病性黄斑水肿(DME)风险的糖尿病患者。DME为糖尿病性视网膜病变的增殖形式,其特征在于由于黄斑内血管中的流体渗漏而导致的糖尿病中的视网膜层肿胀、新生血管化、血管渗漏和视网膜增厚。为了实施这种方法,可以将有效量的本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐递送到需要治疗的受试者的眼睛中。例如,可以通过眼内注射或玻璃体内注射来局部递送化合物。可以用如本文所述的化合物作为仅有的活性剂或与别的DME治疗组合来治疗受试者。DME治疗的非限制性实例包括激光光凝、类固醇、VEGF途径靶向剂(例如,Lucentis®(兰尼单抗)或Eylea®(阿柏西普))和/或抗PDGF剂。

[0419] 在某些实施方案中,本文公开的方法包括向受试者施用有效量的式(I)-式(VI-b)化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0420] 在某些实施方案中,所治疗的受试者是动物。所述动物可以是任一种性别的,并且可处于任何发育阶段。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,所治疗的受试者是人。在某些实施方案中,受试者是家养动物,诸如狗、猫、母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是伴侣动物,诸如狗或猫。在某些实施方案中,受试者是家畜动物,诸如母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是动物园动物。在另一实施方案中,受试者是研究动物,诸如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类动物。在某些实施方案中,所述动物是基因工程动物。在某些实施方案中,所述动物是转基因动物。

[0421] 本文所述的某些方法可包括与本文所述的化合物组合施用一种或多种另外的药剂。所述一种或多种另外的药剂可与式(I)-式(VI-b)化合物同时施用或在与式(I)-式(VI-

b)化合物不同的时间施用。例如,式(I)-式(VI-b)化合物和任何另外的药剂可以按相同的时间安排给药或不同的时间安排给药。可以在另外的药剂的所有或一些剂量之前、在另外的药剂的所有或一些剂量之后、在另外的药剂的给药时间安排之内或以其组合施用式(I)-式(VI-b)化合物的所有或一些剂量。对于不同的另外的药剂来说,式(I)-式(VI-b)化合物和另外的药剂的施用时机可以是不同的。

[0422] 在某些实施方案中,另外的药剂包括可用于治疗水肿诸如HAE或DME的剂。本文提供了这类剂的实例。

[0423] 还提供了本公开的化合物用于制造用于本文公开的疾患/疾病的药物的用途。

[0424] 在本说明书的上下文中,“包含”被解释为“包括”。包含某些特征/要素的本发明的实施方案也旨在扩展到“由相关要素/特征组成”或“大体上由相关要素/特征组成”的替代实施方案。在技术上适当的情况下,可以组合本发明的实施方案。

[0425] 诸如专利和申请的技术参考文献以引用的方式并入本文。

[0426] 本文具体且明确地叙述的任何实施方案可单独地或与一个或多个另外的实施方案组合形成免责声明的基础。

[0427] 本说明书的背景部分包含相关技术信息,并且可作为修改的依据。本文的主题标题用于将文件分成多个部分,并不旨在用于解释本文提供的公开内容的含义。

[0428] 本说明书要求美国临时申请第63/162,487号(2021年3月17日提交)的优先权,所述临时申请以引用的方式并入本文。本申请可以用作对本说明书进行修正的基础,尤其是在其中公开的化学结构方面。

[0429] IV.实施例

[0430] 在某些实施方案中,实施例描述了包含一个或多个立构中心的化合物,其中特定的立构中心被指定为“S*”或“R*”。在这两种情况下,“*”的描绘通常表示确切的构型是未知的(例如,对于具有单一立体中心的化合物,R*-或S*-的描绘表示R-或S-异构体是分离的,但分离的特定异构体的立体中心处的构型未确定)。

[0431] 应当理解,实施例中描述的化合物可以包含超过一个立体中心。如上文所述,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。在一个特定的化合物名称中,如果在一对括号内出现超过一个“S*”或“R*”(例如,“(1S*,2S*)”),应理解为S*和/或R*构型彼此相对的。例如,表示为“(1S*,2S*)-”或“(1R*,2R*)-”的化合物应理解为具体指代“(1S,2S)-”或“(1R,2R)-”异构体,而不是“(1S,2R)-”或“(1R,2S)-”异构体。此外,表示为“rac-(1S*,2S*)-”或“rac-(1R*,2R*)-”的化合物应理解为包括“(1S,2S)-”和“(1R,2R)-”异构体的外消旋混合物。类似地,表示为“(1S*,2R*)-”或“(1R*,2S*)-”的化合物应理解为具体指代“(1R,2S)-”或“(1S,2R)-”异构体,而不是“(1S,2S)-”或“(1R,2R)-”异构体。另外,表示为“rac-(1R*,2S*)-”或“rac-(1S*,2R*)-”的化合物应理解为包括“(1R,2S)-”和“(1S,2R)-”异构体的外消旋混合物。

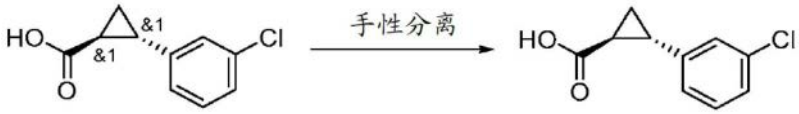
[0432] 在某些实施方案中,实施例包括描绘具有一个或多个立体中心的化合物的方案。在一些实施方案中,后接数字的符号“&”出现在与立体中心相邻的位置。在这种情况下,应理解为在该位置包括两种构型(例如,R-和S-)的混合物。

[0433] 在一些实施方案中,后接数字的术语“或”出现在与立体中心相邻的位置。在这种情况下,应理解为表示“R-”或“S-”异构体,但未确定特定的异构体。

[0434] 在一些实施方案中,符号“&”或术语“或”后面的数字是指该化合物中一个立体中心与另一个立体中心的关系。例如,如果化合物中的两个立构中心各自用相同的数字表示(例如,两个实例为“&1”),应理解为这些构型是彼此相对的(例如,如果结构绘制为(S,S)并且两个立构中心表示为“&1”,应理解为包括(S,S)和(R,R)异构体而不是(S,R)或(R,S)异构体的混合物)。然而,如果每个立体中心用不同的数字表示(例如,一个实例为“&1”且一个实例为“&2”),应理解为这些构型可以彼此独立(例如,如果结构绘制为(S,S)并且一个立体中心表示为“&1”且一个立体中心表示为“&2”,应理解为包括(S,S)、(S,R)、(R,S)和(R,R)异构体的混合物)。

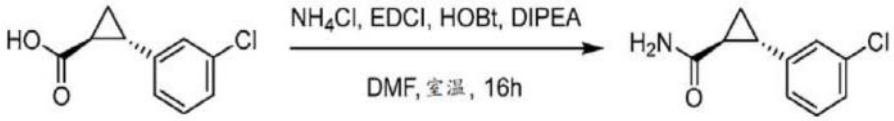
[0435] 中间体的合成

[0436] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(第一洗脱异构体)的合成

[0437] 

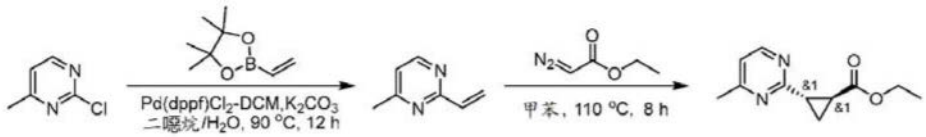
[0438] 将rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(10g)使用SFC(SFC80,Daicel CHIRALPAK AD-H 250mm×20mm I.D.,5μm,CO_2/EtOH=86/14,50g/min,35℃)进行分离,得到(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(4.5g,第一洗脱异构体,Rt=3.0min,99.9%e.e.)和(1R,2R)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(4.3g,第二洗脱异构体,R_t=4.0min,99.9%e.e.)。

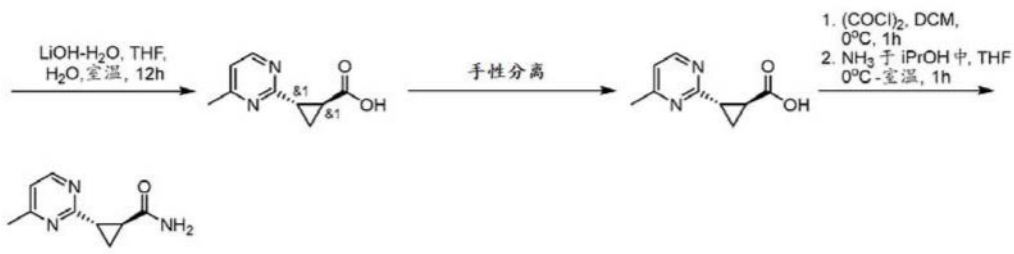
[0439] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0440] 

[0441] 向(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(250mg,1.28mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加$(NH_4)_2CO_3$(247mg,2.56mmol)、HOBt(260mg,1.92mmol)、EDCI(372mg,1.92mmol)和DIPEA(498mg,3.84mmol)。在室温下搅拌12h后,添加水(20mL),接着用EtOAc(5x50mL)萃取反应物。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(210mg,84%)。ESI-MS[M+H]+:196.1。

[0442] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0443] 

[0444] 4-甲基-2-乙烯基嘧啶的合成.将2-氯-4-甲基嘧啶(6.4g,50mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(10g,65mmol)、Pd(dppf)Cl_2-DCM(2g,2.5mmol)和K_2CO_3(17.25g,125mmol)在二噁烷(100mL)和H_2O(5ml)中的混合物在90℃下搅拌12h。将反应混合物用H_2O(50mL)处理并用EA(50ml x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩(在30℃下)。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-甲基-2-乙烯基嘧啶(4.8g,80%)。ESI-MS$[M+H]^+$:121.2。

[0445] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成.将4-甲基-2-乙烯基嘧啶(4.8g,40mmol)和2-重氮基乙酸乙酯(9.12g,80mmol)在甲苯(70mL)中的溶液在110℃下回流8h。将反应物真空浓缩,并将粗产物通过硅胶柱(PE/EA=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(3.6g,43.7%)。ESI-MS$[M+H]^+$:207.2。

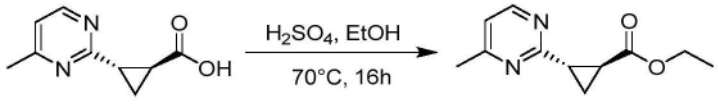
[0446] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(3.6g,17.5mmol)和LiOH-OH(1.4g,35mmol)在THF/H_2O(20mL/10mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将反应物真空浓缩以去除THF并通过HCl(2N)将残余物的pH调节至3。将白色固体沉淀出,并将混合物过滤,干燥,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(2.4g,77%)。ESI-MS$[M+H]^+$:179.2。

[0447] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.在0℃下向rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.0g,5.6mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中缓慢添加$(COCl)_2$(1.41g,11.2mmol)并在0℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并将所得酰氯溶解于无水THF(20mL)中,冷却至0℃,接着添加NH_3(20mL,于iPrOH中的2M溶液)。将所得溶液在室温下搅拌1h并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(800mg,80%)。ESI-MS[M+H]+:178.1。

[0448] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(2.4g)的消旋混合物形式使用SFC进行手性分离,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.1g,45.8%)。ESI-MS[M+H]+:179.1。

[0449] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.在0℃下向(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.1g,6.1mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中缓慢添加$(COCl)_2$(1.56g,12.3mmol)并且再在0℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并将所得酰氯溶解于无水THF(20mL)中,冷却至0℃,接着添加NH_3(20mL,于iPrOH中的2M溶液)。再将所得溶液在室温下搅拌1h并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,提供呈黄色固体的(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(900mg,81.2%)。ESI-MS[M+H]+:178.1。

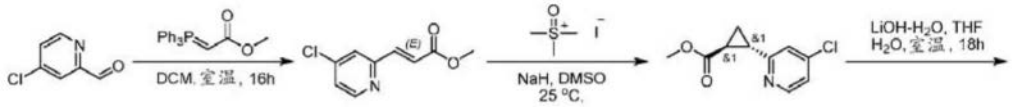
[0450] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成

[0451] 

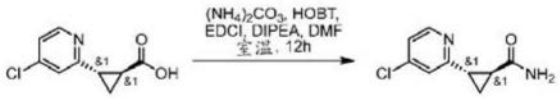
[0452] 向(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸((500mg,2.8mmol)在EtOH

(10mL)中的溶液中添加H_2SO_4(浓,0.5mL)。将混合物在70℃下搅拌16h,接着冷却至室温,用水(40mL)稀释,并通过$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)将溶液的pH调节至7。将混合物用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(500mg,粗物质),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:207.2

[0453] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0454]



[0455] (E)-3-(4-氯吡啶-2-基)丙烯酸甲酯的合成.将4-氯吡啶甲醛(2g,14.2mmol)和2-(三苯基-15-亚正膦基)乙酸甲酯(2.4g,14.2mmol)在DCM(30mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应物用水(100mL)淬灭,接着用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至20%)纯化,得到呈白色固体的(E)-3-(4-氯吡啶-2-基)丙烯酸甲酯(2.5g,89%收率)。ESI-MS[M+H]+:198.1。

[0456] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸甲酯的合成.向三甲基碘化亚砜(8.4g,38.1mmol)在DMSO(50mL)中的混合物中添加NaH(1.5g,38.1mmol),并将混合物在室温下搅拌2h。添加(E)-3-(4-氯吡啶-2-基)丙烯酸甲酯(2.5g,12.7mmol)的DMSO(10mL)溶液,并将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应物用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭,接着用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至20%)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(0.7g,26%收率)。ESI-MS[M+H]+:212.2。

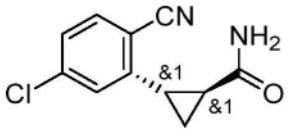
[0457] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(340mg,1.6mmol)和$LiOH-H_2O$(135mg,3.2mmol)在THF/H2O(5mL/5mL)中的混合物在室温下搅拌18h。用1N HCl将反应混合物的pH调节至pH约3,并将混合物用IPA/$CHCl_3$(3/1,5x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈灰白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(300mg,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:198.2。

[0458] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(300mg,1.52mmol)、$(NH_4)_2CO_3$(670mg,7.6mmol)、HOBt(410mg,3.04mmol)、EDCI(578mg,3.04mmol)和DIEA(588mg,4.56mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将混合物用水(150mL)淬灭并用EtOAc(5x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/PE,0%至50%)纯化,得到呈灰白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(220mg,73%)。ESI-MS[M+H]+:197.2

[0459] 使用SFC(SFC80,Daicel CHIRALPAK AD-H,250mm×20mm I.D.,5μm,CO_2/MEOH=74/26,50g/min,35℃)分离混合物,得到两种对映异构体:(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.1g,第一洗脱异构体,R_t=2.6min,99.9%e.e)和(1R,2R)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.1g,第二洗脱异构体,R_t=5.5min,99.9%e.e)

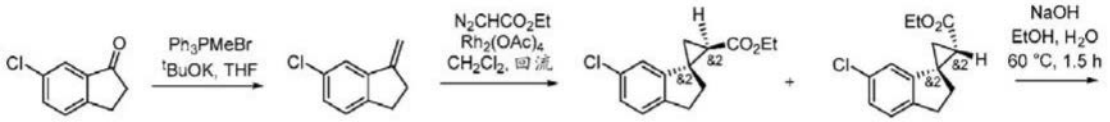
[0460] 以与rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的方式,以2-溴-5-氯苯甲醛为起始制备表1中的化合物。

[0461] 表1

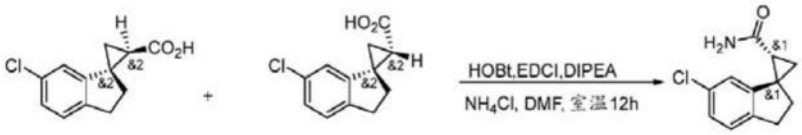
结构	分析数据
 *rac*-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)环丙烷-1-甲酰胺	ESI-MS [M +H]+:221.1。

[0462]

[0463] rac-(1R*,2R*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺的合成



[0464]



[0465] 6-氯-1-亚甲基-2,3-二氢-1H-茚的合成.在氮气和0℃下将叔丁醇钾溶液(97.0mL,1.0M于THF中,97.0mmol)添加到甲基三苯基溴化鏻(34.7g,97.1mmol)在无水THF(150mL)中的悬浮液中。将亮黄色悬浮液搅拌1h并经5min添加6-氯茚满-1-酮(8.09g,48.6mmol)在无水THF(75mL)中的溶液。添加完成后,移除冷却浴。在1h后,缓慢添加饱和氯化铵水溶液(100mL)。在搅拌10min后,真空去除THF,并将残余物用乙酸乙酯(150mL)和水(100mL)稀释。分离各层,并将有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩到硅胶(50g)上。将该物质施加到色谱柱(200g硅胶)的顶部,用庚烷洗脱,得到呈浅黄色油状物的6-氯-1-亚甲基-2,3-二氢-1H-茚(7.24g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm):δ7.44(s,1H),7.18-7.16(m,2H),5.44(t,J 2Hz,1H),5.07(t,J 2Hz,1H),2.95-2.92(m,2H),2.84-2.80(m,2H)。

[0466] (1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸乙酯和(1S*,2R*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸乙酯的合成.在氮气和回流下经由注射泵经5h将重氮基乙酸乙酯(85%,10.0g,104mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液添加到6-氯-1-亚甲基-2,3-二氢-1H-茚(5.69g,34.6mmol)和乙酸铑(153mg,0.346mmol)在无水DCM(80mL)中的搅拌溶液中。将深绿-蓝色混合物真空浓缩,溶解于甲苯中并施加到硅胶柱(500g)的顶部,用1%-4%甲基叔丁基醚/庚烷(增量为1%)洗脱,得到(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸乙酯和(1S*,2R*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸乙酯的混合物(比例6:5,3.932g,45%)。

[0467] 通过制备型hplc对异构体混合物的几个等分试样(10×7mg)进行纯化:

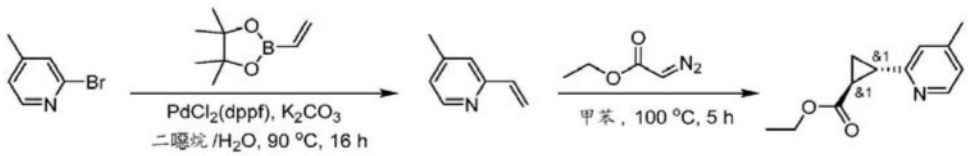
[0468] 首先洗脱的是无色油状物(10mg,RT＝5.6min,次要异构体)。通过NOE实验将其指定为(1R*,2S*)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm):δ7.18(s,1H),7.10(m,2H),4.06(dq,J 11,7Hz,1H),3.99(dq,J 11,7Hz,1H),3.05(ddd,J 8.2,10,16Hz,1H),2.86(ddd,J 1.5,8.9,16Hz,1H),2.39(ddd,J 8.9,10,13Hz,1H),2.10(dd,J 6.4,8Hz,1H),1.92(ddd,J 1.5,8.2,13Hz,1H),1.84(dd,J 5.6,6.4Hz,1H),1.41(dd,J 5.6,8Hz,1H),1.16(t,J 7Hz,3H)。

[0469] 其次洗脱的是无色油状物(16mg,RT＝6.0min,主要异构体)。通过NOE实验将其指定为(1R*,2R*)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm):δ7.10(m,2H),6.65(s,1H),4.15(m,2H),2.96(m,2H),2.27(m,2H),2.00(dd,J 6,8.5Hz,1H),1.65(dd,J 5,6Hz,1H),1.39(dd,J 5,8.5Hz,1H),1.25(t,J 7.2Hz,3H)。

[0470] (1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸和(1S*,2R*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸的合成.在氮气下将氢氧化钠(1.88g,46.9mmol)在水(23mL)中的溶液用(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸乙酯和(1S*,2R*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸乙酯的混合物(比例6:5,3.92g,15.6mmol)在乙醇(75mL)中的溶液处理。将混合物在60℃下加热90min,接着冷却至室温,真空浓缩,并将残余物用水(70mL)稀释。添加盐酸(2M)以达到pH 1,沉淀出胶状固体。将胶状物萃取到乙酸乙酯(3×70mL)中,将其干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到淡棕色固体。从沸腾的庚烷(70mL)和乙酸乙酯(20mL)的混合物中重结晶,得到呈无色针状物的(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸(1169mg,30%)。ESI_MS[M-H]$^-$221/223,^{1}H NMR(400MHz,DMSO,ppm):δ12.28(br s,1H),7.22(d,J8Hz,1H),7.17(dd,J 8,1.7Hz,1H),6.98(d,J 1.7Hz,1H),2.99-2.86(m,2H),2.24-2.11(m,2H),2.00(dd,J 6,8.5Hz,1H),1.48(dd,J 5,8.5Hz,1H),1.44(dd,J 5,6Hz,1H)。

[0471] rac-(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酸(230mg,1.04mmol)、NH_4Cl(220mg,4.14mmol)、HOBt(351mg,2.6mmol)、EDCI(500mg,2.6mmol)和DIPEA(671mg,5.2mmol)在DMF(15mL)中的混合物在N_2和室温下搅拌12h。将反应物用水(30mL)淬灭,接着用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用DCM(10mL)研磨,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺(180mg,78%)。ESI-MS[M+H]+:222.1。

[0472] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成

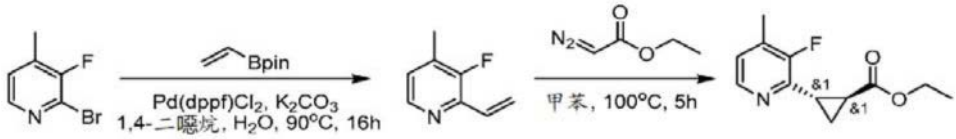
[0473] 

[0474] 4-甲基-2-乙烯基吡啶的合成.在室温下向2-溴-4-甲基吡啶(3.3mL,5g,29.06mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.9mL,5.37g,34.87mmol)和K_2CO_3(12.05g,87.18mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(40mL/4mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(2.13g,2.91mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在冷却至25℃后,添加水(50mL),并将混合物用DCM(3x60)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过快速色谱法(洗脱液:PE/EtOAc＝6/1)纯化,得到呈黄

色油状物的4-甲基-2-乙烯基吡啶(3.277g,95%)。ESI-MS[M+H]$^+$:120.1。

[0475] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成.在室温下4-甲基-2-乙烯基吡啶(1.2g,10.07mmol)在甲苯(50mL)中的溶液添加2-重氮基乙酸乙酯(3.447g,30.21mmol)。将混合物在N_2和100℃下搅拌5h,冷却至室温并真空浓缩,得到粗产物,将其通过快速色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.473g,71%)。ESI-MS[M+H]+:206.1。

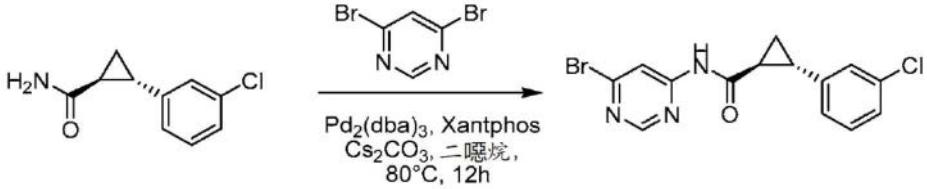
[0476] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成

[0477] 

[0478] 3-氟-4-甲基-2-乙烯基吡啶的合成.向2-溴-3-氟-4-甲基吡啶(1g,5.3mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(978mg,6.3mmol)、K_2CO_3(2.2g,15.9mmol)在二噁烷(20mL)和水(5ml)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(388mg,0.53mmol)。将混合物在90℃下搅拌16h,冷却至室温,接着添加水(10mL)。将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:PE/EA=6/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-氟-4-甲基-2-乙烯基吡啶(300mg,41%)。ESI-MS[M+H]$^+$:138.2。

[0479] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成.向3-氟-4-甲基-2-乙烯基吡啶(300mg,2.19mmol)在PhMe(5mL)中的混合物中添加2-重氮基乙酸乙酯(749mg,6.57mmol)。将混合物在N_2和100℃下搅拌6h,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(140mg,29%)。ESI-MS[M+H]+:244.2。

[0480] (1S,2S)-N-(6-溴嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

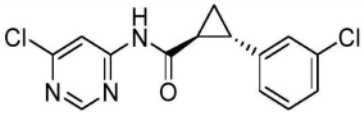
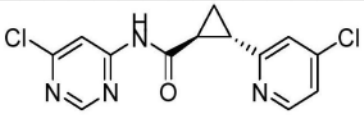
[0481] 

[0482] 向4,6-二溴嘧啶(474mg,2mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(195mg,1mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、Xantphos(12mg,0.02mmol)和Cs_2CO_3(978mg,3mmol)。接着将混合物在N_2和80℃下搅拌12h,接着冷却至室温。添加水(30mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-溴嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,收率:57%)。ESI-MS[M+H]$^+$:352.2。

[0483] 以与(1S,2S)-N-(6-溴嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺类似的方式,由指定的起始物质制备表2中的化合物

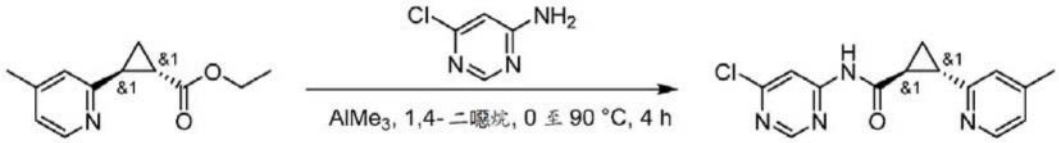
[0484] 表2

[0485]

结构	起始物质	分析数据
 (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺	4,6-二氯-嘧啶和(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺	ESI-MS [M+H]+：308.2。
 (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺	4,6-二氯-嘧啶和(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	ESI-MS [M+H]+：309.2

[0486]

[0487] rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

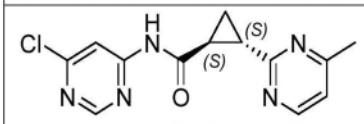
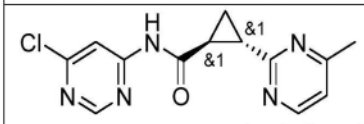
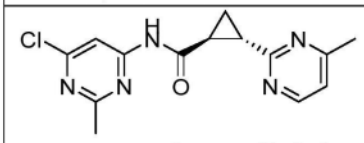
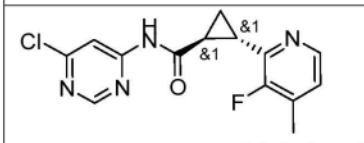
[0488] 

[0489] 在0℃下向6-氯嘧啶-4-胺(95mg,0.72mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$AlMe_3$(于甲苯中的2M溶液,0.36mL,0.72mmol)。将反应物在35℃下搅拌1h。接着添加rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(50mg,0.24mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液,并将混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温。将混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH＝20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(65mg,92%)。ESI-MS[M+H]+:289.1。

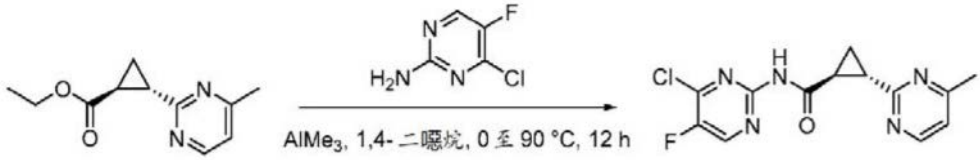
[0490] 以与rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的方式,由指定的起始物质制备表3中的化合物

[0491] 表3

[0492]

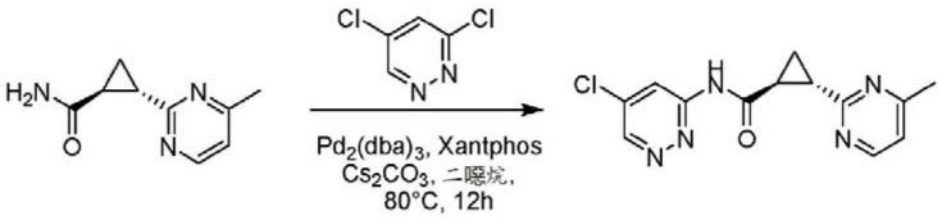
结构	起始物质	分析数据
 (1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	6-氯嘧啶-4-胺和(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯	ESI-MS [M+H]+：290.2。
 *rac*-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	6-氯嘧啶-4-胺和 *rac*-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯	ESI-MS [M+H]+：290.2。
 (1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	2-甲基-6-氯嘧啶-4-胺和(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯	ESI-MS [M+H]+：304.2
 *rac*-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺	6-氯嘧啶-4-胺和rac-(1S*,2S*)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯	ESI-MS [M+H]+：307.1。

[0493] (1S,2S)-N-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0494] 

[0495] 在0℃下向4-氯-5-氟嘧啶-2-胺(106mg,0.72mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$AlMe_3$(于甲苯中的2M溶液,0.36mL,0.72mmol)。将反应物在35℃下搅拌1h。接着添加(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(50mg,0.24mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液,并将混合物在90℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温。将混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的(1S,2S)-N-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(60mg,81%)。ESI-MS[M+H]+:308.1。

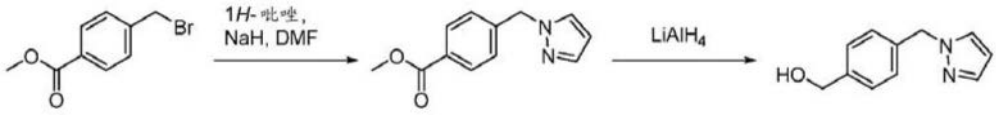
[0496] (1S,2S)-N-(5-氯哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0497] 

[0498] 向3,5-二氯哒嗪(298mg,2mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加(1S,2S)-2-(4-

甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(177mg,1mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、Xantphos(12mg,0.02mmol)和Cs_2CO_3(978mg,3mmol)。接着将混合物在N_2和80℃下搅拌12h,接着冷却至室温。添加水(30mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(203mg,收率:70%)。ESI-MS$[M+H]^+$:290.1。

[0499] (4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇的合成

[0500] 

[0501] 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯的合成.在N_2气氛和0℃下将NaH(60%于矿物油中,4.8g,121mmol)逐滴添加到1H-吡唑(7.5g,110mmol)和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(25.2g,110mmol)在DMF(100mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌直至气体逸出已停止为止。使混合物升温至室温并且再添加DMF(20mL)以帮助搅拌。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒在冰水(400mL)上并用EtOAc(3x400 mL)萃取。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,接着真空浓缩。将所得残余物用异己烷(x3)洗涤并在真空烘箱中干燥,得到所需产物(18.5g,77%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.98(m,2H),7.58-7.56(m,1H),7.42-7.40(m,1H),7.24-7.21(m,2H),6.31(t,J=2.1Hz,1H),5.38(s,2H),3.90(s,3H)。

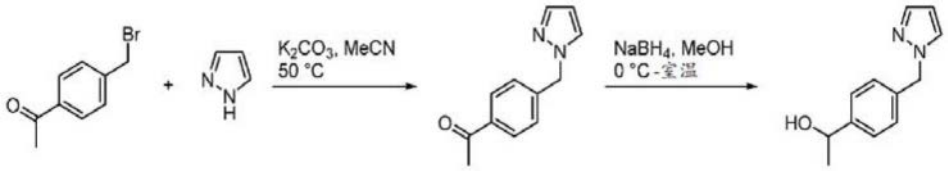
[0502] (4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇的合成.在N_2气氛和0℃下将$LiAlH_4$(1.0g,27.6mmol,压碎的颗粒)添加到4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(5g,23.0mmol)在THF(50mL)中的溶液中。在45min后,移除冰浴,并将混合物在室温下搅拌16h。在0℃下使用水(4.4mL)和NaOH(20%水溶液,1.1mL)淬灭混合物,并添加Et_2O(100mL)。将混合物在0℃下搅拌30min,接着在室温下搅拌3h。添加$MgSO_4$,并且再继续搅拌15min。过滤混合物,将滤液真空浓缩,得到呈无色油状物的所需产物(4.23g,98%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.55-7.52(m,1H),7.39-7.31(m,3H),7.23-7.17(m,2H),6.29-6.26(m,1H),5.32-5.30(m,2H),4.69-4.66(m,2H),未观察到可交换OH信号。

[0503] 1-(4-(氯甲基)苄基)-1H-吡唑的合成

[0504] 

[0505] 在N_2气氛下将(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇(1.5g,8.0mmol)溶解于DCM(25g)中并添加NEt_3(1.7mL,12.0mmol)。将反应混合物冷却至0℃并逐滴添加MsCl(0.7mL,8.8mmol)。将反应物在0℃下搅拌1h,接着在室温下搅拌4h。将反应混合物用$KHSO_4$(10%水溶液)、水和盐水洗涤。收集有机相,使之通过疏水玻璃料,并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法以0%-15% EtOAc/异己烷梯度洗脱来纯化,得到所需产物(840mg,51%)。ESI-MS(M+H)+:207,^1H NMR(400MHz,DMSO)δ7.84-7.83(m,1H),7.47-7.47(m,1H),7.42-7.39(m,2H),7.23-7.19(m,2H),6.28(t,J=2.1Hz,1H),5.35(s,2H),4.74(s,2H)。

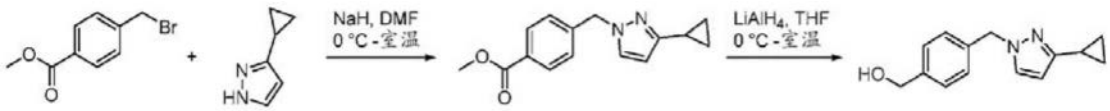
[0506] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇的合成

[0507] 

[0508] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙-1-酮的合成.将1-(4-(溴甲基)苯基)乙-1-酮(1.5g,7.0mmol)和K_2CO_3(1.5g,7.3mmol)添加到1H-吡唑(0.50g,7.3mmol)在MeCN(10mL)中的搅拌溶液中并加热至50℃。在18h后,将反应物冷却,添加水(5.0mL),并将混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,接着真空浓缩,得到标题化合物(1.4g,99%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)+:201.1

[0509] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇的合成.在N_2环境和0℃下将$NaBH_4$(0.31g,8.3mmol)添加到1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙-1-酮(1.4g,6.9mmol)在MeOH(30mL)中的搅拌溶液中。在4h后,将反应物升温至室温并搅拌18h。添加水(60ml),并将混合物用EtOAc(3x60mL)萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(1.20g,86%)。ESI-MS(M+H)+:203.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.81-7.80(m,1H),7.46-7.45(m,1H),7.32-7.28(m,2H),7.19-7.16(m,2H),6.27-6.26(m,1H),5.30(s,2H),5.13(d,J=4.3Hz,1H),4.73-4.66(m,1H),1.30(d,J=6.4Hz,3H)。

[0510] (4-((3-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇的合成

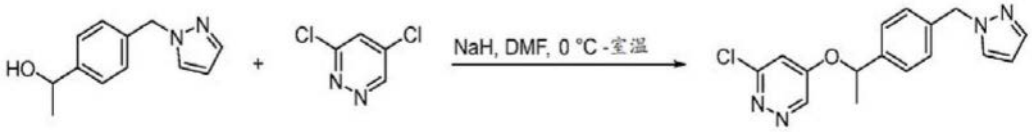
[0511] 

[0512] 4-((3-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯的合成.将4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4.0g,18mmol)和3-环丙基-1H-吡唑(1.5g,14mmol)在DMF(40mL)中的混合物冷却至0℃并逐份添加NaH(60%于矿物油中,610mg,15mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。接着将反应混合物置于N_2气氛下,并使反应物升温至室温且搅拌16h。将反应混合物逐滴用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(3×80mL)、盐水(饱和水溶液,100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以0%-50% EtOAc/异己烷梯度洗脱来纯化。将分离出的另外的不纯物质通过硅胶色谱法以0%-20% EtOAc/异己烷梯度洗脱来进一步纯化。合并纯化的物质,得到呈无色油状物的标题化合物(1.6g,46%)。ESI-MS(M+H)+:257,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.98(m,2H),7.25-7.20(m,3H),5.93-5.92(m,1H),5.28(s,2H),3.90(s,3H),2.00-1.92(m,1H),0.94-0.88(m,2H),0.74-0.68(m,2H)。

[0513] (4-((3-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇的合成.将4-((3-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.6g,6.4mmol)在THF(20mL)中的溶液置于N_2气氛下并冷却至0℃。逐滴添加$LiAlH_4$(2.0M于THF中,3.8mL,7.6mmol),并使反应混合物升温至室温并搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃,用水(0.3mL)、氢氧化钠水溶液(20%,0.3mL)、再接着是水(0.9mL)淬灭。使反应混合物升温至室温,添加$MgSO_4$并将混合物搅拌20min。过滤混合物并真空浓缩,得到呈澄清油状物的标题化合物(1.4g,98%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS(M+H)+:229,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,J=8.1Hz,2H),7.20-7.16(m,3H),5.89(d,J

＝2.3Hz,1H),5.21(s,2H),4.67(s,2H),1.99-1.91(m,1H),0.90(ddd,J＝4.2,6.4,8.5Hz,2H),0.72-0.67(m,2H)。

[0514] 5-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)-3-氯哒嗪的合成

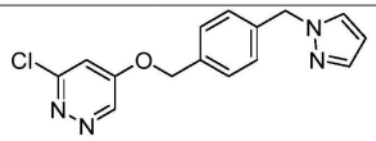
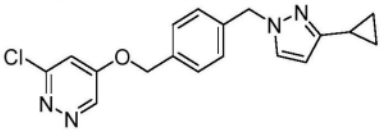
[0515] 

[0516] 将1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇(1.2g,5.9mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液在N_2气氛下冷却至0℃并逐份添加NaH(60％于矿物油中,0.29g,7.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min,之后添加3,5-二氯哒嗪(0.97g,6.5mmol),并且再将反应混合物在0℃下搅拌15min。接着将反应混合物在室温下搅拌24h。在0℃下将反应混合物倒入水(25mL)和盐水(25mL)的混合物中并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20％-80％ EtOAc/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈奶油色固体的标题化合物(1.2g,65％)。ESI-MS(M+H)+:315.1,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.00(d,J＝2.5Hz,1H),7.82(d,J＝1.9Hz,1H),7.46-7.41(m,4H),7.21(d,J＝8.3Hz,2H),6.27(dd,J＝2.0,2.0Hz,1H),5.85(q,J＝6.4Hz,1H),5.33(s,2H),1.59(d,J＝6.4Hz,3H)。

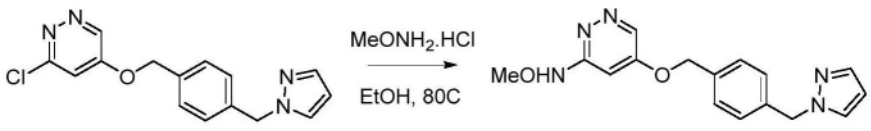
[0517] 使用与5-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)-3-氯哒嗪类似的程序,由3,5-二氯哒嗪和指定的偶联配偶体制备表4中的化合物。

[0518] 表4

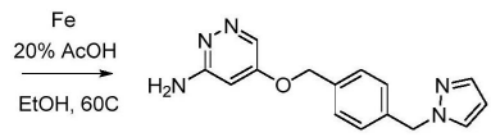
[0519]

化合物	偶联配偶体	数据
 5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪	(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇	ESI-MS (M+H)+：301
 3-氯-5-((4-((3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪	(4-((3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇	ESI-MS (M+H)+：341, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 6.97 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H)。

[0520] 5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺



[0521]



[0522] N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-O-甲基羟胺的合成.将

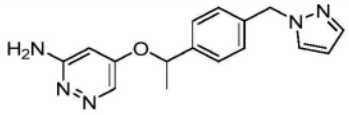
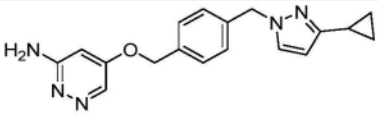
5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(0.91g,3.03mmol)和O-甲基-羟胺盐酸盐(3.79g,45.42mmol;15当量)在乙醇(20mL)中的混合物加热至80℃过夜接着冷却至室温。通过过滤去除沉淀的固体,接着将滤液真空浓缩。将残余物悬浮于$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)中,接着用DCM(3x20mL)萃取。使有机物通过相分离管柱,接着真空浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。

[0523] 5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺的合成.将N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-O-甲基羟胺(0.945g;3.03mmol)溶解于乙醇(30mL)。添加乙酸(20%v/v水溶液,4.5mL),随后添加铁粉(0.848g,15.19mmol,5当量)。将混合物加热至60℃保持2h,冷却至室温,接着用EtOAc(40mL)稀释。将混合物通过Celite®过滤,接着将滤液真空浓缩,得到米色固体。将粗产物研磨(Et_2O,含有几滴MeOH),接着通过过滤分离并抽吸干燥,得到呈奶油色固体的标题化合物的乙酸盐。将其在DCM与饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。使有机物通过相分离管柱,接着真空浓缩,得到呈奶油色固体的标题化合物(0.543g,1.93mmol,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO):δppm 8.26(1H,d,J=2.5Hz),7.88(1H,d,J=1.8Hz),7.51(1H,d,J=1.3Hz),7.45(2H,d,J=8.1Hz),7.29(2H,d,J=8.1Hz),6.34-6.30(2H,m),6.27(2H,s),5.40(2H,s),5.15(2H,s)。

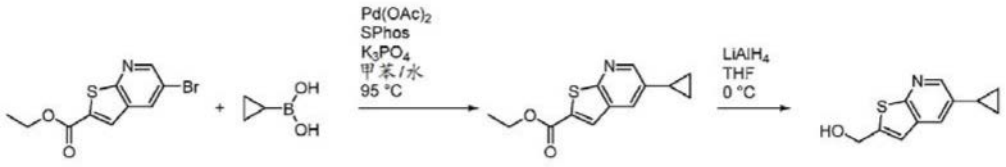
[0524] 使用与5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺类似的程序制备表5中的化合物。

[0525] 表5

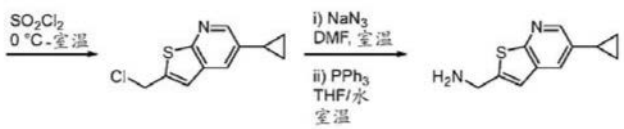
[0526]

化合物	偶联配偶体	分析数据
 5-(1-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)哒嗪-3-胺	*N*-(5-(1-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)哒嗪-3-基)-*O*-甲基羟胺	ESI-MS (M+H)+:296.2。
 5-((4-((3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺	*N*-(5-((4-((3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-*O*-甲基羟胺	ESI-MS (M+H)+:322.2。

[0527] (5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲胺的合成



[0528]



[0529] 5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯的合成.将5-溴噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(2.0g,7.0mmol)、环丙基硼酸(1.5g,17mmol)、SPhos(0.29g,0.70mmol)和K_3PO_4

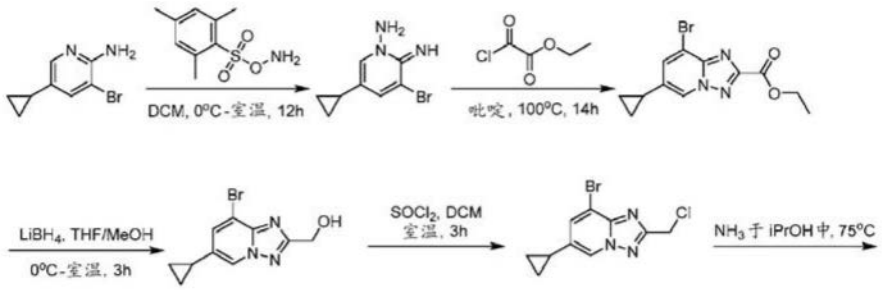
(5.2g,24mmol)在甲苯(35mL)和水(3.5mL)中的混合物用N_2脱气。添加$Pd(OAc)_2$(0.080g,0.35mmol),并将混合物在N_2气氛和95℃下搅拌18h。添加水(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(1.6g,91%)。ESI-MS(M+H)+:248.1,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.60(d,J=2.2Hz,1H),8.09(s,1H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),2.17-2.09(m,1H),1.35(t,J=7.0Hz,3H),1.11-1.05(m,2H),0.85-0.80(m,2H)。

[0530] (5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇的合成.在N_2气氛和0℃下将$LiAlH_4$溶液(1.0M于THF中,13mL,13mmol)逐滴添加到5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(1.6g,6.5mmol)在THF(32mL)中的搅拌溶液中。将混合物在N_2气氛和0℃下搅拌1h,接着逐滴添加水(0.50mL),随后逐滴添加NaOH溶液(15%水溶液,0.40mL),再添加水(1.5mL)和Et_2O(约150mL)。将混合物升温至室温并搅拌15min。添加$MgSO_4$,并且再将混合物搅拌15min,接着用Et_2O过滤。将滤液真空浓缩,得到标题化合物(1.1g,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.39(d,J=2.3Hz,1H),7.84(d,J=2.0Hz,1H),7.20(s,1H),5.76(t,J=5.9Hz,1H),4.79(d,J=4.8Hz,2H),2.15-2.07(m,1H),1.11-1.04(m,2H),0.85-0.80(m,2H)。LCMS:206.1

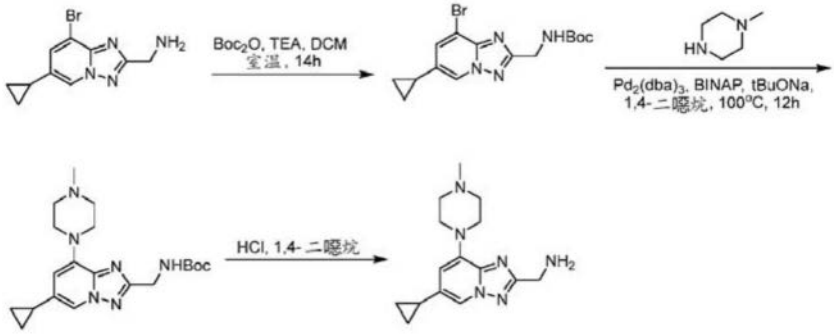
[0531] 2-(氯甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶的合成.在0℃下将$SOCl_2$(1.9mL)逐滴添加到(5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(1.1g,5.2mmol)中。将混合物升温至室温并搅拌1h。将混合物冷却至0℃并用DCM(25mL)稀释,接着用水(25mL)和$NaHCO_3$(饱和水溶液,25mL)洗涤。使有机层通过相分离器并真空浓缩,得到标题化合物(0.80g,69%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)+:224.1

[0532] (5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲胺的合成.将NaN_3(0.40g,6.2mmol)添加到2-(氯甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(0.80g,3.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18h。添加$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL),并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩,得到2-(叠氮基甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶。将残余物溶解于THF(5.0mL)中并添加PPh_3(2.7g,10mmol)和水(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌18h。将混合物真空浓缩且溶解于HCl(1.0M水溶液,25mL)中并用DCM(2×25mL)洗涤。将水层真空浓缩,接着溶解于MeOH(50mL)中。添加MP-碳酸酯树脂(12g),并将混合物在室温下轻轻搅拌1h。将混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到呈橙色胶状物的标题化合物(0.55g,75%)。ESI-MS(M+H)+:205.1,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.38(d,J=2.3Hz,1H),7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.24(s,1H),4.12(d,J=1.0Hz,2H),2.15-2.07(m,1H),1.11-1.05(m,2H),0.85-0.80(m,2H)。

[0533] (6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成



[0534]



[0535] 3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺的合成.在0℃下向3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(2.5g,12mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(5.2g,24mmol)。将混合物在室温下搅拌12h。将反应物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺(8g,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:228.1

[0536] 8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯的合成.将3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺(8g,粗物质)和2-氯-2-氧代乙酸乙酯(3.3g,24mmol)在吡啶(40mL)中的混合物在100℃下搅拌14h。将混合物真空浓缩,并将残余物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,100mL)稀释。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至50%)纯化,得到呈黄色固体的8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(740mg,20%,两步)。ESI-MS[M+H]+:310.1

[0537] (8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在0℃下向8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(620mg,2.0mmol))在THF/EtOH(30mL/5mL)中的混合物中添加$LiBH_4$(440mg,20.0mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,50mL)淬灭。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至50%)纯化,得到呈白色固体的产物(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(370mg,69%)。ESI-MS[M+H]+:268.2

[0538] 8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成.向(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(370mg,1.38mmol))在DCM(25mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的粗产物8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(400mg,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:286.1

[0539] (8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.将8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(400mg,粗物质)在NH_3/IPA(10mL,2M)中的混

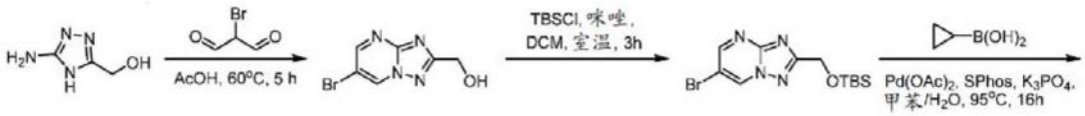
合物在密封管中于75℃下搅拌12h。将混合物真空浓缩,得到呈白色固体的粗产物(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(500mg,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:267.1

[0540] ((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(250mg,粗物质)在DCM(15mL)中的溶液中添加TEA(250mg,2.48mmol)和$(Boc)_2O$(270mg,1.24mmol)。在室温下搅拌2h后,添加水(50mL)并用DCM(3x50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过硅胶色谱法(洗脱液:PE:EA=2:1)纯化,得到呈白色固体的产物(150mg,60%,经3步)。ESI-MS[M+H]+:367.1。

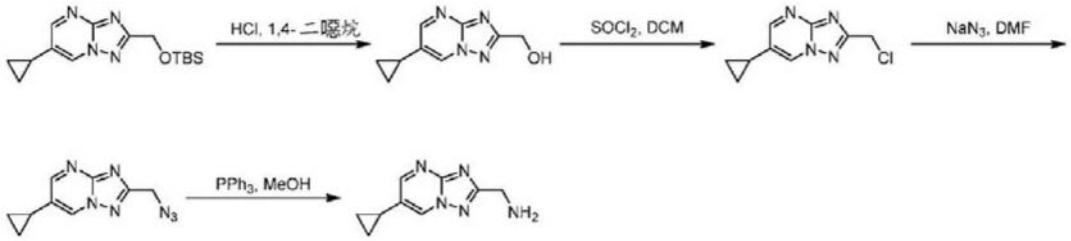
[0541] ((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.6mmol)、1-甲基哌嗪(199mg,0.9mmol)、BINAP(75mg,0.12mmol)和$Pd_2(dba)_3$(110mg,0.12mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加t-BuONa(173mg,1.8mmol)。将反应混合物在N_2和100℃下搅拌12h。将反应物用水(20mL)洗涤,接着用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩并通过硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的产物(70mg,30%)。ESI-MS[M+H]+:387.1。

[0542] (6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.将((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.336mmol)和HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,1mL)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌3h。将溶液真空浓缩,得到粗物质,其不经纯化即用于下一步骤中(130mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:287.1。

[0543] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺的合成



[0544]



[0545] (6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇的合成.向(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(500mg,4.4mmol)在AcOH(10mL)中的混合物中添加2-溴丙二醛(658mg,4.39mmol)。将反应混合物在N_2和60℃下搅拌5h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(400mg,40%)。ESI-MS[M+H]+:229.1。

[0546] 6-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶的合成.向(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(400mg,1.75mmol)和咪唑(238mg,

3.5mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加TBSCl(317mg,2.1mmol)。在室温下搅拌3h后,将混合物用水(20mL)洗涤,用DCM(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:EA:PE=1:2)纯化,得到呈白色固体的6-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(300mg,50%)。ESI-MS[M+H]+:343.1。

[0547] 2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶的合成.向6-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(300mg,0.88mmol)、环丙基硼酸(112mg,1.32mmol)和K_3PO_4(652mg,3.08mmol)在甲苯/H_2O(10mL/2mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(19.7mg,0.088mmol)和S-Phos(36mg,0.088mmol)。将反应混合物在N_2和95℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到粗产物,接着将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EA=1/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(200mg,59%)。ESI-MS$[M+H]^+$:305.2。

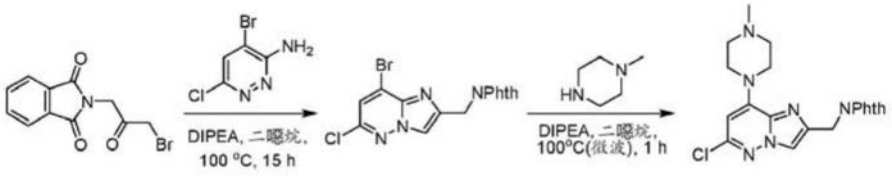
[0548] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇的合成.向2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(200mg,0.66mmol)在MeOH(2mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,2mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(125mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:191.2。

[0549] 2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶的合成.向(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(100mg,来自上一步骤的粗物质)在DCM(2mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌4h,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(100mg,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:209.1。

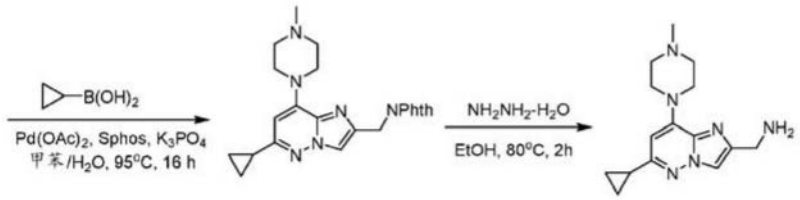
[0550] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶的合成.将2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(100mg,0.48mmol)和NaN_3(46.8mg,0.72mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温下搅拌3h。接着将反应物用水(10mL)洗涤,用EA(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(100mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:216.1。

[0551] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺的合成.向2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(200mg,0.66mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加PPh_3(347mg,1.32)。将所得溶液在70℃下搅拌12h。将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=1/8)纯化,得到呈黄色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺(60mg,68%)。ESI-MS[M+H]+:190.2。

[0552] (6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺的合成



[0553]



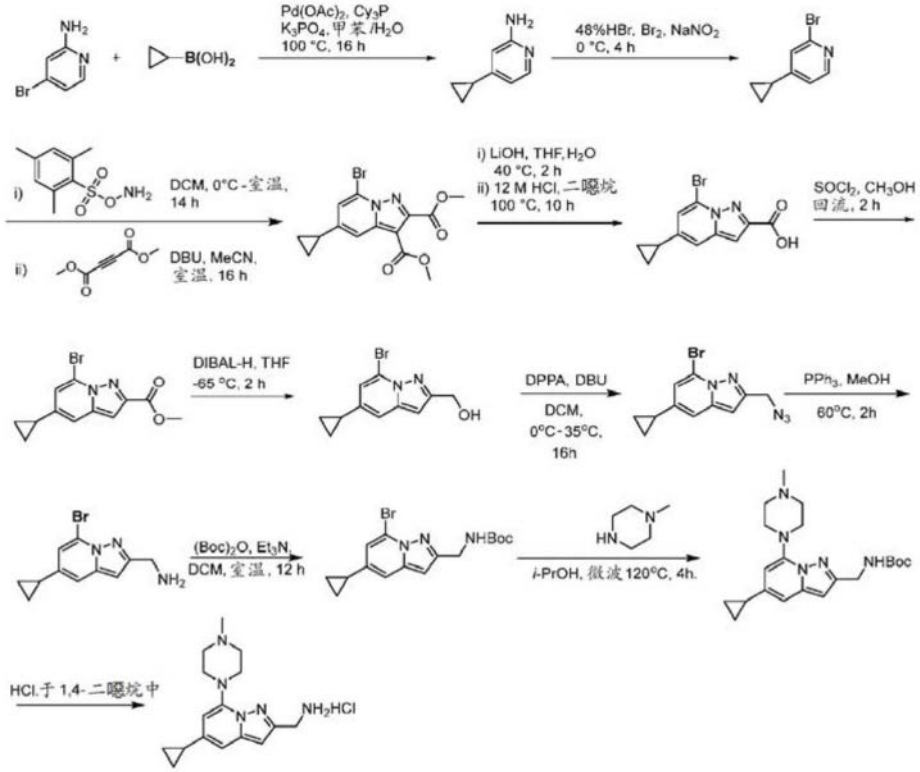
[0554] 2-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成.向4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(737mg,3.6mmol)和2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.6mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌混合物中添加DIPEA(1.4g,10.8mmol),并将混合物加热至100℃保持15h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至100%)纯化,得到呈黄色固体的2-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(700mg,50%)。ESI-MS[M+H]+:392.0。

[0555] 2-((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成.将2-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.27mmol)、1-甲基哌嗪(192mg,1.90mmol)和DIPEA(500mg,3.84mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在微波辐照和100℃下搅拌1h。将混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-10%)纯化,得到呈黄色固体的2-((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(400mg,76%)。ESI-MS$[M+H]^+$:411.1。

[0556] 2-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成.向2-((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-异吲哚啉-1,3-二酮(400mg,0.98mmol)在甲苯/水(20mL/2mL)中的混合物中添加环丙基硼酸(253mg,2.94mmol)、Sphos(40mg,0.098mmol)、$Pd(OAc)_2$(22mg,0.098mmol)和K_3PO_4(623mg,2.94mmol),并将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-10%)纯化,得到呈黄色固体的2-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(350mg,86%)。ESI-MS$[M+H]^+$:417.2。

[0557] (6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺的合成.将2-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(350mg,0.84mmol)和水合肼(210mg,4.21mmol)在EtOH(10mL)中的混合物在N_2和80℃下搅拌3h。将混合物过滤并将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-10%)纯化,得到呈黄色固体的(6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(200mg,83%)。ESI-MS$[M+H]^+$:287.3。

[0558] (5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成

[0559] 

[0560] 4-环丙基吡啶-2-胺的合成.在室温下向4-溴吡啶-2-胺(20g,0.12mol)在甲苯/H_2O(200mL/40mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(20g,0.23mol)、Pd(OAc)$_2$(1.0g,4.6mmol)、K_3PO_4(74g,0.35mol)和PCy_3(2.6g,9.3mmol)。将反应混合物在氮气和90℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,用水(150mL)稀释,接着用EtOAc(150ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL x 1)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈黄色固体的4-环丙基吡啶-2-胺(16g,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:135.1。

[0561] (1S,2S)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲氧基吡啶-4-基)环丙烷-1-甲酸的合成.在0℃下向HBr(40%于H_2O中,70mL)的搅拌溶液中分份添加4-环丙基吡啶-2-胺(15g,0.11mol),接着逐滴添加Br_2(52g,0.32mol)。在0℃下搅拌30min后,逐滴添加$NaNO_2$(19g,0.27mol)在水(30mL)中的溶液,保持温度低于10℃。再将所得混合物在0℃下搅拌30min。将反应混合物用NaOH水溶液(60g于(100mL)中)淬灭直至pH=12并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/10)纯化,得到呈黄色油状物的2-溴-4-环丙基吡啶(15g,70%)。ESI-MS[M+H]$^+$:198.1。

[0562] 7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯的合成.在0℃下向O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(34g,160mol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中缓慢添加2-溴-4-环丙基吡啶(15g,76mmol)在DCM(50mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌10min,接着升温至室温并搅拌14h。将反应混合物浓缩并真空干燥。将残余物溶解于CH_3CN(200mL)中,接着添加DMAD(17g,120mmol),随后在0℃下逐滴添加DBU(18.2g,120mol)。将所得混合物在0℃下搅拌10min并升温至室温且搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,用水(300mL)稀释并用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(400mL)和盐水(400mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真

空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/10)纯化,得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯(6.5g,24%)。ESI-MS[M+H]$^+$:353.0。

[0563] 7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸的合成.将7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯(6.0g,17mmol)和LiOH·H_2O(1.4g,34mmol)在THF(50mL)和水(10mL)中的混合物在40℃下搅拌2h。将混合物真空浓缩以去除THF,接着添加1,4-二噁烷(50mL)和HCl(浓,12mL)。将所得混合物在100℃下搅拌6h。将反应混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着浓缩并真空干燥,得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(4.8g,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:281.0。

[0564] 7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯的合成.在室温下向7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(4.8g,17mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中逐滴添加$SOCl_2$(4.0g,34mmol)。将混合物在70℃下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩并用EtOAc(200mL)稀释,用$NaHCO_3$(饱和水溶液,150mL)和盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗产物。将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/10)纯化,得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(3.8g,76%,2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:295.0。

[0565] (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在-65℃下向7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(3.3g,11mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DIBAl-H(1M于己烷中,33mL,33mmol)。将混合物在-65℃下搅拌2h。在-65℃下将反应混合物用NaOH(1M于水中,50mL)淬灭并升温至室温,接着用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/5)纯化,得到呈黄色固体的所需产物(2.8g,95%)。ESI-MS[M+H]$^+$:267.0。

[0566] 2-(叠氮基甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶的合成.在N_2和0℃下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(2g,7.5mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加DPPA(4.1g,15mmol)和DBU(2.3g,15mmol),并将混合物在35℃下搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(100mL x 4)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至10%)纯化,得到呈无色油状物的2-(叠氮基甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(2g,91%)。ESI-MS[M+H]+:292.0。

[0567] (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.在N_2和0℃下向2-(叠氮基甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(2g,6.85mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中添加PPh_3(2.25g,8.59mmol),并将混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM,0%至10%)纯化,得到呈无色油状物的(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(1.2g,66%)。ESI-MS[M+H]+:266.1。

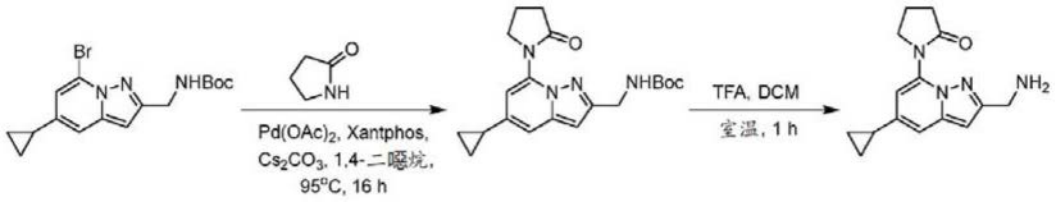
[0568] ((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(1.2g,4.5mmol)、$(Boc)_2O$(1.97g,9.1mmol)和Et_3N(1.37g,13.6mmol)在DCM(25mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓

缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0％至25％)纯化,得到呈白色固体的((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.17g,71％)。ESI-MS[M+H]+:366.1。

[0569] 2-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.82mmol)、1-甲基哌嗪(164mg,1.64mmol)和DIPEA(704mg,5.46mmol)在i-PrOH(6mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于120℃下辐照4h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝50/1)纯化,得到呈黄色固体的((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,82％)。ESI-MS[M+H]+:386.2。

[0570] (5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.将((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.68mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,5mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩,得到呈黄色固体的(5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(为盐酸盐)(260mg,定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:286.2。

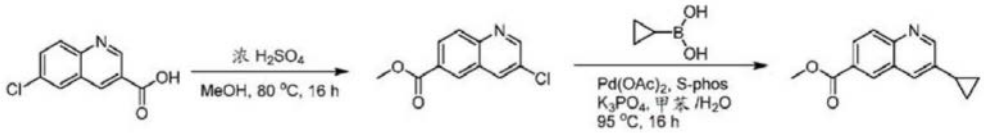
[0571] 1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮的合成

[0572] 

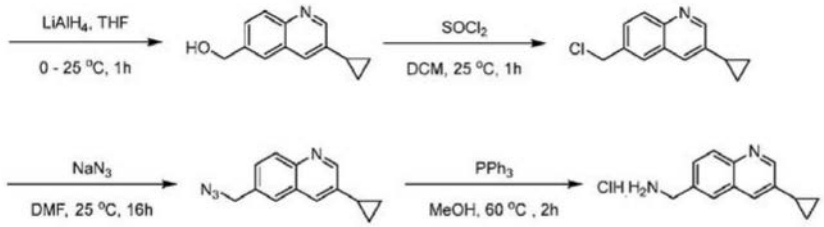
[0573] ((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.25mmol)、吡咯烷-2-酮(42mg,0.49mmol)、$Pd(OAc)_2$(11.2mg,0.05mmol)、Xantphos(29mg,0.05mmol)和Cs_2CO_3(204mg,0.63mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物在氮气和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,接着通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,10mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC(洗脱液:PE/EA＝1/1)纯化,得到呈黄色固体的((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,82％)。ESI-MS$[M+H]^+$:371.2。

[0574] 1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮的合成.在室温下向((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.2mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL),并将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)洗涤。将有机层干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮(40mg,73％),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS$[M+H]^+$:271.2。

[0575] (6-环丙基喹啉-3-基)甲胺盐酸盐的合成



[0576]



[0577] 6-氯喹啉-3-甲酸甲酯的合成.在N_2和0℃下向6-氯喹啉-3-甲酸(1g,4.5mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中缓慢添加浓H_2SO_4(0.1mL)。接着将反应混合物在80℃下搅拌16h,冷却至室温,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的3-氯喹啉-6-甲酸甲酯(800mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:222.1

[0578] 6-环丙基喹啉-3-甲酸甲酯的合成.将6-氯喹啉-3-甲酸甲酯(700mg,3.15mmol)、环丙基硼酸(407mg,4.73mmol)、$Pd(OAc)_2$(70mg,0.3mmol)、S-phos(139mg,0.3mmol)和K_3PO_4(2g,9.47)在甲苯(30mL)和H_2O(3mL)的溶液中的混合物在N_2和95℃下搅拌16h。在冷却至25℃后,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色固体的3-环丙基喹啉-6-甲酸甲酯(750mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:228.1

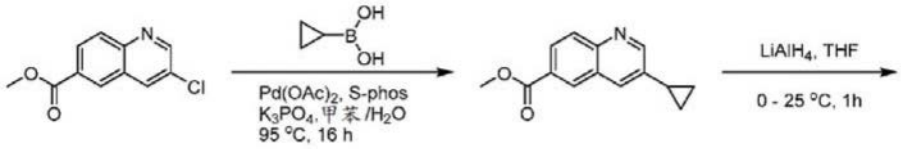
[0579] (3-环丙基喹啉-6-基)甲醇的合成.在N_2和0℃下经几分钟向6-环丙基喹啉-3-甲酸甲酯(750mg,3.3mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加$LiAlH_4$(1M于THF中,6.6mL)。接着将反应混合物缓慢升至25℃并搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭并过滤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色油状物的(3-环丙基喹啉-6-基)甲醇(440mg,67%收率)。ESI-MS[M+H]+:200.2

[0580] 3-(氯甲基)-6-环丙基喹啉的合成.向(3-环丙基喹啉-6-基)甲醇(440mg,2.2mmol)在DCM(15mL)中的混合物中缓慢添加$SOCl_2$(3.27g,27.5mmol)。接着将反应混合物在25℃下搅拌1h。将反应物真空浓缩,得到呈黄色固体的6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉(500mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:218.1

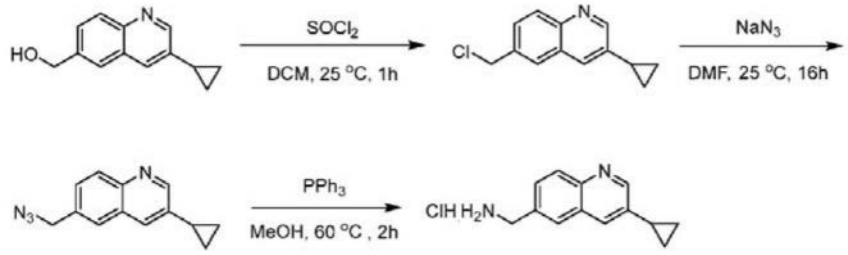
[0581] 3-(叠氮基甲基)-6-环丙基喹啉的合成.在0℃下经几分钟向3-(氯甲基)-6-环丙基喹啉(500mg,2.29mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加NaN_3(813mg,6.89mmol)。接着将反应混合物缓慢升至25℃并搅拌16h。将反应物用水(150mL)稀释,用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉(500mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:225.1

[0582] (6-环丙基喹啉-3-基)甲胺盐酸盐的合成.向3-(叠氮基甲基)-6-环丙基喹啉(500mg,2.22mmol)在MeOH(15mL)中的混合物中添加PPh_3(877mg,3.34mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2h并冷却至室温。将混合物真空浓缩,用EtOAc(20mL)稀释并用HCl水溶液(1M,20mL)处理。将水相真空浓缩,得到呈黄色固体的(6-环丙基喹啉-3-基)甲胺盐酸盐(670mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:199.2。

[0583] (3-环丙基喹啉-6-基)甲胺盐酸盐的合成



[0584]



[0585] 3-环丙基喹啉-6-甲酸甲酯的合成.将3-氯喹啉-6-甲酸甲酯(500mg,2.25mmol)、环丙基硼酸(290mg,3.38mmol)、$Pd(OAc)_2$(50mg,0.22mmol)、S-phos(99.5mg,0.225mmol)和K_3PO_4在甲苯(20mL)和水(2mL)的溶液中的混合物在N_2和95℃下搅拌16h。在冷却至室温后,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色固体的3-环丙基喹啉-6-甲酸甲酯(610mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:228.1

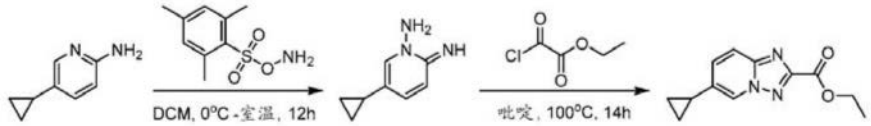
[0586] (3-环丙基喹啉-6-基)甲醇的合成.在N_2和0℃下经几分钟向3-环丙基喹啉-6-甲酸甲酯(610mg,2.68mmol)在THF(10mL)中的混合物中缓慢添加$LiAlH_4$(1M于THF中,5.4mL)。接着将反应混合物缓慢升至25℃并搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭并过滤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈棕色固体的(3-环丙基喹啉-6-基)甲醇(520mg,收率:97%)。ESI-MS[M+H]+:200.2

[0587] 6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉的合成.向(3-环丙基喹啉-6-基)甲醇(520mg,2.6mmol)在DCM(15mL)中的混合物中缓慢添加$SOCl_2$(3.27g,27.5mmol)。接着将反应混合物在25℃下搅拌1h。将反应物真空浓缩,得到呈黄色固体的6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉(600mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:218.1

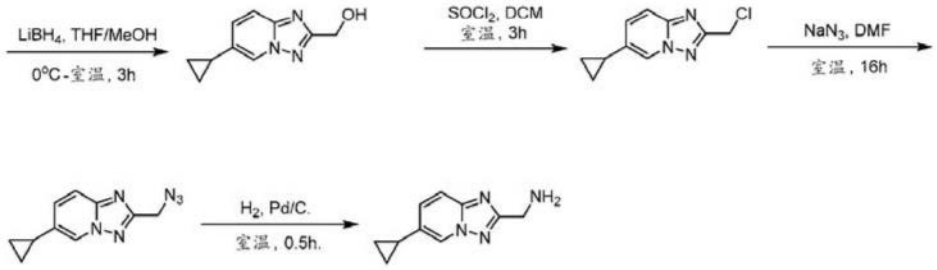
[0588] 6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉的合成.在N_2和0℃下经几分钟向6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉(600mg,2.75mmol)在DMF(10mL)中的混合物中缓慢添加NaN_3(426mg,2.14mmol)。接着将反应混合物缓慢升至25℃并搅拌16h。将反应物用水(150mL)稀释,用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色油状物的6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉(320mg,51.8%)。ESI-MS[M+H]+:225.1

[0589] (3-环丙基喹啉-6-基)甲胺盐酸盐的合成.向6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉(320mg,1.42mmol)在MeOH(15mL)中的混合物中添加PPh_3(561mg,2.14mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2h,接着冷却至室温。将混合物真空浓缩,用EtOAc(20mL)稀释并用HCl水溶液(1M,20mL)处理。将水相真空浓缩,得到(3-环丙基喹啉-6-基)甲胺盐酸盐(300mg,收率:90%)。ESI-MS[M+H]+:199.2

[0590] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成



[0591]



[0592] 5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺的合成.在0℃下向5-环丙基吡啶-2-胺(2.0g,14.9mmol)在DCM(50mL)中的混合物中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(6.4g,29.9mmol)。将混合物在室温下搅拌12h。将反应物真空浓缩,得到呈黄色固体的5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺(9g,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:150.1

[0593] 6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯的合成.将3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺(9g,粗物质)和2-氯-2-氧代乙酸乙酯(4.1g,30mmol)在吡啶(40mL)中的混合物在100℃下搅拌14h。将混合物真空浓缩,并将残余物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,100mL)稀释。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至50%)纯化,得到呈黄色固体的6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(1.0g,29%,两步)。ESI-MS[M+H]+:232.1

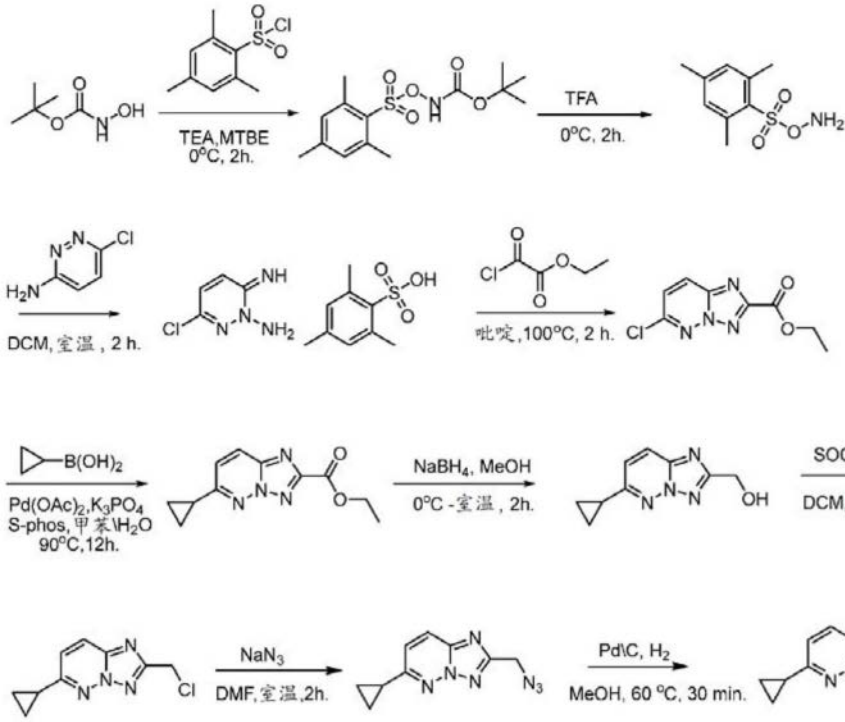
[0594] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在0℃下向8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(800mg,3.46mmol))在THF/EtOH(30mL/5mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(1.5g,20.0mmol)。将混合物在室温下搅拌3h,接着用NH_4Cl(饱和水溶液,50mL)淬灭。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至50%)纯化,得到呈白色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(450mg,69%)。ESI-MS[M+H]+:190.1。

[0595] 2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(450mg,2.37mmol)在DCM(25mL)和$SOCl_2$(1.0mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:208.1

[0596] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成.向2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,粗物质)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaN_3(248mg,3.81mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(2x50ml)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并真空干燥,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:215.1。

[0597] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.将2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg,2.33mmol)和Pd/C(120mg)在MeOH(30mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌30min。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,真空干燥,得到呈无色浆料的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(350mg,78%)。ESI-MS[M+H]$^+$:189.2。

[0598] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪的合成

[0599] 

[0600] ((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯的合成.在0℃下向羟基氨基甲酸叔丁酯(20g,91.2mmol)在MTBE(400mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基苯磺酰氯(12g,91.2mmol)和TEA(9.7g,96mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到呈黄色固体的((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(28g,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:316.1

[0601] O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺的合成.将((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(28g,88.9mmol)在TFA(150mL)中的溶液在0℃下搅拌2h,将混合物倒入冰水中并搅拌10min,得到沉淀物,通过过滤收集沉淀物,接着真空干燥,得到呈白色固体的O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(6.8g,36%)。ESI-MS[M+H]+:216.1

[0602] 3-氯-6-亚氨基哒嗪-1(6H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成.向6-氯哒嗪-3-胺(450mg,3.47mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(748mg,3.47mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。收集所得沉淀物并真空干燥,得到呈白色固体的3-氯-6-亚氨基哒嗪-1(6H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(1.2g,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:145.1。

[0603] 6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.向3-氯-6-亚氨基哒嗪-1(6H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(100mg,0.33mmol)在吡啶(2mL)中的溶液中添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(89mg,0.66mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=1/50)纯化,得到呈白色固

体的6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(40mg,53%)。ESI-MS[M+H]+:227.1。

[0604] 6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.向6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(522mg,2.3mmol)、K_3PO_4(1.5g,6.9mmol)、H_2O(1.2mL)在甲苯(12mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(52mg,0.23mmol)和S-phos(94mg,0.23mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌12h并冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈灰色固体的6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(300mg,56%)。ESI-MS[M+H]+:233.1。

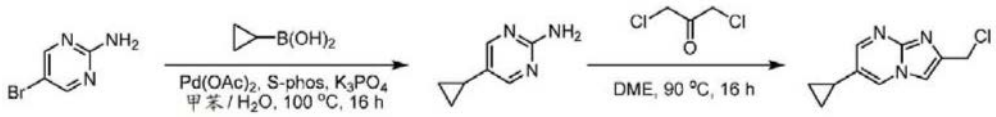
[0605] 6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.在0℃下向6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(280mg,1.2mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中缓慢添加$NaBH_4$(137mg,3.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。添加H_2O(50mL),并将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈灰色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲醇(120mg,53%)。ESI-MS[M+H]+:191.1。

[0606] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲醇的合成.在0℃下向(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲醇(200mg,1.06mmol)在DCM(8mL)中的溶液中缓慢添加$SOCl_2$(375.6mg,3.16mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(220mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:209.1。

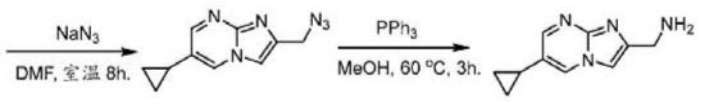
[0607] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪的合成.向2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(220mg,1.06mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加NaN_3(103mg,1.59mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(DCM/MeOH=60/1)纯化,得到呈灰色固体的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(182mg,80%)。ESI-MS[M+H]+:216.1。

[0608] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪的合成.向2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(180mg,0.84mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd\C(40mg)。将混合物在H_2和60℃下搅拌30min。将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到呈灰色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲胺(160mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:190.2。

[0609] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺的合成



[0610]



[0611] 5-环丙基嘧啶-2-胺的合成.将5-溴嘧啶-2-胺(5g,28.7mmol)、环丙基硼酸(7.4g,

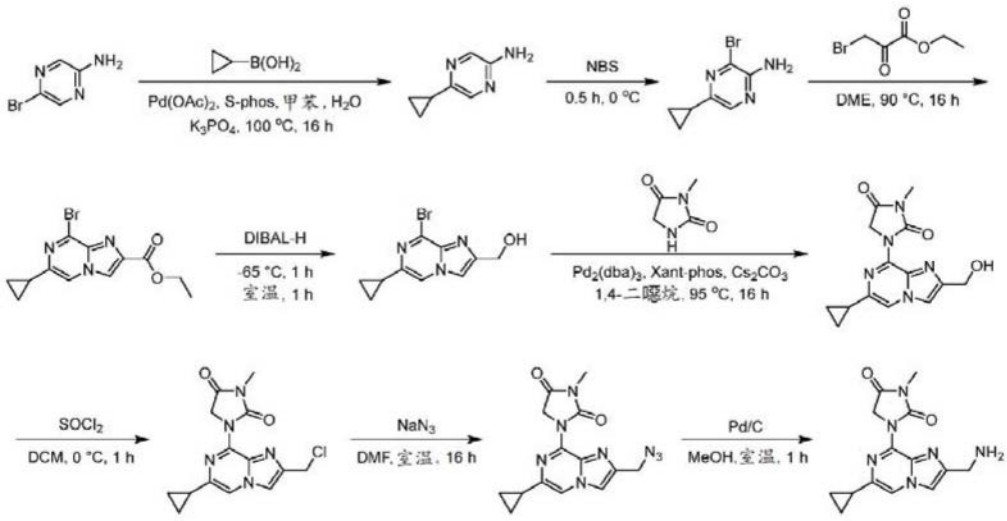
86.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(643.5mg,2.87mmol)、S-Phos(1.18g,2.87mmol)、K_3PO_4(18.3g,86.2mmol)在甲苯/水(100mL/10mL)中的混合物在N_2和100℃下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0%至50%)纯化,得到呈黄色固体的5-环丙基嘧啶-2-胺(2.8g,72%)。ESI-MS[M+H]+:136.0。

[0612] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.将5-环丙基嘧啶-2-胺(2g,14.8mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(5.63g,44.4mmol)在DME(20mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物倒入水(50mL)中并用DCM(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:DCM:MeOH,0%至10%)纯化,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(1.4g,收率46%)。ESI-MS[M+H]+:208.0

[0613] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.在室温下向2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(100mg,0.48mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加NaN_3(47mg,0.72mmol)。将混合物在室温下搅拌8h。添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(100mg,97%)。ESI-MS$[M+H]^+$:215.2

[0614] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺的合成.在室温下向2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(80mg,0.37mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加PPh_3(196mg,0.74mmol)。将混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(45mg,64%)。ESI-MS$[M+H]^+$:189.2

[0615] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0616] 

[0617] 5-环丙基吡嗪-2-胺的合成.向5-溴吡嗪-2-胺(10g,57mmol)在甲苯/H_2O(V/V=1/1,400mL)中的混合物中添加环丙基硼酸(15g,0.17mol)、S-phos(2.4g,5.8mmol)、K_3PO_4(36g,0.17mol)和$Pd(OAc)_2$(1.3g,5.8mmol)。将混合物在N_2和100℃下搅拌16h,接着冷却至

室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1-5/1)纯化,得到呈黄色固体的5-环丙基吡嗪-2-胺(5.6g,72%)。ESI-MS[M+H]$^+$:136.1。

[0618] 3-溴-5-环丙基吡嗪-2-胺的合成.在0℃下向5-环丙基吡嗪-2-胺(5.6g,41mmol)在CH_3CN(40mL)中的搅拌溶液中添加NBS(7.4g,42mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水溶液(100mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。将有机层真空浓缩并通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1)纯化,得到3-溴-5-环丙基吡嗪-2-胺(2.0g,收率23%)ESI-MS[M+H]+:214.0。

[0619] 8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸乙酯的合成.向3-溴-5-环丙基吡嗪-2-胺(2.0g,9.3mmol)在DME(30mL)中的混合物中添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯(2.0g,10mmol)。将混合物在90℃下搅拌16h,并冷却至室温。接着将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水溶液(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)纯化,得到8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(1.0g,35%)。ESI-MS[M+H]+:310.0。

[0620] (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇的合成.在-65℃下向8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸酯(1.0g,3.2mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加DIBAL-H(11mL,11mmol)。将混合物在-65℃下搅拌1h,接着升温至25℃并且再搅拌1h。将反应混合物倒入冰水(20mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇(0.49g,收率57%)。ESI-MS[M+H]+:268.0。

[0621] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇(0.49g,1.8mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物中添加3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.83g,7.3mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.34g,0.37mmol)、Xant-Phos(0.38g,0.66mmol)、Cs_2CO_3(1.8g,5.5mmol)。在N_2和90℃下搅拌16h后,将反应混合物过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=30/1-10/1)纯化,得到1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.40g,74%)。ESI-MS[M+H]+:302.1。

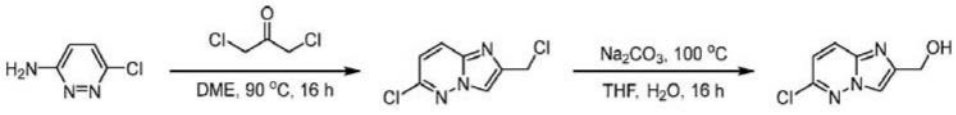
[0622] 1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.在0℃下向1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.50g,1.7mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(0.98g,8.2mmol)并在N_2和0℃下搅拌1h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.40g,74%)。ESI-MS[M+H]$^+$:320.1。

[0623] 1-(2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.在25℃下向1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.40g,1.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加NaN_3(0.24g,3.7mmol)。将混合物在N_2和25℃下搅拌16h。将反应物用水(10mL)淬灭并用DCM(3x20mL)萃取。合并有机层并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色

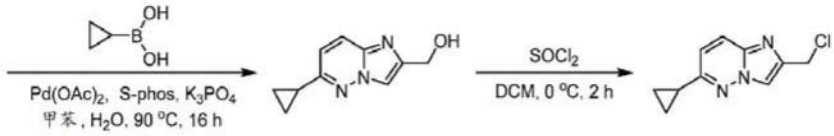
油状物的1-(2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.30g,71%)。ESI-MS[M+H]$^+$:327.1。

[0624] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.在25℃下向1-(2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.30g,0.92mmol)在MeOH(6mL)中的混合物中添加Pd/C(0.30g,0.92mmol)。将混合物在H_2气氛和25℃下搅拌1h。将所得混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,40mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.22g,80%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]$^+$:301.1。

[0625] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



[0626]



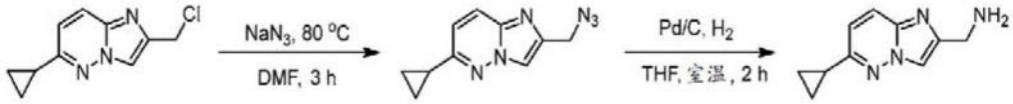
[0627] 6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.向6-氯哒嗪-3-胺(5.2g,40mmol)在DME(40mL)中的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(7.2g,57mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,0.10L)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1-2/1)纯化,得到呈固体固体的6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(3.8g,47%)。ESI-MS[M+H]$^+$:202.0。

[0628] (6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇的合成.向6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(3.8g,19mmol)在THF/H_2O(V/V=1/1,0.6L)中的溶液中添加Na_2CO_3(10g,94mmol)。将混合物在N_2和100℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(3x300mL)萃取。合并有机层并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇(2.8g,80%)。ESI-MS[M+H]$^+$:184.0。

[0629] (6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇的合成.向(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇(1.4g,7.6mmol)在甲苯/H_2O((V/V=1/1,56mL)中的混合物中添加环丙基硼酸(0.98g,11mmol)、S-phos(0.94g,2.3mmol)、K_3PO_4(3.8g,18mmol)和Pd(OAc)$_2$(0.50g,2.2mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,0.10L)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1-10/1)纯化,得到呈黄色油状物的(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇(0.75g,52%)。ESI-MS[M+H]$^+$:190.1。

[0630] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.在0℃下向(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇(0.75g,4.0mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(2.0g,17mmol)。将混合物在N_2和0℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1g,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:208.0。

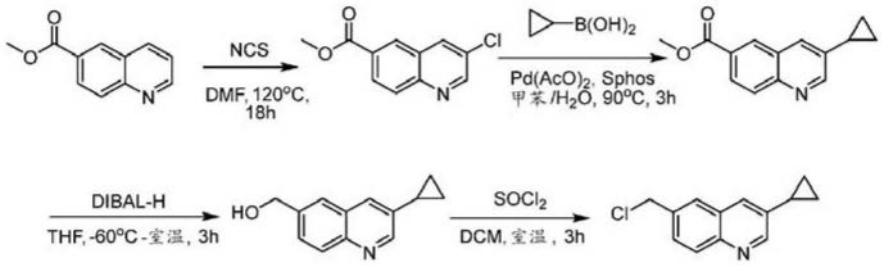
[0631] (6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺的合成

[0632] 

[0633] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.将2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(580mg,粗物质)和NaN_3(310mg,4.74mmol)在DMF(6mL)中的混合物在N_2和80℃下搅拌3h。将反应混合物用水(20mL)洗涤,用EtOAc(3x40mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(550mg,粗物质)。ESI-MS$[M+H]^+$:215.1。

[0634] (6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺的合成.将2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(550mg,2.0mmol)和Pd/C(1g)在THF(6mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(230mg,粗物质)。ESI-MS$[M+H]^+$:189.1。

[0635] 6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉的合成

[0636] 

[0637] 3-氯喹啉-6-甲酸甲酯的合成.向喹啉-6-甲酸甲酯(10g,53.5mmol)在DMF(150mL)中的溶液中添加NCS(21g,160.5mmol),并将反应混合物在N_2和120℃下搅拌18h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,500mL)淬灭并用EtOAc(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈灰白色固体的3-氯喹啉-6-甲酸甲酯(5.0g,42%收率)。ESI-MS$[M+H]^+$:222.1。

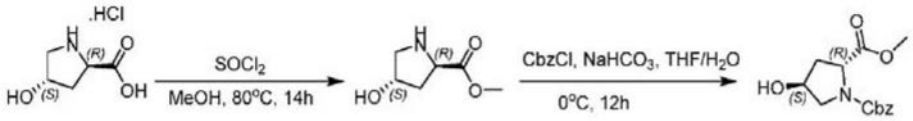
[0638] 6-环丙基喹啉-3-甲酸甲酯的合成.将6-氯喹啉-3-甲酸甲酯(5.0g,22.6mmol)、环丙基硼酸(2.9g,33.9mmol)、$Pd(OAc)_2$(520mg,2.3mmol)、S-Phos(943mg,2.3mmol)和K_3PO_4(14.4g,67.8mmol)在甲苯(100mL)和H_20(10mL)中的混合物在N_2和90℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,200mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%至5%)纯化,得到呈黄色固体的3-环丙基喹啉-6-甲酸甲酯(4.6g,90%收率)。ESI-MS[M+H]+:228.1。

[0639] (6-环丙基喹啉-3-基)甲醇的合成.在N_2和-60℃下向6-环丙基喹啉-3-甲酸甲酯(1.5g,6.6mmol)在THF(20mL)中的混合物中缓慢添加DIBALH(13.2mL,13.2mmol,1M于THF中)。接着将反应混合物缓慢升至室温,接着在室温下搅拌3h。将反应物用$Na_2SO_4.10H_20$淬灭,通过Celite®过滤,接着将滤饼用DCM/MeOH(10/1,200mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%至8%)纯化,得到呈黄色油状物的(3-环

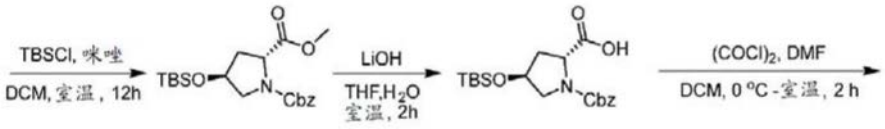
丙基喹啉-6-基)甲醇(900mg,69%收率)。ESI-MS[M+H]+:200.2。

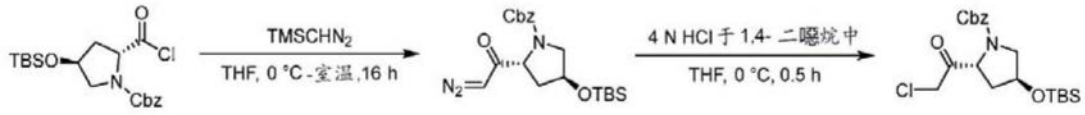
[0640] 6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉的合成.向(6-环丙基喹啉-3-基)甲醇(900mg,4.5mmol)在DCM(10mL)中的混合物中缓慢添加$SOCl_2$(3.27g,27.5mmol)。接着将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%至5%)纯化,得到呈黄色固体的6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉(700mg,72%收率)。ESI-MS[M+H]+:218.1。

[0641] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氯乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成



[0642]





[0643] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成.在0℃下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸盐酸盐(5g,29.8mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中缓慢添加$SOCl_2$(10.6g,89.4mmol)。在80℃下搅拌12h后,将反应物真空浓缩,得到呈灰色固体的(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(4g,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:146.2。

[0644] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成.在0℃下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(4g,27.5mmol)在THF(80mL)中的溶液中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(60ml),随后添加CbzCl(5.6g,33.1mmol)。再将反应混合物在0℃下搅拌1h,接着用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/5)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4s)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(5.8g,75%)。ESI-MS$[M+H]^+$:280.1。

[0645] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成,将(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2二甲酸1-苄酯2-甲酯(4g,14.3mmol)、TMSCl(2.3g,21.5mmol)、咪唑(1.9g,28.6mmol)在DCM(40mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将反应物用水(50mL)洗涤,接着用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/3)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(4g,71%)。ESI-MS$[M+H]^+$:394.1。

[0646] (2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯

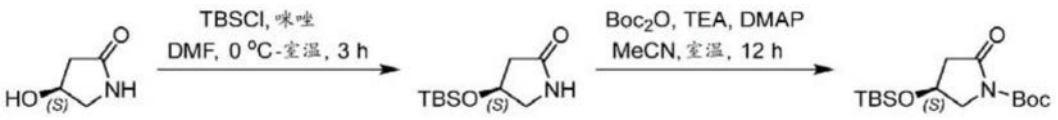
(4g,10.2mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加LiOH(1.25g,30.6mmol)和水(4mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h,接着真空浓缩以去除THF。用HCl(1.0M)将所得残余物的pH调节至3-4,接着将混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油状物的粗物质(2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(3.3g,87%)。ESI-MS[M+H]$^+$:394.1。

[0647] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.在0℃下向(2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(5.0g,13mmol)在DCM(0.10L)中的混合物中添加$(COCl)_2$(2.0g,16mmol)和DMF(0.010mL)。将反应混合物在N_2和室温下搅拌2h,接着真空浓缩,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(5.2g,定量),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:398.1。

[0648] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-重氮基乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.在0℃下向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(7.3g,18mmol)在THF(0.10L)中的混合物中添加$TMSCHN_2$(4.4g,39mmol)。将反应混合物在N_2和室温下搅拌16h,接着真空浓缩,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-重氮基乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(7.4g,定量),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:404.2。

[0649] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氯乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-重氮基乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(7.4g,18mmol)在THF(0.1L)中的混合物中添加HCl(4N于二噁烷中,5.5mL,22mmol)。将反应混合物在N_2和室温下搅拌0.5h。将混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1-20/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氯乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(4.4g,59%)。ESI-MS[M+H]+:412.1。

[0650] (S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

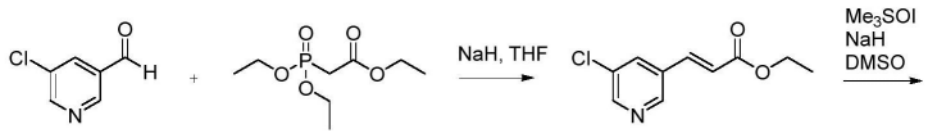
[0651] 

[0652] (S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-酮的合成.随后在0℃下向(S)-4-羟基吡咯烷-2-酮(7.2g,71.2mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加咪唑(7.3g,107mmol)和TBSCl(11.8g,78.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应物通过水(100mL)淬灭。通过过滤收集所得沉淀物,接着真空干燥,得到呈白色固体的(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-酮(15g,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:216.1

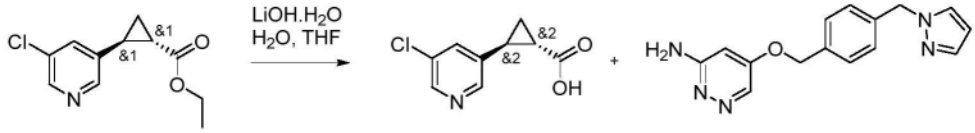
[0653] (S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成.将(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-酮(15.3g,71mmol)、DMAP(4.3g,35.5mmol)、Boc_2O(31g,142mmol)和Et_3N(14.4g,142mmol)在MeCN(100mL)中的溶液在室温下搅拌13h。将反应物通过水(100mL)淬灭,通过过滤收集所得沉淀物,接着真空干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-15% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7g,31%)。ESI-MS[M+H]+:316.2。

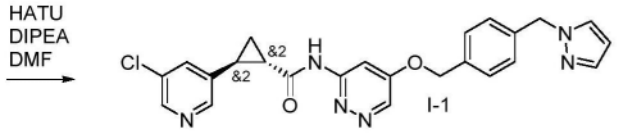
[0654] 实施例1

[0655] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-1)的合成



[0656]





[0657] (E)-3-(5-氯吡啶-3-基)丙烯酸乙酯的合成.在0℃下将膦酰基乙酸三乙酯(3.08mL,15.54mmol)在THF(30mL)中的溶液逐滴添加到NaH(60％于矿物油中,0.85g,21.19mmol)在THF(30mL)中的盐/冰浴冷却的悬浮液中。在45min后,逐滴添加5-氯-吡啶-3-甲醛(2.00g,14.13mmol)的溶液。使混合物升温至室温,在2h后,添加水(100mL)。将混合物用EtOAc(3x100mL)萃取,合并有机相,使之通过相分离管柱并真空浓缩,得到深黄色固体。将该固体用二异丙醚研磨,得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.92,64％)。ESI-MS(M+H)+:212,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.69(d,J＝1.3Hz,1H),8.46(s,1H),7.73(d,J＝16.2Hz,1H),6.96(d,J＝16.2Hz,1H),4.27(q,J＝7.0Hz,2H),1.32(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0658] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成.在室温下将氢化钠(60％于矿物油中,0.28g,7.09mmol)逐份添加到三甲基碘化亚砜(2.08g,9.46mmol)在DMSO(10mL)中的悬浮液中,在25min后,逐滴添加(E)-3-(5-氯吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(1.00g,4.73mmol)在DMSO(10mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌3h,接着用氯化铵(饱和水溶液,5mL)处理。将混合物用C18硅胶反相色谱法以5％-95％ MeCN/水(10mMol NH_4HCO_3)梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(602mg,56％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.52(d,J＝2.1Hz,1H),8.51(d,J＝2.3Hz,1H),7.81-7.79(m,1H),4.16(q,J＝6.9Hz,2H),2.61-2.57(m,1H),2.22-2.16(m,1H),1.58-1.53(m,2H),1.26(t,J＝7.2Hz,3H)。

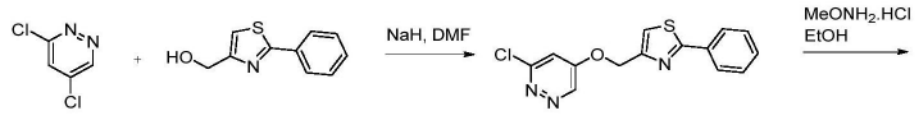
[0659] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(602mg,2.21mmol)的THF(2mL)溶液添加到氢氧化锂(93mg,2.21mmol)的水溶液中,并将混合物在室温下搅拌48h。将反应混合物用HCl(1M水溶液,5mL)酸化并用EtOAc(3x10mL)萃取。使有机相通过相分离管柱并真空浓缩,得到标题化合物(540mg,91％)。ESI-MS(M+H)+:198,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.45-12.45(m,1H),8.47(d,J＝1.8Hz,1H),8.45(d,J＝2.2Hz,1H),7.74(dd,J＝2.1,2.1Hz,1H),2.50-2.46(m,1H),2.02-1.97(m,1H),1.50-1.45(m,2H)。

[0660] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-

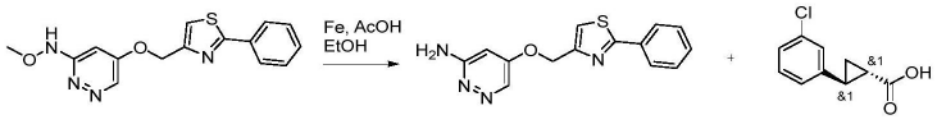
甲酸(50mg,0.25mmol)、HATU(116mg,0.30mmol)和DIPEA(0.07mL,0.38mmol)在DMF(1mL)中一起搅拌1小时。接着添加5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(68mg,0.24mmol),并将混合物搅拌18h。将混合物用水稀释。通过过滤收集所得沉淀物,用二异丙醚洗涤,接着用EtOAc洗涤,接着干燥,得到呈米色固体的标题化合物(41mg,35%)。ESI-MS(M+H)+:461.4,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.37(s,1H),8.78(d,J=2.8Hz,1H),8.49(d,J=2.1Hz,2H),8.03(d,J=2.6Hz,1H),7.84-7.83(m,1H),7.78-7.76(m,1H),7.48-7.43(m,3H),7.27-7.24(m,2H),6.29-6.27(m,1H),5.36(s,2H),5.24(s,2H),1.63-1.54(m,2H)。2H缺失,假定在DMSO峰下。

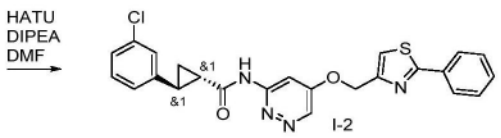
[0661] 实施例2

[0662] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-2)的合成



[0663]





[0664] 4-(((6-氯哒嗪-4-基)氧基)甲基)-2-苯基噻唑的合成.在0℃下将氢化钠(60%于矿物油中,0.251g,5.27mmol)逐份添加到(2-苯基噻唑-4-基)甲醇(1.00g,5.23mmol)在DMF(10mL)中的冷却搅拌溶液中。在15min后,经15min逐份添加3,5-二氯哒嗪(0.857mg,5.75mmol),接着使混合物升温至室温并搅拌20h。将反应混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取,合并有机相,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到胶状物。将胶状物用Et_2O研磨,得到标题化合物(1.04g,63%)。ESI-MS(M+H)+:304.0,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.17(d,J=2.4Hz,1H),8.01-7.99(m,3H),7.83(d,J=2.4Hz,1H),7.59-7.56(m,3H),5.52(s,2H)。

[0665] O-甲基-N-(5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)羟胺的合成.将甲基羟胺.HCl(2.464g,29.50mmol)添加到4-(((6-氯哒嗪-4-基)氧基)甲基)-2-苯基噻唑(0.448g,1.47mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌溶液中,并将混合物加热至85℃保持3h。将反应混合物用EtOH稀释,过滤并真空浓缩。将残余物溶解于$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)中并用DCM(3x50mL)萃取。合并有机相,通过相分离管柱过滤并真空浓缩,得到呈黄色胶状物的标题化合物(459mg,99%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS(M+H)+:315.0。

[0666] 5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-胺的合成.将乙酸(2.25mL)添加到O-甲基-N-(5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)羟胺(0.45g,1.43mmol)、Fe(0.4g,7.16mmol)、EtOH(15mL)的搅拌混合物中并加热至60℃保持2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤液真空浓缩,得到橙色残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-15%(7N

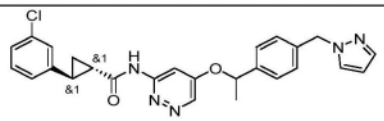
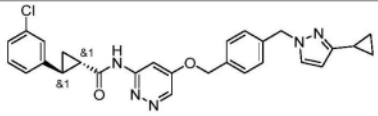
NH_3的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(121mg,37%)。ESI-MS(M+H)+:285.1,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.28(d,J=2.6Hz,1H),7.99-7.95(m,2H),7.84(s,1H),7.54-7.51(m,3H),6.39(d,J=2.6Hz,1H),6.27(s,2H),5.28(s,2H)。

[0667] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.使用与rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的程序,由rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸和5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-胺(5mg,6%)合成标题化合物。ESI-MS(M+H)+:463.3,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.37(s,1H),8.84(d,J=2.8Hz,1H),8.15(d,J=2.8Hz,1H),7.99-7.95(m,2H),7.89(s,1H),7.53-7.50(m,3H),7.36-7.31(m,1H),7.29-7.25(m,2H),7.19-7.17(m,1H),5.40(s,2H),2.48-2.41(m,2H),1.57-1.45(m,2H)。

[0668] 以与rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的方式,由rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸和指定的偶联配偶体制备表6中的化合物。

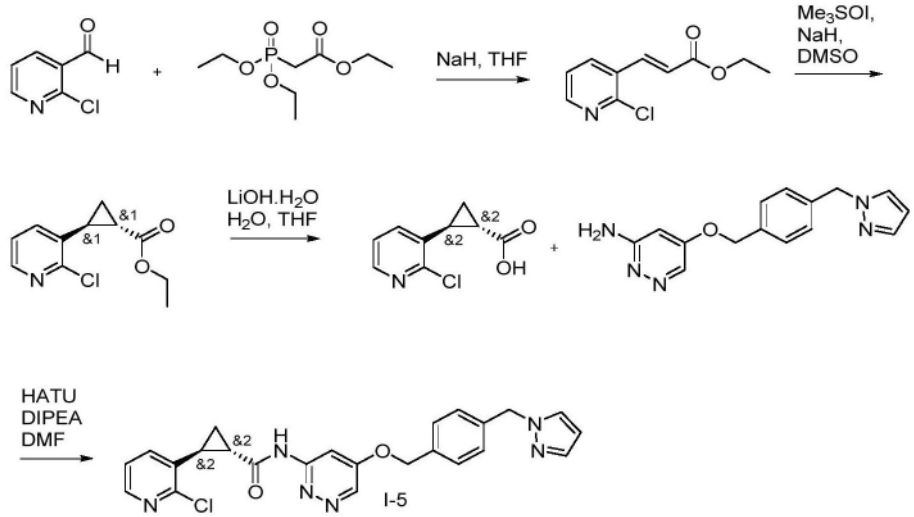
[0669] 表6

[0670]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
3	 *rac*-(1*S**,2*S**)-*N*-(5-(1-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-3)	5-(1-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)乙氧基)哒嗪-3-胺	ESI-MS (M+H)+：474.3，纯度：99.1%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.26 (t, J=2.0 Hz, 1H), 5.69 - 5.63 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 2H)。
4	 *rac*-(1*S**,2*S**)-2-(3-氯苯基)-*N*-(5-((4-((3-环丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-4)	5-((4-((3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺	ESI-MS (M+H)+：500.3，纯度：99.7%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 5.87 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 0.78 - 0.72 (m, 2H), 0.54 - 0.50 (m, 2H)。

[0671] 实施例5

[0672] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-5)的合成

[0673] 

[0674] (E)-3-(2-氯吡啶-3-基)丙烯酸乙酯的合成.将膦酰基乙酸三乙酯(1.54mL,7.77mmol)在THF(15mL)中的溶液逐滴添加到NaH(60％于矿物油中,0.42g,10.60mmol)在THF(20mL)中的盐/冰冷却悬浮液中。将混合物搅拌45min,接着逐滴添加2-氯-吡啶-3-甲醛(2.00g,14.13mmol)在THF(20mL)中的溶液。使混合物升温至室温,接着在2h后,添加水(100mL)。将混合物用EtOAc(3x100mL)萃取,使有机相通过相分离管柱合并,并真空浓缩,得到残余物。将混合物用硅胶C18反相色谱法以5％-60％ MeCN/水(10mMol NH_4HCO_3)洗脱来纯化,随后通过硅胶柱色谱法以0％-100％乙酸乙酯/己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(1.07g,72％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.46(dd,J＝1.9,4.6Hz,1H),8.41(dd,J＝1.8,7.7Hz,1H),7.82(d,J＝17.0Hz,1H),7.52(dd,J＝4.7,7.8Hz,1H),6.83(d,J＝18.1Hz,1H),4.24(q,J＝7.1Hz,2H),1.28(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0675] rac-(1S*,2S*)-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成.在室温下将氢化钠(60％于矿物油中,0.30g,7.59mmol)逐份添加到三甲基碘化亚砜(2.23g,10.12mmol)的悬浮液中。在25min后,逐滴添加(E)-3-(2-氯吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(1g,4.73mmol)在DMSO(10mL)中的溶液。在室温下3h后,添加氯化铵(饱和水溶液,2.55mL),并将混合物用C18反相色谱法以5％-95％ MeCN/水(10mMol NH_4HCO_3)梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(388mg,34％)。ESI-MS(M+H)+:226.0,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.29(dd,J＝1.8,4.8Hz,1H),7.66(dd,J＝1.7,7.7Hz,1H),7.38(dd,J＝4.6,7.7Hz,1H),4.15(q,J＝7.1Hz,2H),2.60-2.54(m,1H),2.02-1.96(m,1H),1.56-1.48(m,2H),1.22(t,J＝7.1Hz,3H)。

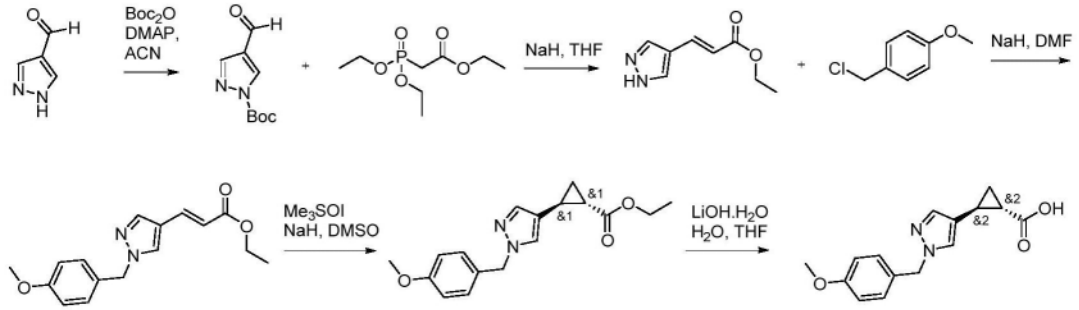
[0676] rac-(1S*,2S*)-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸的合成.将rac-(1S*,2S*)-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(338mg,1.72mmol)的THF(1.72mL)溶液添加到氢氧化锂(79mg,1.89mmol)的水溶液中并在室温下搅拌18h。将反应混合物用HCl(1M水溶液,2mL)酸化并用EtOAc(3x5mL)萃取。使有机相通过相分离管柱并真空浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物(321mg,95％)。ESI-MS(M+H)+:198.0,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.45(s,1H),8.29(dd,J＝1.8,4.8Hz,1H),7.64(dd,J＝1.9,7.4Hz,1H),7.38(dd,J＝4.5,7.5Hz,1H),2.57-2.53(m,1H),1.87-1.82(m,1H),1.51-1.45(m,2H)。

[0677] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.使用与rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的程序,由

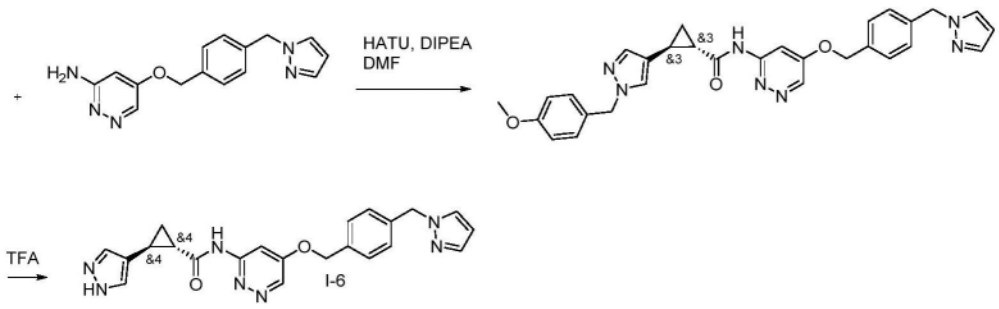
rac-(1S*,2S*)-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸和5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(180mg,68%)合成标题化合物。ESI-MS(M+H)+:461.3,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.44(s,1H),8.78(d,J=2.6Hz,1H),8.33-8.30(m,1H),8.06(d,J=2.8Hz,1H),7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.72-7.68(m,1H),7.47-7.41(m,4H),7.27-7.24(m,2H),6.29-6.27(m,1H),5.36(s,2H),5.25(s,2H),2.61-2.55(m,1H),2.40-2.33(m,1H),1.59-1.54(m,2H)。

[0678] 实施例6

[0679] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-6)的合成



[0680]



[0681] 4-甲酰基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成.将二碳酸二叔丁酯(4.54g,20.81mmol)添加到1H-吡唑-4-甲醛(2.0g,20.81mmol)在MeCN(21ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩,得到油状物,将其用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机相合并,用HCl(0.5M水溶液,20mL)、盐水(20mL)洗涤,使之通过相分离管柱并真空浓缩,得到呈淡黄色固体的标题化合物(4.04g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.93(s,1H),9.04(s,1H),8.22(s,1H),1.61(s,9H)。

[0682] (E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯的合成.将膦酰基乙酸三乙酯(4.49mL,1.03mmol)在THF(40mL)中的溶液逐滴添加到NaH(60%于矿物油中,1.24g,20.59mmol)在THF(20mL)中的冰冷却悬浮液中。将混合物搅拌30min,并逐滴添加2-氯-吡啶-3-甲醛(4.04g,20.59mmol)在THF(80mL)中的溶液。使混合物升温至室温并搅拌18h。将反应物用HCl(2M,水溶液,80mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)萃取。将水相在冰中冷却,使用氢氧化钠(2M,水溶液)碱化并用EtOAc(3x50mL)萃取。使有机相通过相分离管柱并真空浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法以0%-100%乙酸乙酯/已烷梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的标题化合物(1.12g,31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.62(brs,1H),8.08(s,2H),7.57(d,J=15.9Hz,1H),6.35(d,J=15.9Hz,1H),4.14(q,J=7.1Hz,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H)。

[0683] (E)-3-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯的合成.将(E)-3-(1H-吡

唑-4-基)丙烯酸乙酯(1.2g,5.92mmol)在DMF(10mL)中的溶液逐滴添加到氢化钠(60%矿物油,0.47g,11.84mmol)在DMF(10mL)中的悬浮液中并在室温下搅拌5min。逐滴添加4-甲氧基苄基氯(0.84mL,6.22mmol)在DMF(10mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌18h。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。合并有机相并用盐水(20mL)洗涤,通过相分离管柱并真空浓缩,得到白色固体。通过硅胶柱色谱法以0%-50%乙酸乙酯/已烷梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的标题化合物(1.35g,80%)。ESI-MS(M+H)+:287,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.20(s,1H),7.91(s,1H),7.52(d,J=14.9Hz,1H),7.23(d,J=8.7Hz,2H),6.91(d,J=8.7Hz,2H),6.30(d,J=16.2Hz,1H),5.24(s,2H),4.14(q,J=7.1Hz,2H),3.33(s,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

[0684] rac-(1S*,2S*)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成.在室温下将氢化钠(60%于矿物油中,0.17g,4.37mmol)逐份添加到三甲基碘化亚砜(1.15g,5.24mmol)在DMSO(4.5mL)中的悬浮液中。在1小时后,逐滴添加(E)-3-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(0.5g,1.75mmol)在DMSO(4.5mL)中的溶液,并将所得混合物搅拌18h。添加氯化铵(饱和水溶液,2.55mL),并将混合物用C18反相色谱法以5%-95% MeCN/水(10mMol NH_4HCO_3)洗脱来纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(87mg,16%)。ESI-MS(M+H)+:301,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.65(s,1H),7.31(s,1H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),6.89(d,J=8.4Hz,2H),5.14(s,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.73(s,3H),2.25-2.18(m,1H),1.77-1.70(m,1H),1.37-1.31(m,1H),1.23-1.15(m,4H)。

[0685] rac-(1S*,2S*)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酸的合成.将rac-(1S*,2S*)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(129mg,0.43mmol)的THF(0.43mL)溶液添加到氢氧化锂(20mg,0.47mmol)的水溶液中并在室温下搅拌18h。将反应混合物用HCl(1M水溶液,1mL)酸化并用EtOAc(3x5mL)萃取。使有机相通过相分离管柱并真空浓缩,得到呈澄清油状物的标题化合物(108mg,92%)。ESI-MS(M+H)+:273,1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.20(s,1H),7.91(s,1H),7.52(d,J=14.9Hz,1H),7.23(d,J=8.7Hz,2H),6.91(d,J=8.7Hz,2H),6.30(d,J=16.2Hz,1H),5.24(s,2H),4.14(q,J=7.1Hz,2H),3.33(s,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

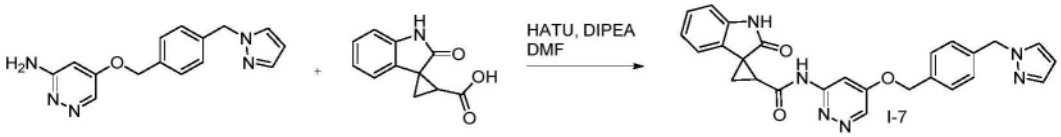
[0686] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.使用与rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(5-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的程序,由rac-(1S*,2S*)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酸和5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(72mg,39%)合成标题化合物。ESI-MS(M+H)+:536,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.35(s,1H),8.80(d,J=2.8Hz,1H),8.07-8.05(m,1H),7.88(d,J=2.0Hz,1H),7.69(s,1H),7.52-7.47(m,3H),7.38(s,1H),7.31-7.23(m,4H),6.97-6.93(m,2H),6.34-6.32(m,1H),5.40(s,2H),5.27(s,2H),5.21(s,2H),3.78(s,3H),2.30-2.21(m,2H),1.34-1.24(m,2H)。

[0687] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,0.11mmol)溶解于TFA(0.11mL)中并搅拌18h。添加苯甲醚(0.006mL,0.11mmol),并将

混合物加热至50℃保持2h,接着加热至100℃保持12h。将混合物冷却,接着在N_2流下浓缩。将残余物溶解于DCM(5mL)中,接着用$NaHCO_3$溶液(饱和水溶液,2x5mL)洗涤。使有机物通过相分离柱,接着在N_2流下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物(6mg,13%),为甲酸盐。ESI-MS(M+H)+:416.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.67-12.63(m,1H),11.34(s,1H),8.78(d,J=2.5Hz,1H),8.04(d,J=2.5Hz,1H),7.85(d,J=1.8Hz,1H),7.50-7.45(m,3H),7.27(d,J=8.3Hz,2H),6.31-6.29(m,1H),5.38(s,2H),5.24(s,2H),2.31-2.19(m,2H),1.46-1.39(m,1H),1.32-1.25(m,1H)。

[0688] 实施例7

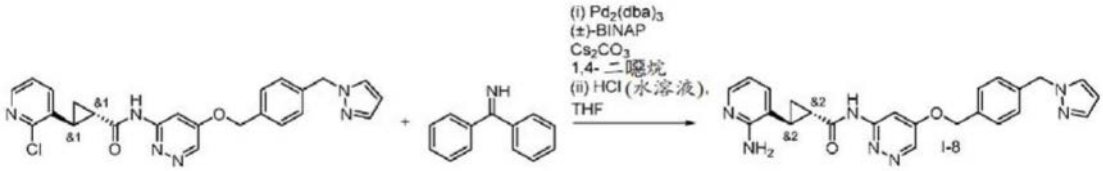
[0689] N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-甲酰胺(I-7)的合成

[0690] 

[0691] 将2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-甲酸(54mg,0.27mmol)、HATU(100mg,0.27mmol)和DIPEA(0.06mL,0.36mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌5min。接着添加5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(50mg,0.18mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用DCM(25mL)稀释并用碳酸钠水溶液(10%,25mL)洗涤。使有机物通过疏水玻璃料并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(27mg,32%)。ESI-MS(M+H)+:467,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.44(s,1H),10.74(s,1H),8.77(d,J=2.8Hz,1H),7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.48(d,J=8.1Hz,3H),7.27(d,J=8.1Hz,2H),7.23-7.16(m,2H),6.95-6.86(m,2H),6.32-6.29(m,1H),5.38(s,2H),5.27(s,2H),3.04-2.98(m,1H),2.17-2.12(m,1H),1.88-1.83(m,1H)。

[0692] 实施例8

[0693] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(2-氨基吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-8)的合成

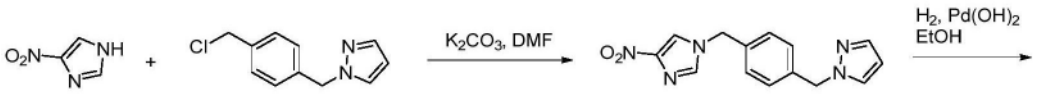
[0694] 

[0695] 将rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(2-氯吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.12g,0.26mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.018g,0.020mmol)、(±)-BINAP(0.024g,0.039mmol)和Cs_2CO_3(0.25g,0.78mmol)在1,4-二噁烷(2.2mL)中的混合物用N_2脱气,接着添加二苯甲酮亚胺(0.087mL,0.52mmol),并将混合物在N_2气氛和105℃下搅拌16h。再添加$Pd_2(dba)_3$(0.018g,0.020mmol)、(±)-BINAP(0.024g,0.039mmol)和Cs_2CO_3(0.25g,0.78mmol),并将混合物用N_2脱气。再添加二苯甲酮亚胺(0.087mL,0.52mmol),并将混合物在105℃下搅拌18h。将混合物用DCM稀释,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物溶解于THF(6.0mL)中并添加HCl(2.0M水溶液,0.72mL)。将混合物在室温下搅拌18h,接着真空浓缩。将残余物用Et_2O和DCM研磨,并且通过过滤收集固体并真空干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.0070g,6%)。ESI-MS(M

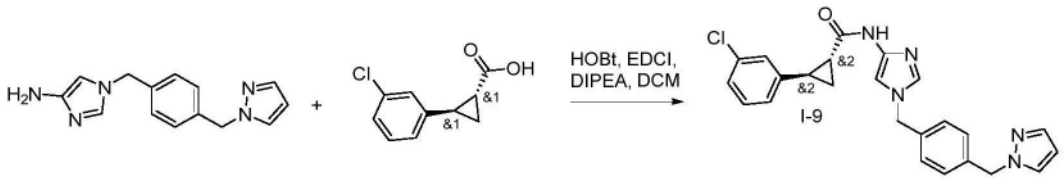
+H):+442.2,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.72(s,1H),8.54(d,J=2.8Hz,1H),8.22(d,J=2.6Hz,1H),7.99(dd,J=1.4,4.8Hz,1H),7.56(d,J=1.4Hz,1H),7.43-7.39(m,3H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.25(d,J=8.8Hz,部分被$CHCl_3$峰遮蔽,2H),6.63(dd,J=5.0,7.4Hz,1H),6.30(dd,J=2.1,2.1Hz,1H),5.35(s,2H),5.15(s,2H),4.63(s,2H),2.49-2.35(m,2H),1.72-1.66(m,1H),1.35-1.29(m,1H)。

[0696] 实施例9

[0697] rac-(1S*,2S*)-N-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-9)的合成



[0698]



[0699] 1-(4-((4-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑的合成.将1-(4-(氯甲基)苄基)-1H-吡唑(1.93mmol,400mg)在DMF(1.5mL)中的溶液添加到4-硝基-咪唑(1.93mmol,218mg)和K_2CO_3(2.89mmol,400mg)在DMF(2mL)中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜,接着真空浓缩。将残余物悬浮于水中,接着过滤。将滤液真空干燥,得到标题化合物(531mg,97%)。NMR分析显示这是所需位置异构体:非所需位置异构体的10:1混合物。将该产物不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H$^+$]:284.1

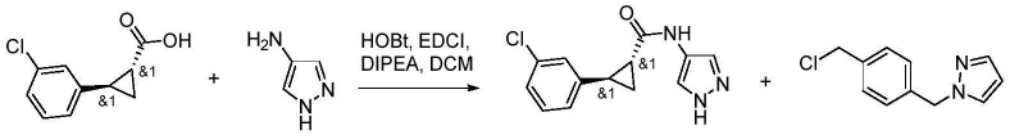
[0700] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-咪唑-4-胺的合成.将含20%氢氧化钯碳(30mg)的1-(4-((4-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑(0.56mmol,160mg)在EtOH(4mL)中的溶液在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物通过Celite®过滤,接着真空浓缩,得到呈棕色固体的标题化合物,其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H$^+$]:254.2

[0701] rac-(1S*,2S*)-N-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将EDCI.HCl(0.18mmol,35mg)和HOBt(0.17mmol,23mg)添加到rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(0.16mmol,31mg)在DCM(1mL)中的溶液中。将混合物搅拌5分钟,接着添加1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-咪唑-4-胺(0.16mmol,40mg)和DIPEA(0.64mmol,0.11mL)在DCM(1mL)中的溶液。将混合物搅拌2小时,用DCM稀释,接着用$NaHCO_3$(饱和水溶液)洗涤。使有机物通过相分离管柱,接着真空浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物(35mg,42%)。ESI-MS[M+H$^+$]:432.3 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.55(s,1H),7.81(d,J=2.3Hz,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.45(d,J=1.5Hz,1H),7.31(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.25-7.17(m,6H),7.15-7.11(m,2H),6.26(dd,J=2.1,2.1Hz,1H),5.32(s,2H),5.11(s,2H),2.35-2.28(m,1H),2.19-2.14(m,1H),1.43-1.29(m,2H)。

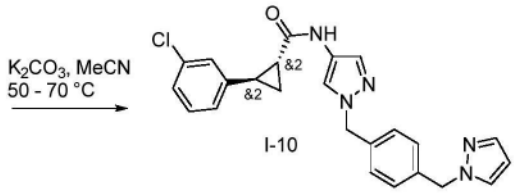
[0702] 实施例10

[0703] rac-(1S*,2S*)-N-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(3-氯

苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-10)的合成



[0704]

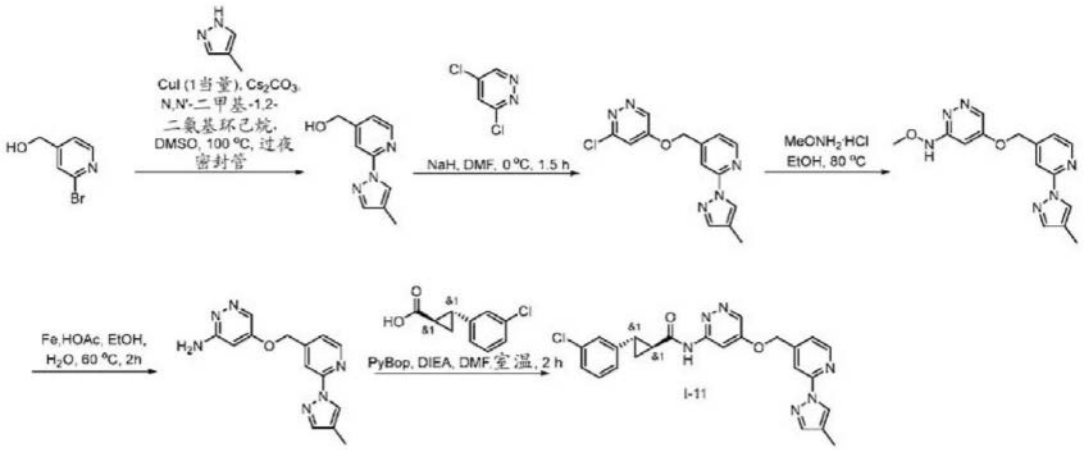


[0705] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将EDCI.HCl(1.98mmol,379mg)和HOBt(1.89mmol,225mg)添加到于冰/水浴中冷却的rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(1.80mmol,353mg)在DCM(3mL)中的溶液中。将混合物搅拌5分钟,接着添加4-氨基-吡唑(1.80mmol,150mg)和DIPEA(5.4mmol,0.94mL)在DCM(4mL)中的悬浮液。接着将混合物搅拌过夜,使温度升至室温。将混合物用HCl(2M水溶液)稀释,接着用DCM萃取。将合并的有机物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)洗涤,此时观察到沉淀物。将其通过过滤收集,接着洗涤(水,接着是MeOH)并真空干燥,得到呈淡紫色固体的标题化合物(152mg,31%)。ESI-MS[$M+H^+$]:262.1

[0706] rac-(1S*,2S*)-N-(1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2*)-2-(3-氯苯基)-N-(1H-吡唑-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.19mmol,50mg)和K_2CO_3(0.29mmol,39mg)在MeCN(0.8mL)中的混合物在室温下搅拌20min。添加1-(4-(氯甲基)苄基)-1H-吡唑(0.20mmol,41mg),并将混合物在50℃下搅拌过夜。接着将温度升至70℃,并且再继续搅拌16h。将混合物用水和EtOAc稀释。分离有机物,用盐水洗涤,使之通过相分离管柱,接着真空浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物(35mg,42%)。ESI-MS[$M+H^+$]:432.3 ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.25(s,1H),7.94(s,1H),7.80(d,J=1.8Hz,1H),7.45-7.41(m,2H),7.34-7.24(m,3H),7.18-7.17(m,5H),6.26(t,J=2.0Hz,1H),5.31(s,2H),5.24(s,2H),2.37-2.31(m,1H),2.01-1.95(m,1H),1.48-1.34(m,2H)。

[0707] 实施例11

[0708] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷甲酰胺(I-11)的合成

[0709] 

[0710] (2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲醇的合成.在10mL管中装入(2-溴-吡啶-4-基)-甲醇(500mg,2.6mmol)、4-甲基-1H-吡唑(320mg,3.9mmol)、碳酸铯(1.7g,5.2mmol)、碘化亚铜(490mg,2.6mmol)和N,N'-二甲基-环已烷-1,2-二胺(37mg,0.26mmol)的二甲基亚砜(5mL)溶液,用氮气流鼓泡5min。将管密封并加热至100℃过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土垫过滤。将滤液用水洗涤并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶(石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,得到呈黄色固体的(2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲醇(350mg,70%)。LCMS:$[M+H]^+$190.1。

[0711] 3-氯-5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪的合成.在N_2和0℃下向(2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲醇(500mg,2.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(14mL)中的溶液中添加氢化钠(125mg,5.2mmol)。在搅拌30min后,将3,5-二氯-哒嗪(587mg,3.9mmol)添加到混合物中。将所得混合物在0℃下搅拌1.5小时并在0℃下用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶(石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1)纯化,得到呈黄色固体的3-氯-5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪(500mg,64%)。LCMS:$[M+H]^+$302.1。

[0712] O-甲基-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)羟胺的合成.将3-氯-5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪(460mg,1.52mmol)和O-甲基-羟胺盐酸盐(1.9g,22.85mmol)在乙醇(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。添加水(20mL)和乙酸乙酯(25mL)。将有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈橙色固体的O-甲基-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)羟胺(510mg粗物质)。LCMS:$[M+H]^+$313.2。

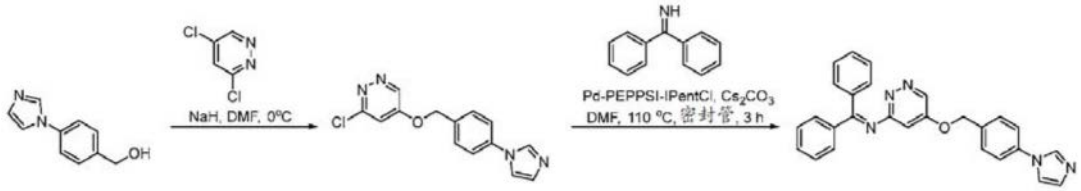
[0713] 5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-胺的合成.将O-甲基-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)羟胺(300mg,0.96mmol)、铁粉(537.6mg,9.6mmol)、乙酸(0.8mL)、水(0.8mL)和乙醇(15mL)的混合物在60℃下搅拌2小时。过滤混合物并将碳酸钠(水溶液)添加到滤液中,得到pH 8。将混合物用乙酸乙酯/甲醇(3/1)萃取。将合并的有机相真空浓缩,得到呈黄色固体的5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-胺(7,173mg,48%)。LCMS:$[M+H]^+$283.1。

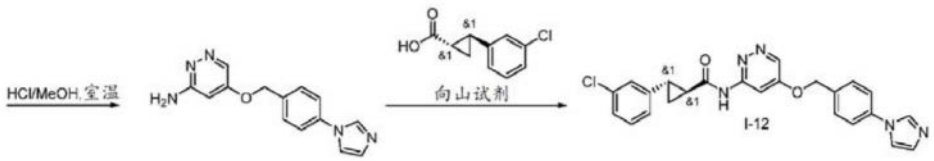
[0714] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-(3-氯苯基)环丙烷甲酸

(114mg,0.58mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐(PyBoP)(604mg,1.16mmol)和乙基二异丙基胺(223mg,1.73mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在室温下搅拌6分钟。接着添加5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-胺(163mg,0.58mmol)。将混合物搅拌2小时,接着添加水(15mL)和乙酸乙酯(25mL)。将有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(100mg,38%)。LCMS:$[M+H]^+$461.0 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.49(s,1H),8.90(d,J=2.4Hz,1H),8.47(d,J=5.2Hz,1H),8.42(s,1H),8.02(d,J=2.8Hz,1H),7.96(s,1H),7.67(s,1H),7.38(d,J=4.4Hz,1H),7.36-7.27(m,3H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),5.46(s,2H),2.49-2.42(m,2H),2.12(s,3H),1.54-1.48(m,2H)。

[0715] 实施例12

[0716] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-12)的合成

[0717] 



[0718] 5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪的合成.在0℃下向(4-咪唑-1-基-苯基)-甲醇(500mg,2.87mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加氢化钠(138mg,3.44mmol)。在0℃下搅拌30min后,在0℃下添加3,5-二氯-哒嗪(425mg,2.87mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下添加水(8mL),接着将混合物用乙酸乙酯(15mL x 4)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到呈黄色固体的5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(602mg,73%)。LCMS:$[M+H]^+$ 287.1。

[0719] 5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)-N-(二苯基亚甲基)哒嗪-3-胺的合成.在氮气气氛下向5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(400mg,1.4mmol)、二苯基甲亚胺(506mg,2.8mmol)和碳酸铯(1.14g,3.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl(60mg,0.07mmol)。将混合物在53℃下搅拌50min,接着升至110℃并且再搅拌3.5小时。添加水,并将混合物用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到呈红色油状物的5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)-N-(二苯基亚甲基)哒嗪-3-胺(510mg,收率:85%)。LCMS:$[M+H]^+$432.2

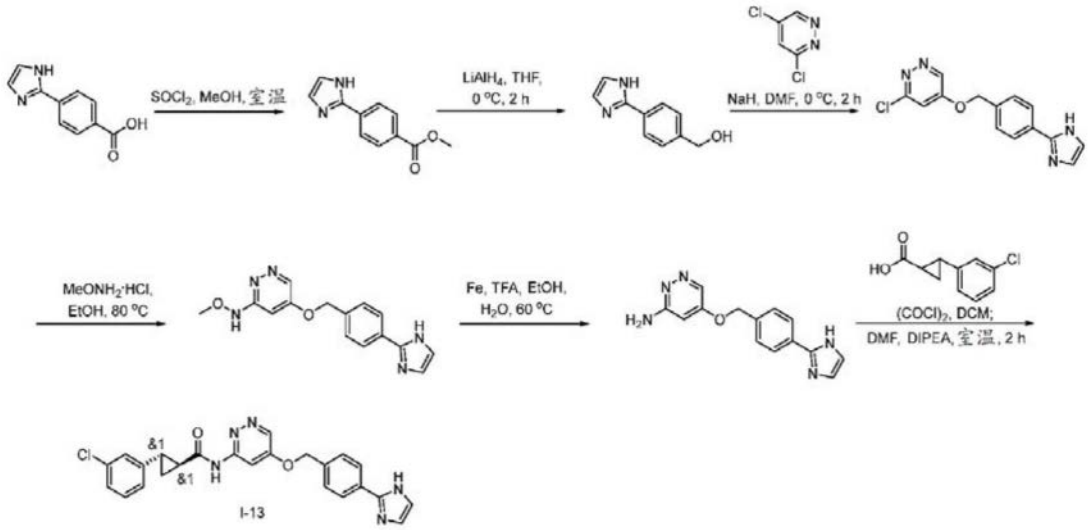
[0720] 5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺的合成.将5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)-N-(二苯基亚甲基)哒嗪-3-胺(510mg,1.18mmol)在盐酸(3M于甲醇中,10mL)中

的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用石油醚(20mL×3)洗涤,接着用饱和碳酸钠溶液将混合物调节至pH 8。在用乙酸乙酯(20mL×5)萃取后,将合并的有机相真空浓缩,得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤,得到呈白色固体的5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(210mg,66%)。LCMS:[M+H]$^+$268.1。

[0721] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(120mg,0.45mmol)和rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯-苯基)-环丙烷甲酸(88mg,0.45mmol)在二氯甲烷(120mL)中的混合物中添加向山试剂(Mukaiyama's reagent)(92mg,0.36mmol),随后添加三乙胺(91mg,0.9mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液。混合物变得澄清,将其在氮气气氛和室温下搅拌2小时。去除溶剂,并添加碳酸钾(124mg,0.9mmol)的水(0.8mL)溶液。将混合物在乙腈(8mL)中于50℃下搅拌过夜。添加水(20mL)和乙酸乙酯(30mL)。将有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶(二氯甲烷/甲醇=15/1)、接着是制备型HPLC来纯化,得到呈无色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-1-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(36mg,18%)。LCMS:[M+H]$^+$445.9 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.55(s,1H),9.78(s,1H),8.85(d,J=2.4Hz,1H),8.34(s,1H),8.07(d,J=2.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.28(m,3H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),5.40(s,2H),2.48-2.46(m,2H),1.56-1.50(m,2H)。

[0722] 实施例13

[0723] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-13)的合成

[0724] 

[0725] 4-(1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯的合成.在0℃下向4-(1H-咪唑-2-基)苯甲酸(1g,5.3mmol)在甲醇(35mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酰氯(6.3g,53mmol)。在0℃下搅拌30min后,将混合物在30℃下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过饱和碳酸氢钠溶液(25mL)稀释,并用二氯甲烷(25x3mL)萃取。将合并的有机相干燥,真空浓缩并通过硅胶柱纯化,得到呈黄色固体的4-(1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯(850mg,79%)。LCMS:[M+H]$^+$203.1。

[0726] (4-(1H-咪唑-2-基)苯基)甲醇的合成.向0℃下的4-(1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯(300mg,1.48mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加氢化铝锂(2.5M于四氢呋喃中,

1.77mL,4.44mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。将反应物用硫酸钠10水合物淬灭并通过硅藻土垫过滤,将滤液真空浓缩并通过硅胶柱纯化,得到呈无色油状物的(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)甲醇(176mg,68%)。LCMS:$[M+H]^+$175.1。

[0727] 5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪的合成.在0℃下向(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)甲醇(320mg,1.84mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加氢化钠(184mg,4.6mmol)。在0℃下搅拌30min后,添加3,5-二氯-哒嗪(329mg,2.21mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物倒入水中,接着用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机相真空浓缩并通过硅胶柱纯化,得到呈白色固体的5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(350mg,67%)。LCMS:$[M+H]^+$287.2.

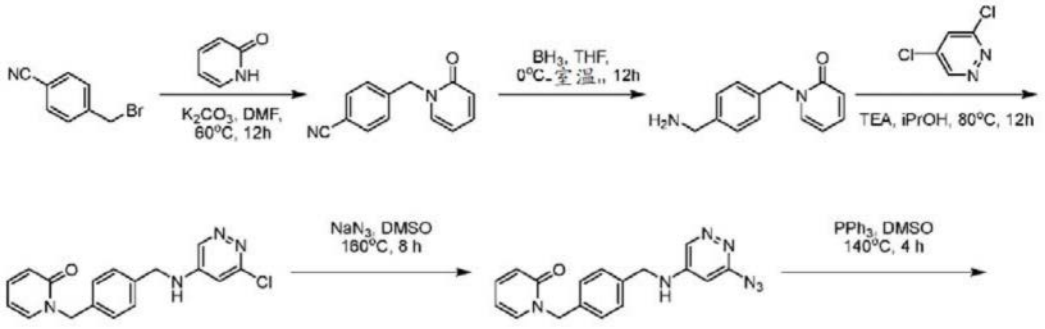
[0728] N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-O-甲基羟胺的合成.将5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(230mg,0.80mmol)和O-甲基-羟胺盐酸盐(1.1g,12.06mmol)在乙醇(10mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠将混合物调节至pH 8,接着用二氯甲烷(40x3mL)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到呈灰色固体的N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-O-甲基羟胺(210mg,91%)。LCMS:$[M+H]^+$298.1。

[0729] 5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺的合成.将N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-O-甲基羟胺(230mg,0.774mmol)、铁粉(448.9mg,7.74mmol)、乙酸(2mL)、水(5mL)和乙醇(13mL)的混合物在60℃下搅拌4小时。过滤混合物并用饱和碳酸氢钠溶液将滤液碱化至pH 9,接着用二氯甲烷(100mL)萃取。将有机相真空浓缩,得到呈黄色固体的5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(140mg,68%)。LCMS:$[M+H]^+$268.1.

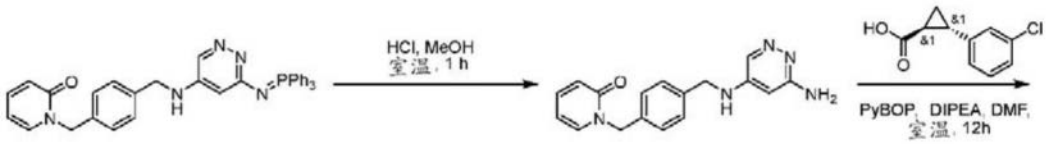
[0730] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.在0℃下向rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷甲酸(188mg,0.96mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中添加草酰氯(126.9mg,2.88mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min。将溶剂真空浓缩。将残余物用N,N-二甲基甲酰胺(6mL)稀释,并添加5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(256mg,0.96mmol)和乙基二异丙基胺(378mg,2.88mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,接着真空浓缩。将粗产物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(1H-咪唑-2-基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(18mg,4%)。LCMS:$[M+H]^+$446.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.57(s,1H),11.38(s,1H),8.81(s,1H),8.05(s,1H),7.98-7.96(m,2H),7.56-7.54(m,2H),7.35-7.27(m,3H),7.19-7.16(m,3H),5.28(s,2H),2.47-2.43(m,2H),1.54-1.49(m,2H)。

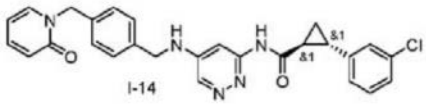
[0731] 实施例14

[0732] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-14)的合成



[0733]





[0734] 4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄腈的合成.将4-(溴甲基)苄腈(10g,51mmol)、吡啶-2(1H)-酮(6.3g,66mmol)和K_2CO_3(14g,102mmol)在DMF(60mL)中的混合物在60℃下搅拌12h。在将反应物冷却至室温后,添加H_2O(200mL)并用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-20%EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄腈(8.5g,79%)。ESI-MS[M+H]+:211.2。

[0735] 1-(4-(氨基甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮的合成.在0℃下向4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄腈(8.5g,40.3mmol)在THF(50mL)中的溶液中缓慢添加BH_3-THF(100mL,100mmol,于THF中的1M溶液)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将反应物冷却至0℃,缓慢添加MeOH(50mL),并将反应混合物在室温下搅拌1h,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-8% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的1-(4-(氨基甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(6.8g,79%)。ESI-MS[M+H]+:214.2。

[0736] 1-(4-(((6-氯哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮的合成.将1-(4-(氨基甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(6.8g,31.8mmol)、3,5-二氯哒嗪(4.7g,31.8mmol)和TEA(8g,79.5mmol)在iPrOH(80mL)中的混合物在80℃下搅拌12h。将反应物冷却至室温,真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(4-(((6-氯哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(8.8g,85%)。ESI-MS[M+H]+:327.2。

[0737] 1-(4-(((6-叠氮基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮的合成.将1-(4-(((6-氯哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(1g,3.1mmol)和NaN3(598mg,9.2mmol)在DMSO(15mL)中的混合物在160℃下搅拌8h。在将反应物冷却至室温后,添加H_2O(80mL)并用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-8% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得

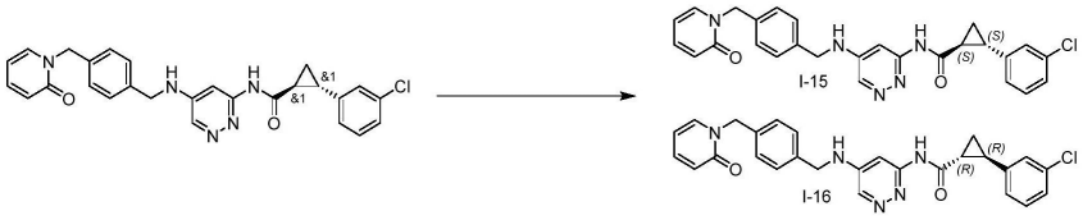
到呈黄色固体的1-(4-(((6-叠氮基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(520mg,50%)。ESI-MS[M+H]+:334.2。

[0738] 1-(4-(((6-((三苯基-15-亚正膦基)氨基)哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮的合成.将1-(4-(((6-叠氮基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(520mg,1.6mmol)和PPh_3(1.3g,5mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在140℃下搅拌4h。将反应物冷却至室温,用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到呈黄色固体的1-(4-(((6-((三苯基-15-亚正膦基)氨基)哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(1.4g,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:568.2。

[0739] 1-(4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮的合成.向1-(4-(((6-((三苯基-15-亚正膦基)氨基)哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(1.4g,粗物质)在MeOH(20mL)中的溶液中添加HCl(6M水溶液,5mL)。将所得反应物在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩以去除MeOH。将残余物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,60mL)洗涤,用$CHCl_3$/iPrOH(3/1,40mL x4)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0-15MeOH(10%NH_3H_2O作为添加剂)/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(385mg,78%,2步)。ESI-MS[M+H]+:308.2。

[0740] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向1-(4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.33mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(98mg,0.50mmol)和PyBOP(343mg,0.66mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(206mg,1.6mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12nh,接着用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体(对映异构体的混合物)的rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(43mg,27%)。ESI-MS$[M+H]^+$:486.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ 10.91(s,1H),8.35(d,J=2.6Hz,1H),7.78(dd,J=6.8,1.7Hz,1H),7.67(s,1H),7.47-7.35(m,2H),7.36-7.18(m,7H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.40(d,J=9.1Hz,1H),6.23(td,J=6.7,1.3Hz,1H),5.07(s,2H),4.30(d,J=5.6Hz,2H),2.45-2.25(m,2H),1.52-1.35(m,2H)。

[0741] 实施例15和实施例16

[0742] 

[0743] 使用手性柱分离[CHIRALPAK OJ,2.5cm I.D×15cm L MEOH/ACN=90/10(V/V),40mL/min,35℃)分离混合物,得到两种对映异构体:(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺和(1R,2R)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰

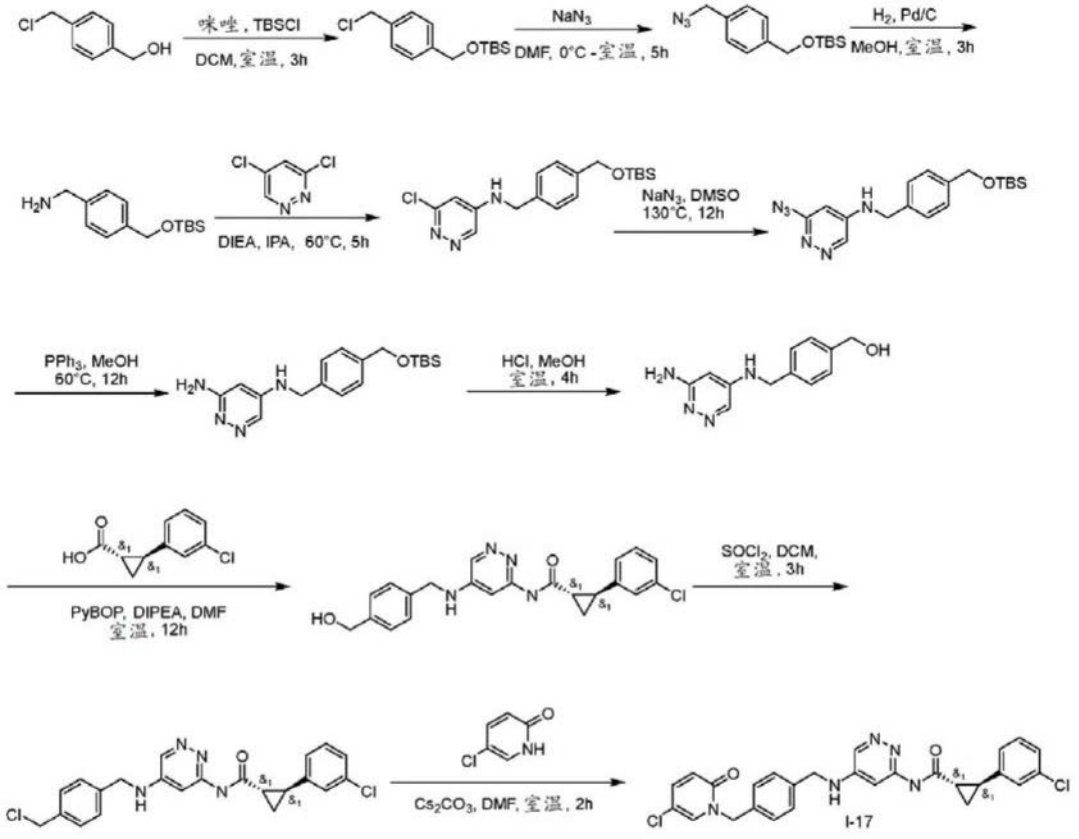
胺。

[0744] 第一洗脱异构体,(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-15).ESI-MS[M+H]+:486.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.91(s,1H),8.35(d,J=2.6Hz,1H),7.78(dd,J=6.8,1.7Hz,1H),7.67(s,1H),7.48-7.37(m,2H),7.37-7.22(m,7H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.40(d,J=9.1Hz,1H),6.23(td,J=6.7,1.3Hz,1H),5.07(s,2H),4.30(d,J=5.6Hz,2H),2.45-2.25(m,2H),1.54-1.36(m,2H)。RT=3.2min,99.0%e.e。

[0745] 第二洗脱异构体,(1R,2R)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-16).ESI-MS[M+H]+:486.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.91(s,1H),8.35(d,J=2.6Hz,1H),7.78(dd,J=6.8,1.7Hz,1H),7.67(s,1H),7.48-7.37(m,2H),7.37-7.22(m,7H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.40(d,J=9.1Hz,1H),6.23(td,J=6.7,1.3Hz,1H),5.07(s,2H),4.30(d,J=5.6Hz,2H),2.45-2.25(m,2H),1.54-1.36(m,2H)。RT=4.1min,98.9%e.e。

[0746] 实施例17

[0747] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-17)的合成

[0748] 

[0749] 叔丁基((4-(氯甲基)苄基)氧基)二甲基硅烷的合成.向(4-(氯甲基)苯基)甲醇(5.0g,32mmol)、咪唑(6.5g,96mmol)在DCM(50mL)中的混合物中添加TBSCl(7.2g,48mmol),并将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用水(100mL)淬灭并用DCM(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-10%)纯化,得到呈黄色油状物的叔丁基((4-(氯甲基)苄基)氧

基)二甲基硅烷(7.0g,80%)。ESI-MS[M+H]+:271.1。

[0750] ((4-(叠氮基甲基)苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷的合成.在0℃下向叔丁基((4-(氯甲基)苄基)氧基)二甲基硅烷(3.0g,11.1mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加NaN_3(1.4g,22.2mmol),并将混合物在室温下搅拌5h。将反应物倒入水(100mL)中并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-10%)纯化,得到呈白色固体的((4-(叠氮基甲基)苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(2.4g,77%)。ESI-MS[M+H]+:278.2

[0751] (4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲胺的合成.将((4-(叠氮基甲基)苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(500mg,1.8mmol)和Pd/C(100mg)在MeOH(10mL)中的混合物在H_2和室温下搅拌3h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈棕色油状物的(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲胺(400mg,88%)。ESI-MS[M+H]+:252.2。

[0752] N-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)-6-氯哒嗪-4-胺的合成.将(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲胺(400mg,1.6mmol)、3,5-二氯哒嗪(238mg,1.6mmol)和DIPEA(417mg,3.2mmol))在IPA(10mL)中的混合物在60℃下搅拌5h。在冷却至室温后,将反应物倒入水(30mL)中并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-30%)纯化,得到呈白色固体的N-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)-6-氯哒嗪-4-胺(300mg,52%)。ESI-MS[M+H]+:364.2。

[0753] 6-叠氮基-N-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)哒嗪-4-胺的合成.将N-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)-6-氯哒嗪-4-胺(1.2g,3.3mmol)和NaN_3(644mg,9.9mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在130℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应物用H_2O(40mL)稀释,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的6-叠氮基-N-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)哒嗪-4-胺(700mg,57%)。ESI-MS[M+H]+:371.2

[0754] N5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)哒嗪-3,5-二胺的合成.将6-叠氮基-N-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)哒嗪-4-胺(700mg,1.9mmol)和PPh_3(1.5g,5.7mmol)在MeOH(30mL)中的混合物在60℃下搅拌12h。将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-15% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的N5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)哒嗪-3,5-二胺(435mg,67%)。ESI-MS[M+H]+:345.1

[0755] (4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苯基)甲醇的合成.向N5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苄基)哒嗪-3,5-二胺(435mg,1.3mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加HCl(2mL,8mmol,于MeOH中的4M溶液)。将所得混合物在室温下搅拌4h。将反应物真空浓缩,得到呈黄色油状物的(4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苯基)甲醇(400mg,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:231.1。

[0756] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-(羟甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向(4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苯基)甲醇(400mg,粗物质)和

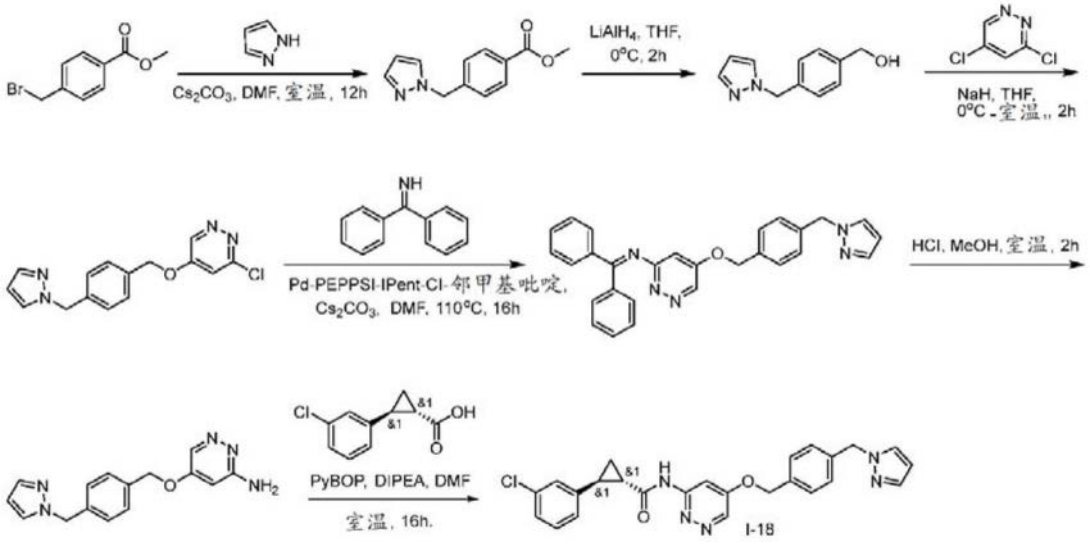
rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(255mg,1.3mmol)、PyBOP(832mg,1.6mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加DIPEA(1g,7.8mmol)。将反应溶液在室温下搅拌12h,接着用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-(羟甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(115mg,22%,2步)。ESI-MS[M+H]+:409.2。

[0757] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(氯甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-(羟甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(115mg,0.28mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(1mL)。将所得反应溶液在室温下搅拌3h。在完成后,将反应物真空浓缩,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(氯甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(130mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:427.2。

[0758] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-(氯甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(130mg,粗物质)、5-氯吡啶-2(1H)-酮(54mg,0.42mmol)和Cs_2CO_3(365mg,1.1mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H_2O(30mL)稀释,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/MeOH梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(23mg,16%)。ESI-MS[M+H]+:520.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.83(s,1H),8.35(d,J=2.6Hz,1H),8.26(s,1H),8.10(d,J=2.8Hz,1H),7.55(t,J=5.9Hz,1H),7.48(dd,J=9.7,2.9Hz,1H),7.43(s,1H),7.34-7.25(m,5H),7.17-7.14(m,1H),6.45(d,J=9.7Hz,1H),5.05(s,2H),4.29(d,J=5.7Hz,2H),2.42-2.37(m,2H),1.48-1.37(m,2H)。

[0759] 实施例18

[0760] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-18)的合成

[0761] 

[0762] 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯的合成.将4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(20g,87.3mmol)、1H-吡唑(10g,147.3mmol)和Cs_2CO_3(57g,174mmol)在DMF(150mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将反应物用H_2O(500mL)稀释,用EtOAc(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-20% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(17.1g,91%)。ESI-MS[M+H]+:217.2。

[0763] (4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇的合成.在0℃下向4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(17.1g,78.8mmol)在THF(150mL)中的溶液中缓慢添加$LiAiH_4$(3.6g,94.6mmol)。将所得反应物在0℃下搅拌2h。将反应物在0℃下小心地用Na_2SO_4-$10H_2O$(50g)淬灭,并在此温度下搅拌1h,接着通过Celite®过滤。将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL x 3)洗涤并将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇(11.8g,80%)。ESI-MS[M+H]+:189.2。

[0764] 1-(4-(((6-氯哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮的合成.在0℃下向(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)甲醇(11.8g,62.4mmol)在THF(120mL)中的溶液中缓慢添加NaH(2.7g,68.6mmol,于矿物油中的60%分散液)。将反应物在0℃下搅拌1h,接着向其中添加3,5-二氯哒嗪(9.3g,62.4mmol)在THF(30mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h。接着将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,150mL)淬灭,用EtOAc(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-50%EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(11.1g,59%)。ESI-MS[M+H]+:301.2。

[0765] N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亚胺的合成.将5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)-3-氯哒嗪(5g,16.7mmol)、二苯基甲亚胺(6g,33.4mmol)、Pd-PEPPSI-IPent-Cl-邻甲基吡啶(706mg,0.84mmol)和Cs_2CO_3(16.3mg,50.1mmol)在DMF(50mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用H_2O(150mL)稀释并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亚胺(1.3g,18%)。ESI-MS[M+H]+:446.2。

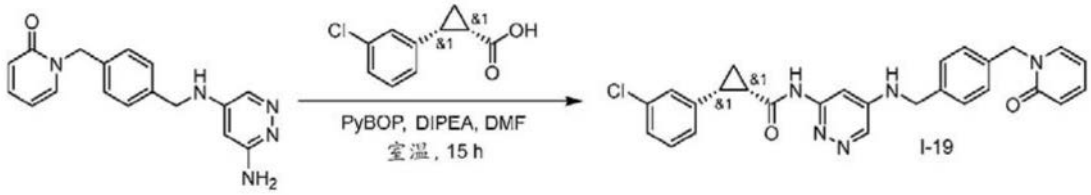
[0766] 5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺的合成.向N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亚胺(1.3g,2.9mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加HCl(于MeOH中的4M溶液,5mL)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将反应物真空浓缩。将残余物用NH_3(于MeOH中的7M溶液,10mL)中和并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH(10% NH_3H_2O作为添加剂)/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(450mg,55%)。ESI-MS[M+H]+:282.2。

[0767] rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-胺(56mg,0.2mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(39mg,0.2mmol)、PyBOP

(208mg,0.4mmol)和DIPEA(129mg,1.0mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氧基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(5mg,5%)。ESI-MS[M+H]$^+$:460.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.35(s,1H),8.76(d,J=2.7Hz,1H),8.02(d,J=2.7Hz,1H),7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.33-7.16(m,6H),6.27(t,J=2.0Hz,1H),5.35(s,2H),5.22(s,2H),2.47-2.41(m,2H),1.53-1.45(m,2H)。

[0768] 实施例19

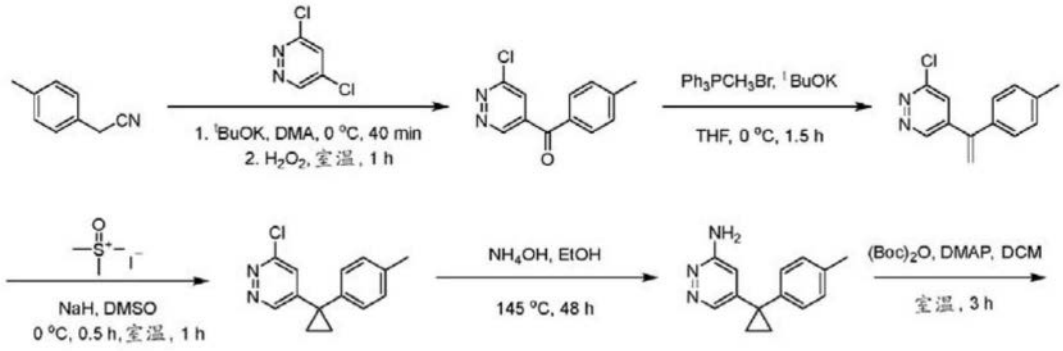
[0769] rac-(1R*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-19)的合成

[0770] 

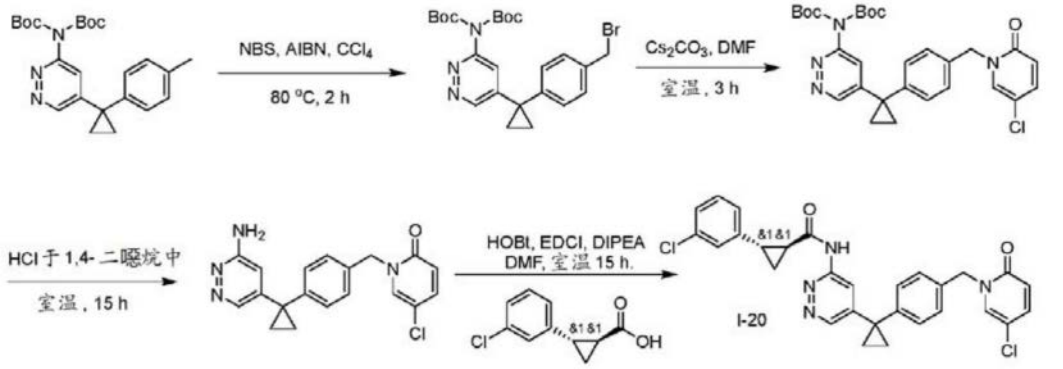
[0771] 将1-(4-(((6-氨基哒嗪-4-基)氨基)甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(50mg,0.16mmol)、rac-(1R*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(31mg,0.16mmol)、PyBop(125mg,0.24mmol)和DIPEA(62mg,0.48mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的rac-(1R*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(5-((4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)氨基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(2.1mg,3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:486.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.33(s,1H),8.11(d.J=4Hz,1H),7.57(d,J=4Hz,1H),7.45-7.40(m,1H),7.17(s,5H),7.07-7.04(m,3H),6.99(s,1H),5.08(s,2H),4.18(s,2H),2.57-2.51(m,1H),2.29-2.24(m,1H),1.65-1.60(m,1H),1.32-1.23(m,1H)。

[0772] 实施例20

[0773] rac-(1S*,2S*)-N-(5-(1-(4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-20)的合成



[0774]



[0775] (6-氯哒嗪-4-基)(对甲苯基)甲酮的合成.向2-(对甲苯基)乙腈(5g,38mmol)在DMA(20mL)中的溶液中添加^{t}BuOK(6.4g,57mmol)。在0℃下搅拌10min后,向混合物中添加3,5-二氯哒嗪(5.6g,38mmol)并且再在0℃下搅拌30min。将混合物冷却至-78℃并逐滴添加H_2O_2(7.0mL)。将所得混合物升温至室温,并且再搅拌1h。接着将反应混合物倒入水(150mL)中并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的(6-氯哒嗪-4-基)(对甲苯基)甲酮(1.0g,11%)。ESI-MS(M+H)+:233.1。

[0776] 3-氯-5-(1-(对甲苯基)乙烯基)哒嗪的合成.在0℃下向甲基三苯基溴化鏻(1.5g,4.3mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加^{t}BuOK(729mg,6.5mmol)。在0℃下搅拌30min后,向所得混合物中添加(6-氯哒嗪-4-基)(对甲苯基)甲酮(1.0g,4.3mmol),并且再将所得混合物搅拌1h。将混合物倒入水(150mL)中并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的3-氯-5-(1-(对甲苯基)乙烯基)哒嗪(650mg,65%)。ESI-MS(M+H)+:231.1。

[0777] 3-氯-5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪的合成.向三甲基碘化亚砜(572mg,2.6mmol)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加NaH(156mg,60%于矿物油中,3.9mmol)。在0℃下搅拌30min后,向所得混合物中添加3-氯-5-(1-(对甲苯基)乙烯基)哒嗪(600mg,2.6mmol)并且再在室温下搅拌3h。将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的3-氯-5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪(400mg,63%)。ESI-MS(M+H)+:245.2。

[0778] 5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪-3-胺的合成.将3-氯-5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒

嗪(400mg,1.63mmol)和氢氧化铵(2.0mL)在EtOH(2.0mL)中的溶液在145℃下搅拌48h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeCN/H_2O洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪-3-胺(150mg,41%)。ESI-MS(M+H)+:226.0。

[0779] 5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪-3-(N,N-二叔丁基碳酸酯)胺的合成.将5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪-3-胺(150mg,0.67mmol)、二碳酸二叔丁酯(439mg,2.01mmol)和DMAP(8.2mg,0.067mmol)在DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌3h。将反应物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪-3-(N,N-二叔丁基碳酸酯)胺(200mg,70%)。ESI-MS(M+H)+:426.2。

[0780] 5-(1-(4-(溴甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-(N,N-二叔丁基甲基)胺的合成.将5-(1-(对甲苯基)环丙基)哒嗪-3-(N,N-二叔丁基碳酸酯)胺(200mg,0.47mmol)、NBS(126mg,0.71mmol)和AIBN(231mg,1.41mmol)在CCl_4(5.0mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-40% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的5-(1-(4-(溴甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-(N,N-二叔丁基甲基)胺(110mg,46%)。ESI-MS(M+H)+:504.1。

[0781] 1-(4-(1-(6-(N,N-二叔丁基甲基)氨基哒嗪-4-基)环丙基)苄基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮的合成.将5-(1-(4-(溴甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-(N,N-二叔丁基甲基)胺(110mg,0.22mmol)、5-氯吡啶-2(1H)-酮(43mg,0.33mmol)和Cs_2CO_3(215mg,0.66mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌3h。将混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5%-25% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的1-(4-(1-(6-(N,N-二叔丁基甲基)氨基哒嗪-4-基)环丙基)苄基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮(80mg,66%)。ESI-MS(M+H)+:554.2。

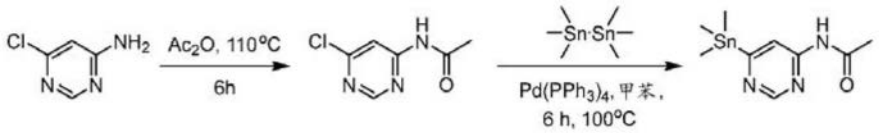
[0782] 1-(4-(1-(6-氨基哒嗪-4-基)环丙基)苄基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮的合成.将1-(4-(1-(6-(N,N-二叔丁基甲基)氨基哒嗪-4-基)环丙基)苄基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮(80mg,0.15mmol)和HCl(4N于1,4-二噁烷中,2.0mL)的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,得到呈黄色油状物的1-(4-(1-(6-氨基哒嗪-4-基)环丙基)苄基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮(60mg,粗物质)。ESI-MS(M+H)+:353.2。

[0783] rac-(1S*,2S*)-N-(5-(1-(4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(4-(1-(6-氨基哒嗪-4-基)环丙基)苄基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮(60mg,粗物质)、rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(22mg,0.11mmol)、HOBt(23mg,0.17mmol)、EDCI(63mg,0.33mmol)和DIPEA(43mg,0.33mmol)在DMF(2.0mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。添加水(20mL),并将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-60% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-(1-(4-((5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)环丙基)哒嗪-3-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(3mg,5%)。ESI-MS(M+H)+:486.2。^1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.55(s,1H),8.21(s,1H),7.93(dd,J=8Hz,10Hz,1H),7.56-7.53(m,1H),7.39(s,4H),7.29(t,J

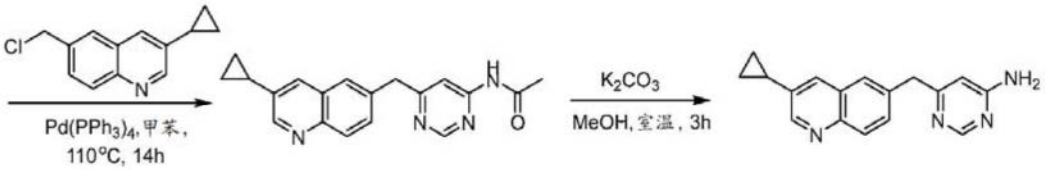
=8Hz,1H),7.22(d,J=8Hz,2H),7.13(d,J=8Hz,1H),5.21(s,2H),2.51(s,1H),2.25-2.19(m,1H),2.06(s,1H),1.65-1.61(m,2H),1.40-1.32(m,2H)。

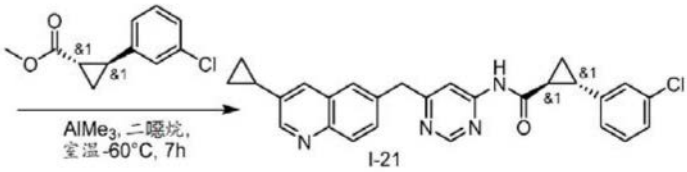
[0784] 实施例21

[0785] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-21)的合成



[0786]





[0787] N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺的合成.将3-(氯甲基)-6-环丙基喹啉(3.5g,27.1mmol)在Ac20(30mL)中的混合物在110℃下搅拌6h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,200mL)淬灭并用DCM(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%至5%)纯化,得到呈白色固体的N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(4.5g,97%收率)。ESI-MS[M+H]+:172.0。

[0788] N-(6-(三甲基甲锡烷基)嘧啶-4-基)乙酰胺的合成.将N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(2.0g,11.7mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.4g,1.17mmol)和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(4.1g,12.3mmol)在甲苯(30mL)中的混合物在100℃下搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的N-(6-(三甲基甲锡烷基)嘧啶-4-基)乙酰胺(5.0g,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:302.0。

[0789] N-(6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-基)乙酰胺的合成.将N-(6-(三甲基甲锡烷基)嘧啶-4-基)乙酰胺(2.5g,粗物质)、6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉(500mg,2.3mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(269mg,0.23mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在N_2和110℃下搅拌14h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,200mL)淬灭并用DCM(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%至8%)纯化,得到呈棕色固体的N-(6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-基)乙酰胺(200mg,27%)。ESI-MS[M+H]+:319.1。

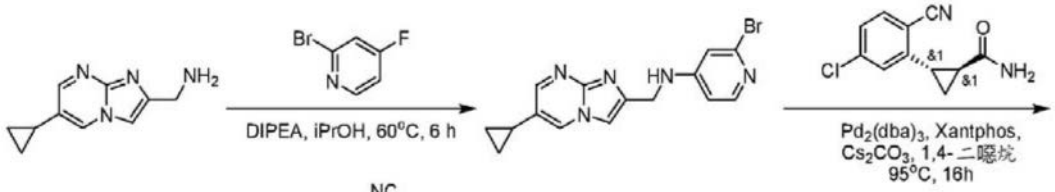
[0790] 6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将N-(6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-基)乙酰胺(200mg,0.63mmol)和K_2CO_3(174mg,1.26mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱

液:MeOH/DCM＝0％至8％)纯化,得到呈黄色固体的6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-胺(150mg,86％收率)。ESI-MS[M+H]+:277.1。

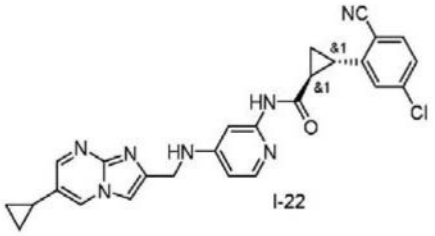
[0791] rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.在室温下向6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-胺(30mg,0.11mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中添加$AlMe_3$(0.21mL,0.33mmol,1.6M于甲苯中),并将混合物在室温下搅拌0.5h。添加rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸甲酯(46mg,0.22mmol)的1,4-二噁烷(1mL)溶液,并将混合物在N_2和60℃下搅拌7h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM＝1/15)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,40％收率)。ESI-MS[M+H]+:455.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.16(s,1H),8.79(d,J＝1.2Hz,1H),8.73(d,J＝2.3Hz,1H),7.99(d,J＝1.1Hz,1H),7.93-7.88(m,2H),7.73(d,J＝1.7Hz,1H),7.59-7.54(m,1H),7.35-7.22(m,3H),7.17-7.10(m,1H),4.23(s,2H),2.44-2.32(m,2H),2.18-2.07(m,1H),1.51-1.42(m,2H),1.09-1.04(m,2H),0.91-0.85(m,2H)。

[0792] 实施例22

[0793] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-22)的合成



[0794]



[0795] 2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.向(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(77mg,0.41mmol)和2-溴-4-氟吡啶(105mg,0.60mmol)在i-PrOH(10mL)中的溶液中添加DIPEA(158.7mg,1.23mmol)。将反应混合物在N_2和60℃下搅拌6h。将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(90mg,64％)。ESI-MS[M+H]+:344.1。

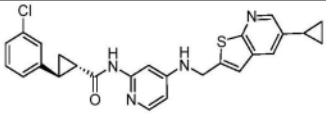
[0796] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(90mg,0.26mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)环丙烷-1-甲酰胺(86mg,0.39mmol)、$Pd_2(dba)_3$(24mg,0.026mmol)、Xantphos(15mg,0.026mmol)和Cs_2CO_3(254mg,0.78mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在氮气和95℃下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用H_2O(25mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层

用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(10mg,8%)。ESI-MS[M+H]+:484.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.39(s,1H),8.67(d,J=2.2Hz,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.79-7.76(m,1H),7.59(s,1H),7.52-7.50(m,1H),7.46(s,1H),7.39(d,J=1.7Hz,1H),7.20(t,J=5.7Hz,1H),6.33(d,J=3.9Hz,1H),4.40(d,J=5.8Hz,2H),2.57-2.55(m,2H),2.03-1.94(m,1H),1.58-1.51(m,2H),1.02-0.90(m,2H),0.79-0.67(m,2H)。

[0797] 以与rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺类似的方式,由2-溴-4-氟吡啶和指定的偶联配偶体制备表7中的化合物。

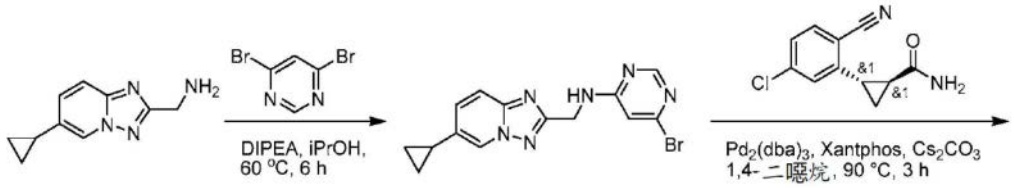
[0798] 表7

[0799]

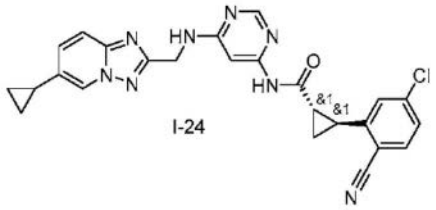
实施例	结构	偶联配偶体	分析数据
23	 (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-*N*-(4-(((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺，甲酸盐(I-23)	2-溴-*N*-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺和(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺	ESI-MS (M+H)+：475.3，纯度：98.0 %, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.6H), 7.78 (dd, J=1.7, 3.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.13 (ddd, J=1.3, 1.3, 7.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2.1, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.79 - 0.74 (m, 2H)。

[0800] 实施例24

[0801] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-24)的合成



[0802]



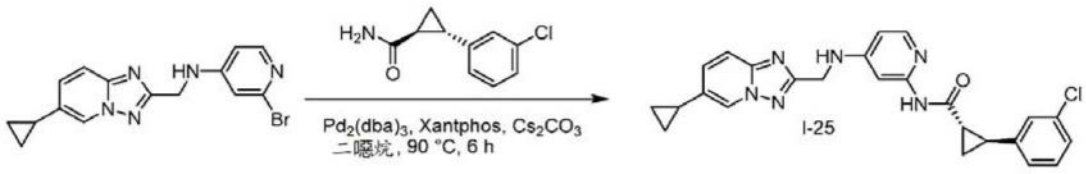
[0803] 6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(140mg,0.74mmol)、4,6-二溴嘧啶

(200mg,0.82mmol)和DIPEA(477mg,3.7mmol)在i-PrOH(6.0mL)中的混合物在60℃下搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)淬灭,用DCM(30ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/2)纯化,得到呈白色固体的6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(160mg,63%)。ESI-MS$[M+H]^+$:345.0。

[0804] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(75mg,0.22mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)环丙烷-1-甲酰胺(53mg,0.24mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.022mmol)、Xantphos(25mg,0.044mmol)和Cs_2CO_3(215mg,0.66mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的混合物在氮气和90℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)和制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(40mg,38%)。ESI-MS$[M+H]^+$:485.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),8.71(s,1H),8.18(d,J=0.7Hz,1H),8.01(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.63(d,J=9.3Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.31(s,1H),4.72(s,2H),2.62-2.54(m,1H),2.51-2.45(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.64-1.52(m,2H),0.99-0.93(m,2H),0.81-0.73(m,2H)。

[0805] 实施例25

[0806] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-25)的合成

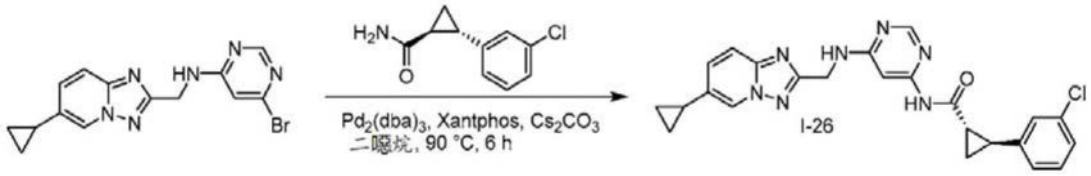
[0807] 

[0808] 将2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(53mg,0.15mmol,以与2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺类似的方式由2-溴-4-氟吡啶和(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺制备而来)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(29mg,0.15mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14mg,0.015mmol)、Xantphos(17mg,0.030mmol)和Cs_2CO_3(147mg,0.45mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物在氮气和90℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)和制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,43%)。ESI-MS$[M+H]^+$:459.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.31(s,1H),8.72(s,1H),7.76(d,J=5.8Hz,1H),7.65(d,J=9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.27-7.20(m,3H),7.16-7.11(m,1H),6.35(dd,J=5.8,2.1Hz,1H),4.48(d,J=6.1Hz,2H),2.39-2.31(m,2H),2.06-2.00(m,1H),1.47-1.41(m,1H),1.37-1.32(m,1H),1.01-0.94

(m,2H),0.81-0.74(m,2H)。

[0809] 实施例26

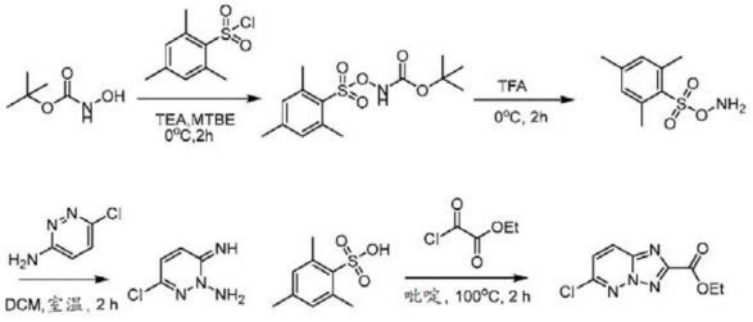
[0810] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-26)的合成

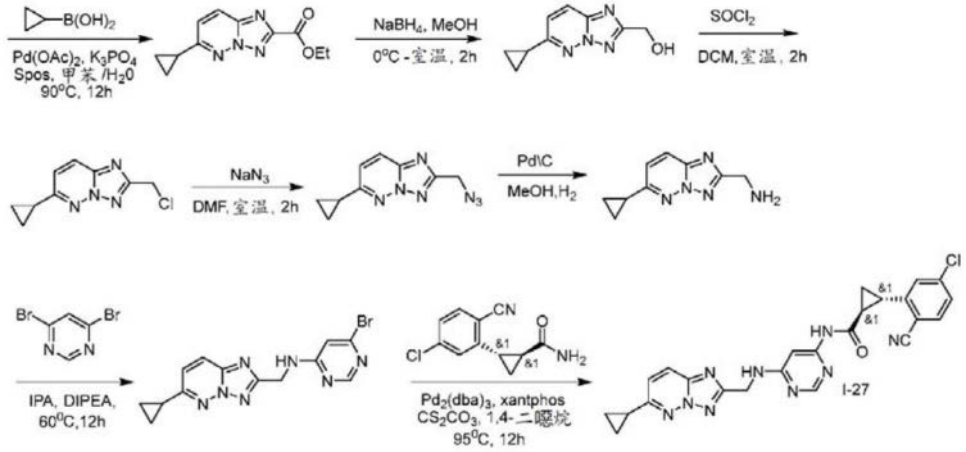
[0811] 

[0812] 将6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(53mg,0.15mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(29mg,0.15mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14mg,0.015mmol)、Xantphos(17mg,0.030mmol)和Cs_2CO_3(147mg,0.45mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物在氮气和90℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)和制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的所需产物(45mg,65%)。ESI-MS$[M+H]^+$:460.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.60(s,1H),8.70(s,1H),8.17(s,1H),7.98(s,1H),7.63(d,J=9.2Hz,1H),7.38(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),7.35-7.23(m,4H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),4.71(s,2H),2.44-2.35(m,2H),2.06-2.00(m,1H),1.51-1.44(m,1H),1.43-1.38(m,1H),1.00-0.94(m,2H),0.80-0.75(m,2H)。

[0813] 实施例27

[0814] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-27)的合成



[0815] 

[0816] ((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向羟基氨基甲酸叔丁酯(12.0g,90mmol)在MTBE(400mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基苯磺酰氯(19.7g,90mmol)和TEA(10.0g,99mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物过滤并将滤液真空浓缩,得到呈黄色固体的((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(28g,定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:316.1。

[0817] O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺的合成.在0℃下将((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(28g,89mmol)缓慢添加到TFA(150ml)中,并将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物倒入冰水(200mL)中并搅拌10min。过滤沉淀物并真空干燥,得到呈白色固体的O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(6.8g,36%)。ESI-MS[M+H]+:216.1。

[0818] 3-氯-6-亚氨基哒嗪-1(6H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成.向6-氯哒嗪-3-胺(450mg,3.47mmol)在DCM(4mL)的溶液中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(746mg,3.47mmol),并将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物过滤,将滤饼干燥,得到呈白色固体的3-氯-6-亚氨基哒嗪-1(6H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(1.2g,定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:145.1。

[0819] 6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.向3-氯-6-亚氨基哒嗪-1(6H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(100mg,0.29mmol)在吡啶(2mL)的溶液中添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(79mg,0.58mmol),并将混合物在100℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=1/50)纯化,得到呈白色固体的6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(40mg,61%)。ESI-MS[M+H]+:227.1。

[0820] 6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.向6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(522mg,2.3mmol)、环丙基硼酸(593mg,6.9mmol)和K_3PO_4(1.46g,6.9mmol)在H_2O(1.2ml)和甲苯(12mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(52mg,0.23mmol)和S-Phos(94mg,0.23mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈灰色固体的6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(300mg,56%)。ESI-MS[M+H]+:233.1。

[0821] 6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.向6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(280mg,1.2mmol)在MeOH(10mL)的溶液中逐份添加$NaBH_4$(137mg,3.6mmol),并将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用NH_4Cl(饱和水溶液,50mL)淬灭,用DCM(30ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈灰色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲醇(120mg,53%)。ESI-MS[M+H]+:191.1。

[0822] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲醇的合成.在0℃下向(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲醇(200mg,1.05mmol)在DCM(8mL)中的溶液中缓慢添加$SOCl_2$(375mg,3.15mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(220mg,定量),其不经进一步纯化即

用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:209.1。

[0823] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪的合成.向2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(220mg,1.05mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加NaN_3(103mg,1.58mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈灰色固体的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(182mg,81%)。ESI-MS[M+H]+:216.1。

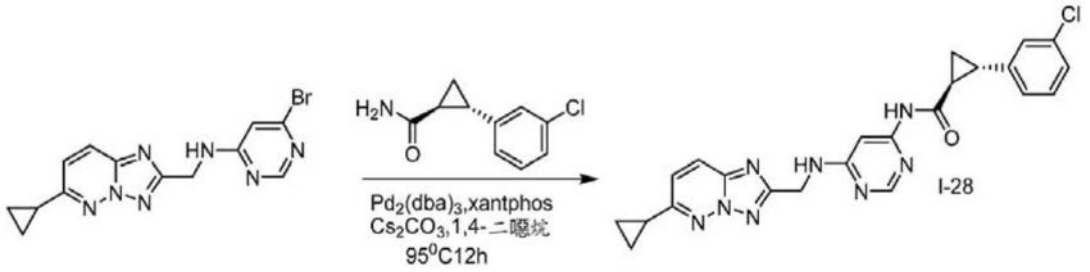
[0824] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪的合成.将2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(180mg,0.84mmol)和Pd\C(40mg)在MeOH(5mL)中的混合物在60℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到呈灰色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲胺(160mg,定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]+:190.2。

[0825] 6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲胺(60mg,0.32mmol)、4,6-二溴嘧啶(76mg,0.32mmol)和DIPEA(124mg,0.96mmol)在IPA(4ml)中的混合物在60℃下搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的(66mg,60%)。ESI-MS[M+H]+:346.2。

[0826] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(40mg,0.12mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)环丙烷-1-甲酰胺(26mg,0.12mmol)和Cs_2CO_3(117mg,0.36mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.018mmol)、XantPhos(14mg,0.024mmol),并将混合物在N_2和95℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,34%)。ESI-MS[M+H]+:486.2.,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.67(s,1H),8.25-8.15(m,2H),8.05(s,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.55-7.52(m,2H),7.41(d,J=1.8Hz,1H),7.32(s,1H),4.75(s,2H),2.57-2.62(m,2H),2.24-2.31(m,1H),1.57 -1.59(m,2H),1.19-1.07(m,2H),1.09-0.99(m,2H)。

[0827] 实施例28

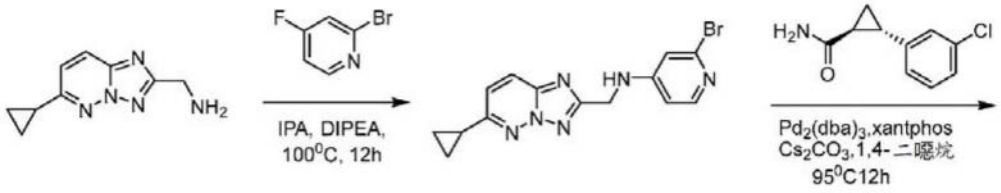
[0828] (1S,2S)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-28)的合成

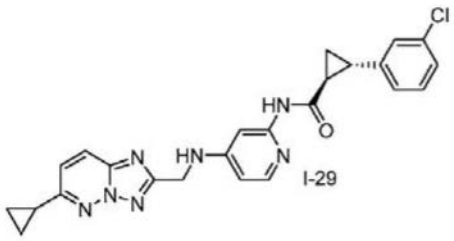
[0829] 

[0830] 将6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(40mg,0.12mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(23mg,0.12mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.018mmol)、xantphos(14mg,0.024mmol)、Cs_2CO_3(117mg,0.36mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在95℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1-30/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(24mg,44%)。ESI-MS[M+H]+:461.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.62(s,1H),8.20(d,J=9.3Hz,1H),8.17(s,1H),8.02(s,1H),7.53(d,J=9.3Hz,1H),7.30-7.34(m,2H),7.24-7.28(m,2H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),4.74(s,2H),2.40-2.51(m,2H),2.28-2.36(m,1H),1.51-1.36(m,2H),1.18-1.08(m,2H),1.06-0.99(m,2H)。

[0831] 实施例29

[0832] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-29)的合成



[0833] 

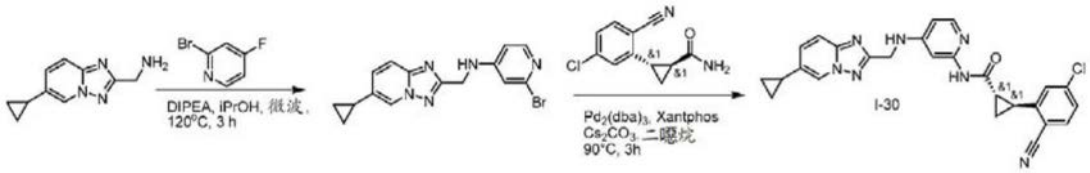
[0834] 2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲胺(60mg,0.32mmol)、2-溴-4-氟吡啶(67mg,0.38mmol)和DIPEA(123.8mg,0.96mmol)在i-PrOH(4ml)中的混合物在100℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈黄色固体的2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺(50mg,45%)。ESI-MS[M+H]+:345.2。

[0835] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并

[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺(50mg,0.15mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(29mg,0.15mmol)和Cs_2CO_3(147mg,0.45mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(21mg,0.023mmol)、xantPhos(17mg,0.030mmol),并将混合物在N_2和95℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(13mg,19%)。ESI-MS[M+H]+:460.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.32(s,1H),8.22(d,J=9.3Hz,1H),7.77(d,J=5.8Hz,1H),7.52(d,J=20.1,1H),7.43(s,1H),7.33-7.19(m,4H),7.21-7.08(m,1H),6.38-6.34(m,1H),4.52(d,J=6.1Hz,2H),2.39-2.33(m,2H),2.31-2.23(m,1H),1.48-1.41(m,1H),1.38-1.31(m,1H),1.17-1.10(m,2H),1.07-1.01(m,2H)。

[0836] 实施例30

[0837] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-30)的合成

[0838] 

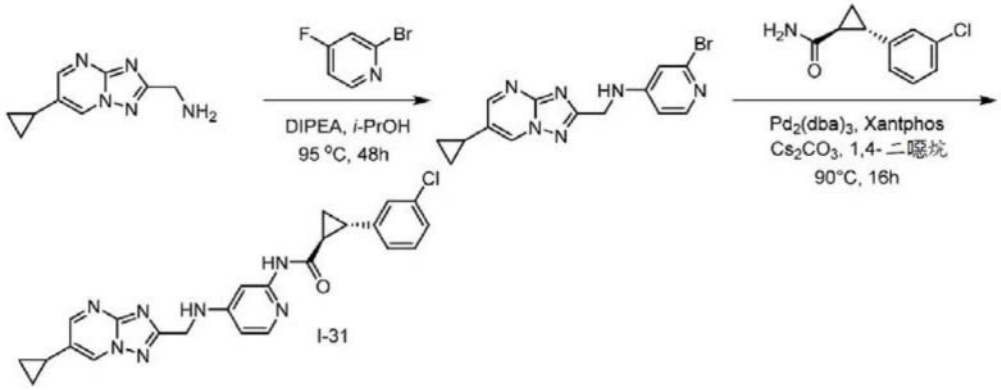
[0839] 2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(280mg,1.5mmol)、2-溴-4-氟吡啶(282mg,1.6mmol)和DIPEA(968mg,7.5mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于120℃下辐照3h。在冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩。将残余物用EtOAc(60mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈白色固体的2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(190mg,37%)。ESI-MS$[M+H]^+$:344.0。

[0840] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(70mg,0.20mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)环丙烷-1-甲酰胺(44mg,0.20mmol)、$Pd_2(dba)_3$(21mg,0.02mmol)、Xantphos(23mg,0.04mmol)和Cs_2CO_3(196mg,0.60mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的混合物在氮气和90℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(35mg,36%)。ESI-MS$[M+H]^+$:484.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(s,1H),8.72(s,1H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.77(d,J=5.8Hz,1H),7.65(d,J=9.2Hz,1H),7.51(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.41-7.36(m,2H),7.25(t,J=6.0Hz,1H),6.36(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),4.49(d,J=6.1Hz,2H),2.58-2.53(m,1H),2.48-2.44(m,1H),2.07-1.99(m,1H),1.58-1.49(m,2H),1.00-0.94(m,2H),0.81-0.75

(m,2H)。

[0841] 实施例31

[0842] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-31)的合成

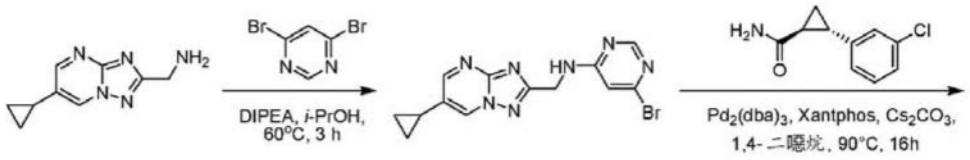
[0843] 

[0844] 2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺(60mg,0.32mmol)、2-溴-4-氟吡啶(56mg,0.32mmol)和DIPEA(206mg,1.6mmol)在i-PrOH(5mL)中的混合物在95℃下搅拌48h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(30mg,27%)。ESI-MS[M+H]+:345.2。

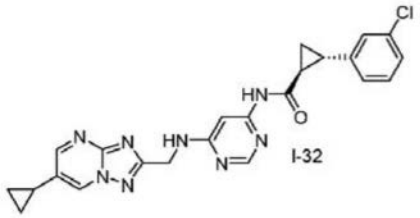
[0845] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(30mg,0.087mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(17mg,0.087mmol)和Cs_2CO_3(85mg,0.26mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.009mmol)和Xantphos(10mg,0.017mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(12.2mg,31%)。ESI-MS[M+H]+:460.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.36(s,1H),9.13(d,J=2.4Hz,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),7.76(d,J=5.8Hz,1H),7.42(s,1H),7.33-7.21(m,4H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.38-6.37(m,1H),4.51(d,J=6.1Hz,2H),2.37-2.31(m,2H),2.07-2.04(m,1H),1.44-1.43(m,1H),1.35-1.33(m,1H),1.05-0.99(m,2H),0.91-0.87(m,2H)。

[0846] 实施例32

[0847] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-32)的合成



[0848]

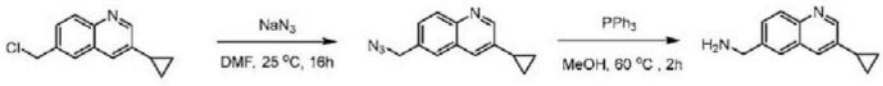


[0849] 6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺(60mg,0.32mmol)、4,6-二溴嘧啶(76mg,0.32mmol)和DIPEA(206mg,1.6mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在60℃下搅拌3h。将混合物浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(30mg,27%)。ESI-MS[M+H]+:346.1。

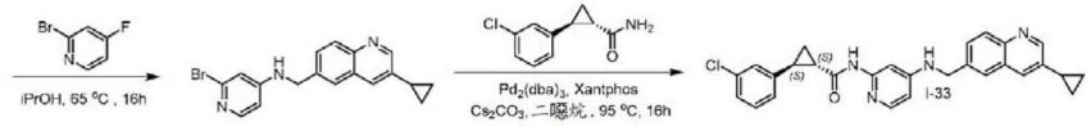
[0850] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向6-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(30mg,0.087mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(17mg,0.087mmol)和Cs_2CO_3(85mg,0.26mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.009mmol)和Xantphos(10mg,0.017mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并通过Celite®过滤。将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(18mg,45%)。ESI-MS[M+H]+:461.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),9.11(d,J=2.3Hz,1H),8.73(d,J=2.4Hz,1H),8.16(d,J=0.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.34-7.30(m,2H),7.27-7.24(m,2H),7.16-7.14(m,1H),4.74(s,2H),2.42-2.34(m,2H),2.11-2.04(s,1H),1.50-1.45(m,1H),1.44-1.39(m,1H),1.04-0.99(m,2H),0.90-0.86(m,2H)。

[0851] 实施例33

[0852] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-33)的合成



[0853]



[0854] 6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉的合成.在N_2气氛和0℃下向6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉(490mg,2.26mmol)在DMF(10mL)中的混合物中缓慢添加NaN_3(536mg,8.25mmol)。接

着将反应混合物升温至室温并搅拌16h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉(320mg,63%收率)。ESI-MS[M+H]+:225.1。

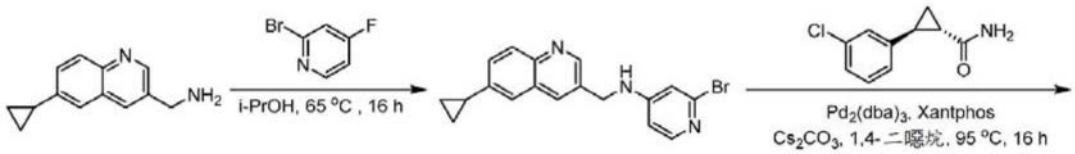
[0855] (3-环丙基喹啉-6-基)甲胺的合成.向6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉(320mg,1.43mmol)在MeOH(15mL)中的混合物中添加PPh_3(561mg,2.14mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用HCl(1N于H_2O中,20mL)处理。将水相用EtOAc(20mL x 2)洗涤,接着真空浓缩,得到呈无色油状物的((3-环丙基喹啉-6-基)甲胺盐酸盐(300mg,90%收率)。ESI-MS[M+H]+:199.2。

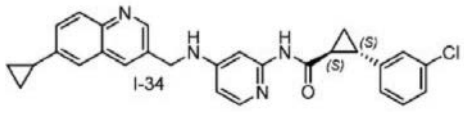
[0856] 2-溴-N-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将((3-环丙基喹啉-6-基)甲胺盐酸盐(150mg,0.64mmol)、DIPEA(247mg,1.91mL)和2-溴-4-氟吡啶(133mg,0.76mmol)在iPrOH(10mL)中的溶液在N_2气氛和65℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈无色油状物的2-溴-N-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)吡啶-4-胺(50mg,22%收率)。ESI-MS[M+H]+:354.1。

[0857] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-溴-N-((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)吡啶-4-胺(50mg,0.14mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(33mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、Xantphos(23mg,0.04mmol)和Cs_2CO_3(130mg,0.4mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液在N_2气氛和95℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(11mg,17%收率)。ESI-MS[M+H]+:469.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.31(s,1H),8.71(d,J=2.2Hz,1H),7.94-7.88(m,2H),7.75-7.73(m,2H),7.63-7.60(m,1H),7.45(s,1H),7.37-7.21(m,4H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),6.28(d,J=3.8Hz,1H),4.54-4.39(m,2H),2.40-2.27(m,2H),2.16-2.08(m,1H),1.46-1.39(m,1H),1.36-1.28(m,1H),1.10-1.00(m,2H),0.94-0.80(m,2H)。

[0858] 实施例34

[0859] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-34)的合成

[0860] 



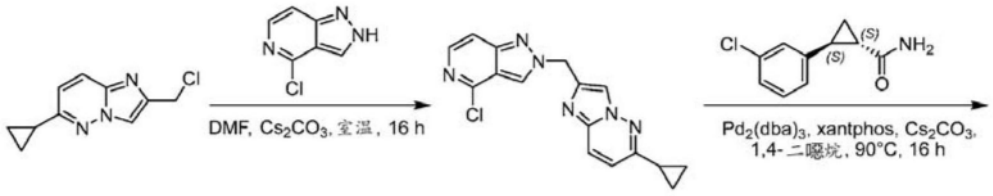
[0861] 2-溴-N-((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基喹啉-3-基)

甲胺(200mg,1.01mmol,获自相应的盐酸盐)、2-溴-4-氟吡啶(449mg,2.55mmol)和DIPEA(329mg,2.55mmol)在iPrOH(10mL)中的溶液在N_2气氛和60℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈无色油状物的2-溴-N-((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)吡啶-4-胺(120mg,34%收率)。ESI-MS[M+H]+:354.1。

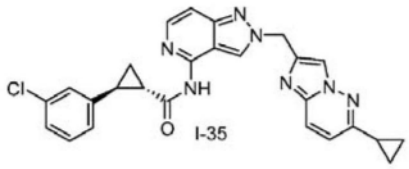
[0862] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-溴-N-((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)吡啶-4-胺(120mg,0.33mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(78mg,0.4mmol)、$Pd_2(dba)_3$(46mg,0.05mmol)、Xantphos(174mg,0.3mmol)和Cs_2CO_3(130mg,0.4mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在N_2气氛和95℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈灰白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基喹啉-3-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(14mg,9%收率)。ESI-MS[M+H]+:469.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.33(s,1H),8.79(d,J=2.2Hz,1H),8.08(d,J=1.3Hz,1H),7.88(d,J=8.7Hz,1H),7.76(d,J=5.8Hz,1H),7.61(d,J=1.9Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.34-7.27(m,2H),7.27-7.19(m,2H),7.16-7.10(m,1H),6.34-6.28(m,1H),4.49(d,J=5.8Hz,2H),2.39-2.31(m,2H),2.15-2.06(m,1H),1.47-1.40(m,1H),1.37-1.30(m,1H),1.07-1.00(m,2H),0.84-0.78(m,2H)。

[0863] 实施例35

[0864] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-35)的合成



[0865]



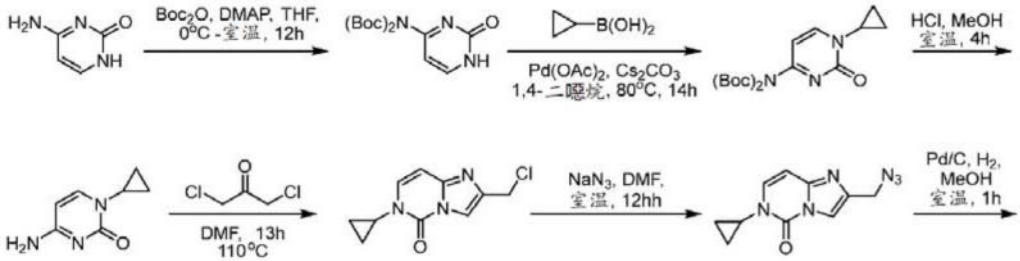
[0866] 4-氯-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶的合成.将2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1g,4.82mmol)、4-氯-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶(740mg,4.82mmol)和Cs_2CO_3(4.7g,14.46mmol)在DMF(30mL)中的混合物在N_2和室温下搅拌16h。将反应物用H_2O(60mL)稀释,用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱、随后通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体的4-氯-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶(300mg,19%)。ESI-MS[M+H]$^+$:325.1。

[0867] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-

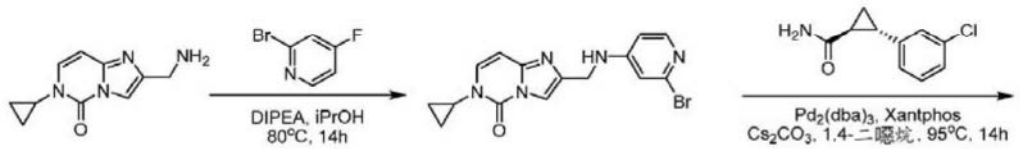
吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向4-氯-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶(100mg,0.31mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(80mg,0.41mmol)、$Pd_2(dba)_3$(57mg,0.062mmol)、Xantphos(36mg,0.062mmol)、Cs_2CO_3(303mg,0.93mmol)。将反应混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,40mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(7mg,5%)。ESI-MS[M+H]$^+$:484.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.98(s,1H),8.82(s,1H),8.18(s,1H),7.92(d,J=9.5Hz,1H),7.85(d,J=6.2Hz,1H),7.35-7.18(m,5H),7.10(d,J=9.5Hz,1H),5.77(s,2H),2.49-2.45(m,1H),2.21-2.14(m,1H),2.02-1.95(m,1H),1.58-1.53(m,1H),1.49-1.45(m,1H),1.09-1.04(m,2H),0.99-0.95(m,2H)。

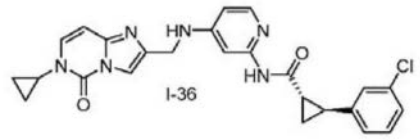
[0868] 实施例36

[0869] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-36)的合成



[0870]





[0871] (叔丁氧基羰基)(2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成.在0℃下向4-氨基嘧啶-2(1H)-酮(3.33g,30mmol)和DMAP(363mg,3mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加Boc_2O(13.1g,60mmol)。将所得反应溶液在室温下搅拌12h。将反应物用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的(叔丁氧基羰基)(2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(6.5g,70%)。ESI-MS[M+1]$^+$:312.2。

[0872] (叔丁氧基羰基)(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合

成.将(叔丁氧基羰基)(2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(6.5g,20.8mmol)、环丙基硼酸(3.6g,41.6mmol)、$Pd(OAc)_2$(448mg,2mmol)和Cs_2CO_3(20.3g,62.4mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的混合物在80℃下搅拌14h。将反应物冷却至室温,用H_2O(80mL)稀释,接着用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-25% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(叔丁氧基羰基)(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g,31%)。ESI-MS$[M+1]^+$:352.2。

[0873] 4-氨基-1-环丙基嘧啶-2(1H)-酮的合成.向(叔丁氧基羰基)(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g,6.5mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加HCl(于MeOH中的4M溶液,5mL)。将所得反应物在室温下搅拌4h。将反应物真空浓缩,得到4-氨基-1-环丙基嘧啶-2(1H)-酮(2.4g,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS$[M+1]^+$:152.2

[0874] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.将4-氨基-1-环丙基嘧啶-2(1H)-酮(2.4g,粗物质)和1,3-二氯丙-2-酮(2.5g,19.8mmol)在DMF(40mL)中的混合物在110℃下搅拌13h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,60mL)淬灭,接着用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(500mg,34%,经2步)。ESI-MS$[M+1]^+$:224.1。

[0875] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.将2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(500mg,2.2mmol)和NaN_3(286mg,4.4mmol)的DMF(20mL)溶液在室温下搅拌12h。将反应物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(550mg,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS$[M+1]^+$:231.2

[0876] 2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.将2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(550mg,来自上一步骤的粗物质)和Pd/C(100mg)在MeOH(30mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌1h。将反应物通过Celite®过滤,用MeOH(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(350mg,78%,经两步)。ESI-MS$[M+1]^+$:205.2。

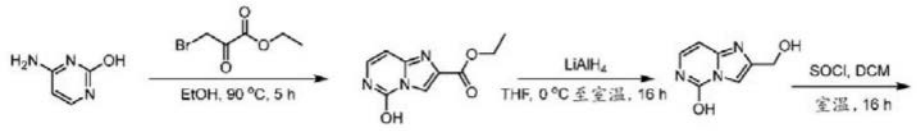
[0877] 2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.将2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(250mg,1.2mmol)、2-溴-4-氟吡啶(281mg,1.6mmol)和DIPEA(787mg,6.0mmol)在iPrOH(15mL)中的溶液在80℃下搅拌14h。将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(((2-溴吡啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(80mg,18%)。ESI-MS$[M+1]^+$:360.0。

[0878] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-(((2-溴吡啶-4-基)氨基)

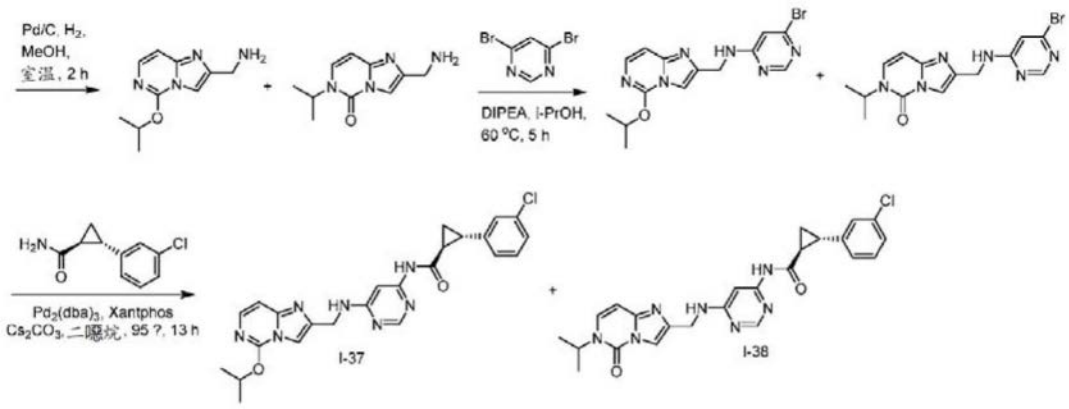
甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(80mg,0.22mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(51mg,0.26mmol)、$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.033mmol)、Xantphos(25mg,0.044mmol)和Cs_2CO_3(215mg,0.66mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在95℃下搅拌14h。将反应物冷却至室温,用H_2O(20mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(4mg,4%)。ESI-MS[M+1]$^+$:475.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),8.19(s,1H),7.94(s,1H),7.78(s,1H),7.70(s,1H),7.60(d,J=6.4Hz,1H),7.34-7.25(m,3H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.77(d,J=6.4Hz,1H),4.56(s,2H),2.89-2.85(m,1H),2.43-2.25(m,J=12.6Hz,2H),1.54-1.43(m,J=4.1Hz,1H),1.44-1.31(m,1H),0.85-0.73(m,2H),0.60-0.56(m,2H)。

[0879] 实施例37和实施例38

[0880] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-37)和(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-异丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-38)的合成



[0881]



[0882] 5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成.将4-氨基嘧啶-2-醇(1.1g,10.0mmol)和3-溴-2-氧代丙酸乙酯(1.9g,10.0mmol)在EtOH(20mL)中的混合物在90℃下搅拌5h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸乙酯(500mg,24%)。ESI-MS[M+H]$^+$:208.1。

[0883] 2-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇的合成.在0℃下向5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸乙酯(500mg,2.4mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(182mg,4.8mmol)。将

反应混合物在N_2和室温下搅拌16h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc/MeOH(10/1,30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的2-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇(200mg,51%)。ESI-MS[M+H]$^+$:166.1。

[0884] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇的合成.向2-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇(200mg,1.2mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇(210mg粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]$^+$:184.0。

[0885] 2-(叠氮基甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇的合成.向2-(氯甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇(210mg,粗物质)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaN_3(195mg,3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇(120mg,53%,经2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:191.1。

[0886] 2-(叠氮基甲基)-5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶和2-(叠氮基甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.向2-(叠氮基甲基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇(120mg,0.63mmol)、丙-2-醇(565mg,9.4mmol)、PPh_3(247mg,0.94mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加DIAD(191mg,0.94mmol)。将所得反应物在N_2和室温下搅拌16h,接着用H_2O(30mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶和2-(叠氮基甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的混合物(100mg,68%)。ESI-MS[M+H]$^+$:233.1。

[0887] (5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲胺和2-(氨基甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.将2-(叠氮基甲基)-5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶(与2-(叠氮基甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮混合)(100mg,0.43mmol)和Pd/C(30mg)在MeOH(10mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌2h。将所得混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色固体的(5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲胺和2-(氨基甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(95mg,粗物质)的混合物。ESI-MS[M+H]$^+$:207.1。

[0888] 6-溴-N-((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺和2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的合成.将(5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲胺(为与2-(氨基甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的混合物)(95mg粗物质)、4,6-二溴嘧啶(256mg,1.1mmol)和DIPEA(465mg,3.6mmol)在iPrOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的6-溴-N-((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺和2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的混合物(100mg,64%,经2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:363.0。

[0889] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺和(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-异丙基-5-氧代-5,

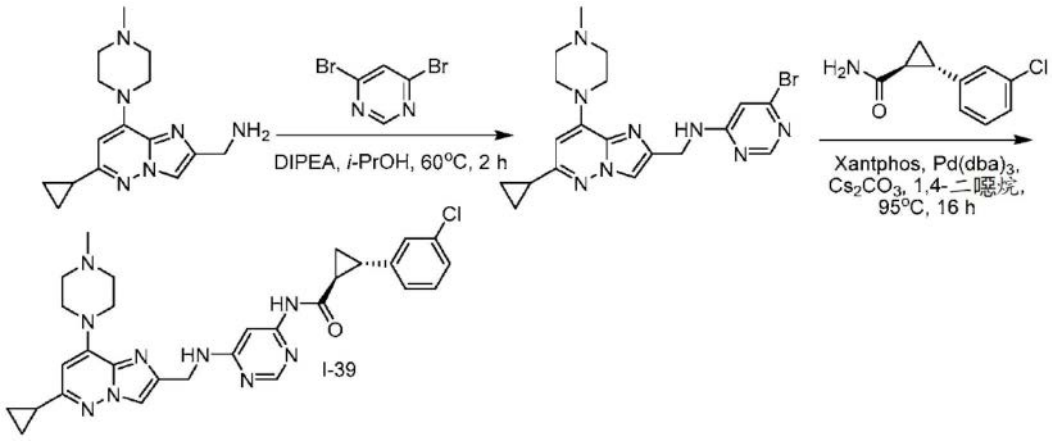
6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将6-溴-N-((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(为与2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的混合物)(100mg,0.27mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(53mg,0.27mmol)、$Pd_2(dba)_3$(49mg,0.054mmol)、Xantphos(31mg,0.054mmol)和Cs_2CO_3(264mg,0.81mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在N_2气氛和95℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,23%)和(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-异丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(10mg,8%)。

[0890] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-异丙氧基咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-37).ESI-MS[M+H]+:464.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.54(s,1H),8.12(s,1H),7.80(s,1H),7.58(d,J=6.5Hz,1H),7.41(s,1H),7.25-7.17(m,4H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=6.5Hz,1H),5.40-5.34(m,1H),4.52(s,2H),2.34-2.27(m,2H),1.41-1.37(m,1H),1.33(d,J=6.2Hz,6H),1.31(d,J=4.4Hz,1H)。

[0891] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-异丙基-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-38).ESI-MS[M+H]+:464.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),8.20(s,1H),7.84(s,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),7.53(s,1H),7.32-7.25(m,4H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),6.64(d,J=7.9Hz,1H),4.94-4.88(m,1H),4.51(s,2H),2.43-2.36(m,2H),1.50-1.46(m,1H),1.43-1.39(m,1H),1.35(d,J=6.8Hz,6H)。

[0892] 实施例39

[0893] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-39)的合成

[0894] 

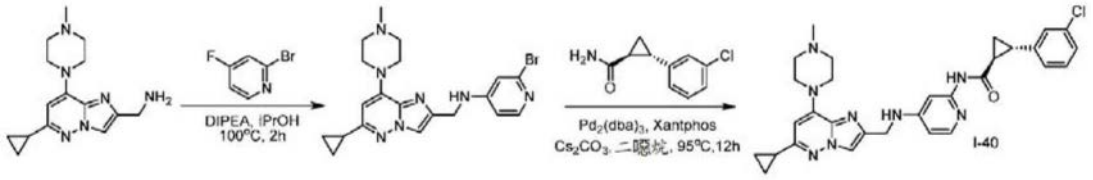
[0895] 6-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(120mg,0.42mmol)、4,6-二溴嘧啶(100mg,0.42mmol)和DIPEA(163mg,1.26mmol)在i-PrOH(5mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型

TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色固体的6-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(150mg,81%)。ESI-MS[M+H]$^+$:443.2。

[0896] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向6-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(80mg,0.18mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(35mg,0.18mmol)和Cs_2CO_3(176mg,0.54mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)和Xantphos(12mg,0.02mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并通过Celite®过滤。将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(51mg,51%)。ESI-MS[M+H]$^+$:558.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.57(s,1H),8.17(s,1H),7.78(s,1H),7.62(s,1H),7.30-7.25(m,2H),7.24-7.21(m,2H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.12(s,1H),4.48(s,2H),3.89-3.80(m,4H),2.44-2.40(m,4H),2.40-2.31(m,2H),2.20(s,3H),1.97-1.93(m,1H),1.49-1.33(m,2H),0.91-0.86(m,4H)。

[0897] 实施例40

[0898] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-40)的合成

[0899] 

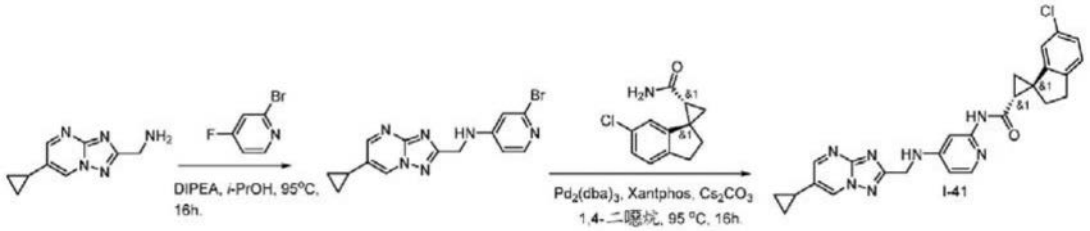
[0900] 2-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(150mg,0.52mmol)、2-溴-4-氟吡啶(109mg,0.62mmol)和DIPEA(201mg,1.56mmol)在i-PrOH(3mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于120℃下辐照2h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺(60mg,收率:26%)。ESI-MS[M+H]$^+$:442.1。

[0901] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺(60mg,0.14mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(41mg,0.21mmol)、$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.014mmol)、Xantphos(8mg,0.014mmol)和Cs_2CO_3(137mg,0.42mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在N_2和95℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM:MeOH=0%-

8%)纯化,得到呈浅黄色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,38%)。ESI-MS[M+H]$^+$:557.3 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.34(s,1H),7.76(d,J=5.8Hz,1H),7.70(s,1H),7.46(s,1H),7.33-7.29(m,1H),7.26-7.24(m,2H),7.15-7.13(m,1H),7.10-7.07(m,1H),6.35-6.33(m,1H),6.16(s,1H),4.32-4.31(m,2H),3.93(s,4H),2.51-2.50(m,4H),2.40-2.39(m,2H),2.24(s,3H),1.98(m,1H),1.47-1.43(m,1H),1.38-1.33(m,1H),0.96-0.85(m,4H)。

[0902] 实施例41

[0903] rac-(1S*,2S*)-6'-氯-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺(I-41)的合成

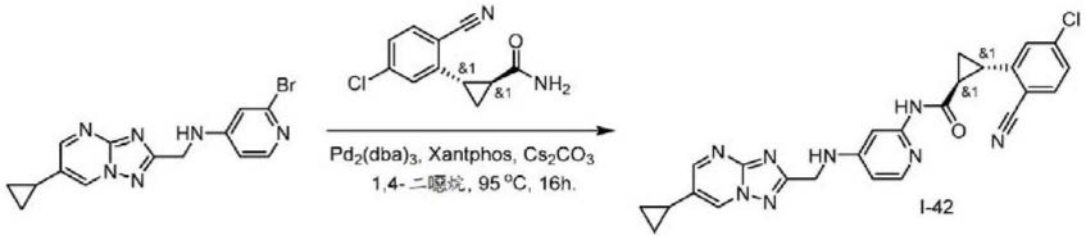
[0904] 

[0905] 2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺(102mg,0.54mmol)、2-溴-4-氟吡啶(142mg,0.81mmol)和DIPEA(209mg,1.62mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在95℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:EtOAc)纯化,得到呈白色固体的2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(80mg,43%)。ESI-MS[M+H]+:345.2。

[0906] rac-(1S*,2S*)-6'-氯-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(30mg,0.087mmol)、rac-(1S*,2S*)-6'-氯-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺(29mg,0.13mmol)和Cs_2CO_3(85mg,0.26mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Xantphos(10mg,0.017mmol)和$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.009mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,接着通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-6'-氯-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-2-甲酰胺(20mg,48%)。ESI-MS[M+H]+:486.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.21(s,1H),9.14(d,J=2.4Hz,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),7.74(d,J=5.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.28(s,1H),7.23-7.16(m,2H),6.88(d,J=1.8Hz,1H),6.33(dd,J=5.8,2.1Hz,1H),4.52(d,J=6.2Hz,2H),3.00-2.77(m,2H),2.44-2.41(m,1H),2.20-2.01(m,3H),1.58-1.41(m,2H),1.08-0.96(m,2H),0.93-0.77(m,2H)。

[0907] 实施例42

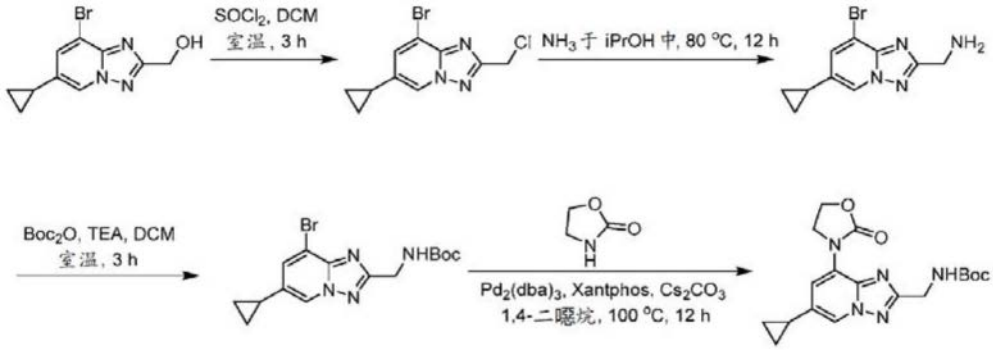
[0908] rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-42)的合成

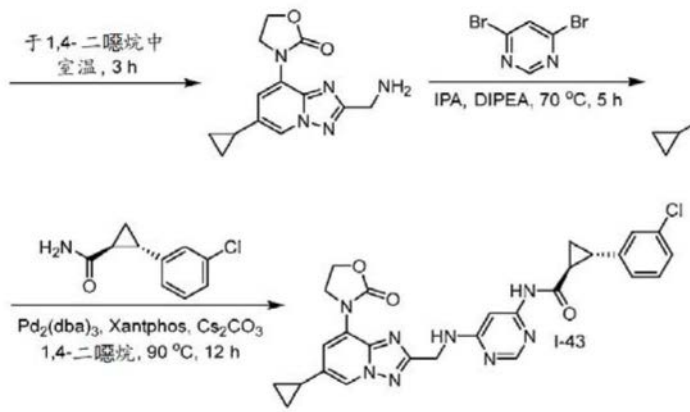
[0909] 

[0910] 向rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)环丙烷-1-甲酰胺(31mg,0.14mmol)、2-溴-N-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(48mg,0.14mmol)和Cs_2CO_3(137mg,0.42mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Xantphos(16mg,0.028mmol)和$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.014mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基)-N-(4-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,44%)。ESI-MS[M+H]+:485.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.39(s,1H),9.14(d,J=2.3Hz,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.78(d,J=5.8Hz,1H),7.51(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.43(s,1H),7.38(d,J=2.0Hz,1H),7.34-7.27(m,1H),6.36(dd,J=5.7,1.9Hz,1H),4.53(d,J=6.1Hz,2H),2.58-2.54(m,1H),2.49-2.43(m,1H),2.13-2.01(m,1H),1.62-1.48(m,2H),1.07-0.96(m,2H),0.93-0.81(m,2H)。

[0911] 实施例43

[0912] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-43)的合成



[0913] 

[0914] 8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成.将(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(370mg,1.38mmol))在DCM(25mL)和$SOCl_2$(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(400mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:286.1。

[0915] (8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.将8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(400mg,粗物质)在NH_3溶液(2N于iPrOH中,30mL)中的溶液在密封管中于80℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温并真空浓缩,得到呈白色固体的(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(450mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:267.1

[0916] ((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.在0℃下向(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(450mg粗物质)和TEA(570mg,5.64mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加Boc_2O(615mg,2.82mmol)。将所得混合物在N_2气氛和室温下搅拌3h。将反应混合物用H_2O(30mL)淬灭,接着用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以30%EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(290mg,57%,经三步)。ESI-MS[M+H]+:367.1

[0917] ((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(290mg,0.79mmol)、噁唑烷-2-酮(137mg,1.58mmol)、$Pd_2(dba)_3$(145mg,0.158mmol)、Xantphos(91mg,0.158mmol)和Cs_2CO_3(773mg,2.37mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液在N_2气氛和100℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,85%)。ESI-MS[M+H]+:374.2。

[0918] 3-(2-(氨基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)噁唑烷-2-酮的合成.将((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.67mmol)在HCl(4.0N于1,4-二噁烷中,30mL)中的溶液在室温下搅拌3h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-(2-(氨基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)噁唑烷-2-酮(250mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]+:274.2。

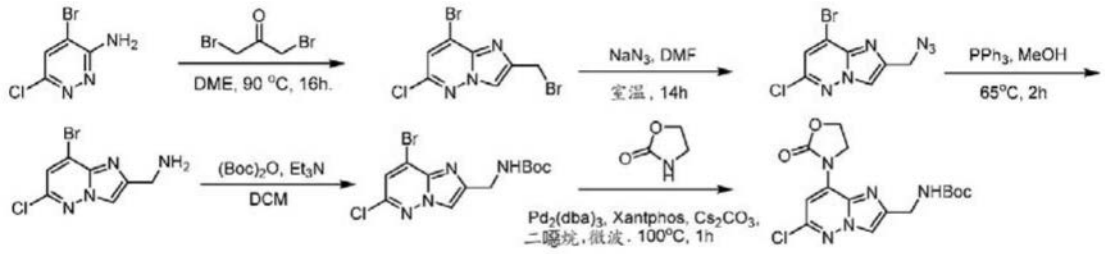
[0919] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)噁唑烷-2-酮的合成.将3-(2-(氨基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)噁唑烷-2-酮(250mg,粗物质)、4,6-二溴嘧啶(268mg,1.125mmol)和DIPEA(290mg,2.25mmol)在iPrOH(25mL)中的溶液在N_2气氛和70℃下搅拌5。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)噁唑烷-2-酮(225mg,78%,两步)。ESI-MS[M+H]+:430.1。

[0920] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将3-(2-(((6-溴

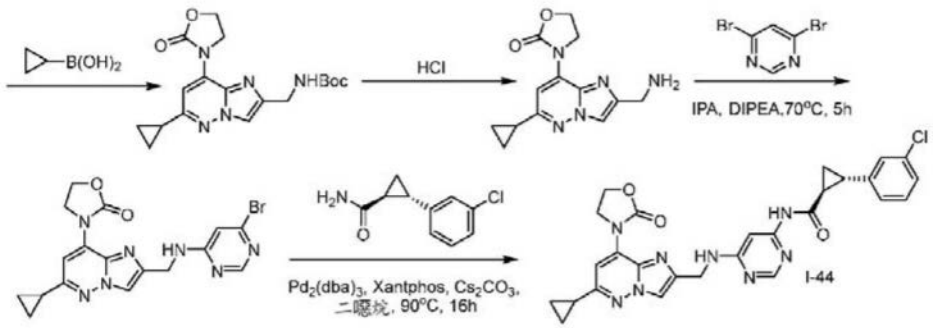
嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)噁唑烷-2-酮(100mg,0.233mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(55mg,0.280mmol)、$Pd_2(dba)_3$(43mg,0.0466mmol)、Xantphos(27mg,0.0466mmol)和Cs_2CO_3(228mg,0.699mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在N_2和90℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺。(35mg,27%)。ESI-MS[M+H]$^+$:545.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.62(s,1H),8.62(d,J=1.2Hz,1H),8.17(s,1H),8.02(s,1H),7.67(d,J=1.3Hz,1H),7.35-7.24(m,4H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),4.72(s,2H),4.59-4.37(m,4H),2.46-2.29(m,2H),2.12-1.93(m,1H),1.54-1.35(m,2H),1.05-0.88(m,2H),0.82-0.67(m,2H)。

[0921] 实施例44

[0922] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-44)的合成



[0923]



[0924] 8-溴-2-(溴甲基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.将4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(5.0g,24mmol)和1,3-二溴丙-2-酮(15.6g,72mmol)在DME(100mL)中的混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在将反应物冷却至室温后,添加$NaHCO_3$(饱和水溶液,150mL),并将反应物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1)纯化,得到呈黄色固体的8-溴-2-(溴甲基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(6.5g,83%)。ESI-MS[M+H]$^+$:325.9。

[0925] 2-(叠氮基甲基)-8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.将8-溴-2-(溴甲基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.2g,3.69mmol)和NaN_3(240mg,3.69mmol)在DMF(15mL)中的混合物在N_2和室温下搅拌3h。将反应物用水(150mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.1g,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:287.1。

[0926] (8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺的合成.将2-(叠氮基甲基)-8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.1g,粗物质)和PPh_3(1.1g,4.25mmol)在MeOH(25mL)中的混合物在N_2和60℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物真空浓缩并通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈浅黄色油状物的(8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(500mg,52%)。ESI-MS[M+H]+:261.2。

[0927] ((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将(8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(520mg,2.0mmol)、$(Boc)_2O$(654mg,3.0mmol)和Et_3N(0.83mL,6.0mmol)在DCM(20.0mL)中的混合物在N_2和室温下搅拌16h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈黄色固体的((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,28%)。ESI-MS[M+H]+:361.2

[0928] ((6-氯-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.42mmol)、噁唑烷-2-酮(32mg,0.37mmol)、$Pd_2(dba)_3$(19mg,0.021mmol)、Xantphos(12mg,0.021mmol)和Cs_2CO_3(342mg,1.05mmol)在二噁烷(8.0mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波中于100℃下辐照1h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的产物((6-氯-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,66%)。ESI-MS[M+H]+:368.2。

[0929] ((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将((6-氯-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100.0mg,0.27mmol)、环丙基硼酸(70mg,0.81mmol)、$Pd(OAc)_2$(6.0mg,0.027mmol)、S-phos(11mg,0.027mmol)和K_3PO_4(172mg,0.81mmol)在甲苯/水(10.0mL/1.0mL)中的混合物在N_2和95℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/15)纯化,得到呈黄色固体的所需产物((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,80%)。ESI-MS$[M+H]^+$:374.1。

[0930] 3-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)噁唑烷-2-酮的合成.将((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.21mmol)在HCl(4M于二噁烷中,2.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)噁唑烷-2-酮(60mg,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS$[M+H]^+$:274.2。

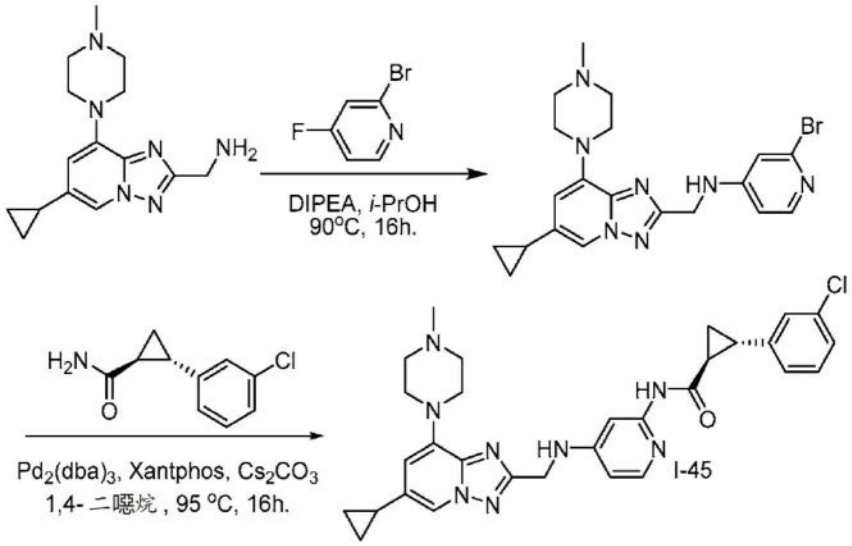
[0931] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)噁唑烷-2-酮的合成.将3-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)噁唑烷-2-酮(60mg,0.21mmol)、4,6-二溴嘧啶(76mg,0.32mmol)和DIPEA(142mg,1.1mmol)在i-PrOH(5mL)中的混合物在N_2和70℃下搅拌4h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,

30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)噁唑烷-2-酮(70mg,78%,两步)。ESI-MS[M+H]$^+$:430.2。

[0932] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)噁唑烷-2-酮(70mg,0.16mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(31mg,0.16mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol)、Xantphos(9mg,0.016mmol)和Cs_2CO_3(130mg,0.40mmol)在1,4-二噁烷(6.0mL)中的混合物在N_2和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(22mg,25%)。ESI-MS[M+H]$^+$:545.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.62(s,1H),8.20(s,1H),7.90(s,1H),7.85(s,1H),7.57(s,1H),7.39-7.21(m,4H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),4.79(t,J=8.0Hz,2H),4.58(s,2H),4.51(t,J=8.0Hz,2H),2.45-2.29(m,2H),2.21-2.04(m,1H),1.58-1.33(m,2H),1.10-0.96(m,2H),0.97-0.80(m,2H)。

[0933] 实施例45

[0934] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-45)的合成

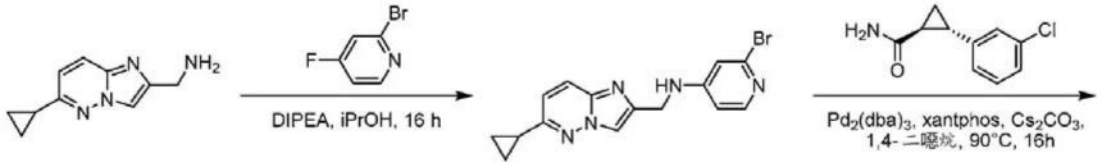
[0935] 

[0936] 2-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(45mg,0.16mmol)、2-溴-4-氟吡啶(42mg,0.24mmol)和DIPEA(103mg,0.8mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的2-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(15mg,21%)。ESI-MS[M+H]+:444.2。

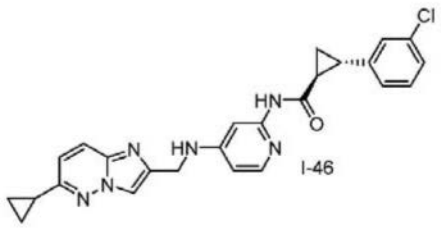
[0937] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(15mg,0.034mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(10mg,0.05mmol)和Cs_2CO_3(33mg,0.10mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Xantphos(7mg,0.012mmol)和$Pd_2(dba)_3$(5mg,0.006mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(8mg,42%)。ESI-MS$[M+H]^+$:557.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.30(s,1H),8.19(s,1H),7.76(d,J=5.8Hz,1H),7.45(s,1H),7.35-7.18(m,4H),7.14(d,J=7.7Hz,1H),6.50(d,J=1.1Hz,1H),6.34(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),4.45(d,J=5.9Hz,2H),3.50-3.41(m,4H),2.50-2.49(m,4H),2.43-2.30(m,2H),2.23(s,3H),1.99-1.92(m,1H),1.51-1.40(m,1H),1.37-1.32(m,1H),0.96-0.87(m,2H),0.79-0.75(m,2H)。

[0938] 实施例46

[0939] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-46)的合成



[0940]



[0941] 2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲胺(230mg,1.22mmol)、DIPEA(629.5mg,4.88mmol)和2-溴-4-氟吡啶(429mg,2.44mmol)在iPrOH(20mg)中的混合物在N_2和110℃下搅拌16h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法以1%-8% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺(160mg,38%)。ESI-MS$[M+H]^+$:344.0。

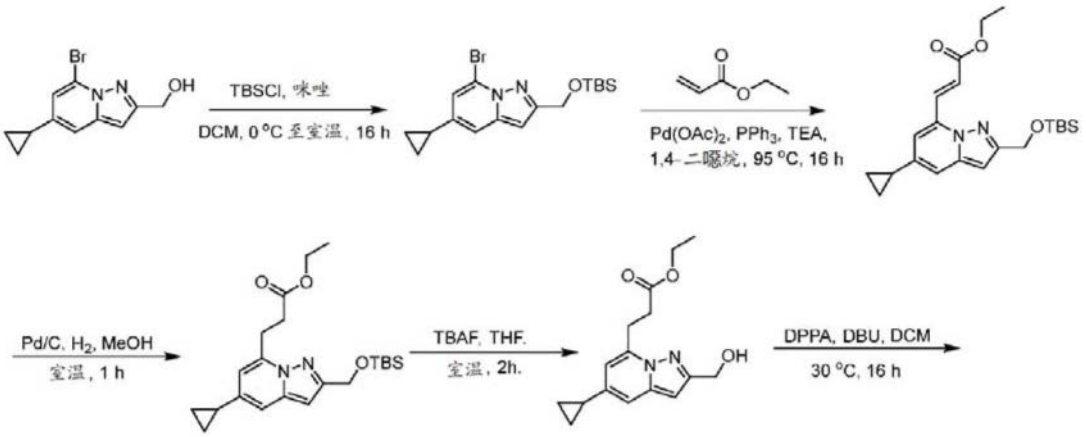
[0942] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)吡啶-4-胺(40.0mg,0.12mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(35.1mg,0.18mmol)、$Pd_2(dba)_3$(21.1mg,0.023mmol)、Xantphos(13.3mg,0.023mmol)、Cs_2CO_3(117.4mg,0.36mmol)。将反应混合物在N_2和90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,40mL)洗涤。将滤液

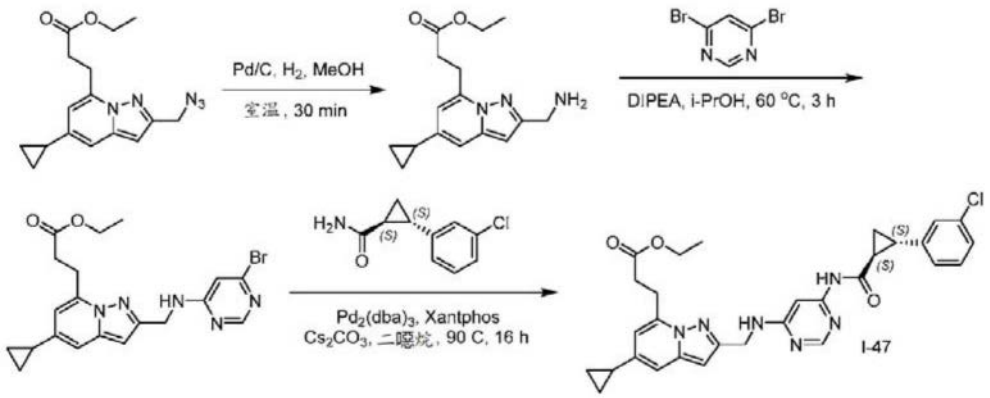
真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(8mg,15.0%)。ESI-MS[M+H]+:459.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ 10.33(s,1H),7.94-7.90(m,2H),7.77-7.75(d,J=5.8Hz,1H),7.42(s,1H),7.33-7.29(m,1H),7.26-7.24(m,2H),7.15-7.05(m,3H),6.35-6.33(m,1H),4.38-4.37(d,J=5.5Hz,2H),2.40-2.32(m,2H),2.20-2.13(m,1H),1.47-1.42(m,1H),1.37-1.32(m,1H),1.08-1.03(m,2H),0.98-0.94(m,2H)。

[0943] 实施例47

[0944] 3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(I-47)的合成

[0945]





[0946] 7-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶的合成.在室温下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(1.5g,5.6mmol)和咪唑(1.1g,16.8mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加TBSCl(1.26g,8.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。添加H_2O(100mL),并将混合物用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的7-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(1.5g,70%)。ESI-MS[M+H]$^+$:383.2。

[0947] (E)-3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙烯酸乙酯的合成.将7-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(1.5g,3.9mmol)、丙烯酸乙酯(3.9g,39.0mmol)、$Pd(OAc)_2$(87mg,

0.39mmol)、PPh_3(102mg,0.39mmol)和TEA(3.9g,39.0mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的(E)-3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙烯酸乙酯(1.2g,77%)。ESI-MS[M+H]$^+$:401.2。

[0948] 3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯的合成.将(E)-3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙烯酸乙酯(1.2g,3.0mmol)和Pd/C(100mg)在MeOH(30mL)中的混合物在H_2和室温下搅拌1h。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(1.0g,83%)。ESI-MS[M+H]$^+$:403.2。

[0949] 3-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯的合成.向3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(1.0g,2.5mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加TBAF(于THF中的1M溶液,5.0mL,5.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,接着用H_2O(30mL)稀释并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(500mg,69%)。ESI-MS[M+H]$^+$:289.2。

[0950] 3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯的合成.在0℃下向3-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(100mg,0.35mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加DPPA(289mg,1.05mmol),接着添加DBU(160mg,1.05mmol)在DCM(1mL)中的溶液。将反应混合物在N_2和35℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并用H_2O(30mL)稀释,用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=10/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(80mg,73%)。ESI-MS[M+H]+:314.2。

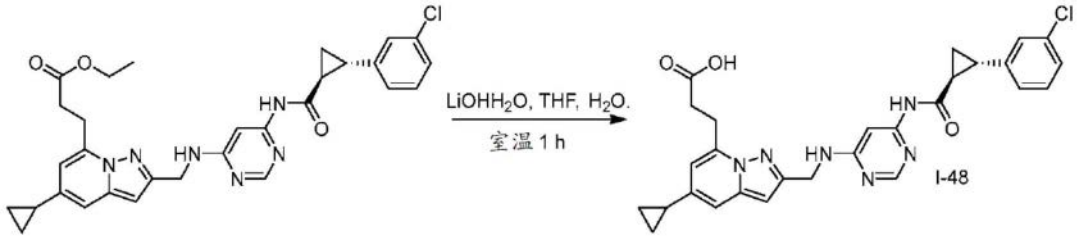
[0951] 3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯的合成.向3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(80mg,0.26mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加Pd/C(10mg)。将反应混合物在H_2和室温下搅拌30min。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(70mg,94%)。ESI-MS[M+H]+:288.2。

[0952] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯的合成.将3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(70mg,0.24mmol)、4,6-二溴嘧啶(86mg,0.36mmol)和DIPEA(155mg,1.2mmol)在i-PrOH(5mL)中的混合物在60℃下搅拌3h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(70mg,66%)。ESI-MS[M+H]+:444.0。

[0953] 3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯的合成.向3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(75mg,0.17mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(33mg,0.17mmol)和Cs_2CO_3(166mg,0.51mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.017mmol)和Xantphos(20mg,0.034mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(70mg,74%)。ESI-MS[M+H]$^+$:559.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.60(s,1H),8.20(s,1H),7.90(s,1H),7.33-7.20(m,5H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.42(s,1H),6.31(s,1H),4.64(s,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.27-3.25(m,2H),2.88-2.85(m,2H),2.43-2.34(m,2H),1.96-1.90(m,1H),1.45-4.12(m,1H),1.43-1.38(m,1H),1.17(t,J=7.1Hz,3H),1.00-0.94(m,2H),0.75-0.71(m,2H)。

[0954] 实施例48

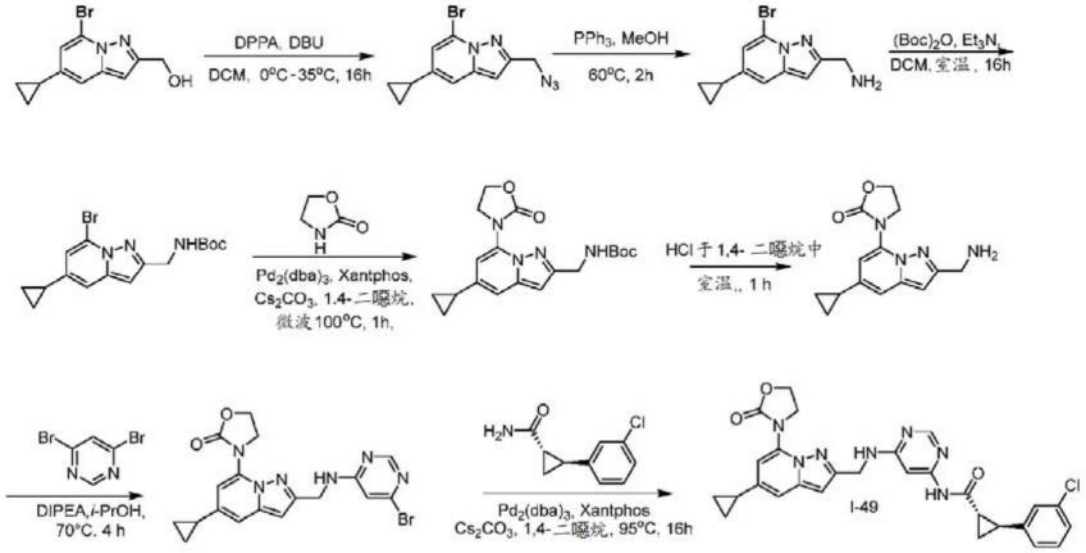
[0955] 3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸(I-48)的合成

[0956] 

[0957] 向3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(20mg,0.034mmol)在THF(1mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加LiOH-H_2O(14mg,0.34mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用HCl(1M水溶液,1mL)淬灭并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸(10.5mg,58%)。ESI-MS[M+H]$^+$:531.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.60(s,1H),8.20(s,1H),7.91(s,1H),7.37-7.08(m,6H),6.43(s,1H),6.31(s,1H),4.64(s,2H),3.25-3.23(m,2H),2.79-2.67(m,2H),2.41-2.38(m,2H),1.92-1.91(m,1H),1.47-1.40(m,2H),0.97-0.96(m,2H),0.74-0.73(m,2H)。

[0958] 实施例49

[0959] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-49)的合成

[0960] 

[0961] 2-(叠氮基甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶的合成.在N_2和0℃下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(2g,7.5mmol)在DCM(100mL)中的混合物中添加DPPA(12.4g,45mmol)和DBU(6.8g,45mmol)。接着将混合物在35℃下搅拌16h。将反应物用水(100mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈无色油状物的2-(叠氮基甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(2g,92%)。ESI-MS[M+H]+:292.0。

[0962] (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺的合成.向2-(叠氮基甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(2g,6.9mmol)在MeOH(40mL)中的混合物中添加PPh_3(2.7g,10.4mmol)。将反应混合物在N_2和60℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈无色油状物的(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(1.2g,66%)。ESI-MS[M+H]+:266.1。

[0963] ((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(1.2g,4.5mmol)、$(Boc)_2O$(1.96g,9.0mmol)和Et_3N(1.36g,13.5mmol)在DCM(40mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用H_2O(60mL)稀释,用DCM(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,73%)。ESI-MS[M+H]+:366.1。

[0964] ((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.21mmol)、噁唑烷-2-酮(28mg,0.32mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、Xantphos(23mg,0.04mmol)和Cs_2CO_3(205mg,0.63mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于100℃下辐照1h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状物的((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,58%)。

ESI-MS[M+H]$^+$:373.2。

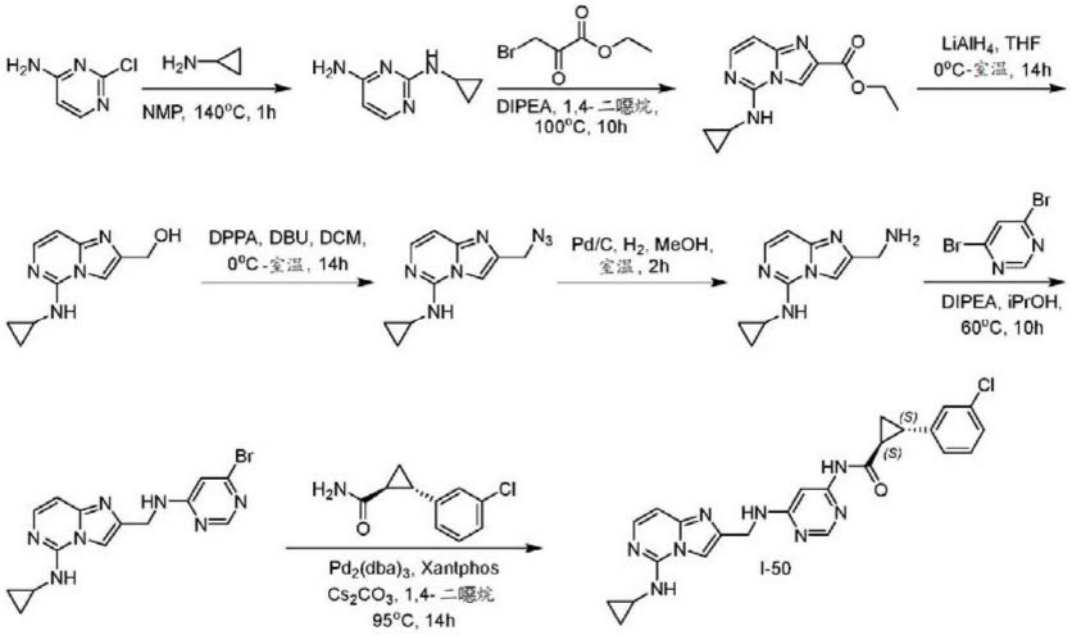
[0965] 3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮的合成.将((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.12mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,2mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的(3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(30mg,92%)。ESI-MS[M+H]$^+$:273.2。

[0966] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮的合成.将3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(30mg,0.11mmol)、4,6-二溴嘧啶(40mg,0.17mmol)和DIPEA(71mg,0.55mmol)在i-PrOH(3mL)中的混合物在70℃下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(30mg,64%)。ESI-MS[M+H]$^+$:429.2。

[0967] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(30mg,0.07mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(14mg,0.07mmol)和Cs_2CO_3(68mg,0.21mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.014mmol)和Xantphos(16mg,0.028mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(21mg,55%)。ESI-MS[M+H]$^+$:544.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.35-7.30(m,3H),7.27-7.25(m,2H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.73(d,J=1.7Hz,1H),6.40(s,1H),4.66-4.57(m,4H),4.22-4.18(m,2H),2.46-2.29(m,2H),2.03-1.96(m,1H),1.52-1.37(m,2H),1.06-0.96(m,2H),0.81-0.73(m,2H)。

[0968] 实施例50

[0969] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-50)的合成

[0970] 

[0971] N_2-环丙基嘧啶-2,4-二胺的合成.将2-氯嘧啶-4-胺(3.0g,23.2mmol)和环丙胺(6.6g,116.3mmol)在NMP(30mL)中的溶液在密封管中于140℃下搅拌1h。将反应物冷却至室温,用H_2O(80mL)稀释,用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的N_2-环丙基嘧啶-2,4-二胺(1.5g,43%)。ESI-MS[M+H]+:151.1

[0972] 5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成.向N_2-环丙基嘧啶-2,4-二胺(1.5g,10mmol)和DIPEA(6.5g,50mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液中添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯(4.9g,25mmol)。将所得反应物在100℃下搅拌10h。将反应物冷却至室温,用H_2O(50mL)淬灭,用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法以0%-60% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸乙酯(440mg,18%)。ESI-MS[M+H]+:247.1。

[0973] (5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲醇的合成.在0℃下向5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸乙酯(440.0mg,1.8mmol)的THF(30mL)溶液中缓慢添加$LiAlH_4$(205.2mg,5.4mmol)。将所得反应物在室温下搅拌14h。将反应物冷却至0℃,缓慢用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭,用EtOAc(40mL x 5)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的(5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲醇(500mg,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:205.2

[0974] 2-(叠氮基甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺的合成.在0℃下向(5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲醇(500mg,来自上一步骤的粗物质)和DBU(1.4g,8.9mmol)在DCM(25mL)中的溶液中添加DPPA(1.45g,5.3mmol)。将所得反应溶液在室温下搅拌14h。将反应物用H_2O(50mL)稀释,用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺(210mg,51%,经2步)。ESI-MS[M+H]+:230.2。

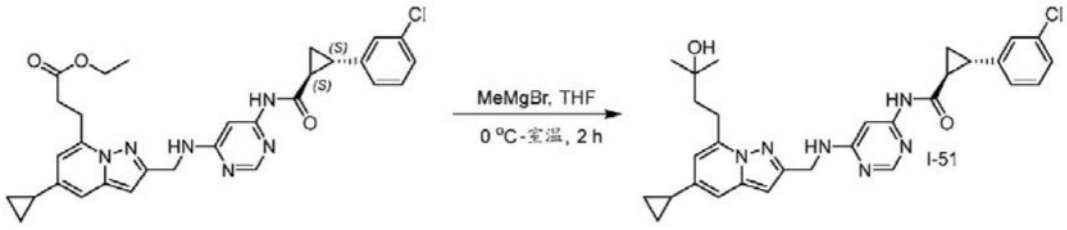
[0975] 2-(氨基甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺的合成.将2-(叠氮基甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺(210mg,0.91mmol)和Pd/C(30mg)在MeOH(15mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,用MeOH(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到2-(氨基甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺(195mg,粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]+:203.2。

[0976] 2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺的合成.将2-(氨基甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺(195mg,粗物质)、4,6-二溴嘧啶(237.8mg,1mmol)和DIPEA(387mg,3mmol)的iPrOH(20mL)溶液在60℃下搅拌10h。将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺(250mg,76%,经2步)。ESI-MS[M+H]+:360.3。

[0977] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-胺(150mg,0.42mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(107.3mg,0.55mmol)、$Pd_2(dba)_3$(57mg,0.063mmol)、Xantphos(69mg,0.12mmol)和Cs_2CO_3(410mg,1.26mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混合物在N_2和95℃下搅拌14h。将反应物冷却至室温,用H_2O(40mL)稀释,接着用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,10%)。ESI-MS$[M+H]^+$:475.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),8.19(s,1H),7.94(s,1H),7.78(s,1H),7.70(s,1H),7.60(d,J=6.4Hz,1H),7.34-7.25(m,3H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.77(d,J=6.4Hz,1H),4.56(s,2H),2.89-2.85(m,1H),2.43-2.25(m,J=12.6Hz,2H),1.54-1.43(m,J=4.1Hz,1H),1.44-1.31(m,1H),0.85-0.73(m,2H),0.60-0.56(m,2H)。

[0978] 实施例51

[0979] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-51)的合成

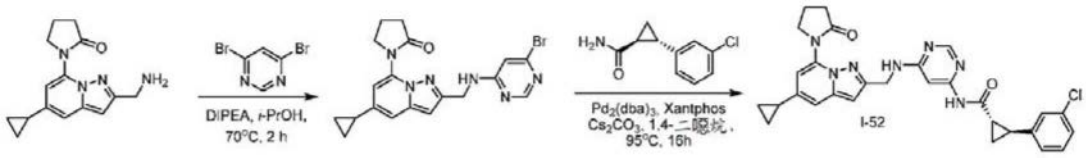
[0980] 

[0981] 在N_2和0℃下向3-(2-(((6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(35mg,0.063mmol)在THF(2mL)中的混合物中添加MeMgBr(于乙醚中的3M溶液,0.21mL,0.63mmol)。将混合物在N_2和室温下搅拌2h。将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)

环丙烷-1-甲酰胺(6.5mg,19%)。ESI-MS[M+H]+:545.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.60(s,1H),8.20(s,1H),7.89(s,1H),7.34-7.24(m,4H),7.17-7.14(m,2H),6.40(s,1H),6.29(s,1H),4.64(s,2H),4.34(s,1H),3.11-3.02(m,2H),2.44-2.35(m,2H),1.94-1.92(m,1H),1.82-1.80(m,2H),1.49-1.38(m,2H),1.19(s,6H),0.99-0.93(m,2H),0.74-0.73(m,2H)。

[0982] 实施例52

[0983] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-52)的合成

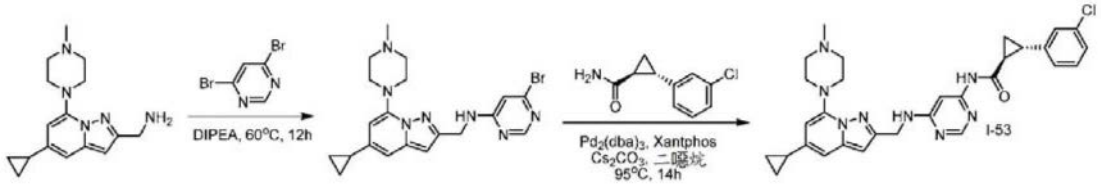
[0984] 

[0985] 1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮的合成.将1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮(40mg,0.15mmol)、4,6-二溴嘧啶(71mg,0.3mmol)和DIPEA(97mg,0.75mmol)在i-PrOH(4mL)中的混合物在70℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮(35mg,55%)。ESI-MS[M+H]$^+$:427.2。

[0986] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮(35mg,0.08mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(16mg,0.08mmol)和Cs_2CO_3(78mg,0.24mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol)和Xantphos(9mg,0.016mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(4.4mg,10%)。ESI-MS[M+H]$^+$:542.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.58(s,1H),8.16(s,1H),7.88(s,1H),7.32-7.22(m,5H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.55(d,J=1.8Hz,1H),6.34(s,1H),4.60(s,2H),3.89(t,J=7.0Hz,2H),2.49-2.47(m,2H),2.36-2.30(m,2H),2.24-2.09(m,2H),1.98-1.91(m,1H),1.45-1.35(m,2H),1.04-0.91(m,2H),0.83-0.66(m,2H)。

[0987] 实施例53

[0988] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-53)的合成

[0989] 

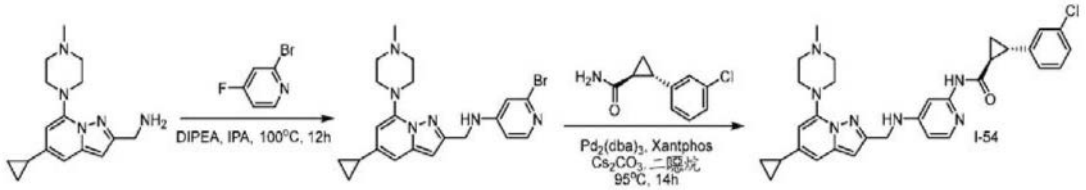
[0990] 6-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将(5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺盐酸

盐(80mg,0.25mmol)、4,6-二溴嘧啶(88mg,0.37mmol)、DIPEA(97mg,0.75mmol)在i-PrOH(4ml)中的混合物在60℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=25/1)纯化,得到呈黄色固体的6-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(59mg,53%)。ESI-MS[M+H]+:442.2。

[0991] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(59mg,0.13mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-甲酰胺(25mg,0.13mmol)和Cs_2CO_3(127mg,0.39mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、xantphos(21mg,0.036mmol),将混合物在N_2和95℃下搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(13mg,18%)。ESI-MS$[M+H]^+$:557.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.60(s,1H),8.19(s,1H),7.85(s,1H),7.32-7.20(m,4H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.91(d,J=1.4Hz,1H),6.24(s,1H),5.92(d,J=1.3Hz,1H),4.63(s,2H),3.34-3.33(m,4H),2.51-2.50(m,4H),2.42-2.35(m,2H),2.25(s,3H),1.97-1.86(m,1H),1.51-1.35(m,2H),0.99-0.90(m,2H),0.80-0.70(m,2H)。

[0992] 实施例54

[0993] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-54)的合成

[0994] 

[0995] 2-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成.将(5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(100mg,0.31mmol)、2-溴-4-氟吡啶(70mg,0.40mmol)、DIPEA(120mg,0.93mmol)在i-PrOH(4ml)中的混合物在100℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=25/1)纯化,得到呈黄色固体的6-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(50mg,37%)。ESI-MS[M+H]+:441.2。

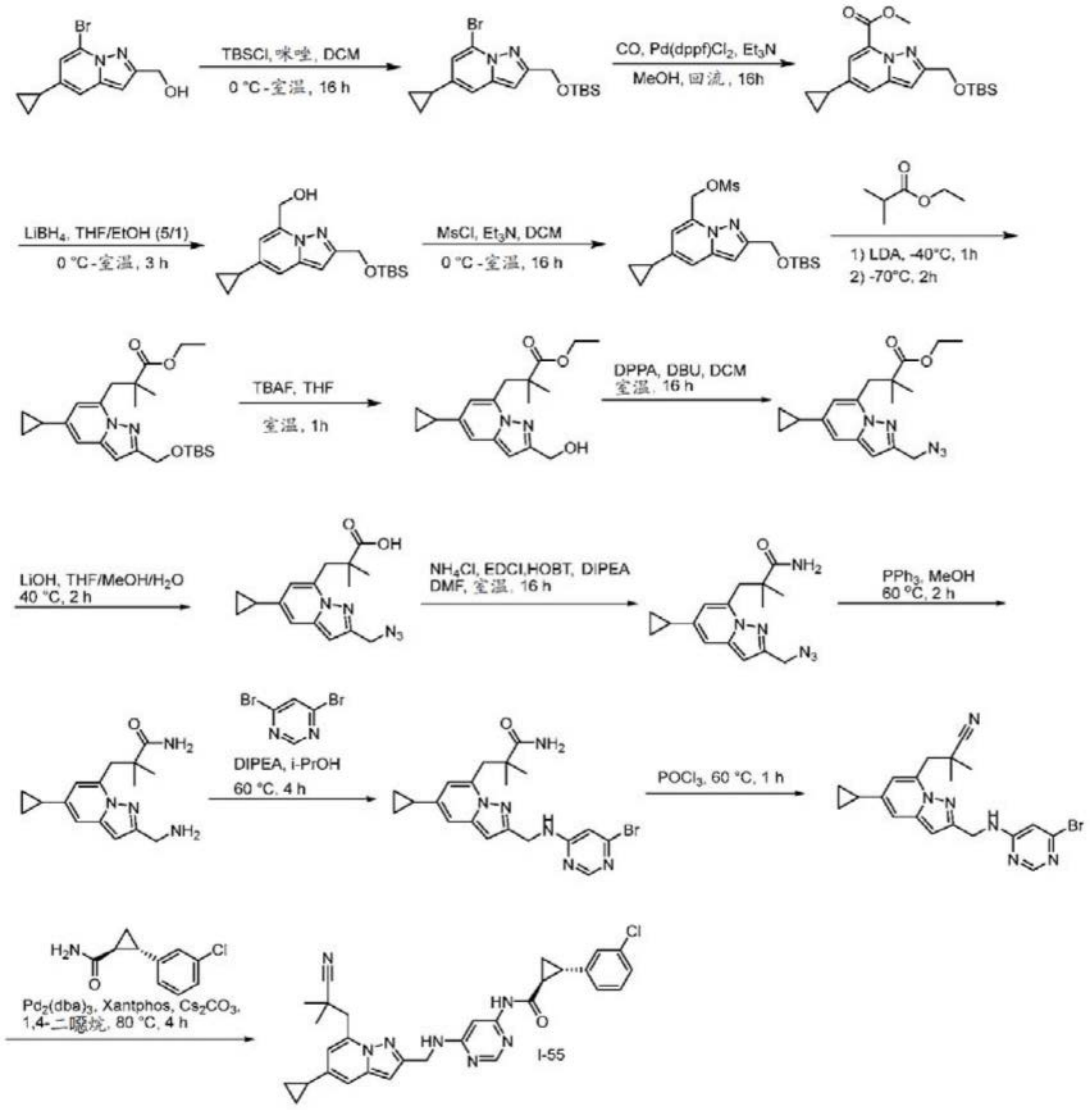
[0996] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-溴-N-((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(59mg,0.13mmol)、(1S,

2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-甲酰胺(25mg,0.13mmol)和Cs_2CO_3(127mg,0.39mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、Xantphos(21mg,0.036mmol),将混合物在N_2和95℃下搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(4-(((5-环丙基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(13mg,18%)。ESI-MS[M+H]+:556.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.30(s,1H),7.75(d,J=5.8Hz,1H),7.46(s,1H),7.34-7.18(m,1H),7.27-7.20(m,2H),7.17-7.11(m,2H),6.92(d,J=1.4Hz,1H),6.36-6.30(m,1H),6.26(s,1H),5.94(d,J=1.5Hz,1H),4.41(d,J=5.9Hz,2H),3.34-3.33(m,4H),2.51-2.50(m,4H),2.42-2.31(m,2H),2.26(s,3H),1.98-1.88(m,1H),1.49-1.39(m,1H),1.39-1.30(m,1H),0.97-0.89(m,2H),0.80-0.70(m,2H).

[0997] 实施例55

[0998] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((7-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-55)的合成

[0999]



[1000] 7-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶的

合成.在0℃下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(2.8g,10.48mmol)和咪唑(2.14g,31.44mmol)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TBSCl(1.90g,12.58mmol)的溶液。将混合物在室温下搅拌16h,接着用DCM(100mL)稀释并用水(80mL)和盐水(80mL)洗涤。将有机物经Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/3)纯化,得到呈白色固体的7-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(3.69g,92%)。ESI-MS$[M+H]^+$:381.0。

[1001] 2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯的合成.将7-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(2.8g,7.34mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(537mg,0.73mmol)和Et_3N(3.71g,36.7mmol)在MeOH(40mL)中的混合物在CO(气球)下在回流下搅拌16h。在将反应物冷却至室温后,将反应混合物在MeOH(50mL)中稀释并过滤。将滤液真空浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/20)纯化,得到呈无色浆料的2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(1.08g,41%)。ESI-MS$[M+H]^+$:361.2。

[1002] (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲醇的合成.在0℃下向2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(1.08g,3.0mmol)在THF(30mL)和EtOH(6mL)中的搅拌溶液中分份添加$LiBH_4$(196mg,9.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(40mL)淬灭并用EtOAc(40ml x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/5)纯化,得到呈无色浆料的(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲醇(760mg,76%)。ESI-MS$[M+H]^+$:333.2。

[1003] 甲磺酸(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲酯的合成.在0℃下向(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲醇(760mg,2.29mmol)和Et_3N(1.39g,13.74mmol)在DCM(20mL)中的混合物中逐滴添加MsCl(393mg,3.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液并在室温下搅拌3h。将反应混合物在DCM(100mL)中稀释,并用水(50mL)、接着是盐水(50mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩并真空干燥,得到呈黄色浆料的(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲磺酸甲酯(840mg,89%)。ESI-MS$[M+H]^+$:411.1。

[1004] 3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯的合成.在N_2和-40℃下向异丁酸乙酯(714mg,6.15mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LDA(3.08mL,6.15mmol,2M于THF中)。在将反应物在此温度下搅拌1h后,将反应物冷却至-70℃,并在-70℃下经20min逐滴添加甲磺酸(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲酯(840mg,2.05mmol)在THF(5mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1.5h。接着将反应混合物用NH_4Cl(水溶液,30mL)淬灭,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/10)纯化,得到呈无色浆料的3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(260mg,29%)。ESI-MS$[M+H]^+$:431.2。

[1005] 3-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯的合

成.向3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(260mg,0.60mmol)在THF(6mL)的溶液中添加TBAF(1mL,1M于THF中),并将反应物在室温下搅拌1h。将反应混合物在水(30mL)中稀释并用EtOAc(20ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,得到呈黄色浆料的3-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(160mg,84%)。ESI-MS[M+H]$^+$:317.2。

[1006] 3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯的合成.在0℃下向3-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(410mg,1.3mmol)和DPPA(2.1g,7.8mmol)在甲苯(12mL)中的溶液中逐滴添加DBU(1.2g,7.8mmol)在甲苯(3.0mL)中的溶液并在室温下搅拌16h。将反应混合物在水(50mL)中稀释并用EtOAc(50ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/4)纯化,得到呈黄色浆料的3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(430mg,97%)。ESI-MS[M+H]$^+$:342.2。

[1007] 3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸的合成.将3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(400mg,1.2mmol)和LiOH·H_2O(200mg,4.8mmol)在THF(4.0mL)、MeOH(4.0mL)和H_2O(3.0mL)中的混合物在40℃下搅拌4h。在冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释,用HCl(3M水溶液)酸化至pH 4-5并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并真空干燥,得到呈白色浆料的3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸(370mg,98%)。ESI-MS[M+H]$^+$:314.1。

[1008] 3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺的合成.将3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸(370mg,1.2mmol)、NH_4Cl(636mg,12mmol)、EDCI(688mg,3.6mmol)、HOBt(486mg,3.6mmol)和DIPEA(929mg,7.2mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着浓缩并真空干燥,得到呈白色固体的3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺(330mg,88%)。ESI-MS[M+H]$^+$:313.2。

[1009] 3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺的合成.将3-(2-(叠氮基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺(330mg,1.1mmol)和PPh_3(865mg,3.3mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=5/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺(280mg,89%)。ESI-MS[M+H]$^+$:287.2。

[1010] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺的合成.将3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺(260mg,0.91mmol)、4,6-二溴嘧啶(330mg,1.4mmol)和DIPEA(580mg,4.5mmol)在i-PrOH(6.0mL)中的混合物在60℃下搅拌4h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干

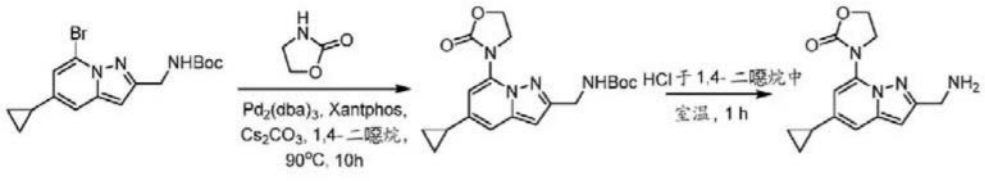
燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺(360mg,90%)。ESI-MS[M+H]$^+$:443.0。

[1011] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙腈的合成.将3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺(360mg,0.81mmol)在$POCl_3$(5.0mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物逐滴添加到搅拌的$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)中并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙腈(240mg,70%)。ESI-MS[M+H]$^+$:425.1。

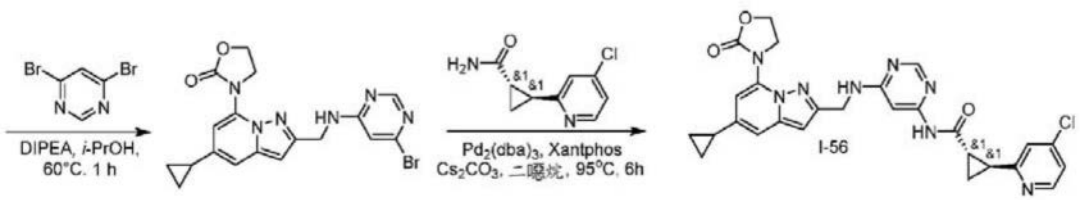
[1012] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((7-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙腈(120mg,0.28mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(55mg,0.28mmol)、$Pd_2(dba)_3$(26mg,0.028mmol)、Xantphos(32mg,0.056mmol)和Cs_2CO_3(274mg,0.84mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的混合物在氮气和80℃下搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=2/1)和制备型TLC(洗脱液:EtOAc)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((7-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(70mg,46%)。ESI-MS[M+H]$^+$:540.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.60(s,1H),8.19(s,1H),7.86(s,1H),7.35-7.23(m,5H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.52(d,J=1.8Hz,1H),6.32(s,1H),4.63(s,2H),3.46(s,2H),2.44-2.34(m,2H),2.00-1.92(m,1H),1.50-1.44(m,1H),1.43-1.38(m,1H),1.35(s,6H),1.04-0.96(m,2H),0.79-0.71(m,2H)。

[1013] 实施例56

[1014] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-56)的合成



[1015]



[1016] ((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.82mmol)、噁唑烷-2-酮(86mg,0.99mmol)和Cs_2CO_3(802mg,2.46mmol)在1,4-二噁

烷(8mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(75mg,0.082mmol)和Xantphos(92mg,0.16mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌10h。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状物的((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,66%)。ESI-MS$[M+H]^+$:373.2。

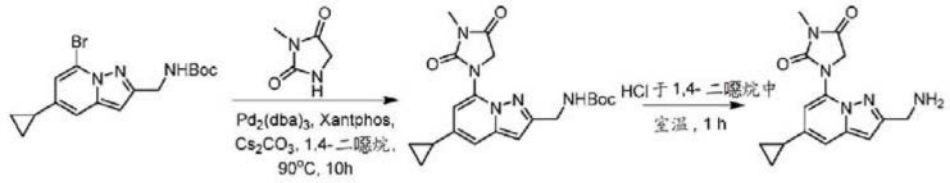
[1017] 3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮的合成.将((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.54mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,5mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(120mg,82%)。ESI-MS$[M+H]^+$:273.2。

[1018] 3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮的合成.将3-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(120mg,0.44mmol)、4,6-二溴嘧啶(157mg,0.66mmol)和DIPEA(170mg,1.32mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(150mg,80%)。ESI-MS$[M+H]^+$:429.2。

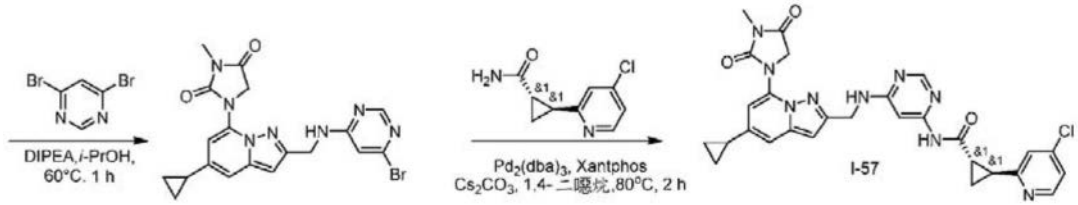
[1019] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向3-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)噁唑烷-2-酮(50mg,0.12mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(24mg,0.12mmol)和Cs_2CO_3(117mg,0.36mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(11mg,0.012mmol)和Xantphos(7mg,0.012mmol)。将反应混合物在N_2和95℃下搅拌6h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(25mg,38%)。ESI-MS$[M+H]^+$:545.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.42(d,J=5.4Hz,1H),8.19(s,1H),7.93(s,1H),7.65(d,J=1.8Hz,1H),7.36-7.34(m,2H),7.30(s,1H),6.73(d,J=1.8Hz,1H),6.40(s,1H),4.64-4.57(m,4H),4.22-4.18(m,2H),2.60-2.56(m,2H),2.03-1.96(m,1H),1.58-1.42(m,2H),1.04-0.97(m,2H),0.80-0.73(m,2H)。

[1020] 实施例57

[1021] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-57)的合成



[1022]



[1023] ((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.82mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(113mg,0.99mmol)和Cs_2CO_3(802mg,2.46mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(75mg,0.082mmol)、Xantphos(92mg,0.16mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌10h。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状物的((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,61%)。ESI-MS$[M+H]^+$:400.2。

[1024] 1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.5mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,5mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(140mg,94%)。ESI-MS$[M+H]^+$:300.2。

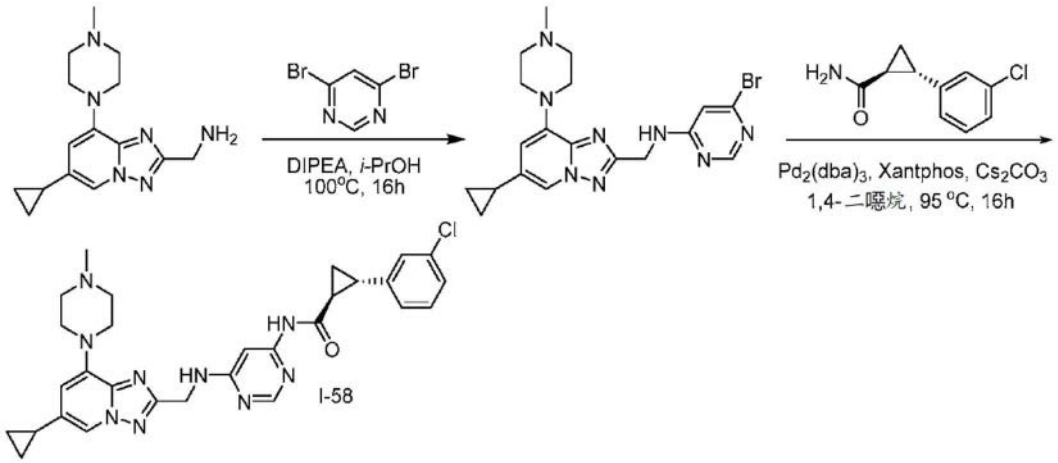
[1025] 1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(140mg,0.47mmol)、4,6-二溴嘧啶(168mg,0.71mmol)和DIPEA(181mg,1.4mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(180mg,84%)。ESI-MS$[M+H]^+$:456.2。

[1026] rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(50mg,0.11mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(22mg,0.11mmol)和Cs_2CO_3(108mg,0.33mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.011mmol)和Xantphos(13mg,0.022mmol)。将反应混合物在N_2和80℃下搅拌

2h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(16mg,25%)。ESI-MS[M+H]$^+$:572.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.42(d,J=5.3Hz,1H),8.18(s,1H),7.91(s,1H),7.64(s,1H),7.37-7.33(m,2H),7.30(s,1H),6.75(d,J=1.6Hz,1H),6.42(s,1H),4.67-4.61(m,4H),3.01(s,3H),2.65-2.55(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.54-1.46(m,2H),1.05-0.97(m,2H),0.78-0.71(m,2H)。

[1027] 实施例58

[1028] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-58)的合成

[1029] 

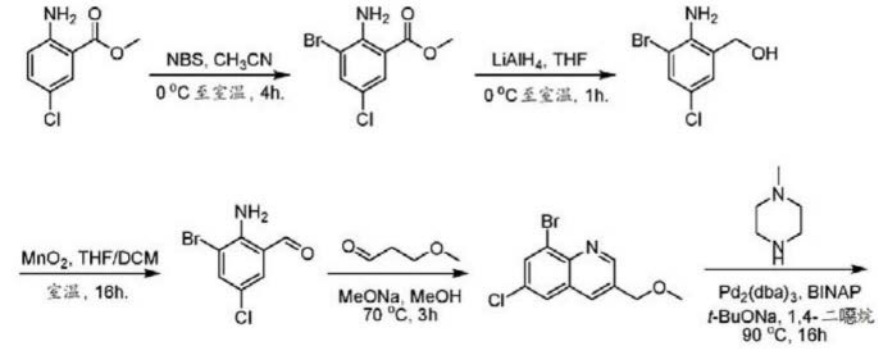
[1030] 6-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成.将(6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲胺(45mg,0.16mmol)、4,6-二溴嘧啶(57mg,0.24mmol)和DIPEA(103mg,0.8mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的6-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(15mg,21%)。ESI-MS[M+H]+:443.2。

[1031] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向6-溴-N-((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(15mg,0.034mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(10mg,0.05mmol)和Cs_2CO_3(33mg,0.10mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Xantphos(8mg,0.014mmol)和$Pd_2(dba)_3$(6mg,0.007mmol)。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(8mg,42%)。ESI-MS[M+H]$^+$:558.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.29(s,1H),8.18(s,1H),7.74(d,J=5.8Hz,1H),7.43(s,1H),7.35-7.18(m,4H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),6.97(s,

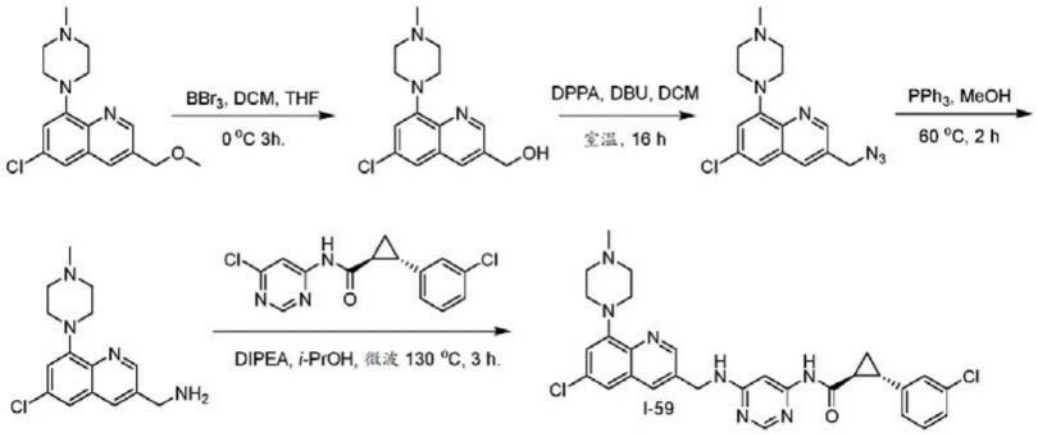
1H),4.44(d,J＝5.9Hz,2H),3.50(s,4H),2.51-2.49(m,4H),2.44-2.31(m,2H),2.24(s,3H),2.00-1.92(m,1H),1.51-1.39(m,1H),1.38 -1.31(m,1H),0.97-0.86(m,2H),0.78-0.75(m,2H)。

[1032] 实施例59

[1033] (1S,2S)-N-(6-(((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-59)的合成



[1034]



[1035] 2-氨基-3-溴-5-氯苯甲酸甲酯的合成.在0℃下向2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯(5g,27mmol)在CH_3CN(50mL)中的混合物中添加NBS(5.3g,30mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。将反应物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH＝40/1)纯化,得到呈黄色固体的2-氨基-3-溴-5-氯苯甲酸甲酯(5g,70％)。ESI-MS[M+H]+:264.1。

[1036] (2-氨基-3-溴-5-氯苯基)甲醇的合成.在0℃下向2-氨基-3-溴-5-氯苯甲酸甲酯(5g,19mmol)在THF(50mL)中的混合物中添加$LiAlH_4$(于THF中的1M溶液,57mL,57mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应物冷却至0℃,用水(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0％-5％ MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(2-氨基-3-溴-5-氯苯基)甲醇(4.0g,90％)。ESI-MS[M+H]+:236.1

[1037] 2-氨基-3-溴-5-氯苯甲醛的合成.向(2-氨基-3-溴-5-氯苯基)甲醇(4.0g,17mmol)在THF(30mL)和DCM(30mL)中的混合物中添加MnO_2(14.8g,170mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将

滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-氨基-3-溴-5-氯苯甲醛(3.0g,76%)。ESI-MS[M+H]+:234.1。

[1038] 8-溴-6-氯-3-(甲氧基甲基)喹诺酮的合成.在室温下向3-甲氧基丙醛(572mg,6.5mmol)和2-氨基-3-溴-5-氯苯甲醛(1.0g,4.3mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中添加MeONa(于MeOH中的5.4M溶液,1.2mL,6.5mmol)。将混合物在70℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,40mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-25% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的8-溴-6-氯-3-(甲氧基甲基)喹啉(900mg,73%)。ESI-MS[M+H]+:286.1。

[1039] 6-氯-3-(甲氧基甲基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹诺酮的合成.向8-溴-6-氯-3-(甲氧基甲基)喹啉(800mg,2.8mmol)、1-甲基哌嗪(840mg,8.4mmol)和t-BuONa(806mg,8.4mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加BINAP(349mg,0.56mmol)和$Pd_2(dba)_3$(256mg,0.28mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈棕色油状物的6-氯-3-(甲氧基甲基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉(400mg,47%)。ESI-MS[M+H]+:306.1。

[1040] (6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲醇的合成.在0℃下向6-氯-3-(甲氧基甲基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉(400mg,1.3mmol)在DCM(10mL)中的混合物中逐滴添加BBr_3(975mg,3.9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h。将反应物用水(50mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,30mL x 3)萃取。将合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的(6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲醇(70mg,19%)。ESI-MS[M+H]+:292.2。

[1041] 3-(叠氮基甲基)-6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹诺酮的合成.在0℃下向(6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲醇(70mg,0.24mmol)和DBU(182mg,1.2mmol)在DCM(5mL)中的混合物中逐滴添加DPPA(330mg,1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(叠氮基甲基)-6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉(70mg,92%)。ESI-MS[M+H]+:317.2。

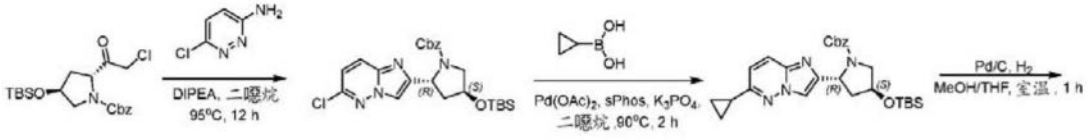
[1042] (6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲胺的合成.将3-(叠氮基甲基)-6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉(70mg,0.22mmol)和PPh_3(87mg,0.33mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的(6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲胺(40mg,63%)。ESI-MS[M+H]+:291.2。

[1043] (1S,2S)-N-(6-(((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲胺(40mg,0.14mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(43mg,0.14mmol)和DIPEA(54mg,0.42mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于130℃下辐照3h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC

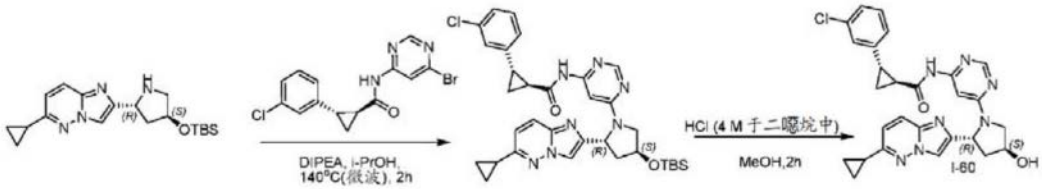
(洗脱液:DCM/MeOH＝10/1)纯化,得到呈黄色固体的(1S,2S)-N-(6-(((6-氯-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(8.5mg,11%)。ESI-MS[M+H]+:562.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.80(s,1H),8.20(s,1H),8.08(s,2H),7.58(s,1H),7.32-7.25(m,4H),7.16-7.14(m,1H),6.98(s,1H),4.69(s,2H),3.45(s,4H),2.56(s,4H),2.40-2.38(m,2H),2.26(s,3H),1.49-1.38(m,2H)。

[1044] 实施例60

[1045] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-60)的合成



[1046]



[1047] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.在N_2下向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氯乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(2g,4.86mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物中添加6-氯哒嗪-3-胺(627mg,4.86mmol)和DIPEA(3.14g,24.3mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌12h。在冷却至室温后,用水(50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH＝40/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(720mg,31%)。ESI-MS[M+H]+:487.2。

[1048] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(720mg,1.48mmol)、环丙基硼酸(134mg,1.56mmol)和K_3PO_4(940mg,4.44mmol)在二噁烷(25mL)中的混合物中添加$Pd_2(OAc)_2$(34mg,0.15mmol)和SPhos(123mg,0.30mmol)。将反应混合物在N_2和90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH＝50/1-20/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(400mg,55%)。ESI-MS[M+H]$^+$:493.3。

[1049] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.将(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(160mg,0.33mmol)和Pd/C(30mg)在MeOH(6mL)和THF(6mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌1h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空真空浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(110mg,粗物

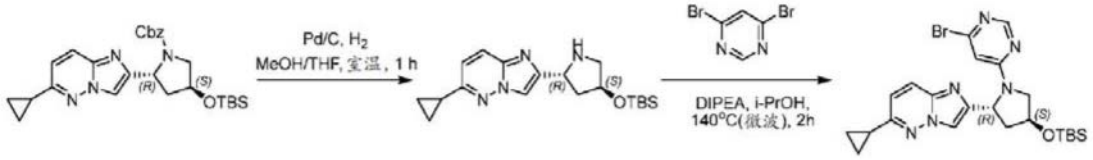
质)。ESI-MS[M+H]$^+$:359.2。

[1050] (1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(110mg,粗物质)、(1S,2S)-N-(6-溴嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(108mg,0.31mol)、DIPEA(198mg,1.53mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=40/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(60mg,31%)。ESI-MS[M+H]+:630.3。

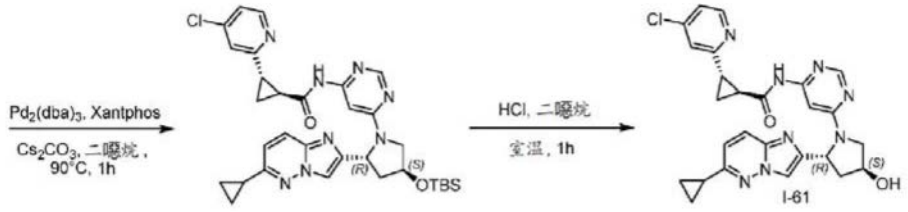
[1051] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向(1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(60mg,0.10mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中添加HCl(于二噁烷中的4M溶液,3mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。接着将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(27mg,53%)。ESI-MS[M+H]$^+$:516.2。^{1}H NMR(400MHz,cd3od)δ8.15(s,1H),7.79-7.71(m,1H),7.28-7.22(m,2H),7.18-7.03(m,5H),5.19(s,1H),4.91(s,1H),4.61(s,1H),3.98-3.96(m,1H),2.43-2.40(m,4H),2.12-2.10(m,1H),1.28(s,2H),1.08-1.03(m,4H)。

[1052] 实施例61

[1053] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-61)的合成



[1054]



[1055] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(200mg,0.41mmol)在MeOH(6mL)和THF(6mL)中的溶

液中添加Pd/C(20mg)。将混合物在H_2和室温下搅拌1h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-5%)纯化,得到呈白色固体的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(120mg,82%)。ESI-MS[M+H]$^+$:359.2。

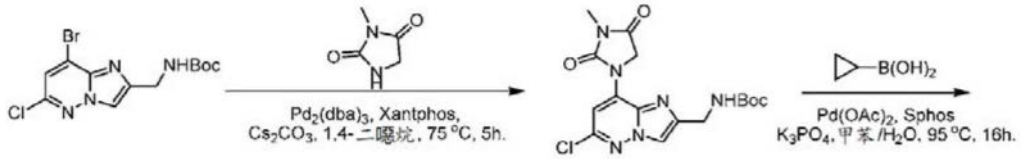
[1056] 2-((2R,4S)-1-(6-溴嘧啶-4-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成.将2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(120mg,0.34mol)、4,6-二溴嘧啶(80mg,0.34mol)和DIPEA(219mg,1.70mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波中于100℃下辐照1h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈白色固体的2-((2R,4S)-1-(6-溴嘧啶-4-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,57%)。ESI-MS[M+H]+:517.2。

[1057] (1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-((2R,4S)-1-(6-溴嘧啶-4-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,0.19mmol)、(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(37mg,0.20mmol)、Cs_2CO_3(190mg,0.58mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)和Xantphos(23mg,0.04mmol)。将混合物在N_2和90℃下搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(55mg,46%)。ESI-MS[M+H]$^+$:631.3。

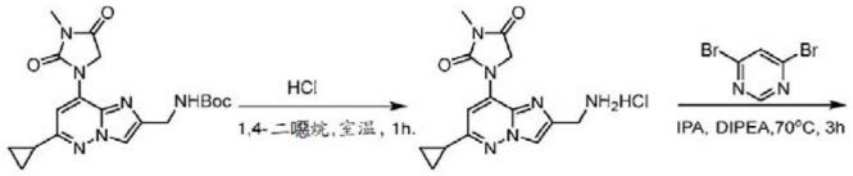
[1058] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向(1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(55mg,0.09mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中添加HCl(于二噁烷中的4M溶液,3mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/10)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(25mg,53%)。ESI-MS[M+H]$^+$:517.2。^{1}H NMR(400MHz,cd3od)δ8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.14(s,1H),7.87-7.79(m,1H),7.73(d,J=9.4Hz,1H),7.43(s,1H),7.25-7.23(m,2H),7.05(d,J=9.4Hz,1H),5.18(s,1H),4.91-4.86(m,1H),4.62-4.61(m,1H),3.99-3.95(m,1H),2.63-2.55(m,1H),2.50-2.38(m,3H),2.15-2.08(m,1H),1.56(s,2H),1.10-0.98(m,4H)。

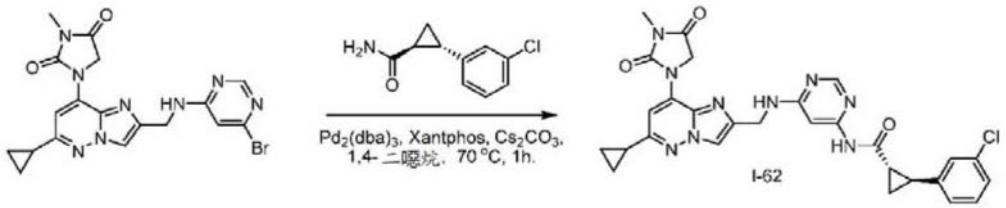
[1059] 实施例62

[1060] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-62)的合成



[1061]





[1062] ((6-氯-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.38mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(157mg,1.38mmol)和Cs_2CO_3(1.35g,4.14mmol)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(128mg,0.14mmol)和Xantphos(162mg,0.28mmol)。将反应混合物在N_2和75℃下搅拌5h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的((6-氯-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,55%)。ESI-MS$[M+H]^+$:395.2。

[1063] ((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将((6-氯-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.76mmol)、环丙基硼酸(196mg,2.28mmol)、Pd(OAc)$_2$(17.0mg,0.076mmol)、Sphos(62mg,0.15mmol)和K_3PO_4(483mg,2.28mmol)在甲苯/水(10.0mL/1.0mL)中的混合物在$_N$2和95℃下搅拌16h。在冷却至室温后,添加H_2O(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,82%)。ESI-MS$[M+H]^+$:401.2。

[1064] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮盐酸盐的合成.将((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.5mmol)在HCl(5.0mL,4M于1,4-二噁烷中)中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的产物1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(为盐酸盐)(160mg,95%)。ESI-MS

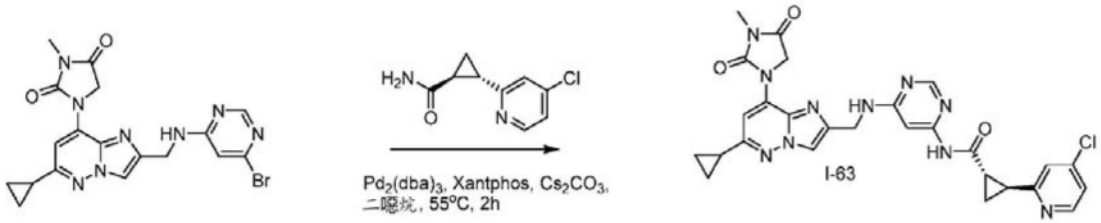
[M+H]$^+$:301.2。

[1065] 1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮盐酸盐(160mg,0.48mmol)、4,6-二溴嘧啶(227mg,0.96mmol)和DIPEA(310mg,2.4mmol)在i-PrOH(10mL)中的混合物在N_2和70℃下搅拌3h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(120mg,55%)。ESI-MS[M+H]$^+$:457.2。

[1066] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(46mg,0.1mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(19.5mg,0.1mmol)和Cs_2CO_3(98mg,0.3mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)和Xantphos(12mg,0.02mmol)。将反应混合物在N_2和70℃下搅拌1h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(15mg,26%)。ESI-MS[M+H]$^+$:572.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ 10.61(s,1H),8.19(s,1H),7.91(s,1H),7.85(s,1H),7.69(s,1H),7.42-7.22(m,4H),7.20-7.03(m,1H),5.11(s,2H),4.58(s,2H),2.44-2.33(m,2H),2.13-2.08(m,1H),1.55-1.32(m,2H),1.05-1.03(m,2H),0.98-0.73(m,2H)。

[1067] 实施例63

[1068] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-63)的合成

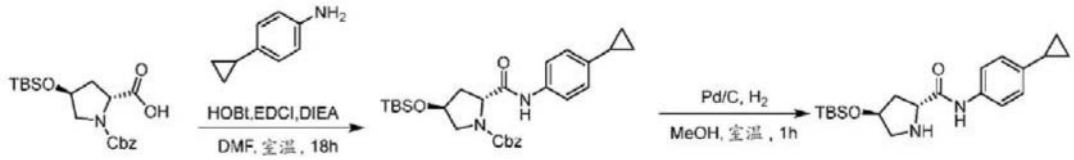
[1069] 

[1070] 向1-(2-(((6-溴嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(46mg,0.1mmol)、(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,0.1mmol)和Cs_2CO_3(98mg,0.3mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(9.2mg,0.01mmol)和Xantphos(11.6mg,0.02mmol)。将反应混合物在N_2和55℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(6mg,10%)。ESI-MS[M+H]$^+$:573.2。^{1}H

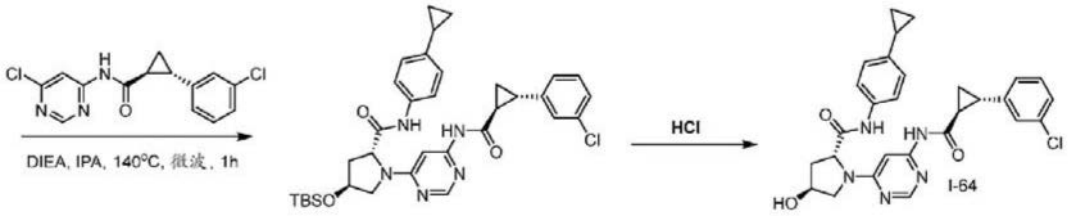
NMR(400MHz,DMSO)δ10.66(s,1H),8.44-8.40(m,2H),8.19(s,1H),7.91(s,1H),7.87(s,1H),7.70(s,1H),7.64(s,1H),7.36-7.34(m,2H),5.11(s,2H),4.58(s,2H),2.98(s,3H),2.67-2.54(m,2H),2.15-2.10(m,1H),1.62-1.43(m,2H),1.07-1.03(m,2H),0.96-0.80(m,2H)。

[1071] 实施例64

[1072] (2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺(I-64)的合成



[1073]



[1074] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-环丙基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.将(2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(500mg,1.3mmol)、4-环丙基苯胺(213mg,1.6mmol)、HOBt(270mg,2.0mmol)、EDCI(422mg,2.0mmol)和DIPEA(503mg,3.9mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温下搅拌18h。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥接着浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-环丙基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(450mg,70%)。ESI-MS$[M+H]^+$:495.3

[1075] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(4-环丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成.将2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪(450mg,0.91mmol)和Pd/C(50mg)在MeOH(5mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物过滤并将滤液真空浓缩,得到呈灰色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(4-环丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(300mg,91%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS$[M+H]^+$:361.2。

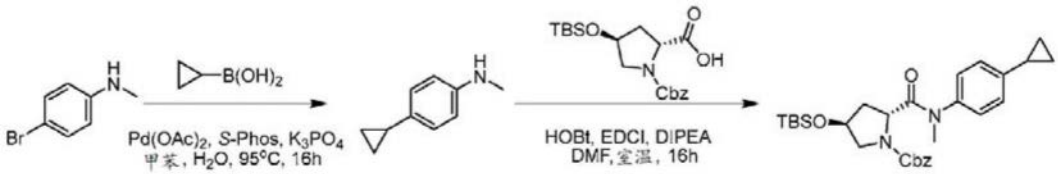
[1076] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成.将(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(4-环丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(100mg,0.28mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(86mg,0.28mmol)和DIPEA(108mg,0.84mmol)在IPA(4ml)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。在冷却至室温后,将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈白色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-

甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(40mg,23%)。ESI-MS[M+H]+:632.1

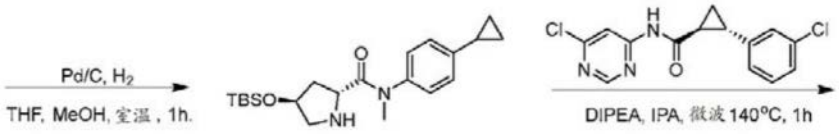
[1077] (2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(40mg,0.063mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物中添加HCl(2.0mL,4M于1,4-二噁烷中)。将反应物在室温下搅拌10h。将反应物真空浓缩。将残余物用NH_3(7M于MeOH中,2.0mL)中和并真空浓缩,接着通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺(12mg,36%)。ESI-MS[M+H]$^+$:518.0.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.20(s,1H),7.45-7.38(m,2H),7.33(s,1H),7.26(t,J=7.8Hz,1H),7.22-7.18(m,2H),7.15-7.08(m,1H),7.02-6.98(d,J=8.5Hz,2H),4.92(s,1H),4.75-4.60(m,2H),3.83-3.80(m,1H),3.48-3.42(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.38-2.32(m,1H),2.27-2.16(m,2H),1.90-1.83(m,1H),1.65-1.58(m,1H),1.39-1.35(m,1H),0.94-0.90(m,2H),0.68-0.58(m,2H)。

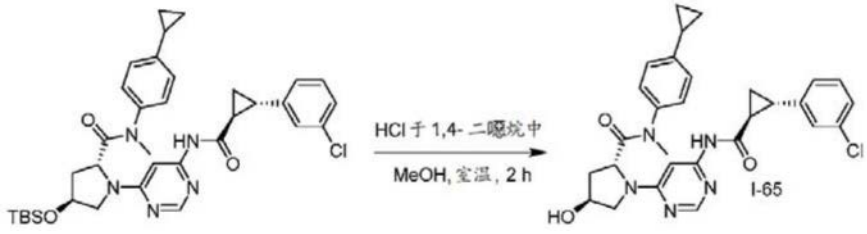
[1078] 实施例65

[1079] (2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(I-65)的合成



[1080]





[1081] 4-环丙基-N-甲基苯胺的合成.向4-溴-N-甲基苯胺(500mg,2.7mmol)、环丙基硼酸(697mg,8.1mmol)和K_3PO_4(1.72g,8.1mmol)在甲苯/H_2O(20mL/2mL)中的混合物中添加Pd(OAc)$_2$(31mg,0.14mmol)和S-phos(111mg,0.27mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-50%)纯化,得到呈黄色油状物的4-环丙基-N-甲基苯胺(300mg,76%)。ESI-MS[M+H]+:148.2。

[1082] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-环丙基苯基)(甲基)氨基甲

酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.将(2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(760mg,2mmol)、4-环丙基-N-甲基苯胺(294mg,2mmol)、HOBt(405mg,3mmol)、EDCI(576mg,3mmol)和DIPEA(774mg,6mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌16h。添加H_2O(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1:1)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-环丙基苯基)(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(220mg,22%)。ESI-MS[M+H]+:509.2。

[1083] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(4-环丙基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-环丙基苯基)(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(70mg,0.14mmol)在THF(2mL)和MeOH(2mL)中的混合物中添加Pd/C(10mg)。将混合物在H_2和室温下搅拌1h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(4-环丙基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(40mg,76%)。ESI-MS[M+H]$^+$:375.2。

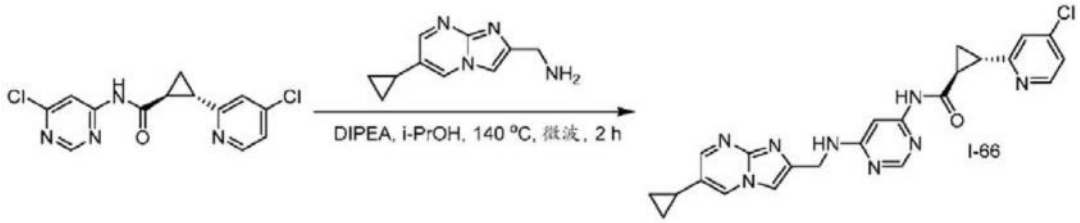
[1084] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成.将(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(4-环丙基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(40mg,0.11mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(34mg,0.11mmol)和DIPEA(43mg,0.33mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波中于140℃下辐照1h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1/2)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(50mg,71%)。ESI-MS[M+H]$^+$:646.2。

[1085] (2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(50mg,0.08mmol)在MeOH(2mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,2mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-1-(6-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(33mg,80%)。ESI-MS[M+H]$^+$:532.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.44(s,1H),8.23(s,1H),7.39(s,2H),7.31-7.29(m,1H),7.25-7.23(m,2H),7.20-7.15(m,3H),7.06(s,1H),4.76(s,1H),4.38(s,2H),3.55-3.51(m,1H),3.31(s,1H),3.14(s,3H),2.47-2.39(m,2H),2.06-1.87(m,3H),1.55-1.49(m,1H),1.38-1.34(m,1H),1.00-0.94(m,2H),0.71-0.70(m,2H)。

[1086] 实施例66

[1087] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲

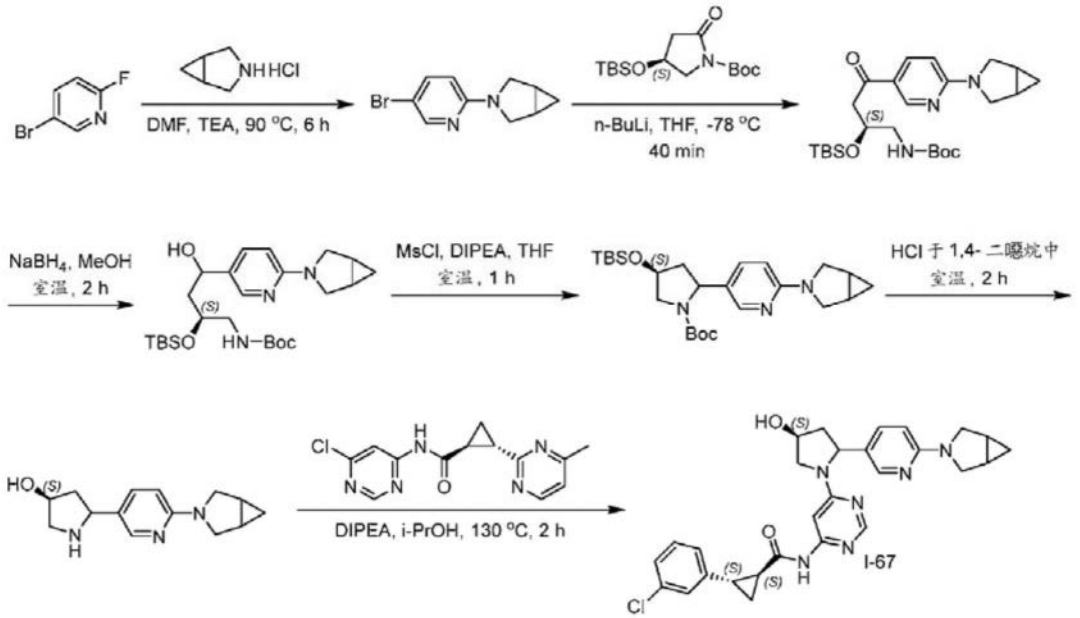
基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-66)的合成

[1088] 

[1089] 将(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(30.0mg,0.16mmol)、(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(49.3mg,0.16mmol)和DIPEA(103.2mg,0.80mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,27%)。ESI-MS[M+H]$^+$:461.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.62(s,1H),8.63(s,1H),8.36(d,J=24Hz,2H),8.15(s,1H),7.90(s,1H),7.61(s,1H),7.53(s,1H),7.32-7.30(m,1H),7.25(s,1H),4.57(s,2H),2.58-2.53(m,2H),1.97-1.91(m,1H),1.51-1.43(m,2H),0.96-0.91(m,2H),0.72-0.68(m,2H)。

[1090] 实施例67

[1091] (1S,2S)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(I-67)的合成

[1092] 

[1093] 3-(5-溴吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷的合成.将5-溴-2-氟吡啶(1g,5.68mmol)和3-氮杂双环[3.1.0]己烷氯化氢(1.1g,8.52mmol)和Et_3N(2.87g,28.4mmol)在DMF(20mL)中的溶液在90℃下搅拌6h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的产物3-(5-溴吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷。(970mg,72%)。ESI-MS[M+H]$^+$:239.2

[1094] ((2S)-4-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成.在N2气氛和-78℃下向3-(5-溴吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(238mg,1mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(0.5mL,1.2mmol,于己烷中的2.4M溶液)。将混合物在-78℃下搅拌30min。在-78℃下将所得混合物逐滴添加到(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(315mg,1mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中。将合并的混合物在-78℃下搅拌10min。将反应物用NH_4Cl(饱和当量,30mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的((2S)-4-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯。(180mg,38%)。ESI-MS $[M+H]^+$:476.2

[1095] ((2S)-4-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成.向((2S)-4-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.38mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(43mg,1.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H_2O(20mL)淬灭,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的((2S)-4-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基丁基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,粗物质)。ESI-MS $[M+H]^+$:478.2

[1096] (4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成.向((2S)-4-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基丁基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,粗物质)和Et_3N(30mg,0.3mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加MsCl(86mg,0.75mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈无色油状物的(4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。(112mg,65%,经2步)。ESI-MS $[M+H]^+$:460.1

[1097] 使用类似的程序,制备另外的(4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,接着将其通过制备型TLC多次纯化,得到两种非对映异构体:(2R,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(2S,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,它们用于合成另外的类似物。

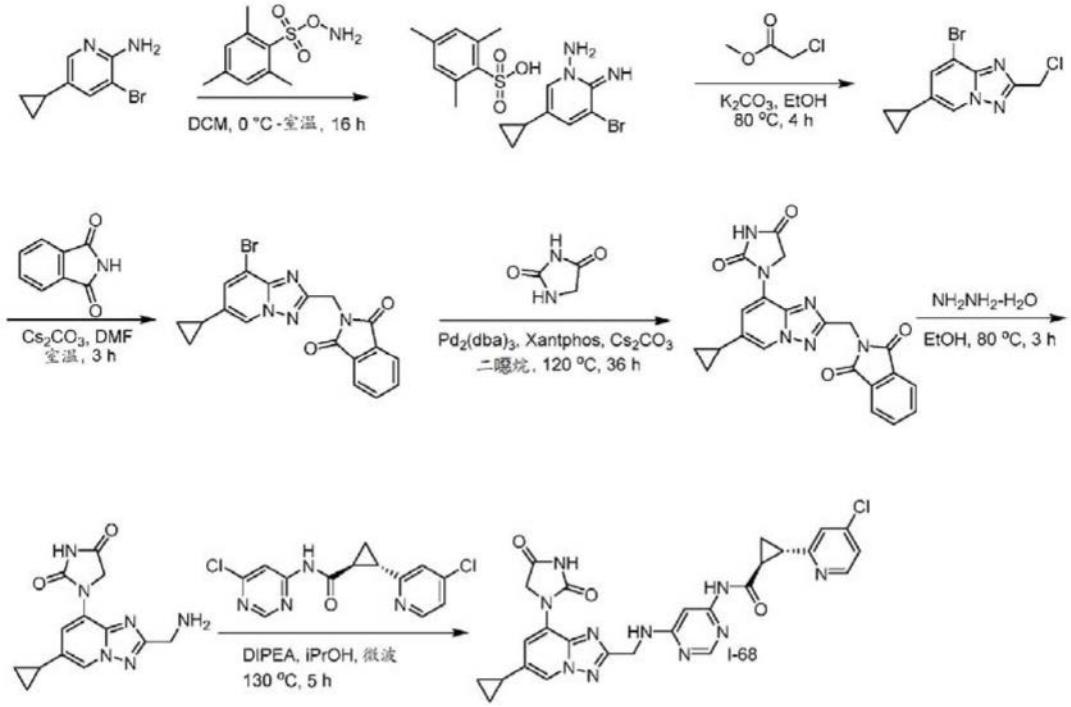
[1098] (3S)-5-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇的合成.将(4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.065mmol)在HCl(4.0N于1,4-二噁烷中,5.0mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将混合物真空浓缩,得到呈白色固体的(3S)-5-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(30mg,粗物质)。ESI-MS $[M+H]^+$:246.1

[1099] (1S,2S)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(3S)-5-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(30mg,粗物质)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,0.1mmol)和DIPEA(42mg,0.33mmol)在iPrOH(3.0mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以20% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺。(15mg,45%)。ESI-MS[M+H]$^+$:517.2 1H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.89-8.77(m,1H),8.17-7.99(m,2H),7.66-7.38(m,1H),7.22-7.16(m,2H),7.08(s,1H),6.99(d,J=6.7Hz,1H),6.45(dd,J=27.3,9.0Hz,1H),5.29-4.95(m,2H),4.65-4.63(m,1H),3.87-3.74(m,4H),3.62-3.54(m,2H),2.59-2.48(m,2H),2.25-2.11(m,2H),1.87(s,1H),1.80-1.50(m,3H),0.88-0.77(m,1H),0.28-0.24(m,1H)。

[1100] 实施例68

[1101] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-68)的合成

[1102]



[1103] 3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成.在0℃下向O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(16g,73mmol)在DCM(120mL)中的搅拌溶液中分份添加3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(4.1g,19mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min,接着升温至室温保持12h。将反应混合物过滤并将固体真空干燥,得到呈白色固体的3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(7.8g,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:228.0。

[1104] 8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成.将3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(4.0g,9.3mmol)、2-氯乙酸甲酯(2.1g,19mmol)和K_2CO_3(2.6g,19mmol)在EtOH(60mL)中的混合物在80℃下搅拌4h。在冷却至室温

后,将反应混合物真空浓缩并用EtOAc(100mL)稀释。将有机层用水(60mL)和盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/2)纯化,得到呈黄色固体的8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.0g,38%)。ESI-MS[M+H]$^+$:286.1。

[1105] 2-((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成.将8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.0g,3.5mmol)、异吲哚啉-1,3-二酮(617mg,4.2mmol)和Cs_2CO_3(2.3g,7.0mmol)在DMF(15mL)中的混合物在25℃下搅拌12h。将反应混合物倒入水(80mL)中。收集所得沉淀物并真空干燥,得到呈黄色固体的2-((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.2g,86%)。ESI-MS[M+H]$^+$:397.0。

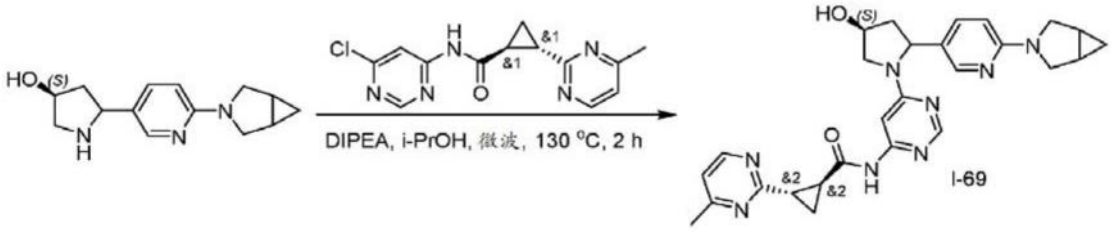
[1106] 2-((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成.将2-((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.1g,2.8mmol)、咪唑烷-2,4-二酮(1.4g,14mmol)、$Pd_2(dba)_3$(512mg,0.56mmol)、Xantphos(647mg,1.12mmol)和Cs_2CO_3(2.7g,8.4mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在N_2和120℃下搅拌36h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/2)纯化,得到呈白色固体的2-((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,17%)。ESI-MS[M+H]$^+$:417.1。

[1107] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮的合成.将2-((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(120mg,0.29mmol)和N_2H_4-H_2O(73mg,1.45mmol)在EtOH(4.0mL)中的混合物在80℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并真空干燥,得到呈浅棕色浆料的1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(70mg,84%)。ESI-MS[M+H]$^+$:287.2。

[1108] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(70mg,0.24mmol)、(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(59mg,0.19mmol)和DIPEA(310mg,2.4mmol)在i-PrOH(3.0mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于130℃下辐照5h。在冷却至室温后,将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20ml x3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(24mg,23%)。ESI-MS[M+H]$^+$:559.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.44(s,1H),10.66(s,1H),8.59(s,1H),8.42(d,J=5.4Hz,1H),8.16(s,1H),8.01(s,1H),7.79(s,1H),7.65(s,1H),7.38-7.32(m,2H),4.85(s,2H),4.71(s,2H),2.65-2.55(m,2H),2.07-2.02(m,1H),1.55-1.46(m,2H),1.02-0.93(m,2H),0.78-0.71(m,2H)。

[1109] 实施例69

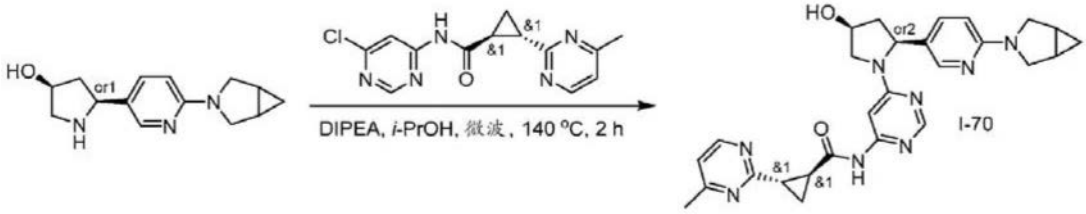
[1110] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-69)的合成

[1111] 

[1112] 将(3S)-5-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(69mg,0.28mmol)、rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(81mg,0.28mmol)和DIPEA(181mg,1.40mmol)在iPrOH(3mL)中的溶液在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于130℃下辐照2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-((4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。(75mg,54%)。ESI-MS[M+H]+:499.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65-8.45(m,1H),8.44-8.26(m,1H),8.25-8.08(m,1H),8.06-7.90(m,1H),7.65-7.40(m,0.48H),7.33-7.27(m,0.55H),7.19-7.06(m,1H),6.94(d,J=4.8Hz,1H),6.41-6.31(m,1H),5.25-4.89(m,2H),4.69-4.50(m,1H),3.81-3.74(m,2H),3.73-3.62(m,2H),3.58-3.35(m,2H),2.76(s,1H),2.50-2.38(m,4H),2.24-2.20(s,1H),2.17-2.03(m,1H),1.73-1.55(m,4H),0.81-0.70(m,1H),0.30-0.20(m,1H)。

[1113] 实施例70

[1114] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2S*,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-70)的合成

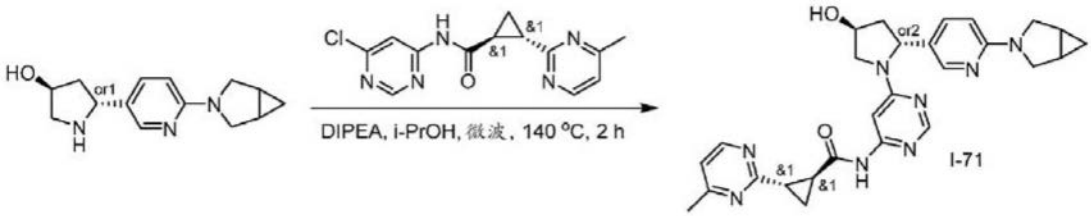
[1115] 

[1116] 将(3S,5S*)-5-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(37mg,0.15mmol)、rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(44mg,0.15mmol)和DIPEA(59mg,0.46mmol)在i-PrOH(3mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2S*,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(15mg,收率20%)。ESI-MS[M+H]+:499.2 ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(t,J=4.8Hz,1H),8.28(s,1H),8.20(s,1H),8.09(d,J=3.9Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),7.20(s,1H),6.98-6.97(m,1H),6.46(d,J=8.6Hz,1H),5.36(m,2H),4.66(s,1H),3.96-3.70(m,3H),3.65-3.49(m,2H),2.81-2.75(m,1H),

2.63-2.54(m,1H),2.46(d,J＝2.9Hz,3H),2.29-2.18(m,2H),1.75-1.51(m,4H),0.88-0.75(m,1H),0.32-0.25(m,1H)。

[1117] 实施例71

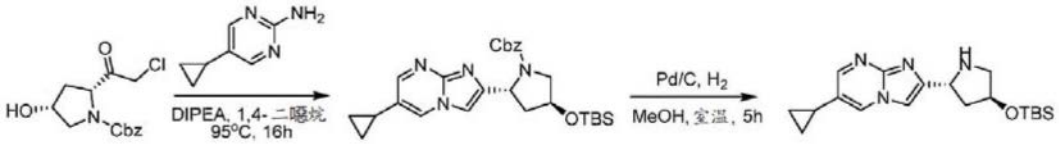
[1118] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R*,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-71)的合成

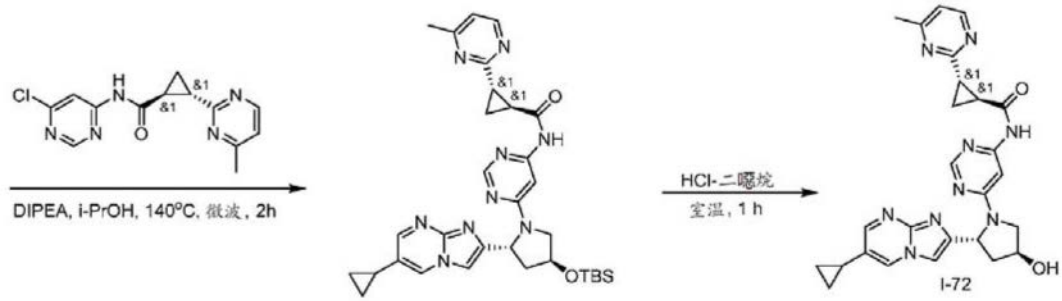
[1119] 

[1120] 将(3S,5R*)-5-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(40mg,0.16mmol)、rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(47mg,0.16mmol)和DIPEA(63mg,0.49mmol)在i-PrOH(2mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R*,4S)-2-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,收率25%)。ESI-MS[M+H]+:499.3 ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57(d,J＝16.2Hz,1H),8.45-8.39(m,1H),8.19(s,1H),8.03-7.97(m,1H),7.29-7.25(m,1H),7.16(s,1H),6.96(d,J＝5.1Hz,1H),6.31-6.24(m,1H),5.34-4.96(m,2H),4.71-4.52(m,1H),4.02-3.77(m,2H),3.76-3.58(m,2H),3.51-3.32(m,2H),2.90-2.74(m,1H),2.52-2.40(s,4H),2.28-2.09(m,2H),1.75-1.58(m,4H),0.75-0.70(m,1H),0.30-0.27(m,1H)。

[1121] 实施例72

[1122] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-72)的合成



[1123] 

[1124] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成.将(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氯

乙酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,0.36mmol)、5-环丙基嘧啶-2-胺(135mg,1.0mmol)和DIPEA(329mg,2.55mmol)在1.4-二噁烷(10mL)中的混合物在95℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,60%)。ESI-MS[M+H]$^+$:493.2。

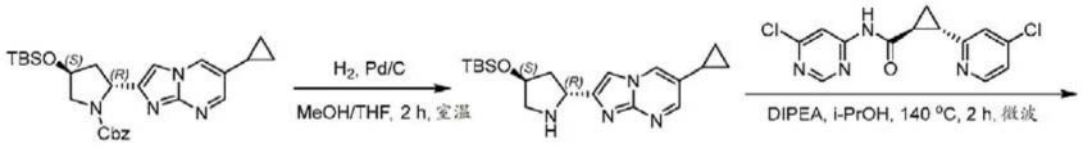
[1125] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.将(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(100mg,0.2mmol)和Pd/C(20mg)在MeOH(5mL)中的混合物在H_2气氛和室温下搅拌5h。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(60mg,84%)。ESI-MS[M+H]$^+$:359.2。

[1126] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(73mg,0.25mmol)、2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(90mg,0.25mol)和DIPEA(97mg,0.75mol)在i-PrOH(2mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(75mg,49%)。ESI-MS[M+H]$^+$:612.3

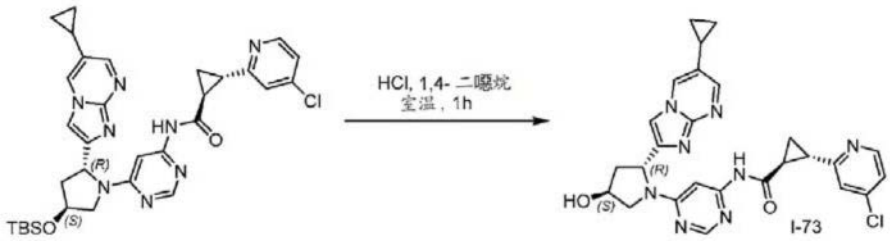
[1127] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(75mg,0.12mol)在1,4-二噁烷(2mL)中的反应混合物中添加HCl(4N于1,4-二噁烷中,2.0mL)。在室温下搅拌1h后,将所得混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM(20x2)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(39mg,64%)。ESI-MS[M+H]$^+$:498.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.50-8.40(m,3H),8.16(s,1H),7.65(s,1H),7.24(s,1H),7.15(t,J=4.8Hz,1H),5.51-5.17(m,1H),4.95-4.89(m,1H),4.62-4.60(m,1H),4.02-3.96(m,1H),2.66-2.43(m,7H),2.02-1.95(m,1H),1.70-1.52(m,2H),1.06-1.01(m,2H),0.79-0.75(m,2H)。

[1128] 实施例73

[1129] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-73)的合成



[1130]



[1131] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(250mg,0.51mmol)在THF/MeOH(5mL/5mL)中的混合物中添加Pd/C(30mg)。将反应混合物在H_2和室温下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(120mg,66%)。ESI-MS[M+H]+:359.2

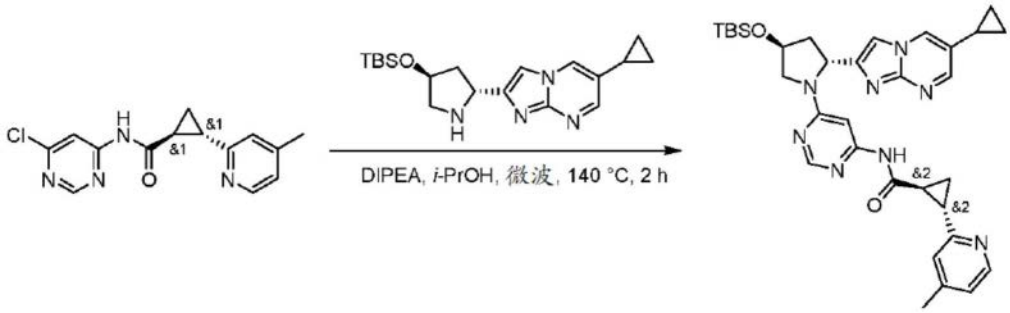
[1132] (1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(40mg,0.11mmol)、(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(34.0mg,0.11mmol)和DIPEA(56.8mg,0.44mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物冷却至室温并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,43%)。ESI-MS$[M+H]^+$:631.3。

[1133] (1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.在室温下持续1h向(1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,0.048mmol)在MeOH(2mL)中的混合物中添加HCl(2mL,8.0mmol,于1,4-二噁烷中的4M溶液)。将反应混合物真空浓缩,得到残余物,将其用NH_3(10mL,于甲醇中的7M溶液)中和并浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-氯吡啶-2-基)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺(19mg,77%)。ESI-MS$[M+H]^+$:517.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.74-10.62(m 1H),8.65-8.50(m,1H),8.39-8.34(m,2H),8.22-8.04(m,1H),7.62(s,1H),7.49(d,J=31.3Hz,1H),7.33(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),7.21-7.09(m,1H),5.43-4.96(m,2H),4.53-4.40(m,1H),3.83-3.60(m,2H),2.66-2.56(m,2H),2.32-2.25(m,

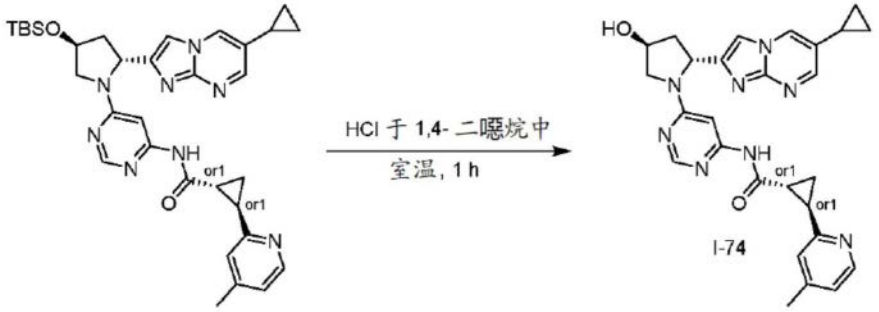
2H),1.99-1.92(m,1H),1.56-1.38(m,2H),0.97-0.92(m,2H),0.72-0.67(m,2H)。

[1134] 实施例74

[1135] (1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(I-74)的合成



[1136]



[1137] (1S,2S)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺和(1R,2R)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(65mg,0.23mmol)、2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(90mg,0.25mmol)和DIPEA(89mg,0.69mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的第一洗脱非对映异构体(15mg,11%)和呈黄色固体的第二洗脱非对映异构体(18mg,13%)。

[1138] 第一洗脱非对映异构体:ESI-MS[M+H]+:611.1

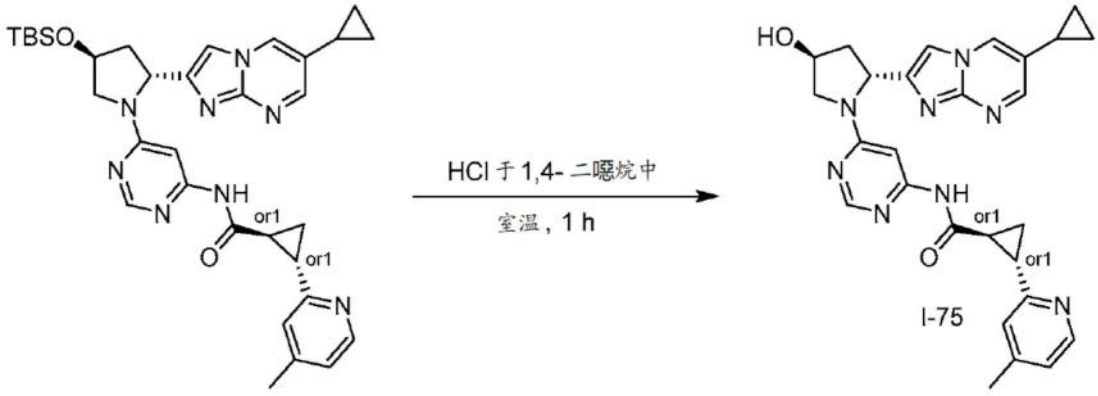
[1139] 第二洗脱非对映异构体:ESI-MS[M+H]+:611.1

[1140] (1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,第一洗脱非对映异构体(15mg,0.025mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,1mL)。将反应物在室温下搅拌1h。将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,

得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(5mg,40%)。ESI-MS[M+H]+:497.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.72-10.60(m,1H),8.65-8.58(m,1H),8.48-8.12(m,3H),7.55-7.46(m,1H),7.23-7.11(m,2H),7.01(s,1H),5.47-5.02(m,2H),4.54-4.46(m,1H),3.88-3.66(m,2H),2.51-2.46(m,2H),2.32-2.09(m,5H),2.01-1.90(m,1H),1.57-1.36(m,2H),1.07-0.89(m,2H),0.82-0.55(m,2H)。

[1141] 实施例75

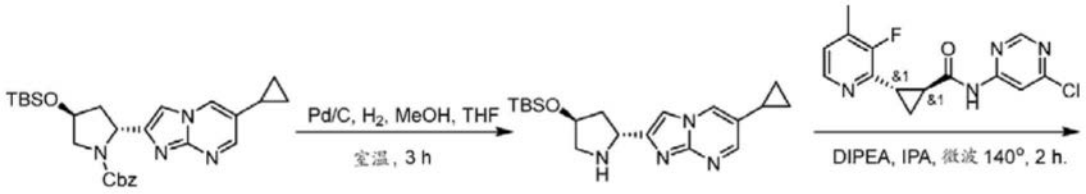
[1142] (1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(I-75)的合成

[1143] 

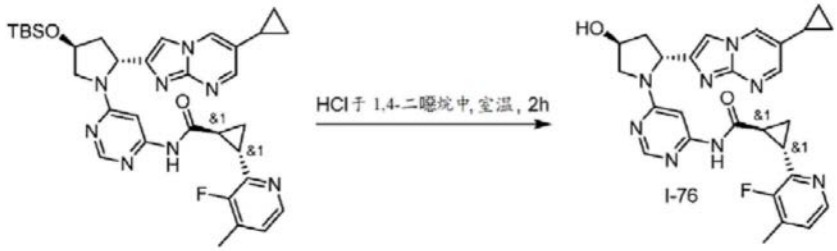
[1144] 向(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,第二洗脱非对映异构体(18mg,0.029mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,1mL)。将反应物在室温下搅拌1h。将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(5mg,35%)。ESI-MS[M+H]+:497.2,纯度:91.8%(214nm),95.4%(254nm),^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.72-10.59(m,1H),8.63-8.54(m,1H),8.37-7.99(m,3H),7.55-7.46(m,1H),7.23-7.07(m,2H),7.02-6.98(m,1H),5.47-5.01(m,2H),4.58-4.46(m,1H),3.87-3.63(m,2H),2.51-2.46(m,2H),2.32-2.11(m,5H),2.02-1.92(m,1H),1.55-1.39(m,2H),0.99-0.87(m,2H),0.76-0.69(m,2H)。

[1145] 实施例76

[1146] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-76)的合成



[1147]



[1148] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(100mg,0.2mmol)在MeOH(2mL)和THF(2mL)中的混合物中添加Pd/C(20mg)。将混合物在H_2气氛和室温下搅拌3h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(60mg,84%)。ESI-MS[M+H]$^+$:359.2。

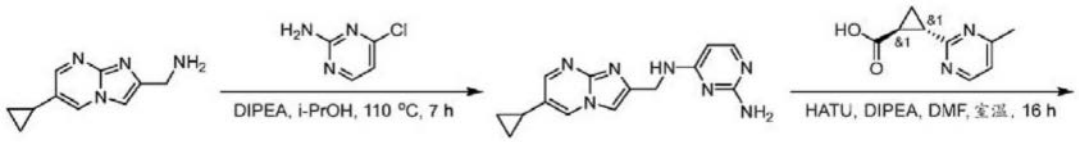
[1149] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(51mg,0.14mmol)、rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(43mg,0.14mmol)和DIPEA(50mg,0.39mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(60mg,68%)。ESI-MS[M+H]$^+$:629.2。

[1150] rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(60mg,0.096mmol)在MeOH(2mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,2mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1,20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(35.8mg,73%)。ESI-MS[M+H]$^+$:515.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.78-10.64(m,1H),8.64-8.57(m,1H),8.37(s,1H),8.24-

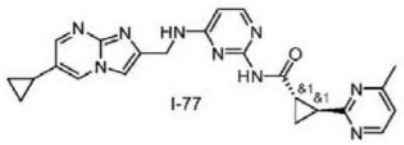
8.15(m,2H),7.58-7.46(m,1H),7.18-7.16(m,2H),5.48-5.03(m,2H),4.56-4.46(m,1H),3.78(s,1.5H),3.22(s,0.5H),2.67-2.55(m,2H),2.32-2.27(m,5H),1.96-1.95(m,1H),1.52-1.51(m,2H),0.97-0.95(m,2H),0.74-0.73(m,2H)。

[1151] 实施例77

[1152] rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-77)的合成



[1153]

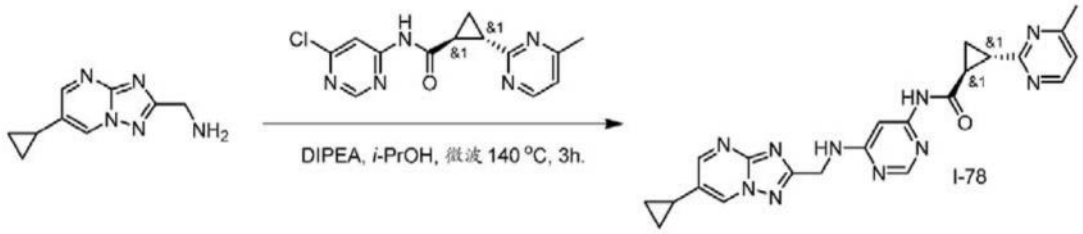


[1154] N4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺的合成.将(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(50mg,0.26mmol)、4-氯嘧啶-2-胺(51mg,0.39mmol)和DIPEA(100mg,0.78mmol)在i-PrOH(4mL)中的溶液在110℃下搅拌7h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的N4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺(15mg,21%)。ESI-MS[M+H]$^+$:282.1

[1155] rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将N4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺(15mg,0.05mmol)和rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(34mg,0.19mmol)、HATU(27mg,0.07mmol)和DIPEA(32mg,0.25mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌16h。将残余物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(3.3mg,15%)。ESI-MS[M+H]+:442.2,^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ=8.52-8.49(m,1H),8.46-8.41(m,2H),7.92-7.86(m,1H),7.64(s,1H),7.14(d,J=5.2,1H),6.32(d,J=6.3,1H),4.69(s,2H),2.80-2.69(m,2H),2.46-2.43(m,3H),2.02-1.97(m,1H),1.73-1.66(m,2H),1.07-1.02(m,2H),0.80-0.75(m,2H)。

[1156] 实施例78

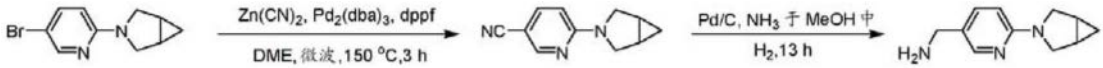
[1157] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-78)的合成

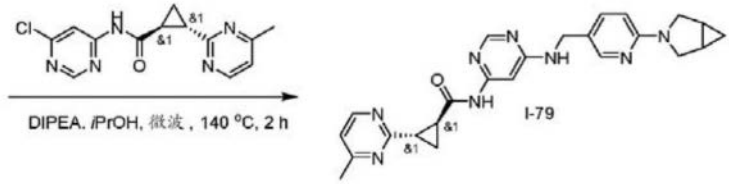
[1158] 

[1159] 将(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲胺(30mg,0.16mmol)、rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(46mg,0.16mmol)和DIPEA(62mg,0.48mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照3h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(26.5mg,37%)。ESI-MS[M+H]$^+$:443.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.67(s,1H),9.11(d,J=2.0Hz,1H),8.73(d,J=2.3Hz,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.18(d,J=15.9Hz,1H),8.03(s,1H),7.31(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.74(s,2H),2.65-2.59(m,1H),2.56-2.53(m,1H),2.41(s,3H),2.11-2.04(m,1H),1.58-1.43(m,2H),1.04-0.99(m,2H),0.90-0.86(m,2H)。

[1160] 实施例79

[1161] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-79)的合成



[1162] 

[1163] 6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)烟腈的合成.将3-(5-溴吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(476mg,2.0mmol)、Zn(CN)$_2$(470mg,4.0mmol)、$Pd_2(dba)_3$(110mg,0.12mmol)和dppf(133mg,0.24mmol)在DME(5mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于150℃下辐照3h。将混合物冷却至室温,用H_2O(20mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)烟腈(320mg,收率86%)。ESI-MS[M+H]$^+$:186.1

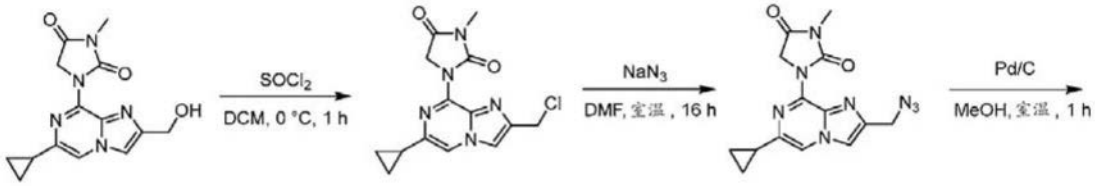
[1164] (6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲胺的合成.向6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)烟腈(100mg,0.54mmol)在NH_3溶液(7N于MeOH中,10mL)中的溶液中添加Pd/C(30mg)。将混合物在H_2气氛和室温下搅拌13h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲胺(100mg,粗物质),其用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]$^+$:190.2

[1165] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨

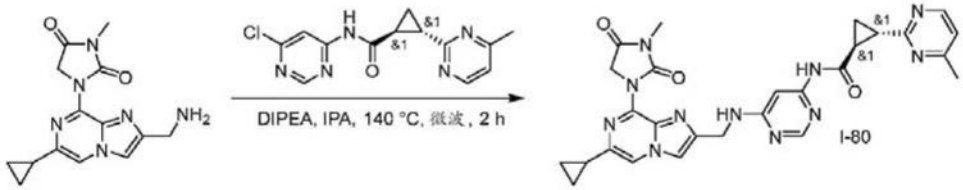
基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲胺(50mg,粗物质)、N-rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(75mg,0.26mmol)和DIPEA(101mg,0.78mmol)在i-PrOH(3mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(16mg,收率14%)。ESI-MS[M+H]$^+$:443.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.18(s,1H),7.99(d,J=1.8Hz,1H),7.74(t,J=5.7Hz,1H),7.47-7.34(m,1H),7.20(d,J=5.0Hz,2H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.31(s,2H),3.60(d,J=10.1Hz,2H),3.27-3.22(m,2H),2.73-2.59(m,2H),2.41(s,3H),1.72-1.58(m,2H),1.56-1.39(m,2H),0.76-0.58(m,1H),0.20-0.10(m,1H)。

[1166] 实施例80-82

[1167] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-80)的合成



[1168]



[1169] 1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.在0℃下向1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(230mg,0.76mmol)在DCM(5.0mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(0.5mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,接着真空浓缩,得到呈黄色油状物的1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(250mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:320.1。

[1170] 1-(2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(250mg,粗物质)在DMF(5.0mL)中的混合物中添加NaN_3(97.5mg,1.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的1-(2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(250mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:327.1。

[1171] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮

的合成.向1-(2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(250mg,粗物质)在MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd/C(50mg),在H_2气氛和室温下搅拌。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(30mL)洗涤并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=8/1)纯化,得到呈黄色油状物的1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(180mg,79%,经3步)。ESI-MS$[M+H]^+$:301.2。

[1172] rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(90mg,0.30mmol)、rac-(1S*,2S*)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(104mg,0.36mmol)和DIPEA(116.1mg,0.90mmol)在iPrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。在冷却至室温后,将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体(对映异构体的混合物)的rac-(1S*,2S*)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(24mg,14%)。ESI-MS$[M+H]^+$:554.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.70(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.35(s,1H),8.19(s,1H),7.97(s,1H),7.86(s,1H),7.31(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.89(s,2H),4.63(s,2H),2.97(s,3H),2.64-2.60(m,1H),2.45-2.41(m,4H),2.03-1.97(m,1H),1.56-1.49(m,2H),0.88-0.86(m,4H)。

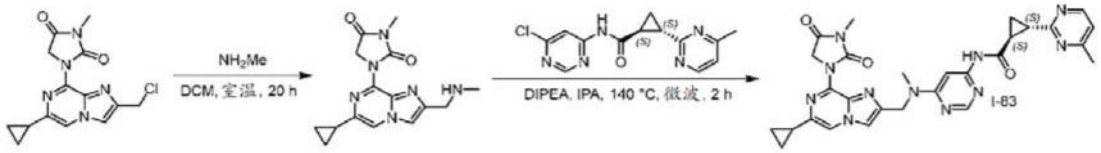
[1173] 使用SFC 80(Daicel CHIRALPAK OJ-H 250mm×20mm CO2/MeOH(0.2% NH4·OH)=54/46.45g/min.35℃)分离混合物,得到两种对映异构体:(1R,2R)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺和(1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。

[1174] 第一洗脱对映异构体(I-81):ESI-MS$[M+H]^+$:554.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.69(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.35(s,1H),8.19(s,1H),7.96(s,1H),7.86(s,1H),7.31(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.89(s,2H),4.63(s,2H),2.97(s,3H),2.64-2.60(m,1H),2.50-2.41(m,4H),2.00-1.97m,1H),1.55-1.48(m,2H),0.88-0.86(m,4H)。RT=3.0min,100.0%e.e。

[1175] 第二洗脱对映异构体(I-82):ESI-MS$[M+H]^+$:554.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.69(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.35(s,1H),8.19(s,1H),7.96(s,1H),7.86(s,1H),7.31(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.89(s,2H),4.63(s,2H),2.97(s,3H),2.64-2.60(m,1H),2.45-2.41(m,4H),1.98-1.97(m,1H),1.49-1.46(m,2H),0.88-0.83(m,4H)。RT=3.67min,96.0%e.e。

[1176] 实施例83

[1177] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-83)的合成

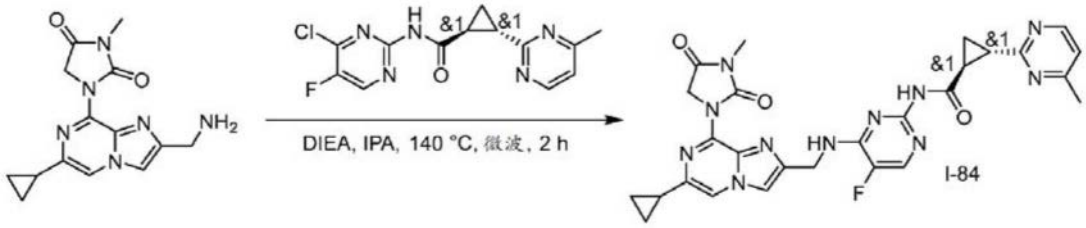
[1178] 

[1179] 1-(6-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(100mg,0.31mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加$MeNH_2$(0.8mL,1.6mmol,于THF中的2M溶液)。将反应物在室温下搅拌20h,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的1-(6-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(20mg,20%)。ESI-MS$[M+H]^+$:315.2。

[1180] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(6-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(20mg,0.064mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(18mg,0.064mmol)和DIPEA(25mg,0.19mmol)在IPA(1mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。在冷却至室温后,将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(3.5mg,10%)。ESI-MS$[M+H]^+$:568.3。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.80(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.29(d,J=14.5Hz,2H),7.85(s,1H),7.45(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.89(s,4H),3.12(s,3H),2.96(s,3H),2.65-2.62(m,1H),2.56-2.54(m,1H),2.41(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.56-1.49(m,2H),0.87-0.86(m,4H)。

[1181] 实施例84

[1182] rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-84)的合成

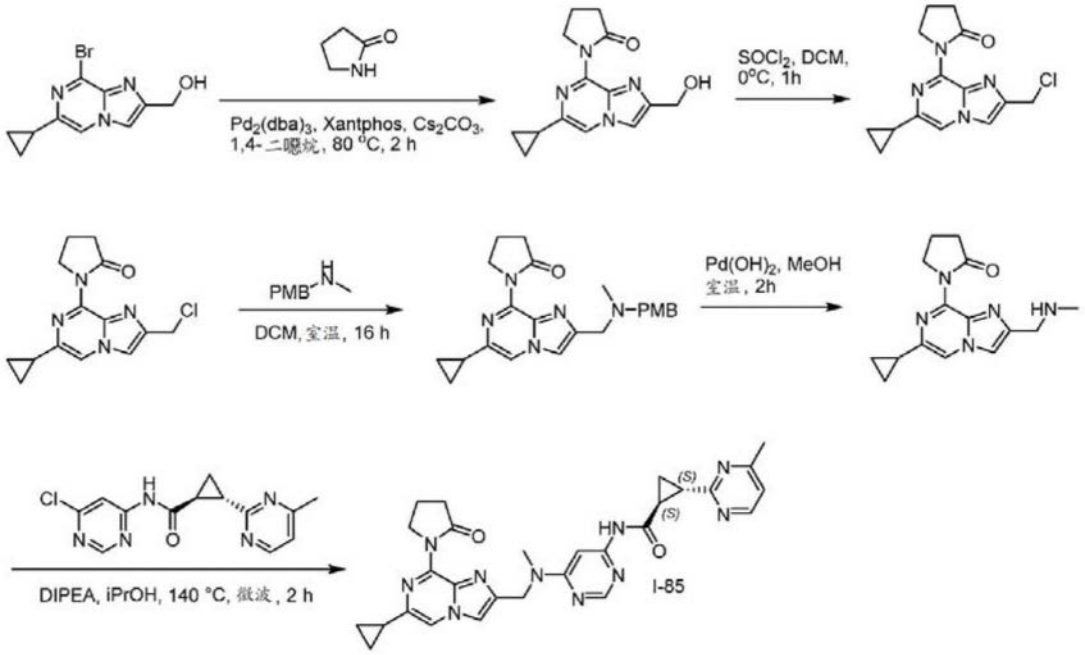
[1183] 

[1184] 将1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(80mg,0.27mmol)、(1S,2S)-N-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(83mg,0.27mmol)和DIPEA(142mg,1.1mmol)在i-PrOH(3mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物冷却至室温,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(4-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(15.6mg,

10%)。ESI-MS[M+H]+:572.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.45(s,1H),8.46(d,J=5.1Hz,1H),8.33(s,1H),8.30-8.27(m,1H),8.02-8.01(m,2H),7.14(d,J=5.1Hz,1H),4.86(s,2H),4.65(d,J=5.5Hz,2H),2.96(s,3H),2.55-2.52(m,2H),2.38(s,3H),2.03-2.00(m,1H),1.52-1.49(m,2H),0.88-0.86(m,4H)。

[1185] 实施例85

[1186] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-85)的合成

[1187] 

[1188] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮的合成.向(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇(400mg,1.5mmol)、吡咯烷-2-酮(510mg,6.0mmol)和Cs_2CO_3(1.5g,4.5mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(274.5mg,0.30mmol)和Xantphos(346.8mg,0.60mmol)。将反应混合物在N_2和80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(200mg,49%)。ESI-MS[M+H]$^+$:273.1。

[1189] 1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮的合成.将1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.18mmol)和$SOCl_2$(0.2mL)在DCM(5mL)中的混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色油状物的1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(50mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:291.1。

[1190] 1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮的合成.向1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(50mg,粗物质)在DCM(5mL)中的混合物中添加1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(166.1mg,1.1mmol)。将反应溶液在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧

基苄基)(甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(40mg,55%,经2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:406.2。

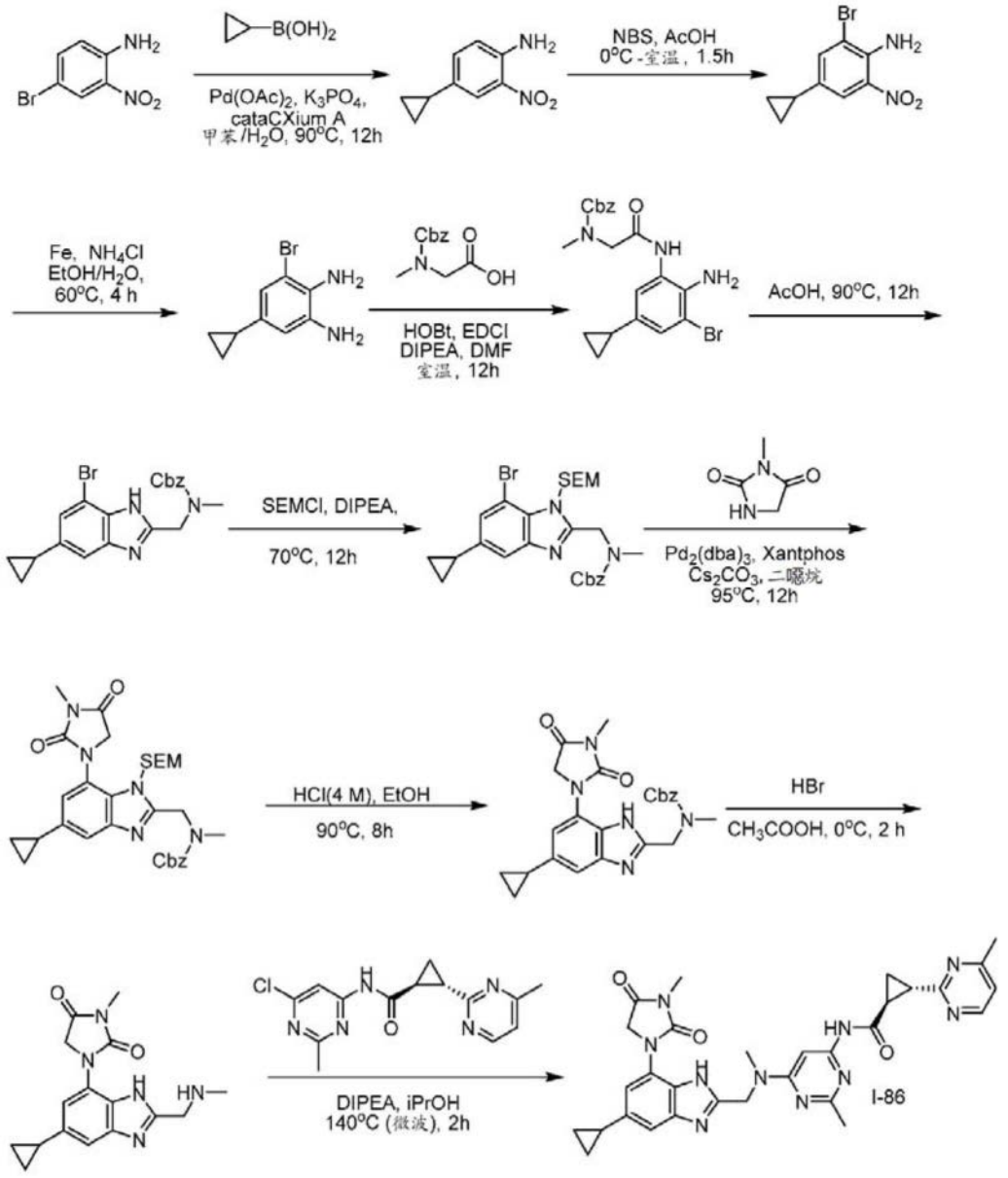
[1191] 1-(6-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮的合成.向1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(40mg,0.1mmol)在MeOH(3mL)中的混合物中添加Pd(OH)$_2$(20mg)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(15mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的1-(6-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(15mg,53%)。ESI-MS[M+H]$^+$:286.1。

[1192] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(6-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)吡咯烷-2-酮(15mg,0.053mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(18mg,0.058mmol)和DIPEA(21mg,0.16mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物冷却至室温并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(8.8mg,31%)。ESI-MS[M+H]+:539.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.84(s,1H),8.53(d,J=5.1Hz,1H),8.31-8.27(m,2H),7.77(s,1H),7.42(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.89(s,2H),4.02(t,J=7.0Hz,2H),3.10(s,3H),2.65-2.62(m,1H),2.56-2.52(m,3H),2.41(s,3H),2.18-2.10(m,2H),2.04-1.98(m,1H),1.57-1.50(m,2H),0.88-0.81(m,4H)。

[1193] 实施例86

[1194] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-86)的合成

[1195]



[1196] 4-环丙基-2-硝基苯胺的合成.将4-溴-2-硝基苯胺(3g,13.9mmol)、环丙基硼酸(1.8g,20.9mmol)、$Pd(OAc)_2$(314mg,1.4mmol)、cataCXium A(501mg,1.4mmol)和K_3PO_4(8.8g,41.7mmol)在甲苯/H_2O(60mL/6mL)中的溶液在90℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,过滤,并将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法以0%-7% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的4-环丙基-2-硝基苯胺(2.4g,96%)。ESI-MS$[M+H]^+$:179.2

[1197] 2-溴-4-环丙基-6-硝基苯胺的合成.在0℃下持续1.5h向4-环丙基-2-硝基苯胺(2.5g,14.0mmol)在AcOH(50mL)中的溶液中添加NBS(2.9g,16.8mmol)。在完成后,将反应物用H_2O(80mL)稀释,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-溴-4-环丙基-6-硝基苯胺。(2g,56%),ESI-MS$[M+H]^+$:257.2。

[1198] 3-溴-5-环丙基苯-1,2-二胺的合成.将2-溴-4-环丙基-6-硝基苯胺(2g,7.8mmol)、Fe(2.2g,39.0mmol)和NH_4Cl(2.1g,39.0mmol)在EtOH/H_2O(40mL/4mL)中的溶液在60℃下搅拌4h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液真空浓

缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以1%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的3-溴-5-环丙基苯-1,2-二胺。(800mg,45%),ESI-MS[M+H]$^+$:227.2

[1199] (2-((2-氨基-3-溴-5-环丙基苯基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯的合成.将3-溴-5-环丙基苯-1,2-二胺(500mg,2.2mmol)、N-((苄氧基)羰基)-N-甲基甘氨酸(736mg,3.3mmol)、EDCI(637mg,3.3mmol)、HOBt(446mg,3.3mmol)和DIPEA(851mg,6.6mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌12h。将反应物用H_2O(40mL)淬灭,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到呈白色固体的(2-((2-氨基-3-溴-5-环丙基苯基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯(700mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:432.2。

[1200] ((7-溴-5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯的合成.将(2-((2-氨基-3-溴-5-环丙基苯基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯(700mg,粗物质)在AcOH(10mL)中的溶液在90℃下搅拌12h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,80mL)淬灭,接着用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过硅胶柱色谱法以0%-8% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的((7-溴-5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯。(250mg,27%,经2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:414.2。

[1201] ((7-溴-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯的合成.在氮气和室温下向((7-溴-5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯(100mg,0.24mmol)和DIPEA(93mg,0.72mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加SEMCl(120mg,0.72mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌12h。将反应物冷却至室温,用H_2O(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的((7-溴-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯(60mg,46%)。ESI-MS[M+H]$^+$:544.2

[1202] ((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯的合成.向1-(7-溴-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-甲基甲胺(60mg,0.11mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(23mg,0.20mmol)和Cs_2CO_3(108mg,0.33mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.011mmol)和Xantphos(6mg,0.011mmol)。将反应混合物在氮气和95℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并通过Celite®过滤。将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯(40mg,63%)。ESI-MS[M+H]$^+$:578.2。

[1203] ((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯的合成.向((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯(40mg,0.07mmol)在EtOH(4mL)中的溶液中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,1mL)。将所

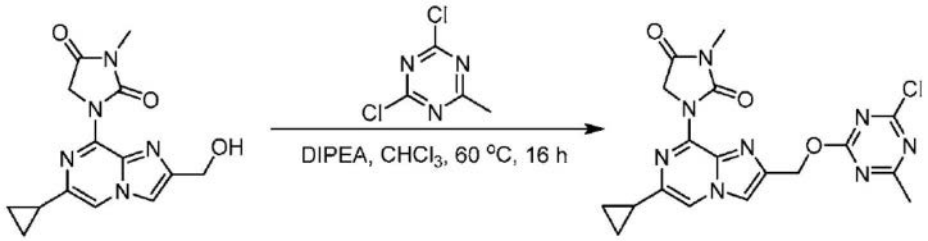
得混合物在90℃下搅拌8h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯(为盐酸盐)(35mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:448.2。

[1204] 1-(5-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸苄酯(35mg,粗物质)和HBr(于AcOH中的33%溶液,2mL)在AcOH(3mL)中的溶液在0℃下搅拌2h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-8% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(5-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(20mg,91%,2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:314.2。

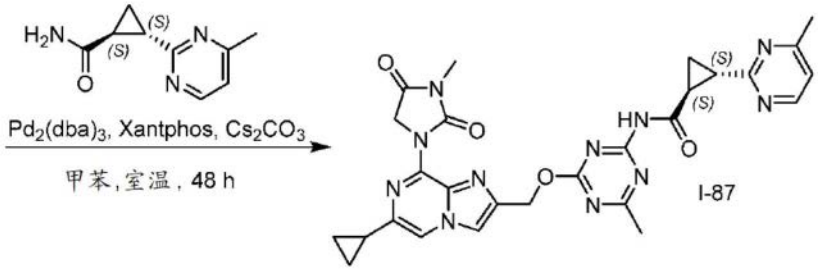
[1205] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(5-环丙基-2-((甲基氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(20mg,0.06mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,0.10mmol)和DIPEA(19mg,0.15mmol)在i-PrOH(2mL)中的溶液在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物冷却至室温接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,54%)。ESI-MS[M+H]+:581.2。ESI-MS[M+H]$^+$:581.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.23(s,1H),10.83(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),7.35-7.24(m,2H),7.20(d,J=5.2Hz,1H),6.99-6.91(m,1H),4.99(s,2H),4.90(d,J=1.6Hz,2H),3.12-3.08(m,3H),2.96(s,3H),2.64-2.61(m,2H),2.41(s,3H),2.30(s,3H),2.04-1.94(m,1H),1.57-1.43(m,2H),1.00-0.90(m,2H),0.70-0.57(m,2H)。

[1206] 实施例87

[1207] (1S,2S)-N-(4-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲氧基)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-87)的合成



[1208]

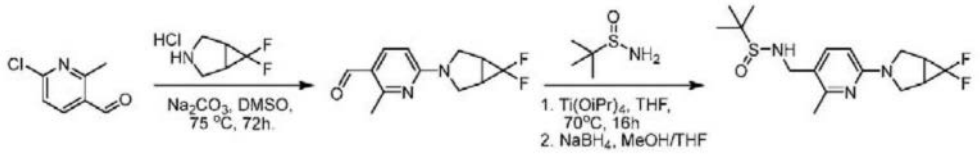


[1209] 1-(2-(((4-氯-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(200mg,0.66mmol)、2,4-二氯-6-甲基-1,3,5-三嗪(538mg,3.3mmol)和DIPEA(426mg,3.3mmol)在$CHCl_3$(10mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。添加水(50mL),并将混合物用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(((4-氯-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(176mg,62%)。ESI-MS[M+H]+:429.2。

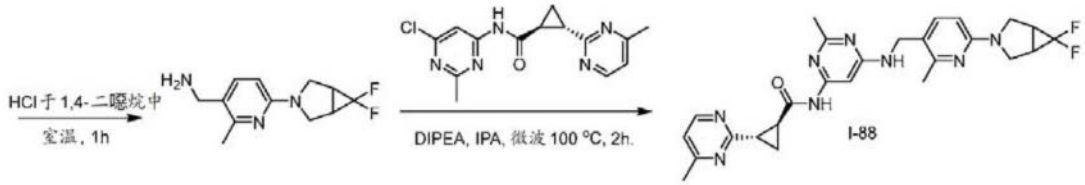
[1210] (1S,2S)-N-(4-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲氧基)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(2-(((4-氯-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(80mg,0.19mmol)、(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(50mg,0.28mmol)、XantPhos(35mg,0.06mmol)、$Pd_2(dba)_3$(27mg,0.03mmol)和Cs_2CO_3(124mg,0.38mmol)在甲苯(5mL)中的溶液在N_2气氛和室温下搅拌48h。将混合物真空浓缩。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(4-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲氧基)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(18mg,收率17%)。ESI-MS$[M+H]^+$:570.2,^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.24(s,1H),8.50(d,J=5.1Hz,1H),8.39(s,1H),8.16(s,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),5.48(s,2H),4.87(s,2H),3.03-2.91(m,4H),2.61-2.57(m,1H),2.40-2.36(m,6H),2.09-2.00(m,1H),1.63-1.55(m,2H),0.93-0.85(m,4H)。

[1211] 实施例88

[1212] (1S,2S)-N-(6-(((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-88)的合成



[1213]



[1214] 6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基烟醛的合成.将6-氯-2-甲基烟醛(500mg,3.23mmol)、6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐(500mg,3.23mmol)和Na_2CO_3(1.0g,9.69mmol)在DMSO(10.0mL)中的混合物在75℃下搅拌72h。在冷却至室温后,将反应物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基烟醛(700mg,91%)。ESI-MS[M+H]$^+$:239.2。

[1215] N-((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基烟醛(300mg,1.26mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(229mg,1.89mmol)和$Ti(O-iPr)_4$(1.8g,6.3mmol)在THF(10.0mL)中的混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃,接着添加$NaBH_4$(144mg,3.78mmol)和MeOH(5.0mL)的混合物。将混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈浅黄色固体的N-((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,81%)。ESI-MS[M+H]$^+$:344.2。

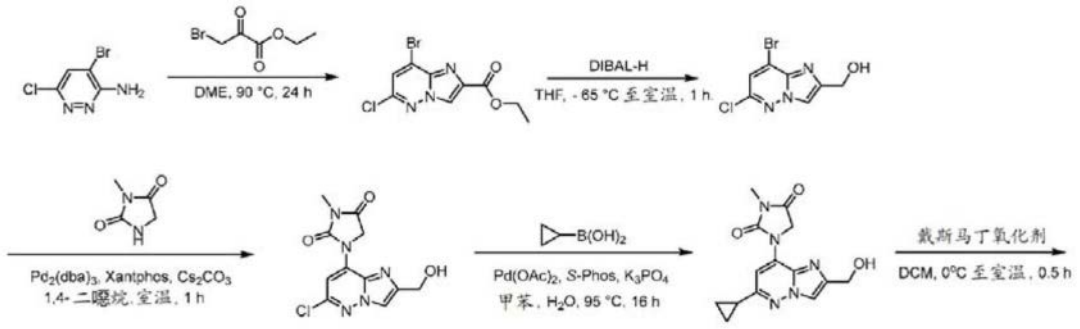
[1216] (6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲胺的合成.将N-((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,1.02mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,5mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应物用NH_3(于MeOH中的7M溶液,5mL)淬灭并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的产物(6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲胺(100mg,41%)。ESI-MS[M+H]$^+$:240.2。

[1217] (1S,2S)-N-(6-(((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲胺(48mg,0.2mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(61mg,0.2mmol)和DIPEA(129mg,1.0mmol)在i-PrOH(5mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于100℃下辐照2h。在冷却至室温后,将混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((6-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg,20%)。ESI-MS[M+H]$^+$:507.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.64

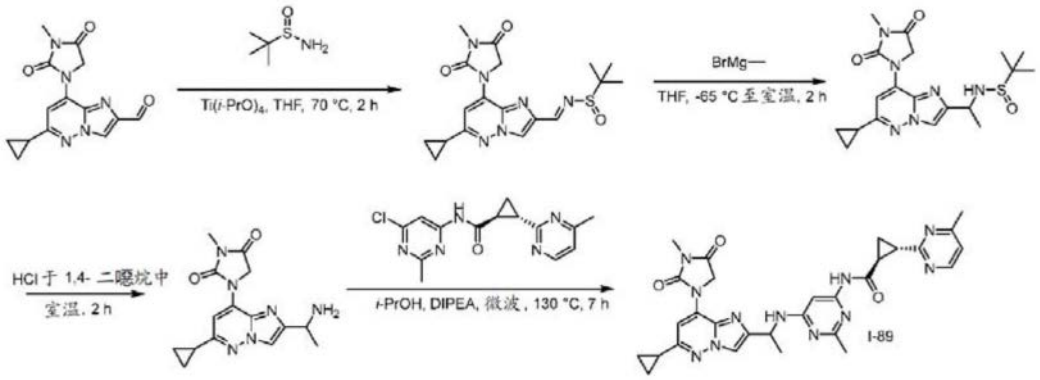
(s,1H),8.52(d,J=3.8Hz,1H),7.56(s,1H),7.37(d,J=7.7Hz,1H),7.20(d,J=4.8Hz,1H),7.04(s,1H),6.24(d,J=8.4Hz,1H),4.31(s,2H),3.74(d,J=10.7Hz,2H),3.61(d,J=10.4Hz,2H),2.71-2.53(m,4H),2.41(s,3H),2.36(s,3H),2.26(s,3H),1.52-1.47(m,2H)。

[1218] 实施例89

[1219] (1S,2S)-N-(6-((1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-89)的合成



[1220]



[1221] 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯的合成.将4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(10g,47.8mmol)和3-溴-2-氧代丙酸乙酯(13.9g,71.7mmol)在DME(200mL)中的混合物在N_2和90℃下搅拌24h。在冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩。添加水(300mL),并将混合物用EtOAc(200x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-20%)纯化,得到呈白色固体的8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(7.9g,55%)。ESI-MS[M+H]$^+$:304.1。

[1222] (8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇的合成.在N_2和-65℃下向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(5.0g,16.5mmol)在THF(50mL)中的混合物中添加DIBAL-H(于己烷中的1M溶液,49.5mL,49.5mmol)。将混合物在-65℃下搅拌1h,接着升温至室温。将混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(80mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-35%)纯化,得到呈白色固体的(8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇(2.3g,53%)。ESI-MS[M+H]$^+$:262.1。

[1223] 1-(6-氯-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇(2.3g,8.8mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(3.0g,26.4mmol)和Cs_2CO_3(7.2g,22.0mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物中添加Pd_2

$(dba)_3$(806mg,0.88mmol)和Xantphos(1.0g,1.76mmol)。将混合物在N_2和室温下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-30%)纯化,得到呈白色固体的1-(6-氯-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.5g,58%)。ESI-MS[M+H]$^+$:296.2。

[1224] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向1-(6-氯-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.48g,5.0mmol)、环丙基硼酸(860mg,10.0mmol)和K_3PO_4(3.2g,15.0mmol)在甲苯(100mL)和H_2O(10mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(112mg,0.50mmol)和S-Phos(410mg,1.0mmol)。将混合物在N_2和95℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=0%-5%)纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(660mg,44%)。ESI-MS[M+H]$^+$:302.2。

[1225] 6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛的合成.在0℃下向1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(620mg,2.1mmol)在DCM(30mL)中的混合物中添加DMP(1.78g,4.2mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5h。将反应物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,20mL)和$Na_2S_2O_3$(饱和水溶液,20mL)淬灭。将混合物用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=0%-25%)纯化,得到呈白色固体的6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛(400mg,64%)。ESI-MS[M+H]$^+$:300.2。

[1226] (E)-N-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.向6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛(380mg,1.3mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(315mg,2.6mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加$Ti(i\text{-}PrO)_4$(1.85g,6.5mmol)。将混合物在70℃下搅拌2h。在冷却至室温后,添加H_2O(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过(洗脱液:PE/EtOAc=0%-30%)纯化,得到呈白色固体的(E)-N-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(390mg,75%)。ESI-MS[M+H]$^+$:403.2。

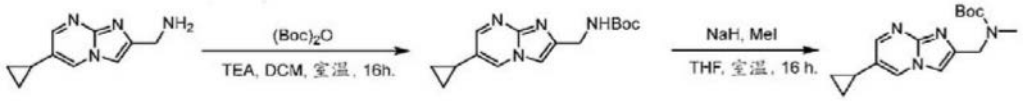
[1227] N-(1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在N_2和-65℃下向(E)-N-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(390mg,0.97mmol)在THF(10mL)中的混合物中逐滴添加甲基溴化镁(于乙醚中的3M溶液,1.6mL,4.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-30%)纯化,得到呈白色固体的N-(1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(22mg,5%)。ESI-MS[M+H]$^+$:419.2。

[1228] 1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.在0℃下向N-(1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(22mg,0.05mmol)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,1.0mL)。将反应物在室温下搅拌1h。将反应物用NH_3(于MeOH中的7M溶液,1mL)淬灭并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(10mg,64%)。ESI-MS[M+H]$^+$:315.2。

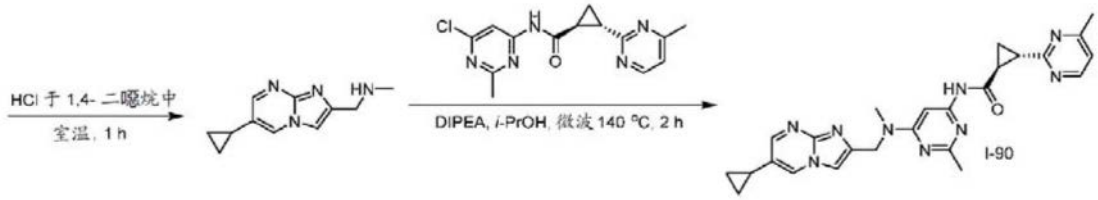
[1229] (1S,2S)-N-(6-((1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(10mg,0.032mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(11mg,0.035mmol)和DIPEA(21mg,0.16mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于130℃下辐照7h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-((1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(7mg,38%)。ESI-MS[M+H]$^+$:582.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.66(s,1H),8.52(d,J=4.8Hz,1H),7.89(s,1H),7.69(s,1H),7.62(s,1H),7.20(d,J=4.4Hz,1H),7.14(s,1H),5.32-5.30(m,1H),5.13(s,2H),2.98(s,3H),2.63-2.55(m,2H),2.41(s,3H),2.26(s,3H),2.01-1.97(m,1H),1.56-1.44(m,5H),1.08-1.01(m,2H),0.94-0.88(m,2H)。

[1230] 实施例90

[1231] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-90)的合成



[1232]



[1233] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.将(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(134mg,0.71mmol)、$(Boc)_2O$(310mg,1.42mmol)和TEA(215mg,2.13mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-10%)纯化,得到呈黄色油状物的((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(105mg,51%)。ESI-MS[M+H]$^+$:289.2。

[1234] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成.在0℃下向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.17mmol)在THF(2mL)中的混合物中添加NaH(60%于矿物油中,14mg,0.34mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。接着添加MeI(37mg,0.26mmol)在THF(1mL)中的溶液并将混合物在室温下搅拌16h。将

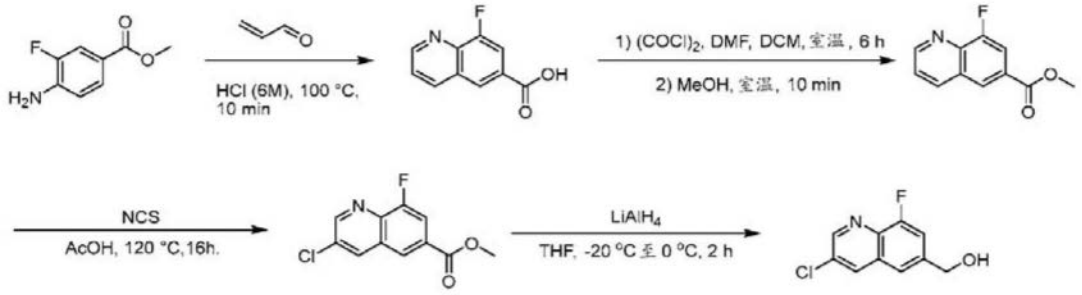
混合物用H_2O(30mL)淬灭并用EtOAc(20x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状物的((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(36mg,71%)。ESI-MS[M+H]$^+$:303.2。

[1235] 1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-N-甲基甲胺的合成.在室温下向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(36mg,0.12mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,2mL)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)淬灭并用DCM(20x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-N-甲基甲胺(20mg,83%)。ESI-MS[M+H]$^+$:202.2。

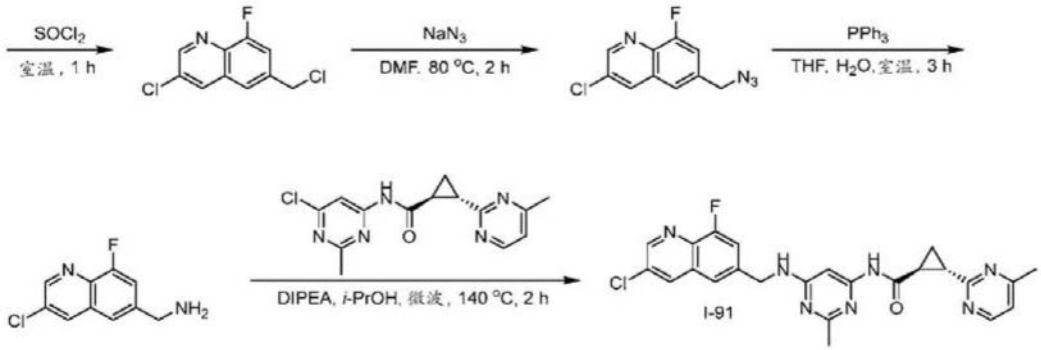
[1236] (1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-N-甲基甲胺(20mg,0.1mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(45mg,0.15mmol)和DIPEA(65mg,0.5mmol)在i-PrOH(2mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(25.6mg,55%)。ESI-MS[M+H]$^+$:470.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.77(s,1H),8.60(d,J=2.4Hz,1H),8.49(d,J=5.1Hz,1H),8.35(d,J=2.5Hz,1H),7.50(s,1H),7.22(s,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),4.82(s,2H),3.05(s,3H),2.60-2.56(m,1H),2.53-2.50(m,1H),2.38(s,3H),2.28(s,3H),1.98-1.91(m,1H),1.52-1.43(m,2H),0.96-0.91(m,2H),0.73-0.69(m,2H)。

[1237] 实施例91

[1238] (1S,2S)-N-(6-(((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-91)的合成



[1239]



[1240] 8-氟喹啉-6-甲酸的合成.将4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯(10.0g,59.2mmol)和丙烯醛(9.9g,177.6mmol)在HCl(于水中的6M溶液,50mL)中的混合物在100℃下搅拌10min。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的8-氟喹啉-6-甲酸(10.0g,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:192.2。

[1241] 8-氟喹啉-6-甲酸甲酯的合成.在0℃下向8-氟喹啉-6-甲酸(10g,粗物质)和DMF(0.5mL)在DCM(100mL)中的混合物中逐滴添加草酰氯(13.2g,104.8mmol)。将混合物在室温下搅拌6h。接着添加MeOH(100mL),并将混合物在室温下搅拌10min。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-20%)纯化,得到呈黄色固体的8-氟喹啉-6-甲酸甲酯(2.51g,21%,2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:206.2。

[1242] 3-氯-8-氟喹啉-6-甲酸甲酯的合成.在室温下向8-氟喹啉-6-甲酸甲酯(2.51g,12.2mmol)在AcOH(50mL)中的混合物中添加NCS(8.11g,61.0mmol)。将混合物在120℃下搅拌16h。将混合物浓缩,用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-10%)纯化,得到呈黄色固体的3-氯-8-氟喹啉-6-甲酸甲酯(2.45g,83%)。ESI-MS[M+H]$^+$:240.1。

[1243] (3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲醇的合成.在N_2和-20℃下向3-氯-8-氟喹啉-6-甲酸甲酯(4.1g,17.2mmol)在THF(100mL)中的混合物中逐滴添加$LiAlH_4$(654mg,17.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,100mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-30%)纯化,得到呈黄色固体的(3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲醇(1.0g,28%)。ESI-MS[M+H]$^+$:212.2。

[1244] 3-氯-6-(氯甲基)-8-氟喹啉的合成.在0℃下向(3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲醇(200mg,0.95mmol)在DCM(5mL)中的混合物中逐滴添加$SOCl_2$(336mg,2.85mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩,得到呈白色固体的3-氯-6-(氯甲基)-8-氟喹啉(215mg,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:230.1。

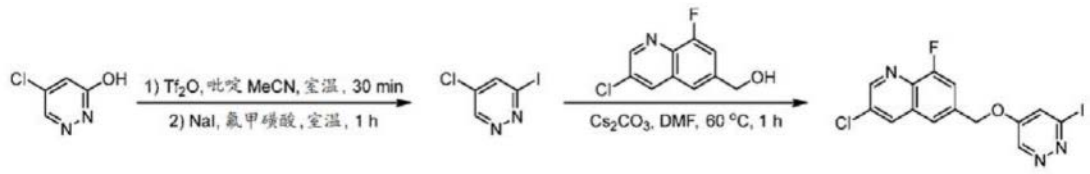
[1245] 6-(叠氮基甲基)-3-氯-8-氟喹啉的合成.在室温下向3-氯-6-(氯甲基)-8-氟喹啉(160mg,0.70mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加NaN_3(68mg,1.05mmol)。将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温。将混合物用H_2O(30mL)淬灭并用EtOAc(20x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色固体的6-(叠氮基甲基)-3-氯-8-氟喹啉(140mg,85%)。ESI-MS$[M+H]^+$:237.2。

[1246] (3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲胺的合成.将6-(叠氮基甲基)-3-氯-8-氟喹啉(104mg,0.44mmol)和PPh_3(231mg,0.88mmol)在THF/H_2O(5mL/0.1mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=5%)纯化,得到呈黄色固体的(3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲胺(49mg,53%)。ESI-MS$[M+H]^+$:211.2。

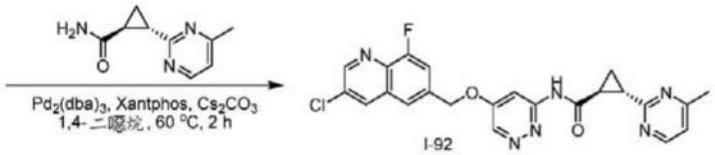
[1247] (1S,2S)-N-(6-(((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲胺(49mg,0.23mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(70mg,0.23mmol)和DIPEA(89mg,0.69mmol)在i-PrOH(1.5mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照2h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(23.5mg,21%)。ESI-MS$[M+H]^+$:478.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.70(s,1H),8.89-8.87(m,1H),8.65(s,1H),8.50-8.48(m,1H),7.94-7.89(m,1H),7.66(s,1H),7.59-7.55(m,1H),7.19-7.10(m,2H),4.68(s,2H),2.58-2.57(m,1H),2.54-2.51(m,1H),2.39(s,3H),2.24(s,3H),1.52-1.43(m,2H)。

[1248] 实施例92

[1249] (1S,2S)-N-(5-((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-92)的合成



[1250]



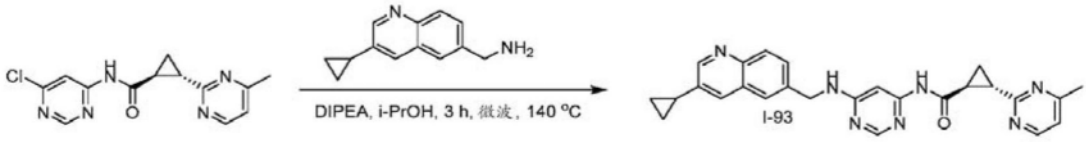
[1251] 5-氯-3-碘哒嗪的合成.在0℃下向5-氯哒嗪-3-醇(1g,7.7mmol)和吡啶(727mg,9.2mmol)在MeCN(20mL)中的混合物中逐滴添加Tf_2O(2.40g,8.5mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5h。接着在0℃下逐滴添加NaI(5.78g,38.5mmol)和三氟甲磺酸(1.28g,8.5mmol)的混合物。将混合物在室温下搅拌1h。接着将混合物用Na_2CO_3(饱和水溶液,100mL)淬灭并用EtOAc(50x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-30%)纯化,得到呈黄色固体的5-氯-3-碘哒嗪(904mg,49%)。ESI-MS$[M+H]^+$:240.9。

[1252] 3-氯-8-氟-6-(((6-碘哒嗪-4-基)氧基)甲基)喹诺酮的合成.将(3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲醇(250mg,1.2mmol)、5-氯-3-碘哒嗪(288mg,1.2mmol)和Cs_2CO_3(1.17g,3.6mmol)在DMF(10mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。在冷却至室温后,添加H_2O(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=0%-30%)纯化,得到呈黄色固体的3-氯-8-氟-6-(((6-碘哒嗪-4-基)氧基)甲基)喹啉(168mg,34%)。ESI-MS[M+H]$^+$:415.9。

[1253] (1S,2S)-N-(5-((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向3-氯-8-氟-6-(((6-碘哒嗪-4-基)氧基)甲基)喹啉(100mg,0.24mmol)、(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(43mg,0.24mmol)和Cs_2CO_3(235mg,0.72mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)和Xantphos(28mg,0.048mmol)。将混合物在N_2和60℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-((3-氯-8-氟喹啉-6-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(21.2mg,19%)。ESI-MS[M+H]$^+$:465.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.46(s,1H),8.98(d,J=2.3Hz,1H),8.86(d,J=2.7Hz,1H),8.72(s,1H),8.54(d,J=5.1Hz,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.94(s,1H),7.78(dd,J=11.4,1.4Hz,1H),7.23(d,J=5.1Hz,1H),5.48(s,2H),2.72-2.69(m,1H),2.60-2.58(m,1H),2.43(s,3H),1.61-1.54(m,2H)。

[1254] 实施例93

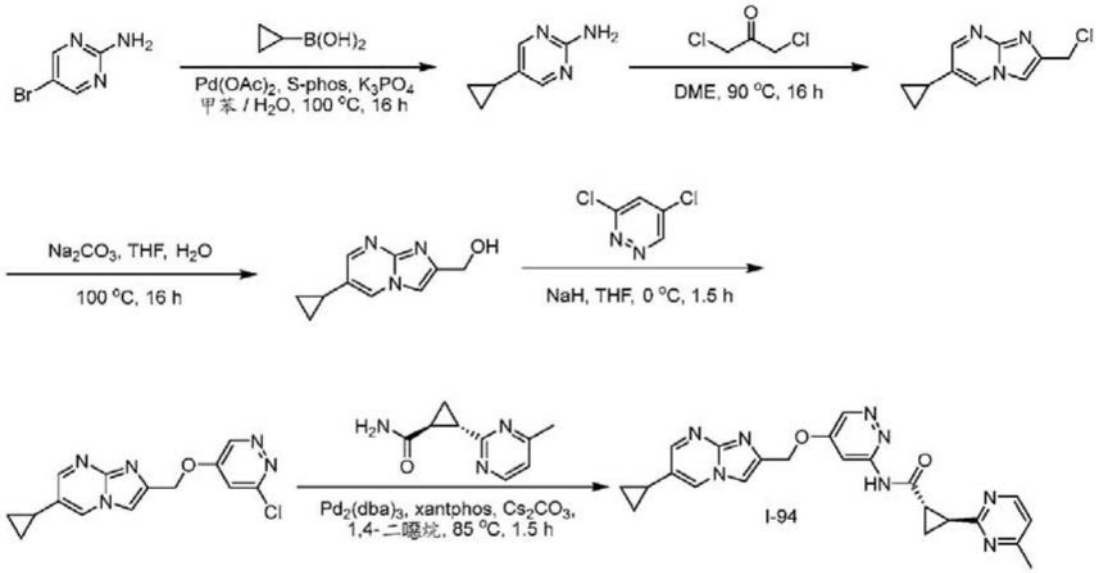
[1255] (1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-93)的合成

[1256] 

[1257] 将(3-环丙基喹啉-6-基)甲胺(70mg,0.35mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(58mg,0.2mmol)和DIPEA(142mg,1.1mmol)在i-PrOH(3mL)中的混合物在密封管中搅拌。将反应物在微波反应器中于140℃下辐照3h。在冷却至室温后,将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(50mg,56%)。ESI-MS[M+H]$^+$:452.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.70(s,1H),8.71(d,J=2.2Hz,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.18(s,1H),8.09-8.00(m,1H),7.92-7.89(m,2H),7.70(s,1H),7.59(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.32(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),4.69(s,2H),2.64-2.60(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.41(s,3H),2.15-2.08(m,1H),1.56-1.49(m,2H),1.09-1.04(m,2H),0.89-0.85(m,2H)。

[1258] 实施例94

[1259] (1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-94)的合成

[1260] 

[1261] 5-环丙基嘧啶-2-胺的合成.在室温下向5-溴嘧啶-2-胺(5g,28.7mmol)在甲苯/H_2O(100mL/10mL)中的混合物中添加环丙基硼酸(7.4g,86.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(642.9mg,2.87mmol)、S-phos(1.18g,2.87mmol)、K_3PO_4(18.3g,86.2mmol)。将反应混合物在N_2和100℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,200mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法以0%-10% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的5-环丙基嘧啶-2-胺(2.8g,72%)。ESI-MS$[M+H]^+$:136.0

[1262] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.向5-环丙基嘧啶-2-胺(2g,14.8mmol)在DME(50mL)中的混合物中添加1,3-二氯丙-2-酮(5.63g,44.4mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌0.5h。将反应混合物冷却至室温,倒入水(50mL)中并用DCM(60mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(1.4g,46%)。ESI-MS$[M+H]^+$:208.0

[1263] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲醇的合成.向2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(700mg,3.37mmol)在THF/H_2O(75mL/75mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(1.78g,16.85mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲醇(155mg,24%)。ESI-MS$[M+H]^+$:190.1

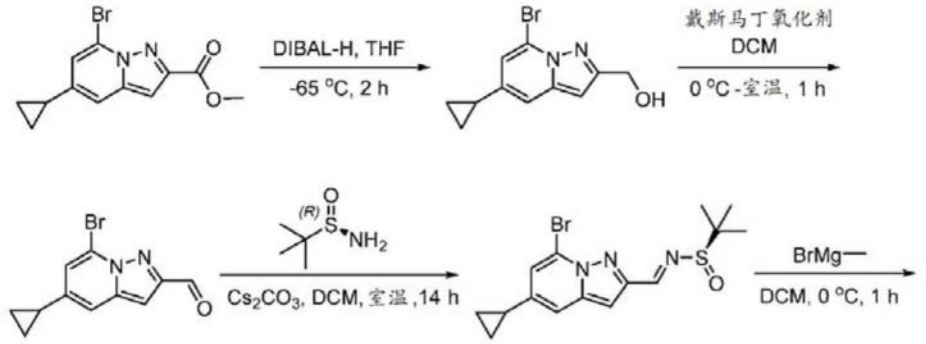
[1264] 2-(((6-氯哒嗪-4-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成.在0℃下向(6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲醇(100mg,0.53mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加NaH(42mg,1.05mmol,于矿物油中的60%分散液),并将混合物在0℃下搅拌0.5h。接着向其中添加3,5-二氯哒嗪(157.5mg,1.06mmol),并将反应物在室温下搅拌1h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体的2-(((6-氯哒嗪-4-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(73mg,收率45%)。ESI-MS$[M+H]^+$:302.0

[1265] (1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-

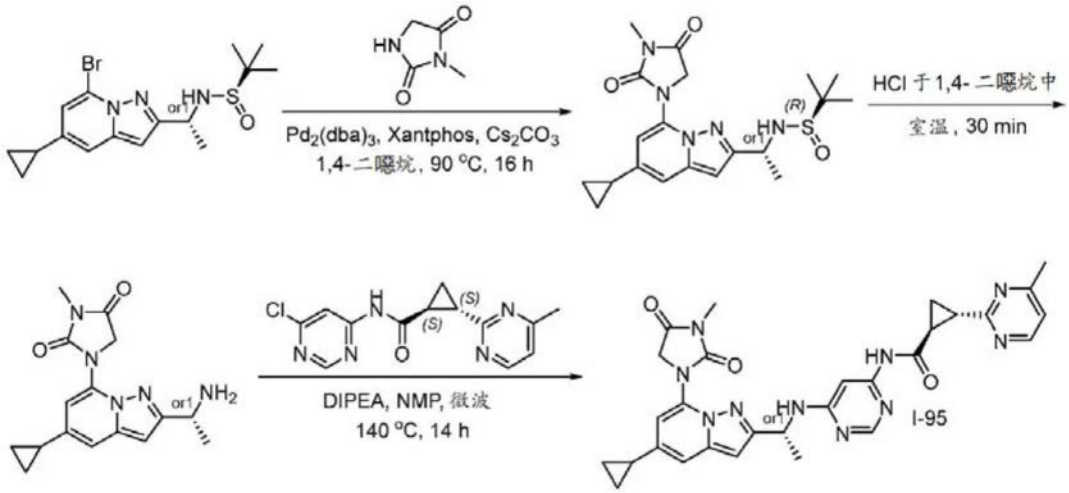
甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.向2-(((6-氯哒嗪-4-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(35mg,0.12mmol)在1,4-二噁烷(7mL)中的溶液中添加(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20.6mg,0.12mmol)、$Pd_2(dba)_3$(21.2mg,0.023mmol)、xantphos(26.6mg,0.046mmol)、Cs_2CO_3(114mg,0.35mmol)。将反应混合物在N_2和85℃下搅拌1.5h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(18.3mg,36%)。ESI-MS[M+H]+:443.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ 11.42(s,1H),8.82(d,J=2.8Hz,1H),8.74(d,J=2.5Hz,1H),8.54(d,J=5.1Hz,1H),8.45(d,J=2.5Hz,1H),8.05(d,J=2.7Hz,1H),7.88(s,1H),7.22(d,J=5.1Hz,1H),5.38(s,2H),2.71-2.67(m,1H),2.62-2.57(m,1H),2.43(s,3H),2.04-1.97(m,1H),1.61-1.54(m,2H),1.01-0.96(m,2H),0.80-0.76(m,2H)。

[1266] 实施例95

[1267] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(I-95)的合成



[1268]



[1269] (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在-65℃下向7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.0g,3.4mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DIBAL-H(10mL,1M于已烷中,10mmol)。将混合物在-65℃下搅拌2h。将反应混合物在-65℃下用NaOH(1M水溶液,20mL)淬灭,接着升温至室温。在搅拌1h后,将混合物用EtOAc(50mL x

2)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(0.80g,收率88%)。ESI-MS[M+H]$^+$:267.0。

[1270] 7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛的合成.在0℃下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(0.80g,3.0mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(2.5g,6.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用DCM(30mL)稀释并用$Na_2S_2O_3$(50mL,10%水溶液)淬灭。将有机层用$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(0.71g,90%)。ESI-MS[M+H]$^+$:265.0。

[1271] (R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在室温下向7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(0.71g,2.7mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.39g,3.2mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.8g,5.4mmol)。将混合物在室温下搅拌14h。将反应混合物过滤并用DCM(30mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.99g,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:368.0。

[1272] (R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在0℃下向(R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.88g,2.4mmol)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加CH_3MgBr(1.6mL,3M于乙醚中,4.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用NH_4Cl(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM(30mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以30%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(0.53g,收率58%)和(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(0.21g,23%)。ESI-MS[M+H]$^+$:384.1。

[1273] (R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1的合成.将(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(0.53g,1.4mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.47g,4.1mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.13g,0.14mmol)、Xantphos(0.16g,0.28mmol)和Cs_2CO_3(1.34g,4.1mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在N_2气氛和90℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(v/v=10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(0.45g,收率77%)。ESI-MS[M+H]$^+$:418.2。

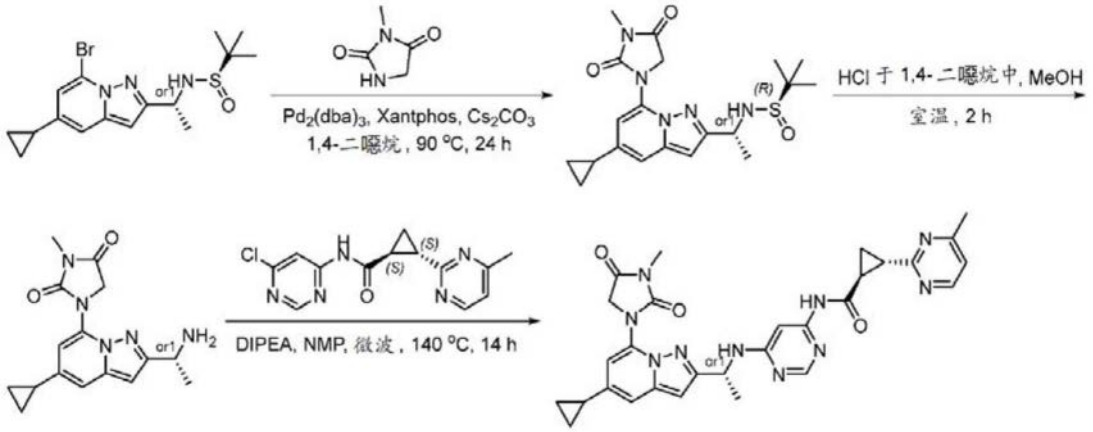
[1274] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1的合成.向(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-

1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(0.15g,0.36mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加HCl(4M于1,4-二噁烷中,2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物真空浓缩并用NH_3(7N于MeOH中,5.0mL)稀释。再将混合物搅拌10min,接着真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1(90mg,收率80%)。ESI-MS$[M+H]^+$:314.2。

[1275] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1的合成.将(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1(90mg,0.29mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(83mg,0.29mmol)和DIPEA(0.37g,2.9mmol)在NMP(4.0mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照14h。将混合物冷却至室温。将反应混合物倒入水(20mL)中,接着用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(40mg,收率24%)。ESI-MS$[M+H]^+$:567.2。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.64(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.15(s,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.34(d,J=1.7Hz,1H),7.29(s,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),6.74(d,J=1.8Hz,1H),6.41(s,1H),5.44(s,1H),4.66(s,2H),3.00(s,3H),2.63-2.53(m,2H),2.41(s,3H),2.03-1.91(m,1H),1.51-1.50(m,5H),1.05-0.97(m,2H),0.78-0.70(m,2H)。

[1276] 实施例96

[1277] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(I-96)的合成

[1278] 

[1279] (R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2的合成.将(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(0.21g,0.55mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(182mg,1.6mmol)、$Pd_2(dba)_3$(49mg,0.053mmol)、Xantphos(64mg,0.11mmol)和Cs_2CO_3(521mg,1.6mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的溶液在N_2

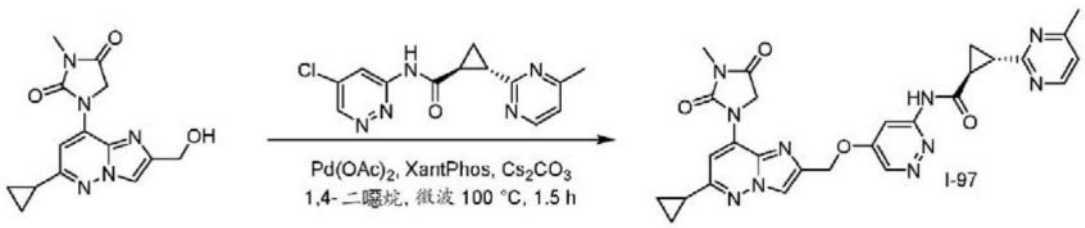
气氛和90℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,接着通过Celite®垫过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(0.17g,74%)。ESI-MS[M+H]$^+$:418.2。

[1280] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(0.17g,0.38mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,4.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,接着添加NH_3溶液(7M于MeOH中,5.0mL)。再将混合物搅拌10min,接着真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体2(70mg,59%)。ESI-MS[M+H]$^+$:314.2。

[1281] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2的合成.将(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体2(70mg,0.22mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(65mg,0.22mmol)和DIPEA(288mg,2.23mmol)在NMP(4.0mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照14h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20ml x 3)萃取。将合并的有机物用水(50mL x 3)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(75mg,收率59%)。ESI-MS[M+H]$^+$:567.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.15(s,1H),7.82(d,J=6.8Hz,1H),7.34(d,J=1.7Hz,1H),7.29(s,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),6.74(d,J=1.7Hz,1H),6.42(s,1H),5.45(s,1H),4.68(s,2H),3.01(s,3H),2.64-2.54(m,2H),2.41(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.58-1.46(m,5H),1.04-0.99(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1282] 实施例97

[1283] (1S,2S)-N-(5-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-97)的合成

[1284] 

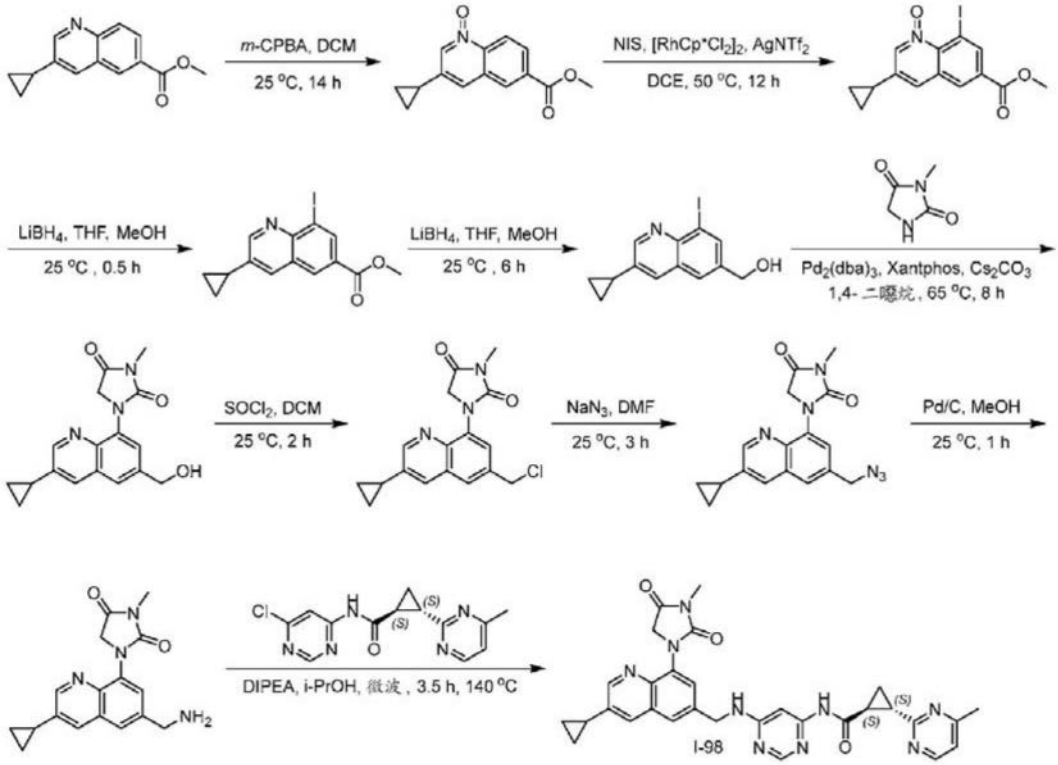
[1285] 向1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(140mg,0.47mmol)、(1S,2S)-N-(5-氯哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(136mg,0.47mmol)和Cs_2CO_3(456mg,1.4mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Pd(OAc)$_2$(21mg,0.094mmol)和Xantphos(110mg,0.19mmol)。将反应物在密封管中搅拌。在用N_2

脱气1min后,将反应物在微波反应器中于100℃下辐照1.5h。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(9.7mg,4%)。ESI-MS[M+H]$^+$:555.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.40(s,1H),8.78(d,J=2.7Hz,1H),8.54(d,J=5.1Hz,1H),8.30(s,1H),8.22(d,J=2.7Hz,1H),7.74(s,1H),7.22(d,J=5.1Hz,1H),5.38(s,2H),5.18-5.07(m,2H),2.99(s,3H),2.71-2.67(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.42(s,3H),2.20-2.13(m,1H),1.58-1.55(m,2H),1.10-1.05(m,2H),0.96-0.91(m,2H)。

[1286] 实施例98

[1287] (1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-98)的合成

[1288]



[1289] 3-环丙基-6-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物的合成.将3-环丙基喹啉-6-甲酸甲酯(1.45g,6.38mmol)和m-CPBA(1.32g,7.65mmol)在DCM(40mL)中的溶液在25℃下搅拌14h。将反应混合物用Na_2SO_3(饱和水溶液,50mL)淬灭并用DCM(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-60%EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的3-环丙基-6-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(1.3g,84%)。ESI-MS[M+H]$^+$:244.1

[1290] 3-环丙基-8-碘-6-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物的合成.将3-环丙基-6-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(1g,4.1mmol)、NIS(2.97g,13.2mmol)、$AgNTf_2$(341mg,0.88mmol)和$[RhCp*Cl_2]_2$(272mg,0.44mmol)在DCE(14mL)中的溶液在N_2气氛和50℃下搅拌12h。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(v/v=10/1,60mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将

残余物通过硅胶柱色谱法以0％-5％ MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的3-环丙基-8-碘-6-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(1.0g,66％)。ESI-MS[M+H]$^+$:369.9。

[1291] 3-环丙基-8-碘喹啉-6-甲酸甲酯的合成.向3-环丙基-8-碘-6-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(1g,2.7mmol)在THF/MeOH(V/V＝2/1,30mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(118mg,5.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5h。接着将反应混合物用水(20mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10％-60％ EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的3-环丙基-8-碘喹啉-6-甲酸甲酯(600mg,63％)。ESI-MS[M+H]$^+$:353.9。

[1292] (3-环丙基-8-碘喹啉-6-基)甲醇的合成.向3-环丙基-8-碘喹啉-6-甲酸甲酯(600mg,1.69mmol)在THF/MeOH(V/V＝2/1,15mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(187mg,8.5mmol)。将混合物在25℃下搅拌6h。将反应混合物用水(20mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5％-30％ EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(3-环丙基-8-碘喹啉-6-基)甲醇(500mg,91％)。ESI-MS[M+H]$^+$:326.1。

[1293] 1-(3-环丙基-6-(羟甲基)喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将(3-环丙基-8-碘喹啉-6-基)甲醇(500mg,1.53mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(526mg,4.61mmol)、$Pd_2(dba)_3$(275mg,0.30mmol)、Xantphos(356mg,0.61mmol)和Cs_2CO_3(1.5g,4.60mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的溶液在N_2气氛和65℃下搅拌8h。将混合物冷却至室温。将所得混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(V/V＝10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0％-5％ MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(3-环丙基-6-(羟甲基)喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(300mg,61％)。ESI-MS[M+H]$^+$:321.1。

[1294] 1-(6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向1-(3-环丙基-6-(羟甲基)喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(300mg,0.96mmol)在DCM(9mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(0.5mL)。将混合物在N_2气氛和25℃下搅拌2h,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的1-(6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(300mg,95％)。ESI-MS[M+H]$^+$:330.1。

[1295] 1-(6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向1-(6-(氯甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(300mg,0.91mmol)在DMF(7mL)中的混合物中添加NaN_3(177mg,2.73mmol)。在25℃下搅拌3h后,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10％-50％ EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(250mg,82％)。ESI-MS[M+H]$^+$:337.1

[1296] 1-(6-(氨基甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将1-(6-(叠氮基甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(250mg,0.74mmol)和10％ Pd/C(50mg)在MeOH(10mL)中的溶液在H_2气氛和25℃下搅拌1h。将混合物通过Celite®垫过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(V/V＝10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0％-5％ MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(6-(氨基甲基)-3-环丙基

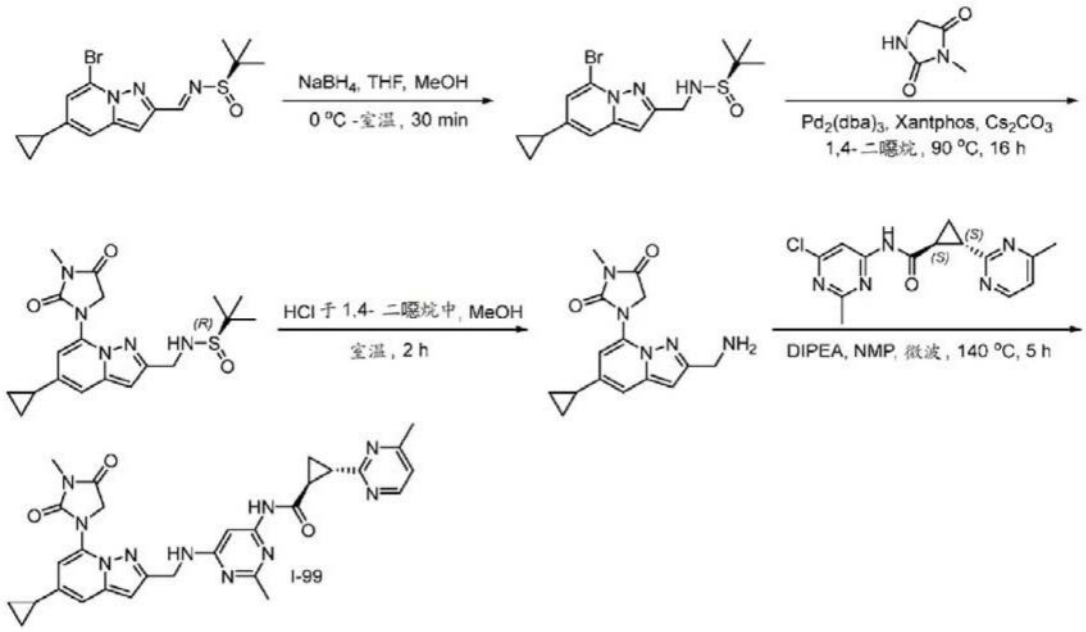
喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(170mg,74%)。ESI-MS[M+H]$^+$:311.1。

[1297] (1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(6-(氨基甲基)-3-环丙基喹啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(95mg,0.30mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(96mg,0.31mmol)和DIPEA(198mg,1.53mmol)在i-PrOH(3mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照3.5h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((3-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)喹啉-6-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(41mg,24%)。ESI-MS[M+H]$^+$:564.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ=10.71(s,1H),8.73(d,J=2.2,1H),8.52(d,J=5.1,1H),8.18(s,1H),8.10(s,1H),8.02(d,J=2.2,1H),7.72(s,2H),7.33(s,1H),7.21(d,J=5.1,1H),4.70(s,2H),4.65(s,2H),2.99(s,3H),2.64-2.61(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.41(s,3H),2.16-2.10(m,1H),1.54-1.50(m,2H),1.10-1.05(m,2H),0.91-0.86(m,2H)。

[1298] 实施例99

[1299] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-99)的合成

[1300]



[1301] (R)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在0℃下向(R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.40g,1.1mmol)在THF(6.0mL)和MeOH(2.0mL)中的搅拌溶液中逐份添加$NaBH_4$(83mg,2.2mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。接着将反应混合物用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以50%-70% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙

烷-2-亚磺酰胺(0.37g,91%)。ESI-MS[M+H]$^+$:370.1。

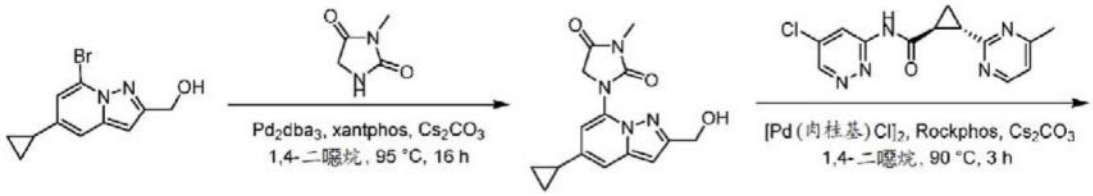
[1302] (R)-N-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将(R)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.37g,1.1mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.38g,3.3mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.10g,0.11mmol)、Xantphos(0.13g,0.22mmol)和Cs_2CO_3(1.1g,3.3mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在N_2和90℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(V/V=10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.32g,72%)。ESI-MS[M+H]$^+$:404.2。

[1303] 1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(R)-N-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.32g,0.79mmol)在MeOH(4.0mL)中的溶液中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,5.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩并添加NH_3(7N于MeOH中,5.0mL)。再将混合物搅拌10min,接着真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.15g,63%)。ESI-MS[M+H]$^+$:300.1。

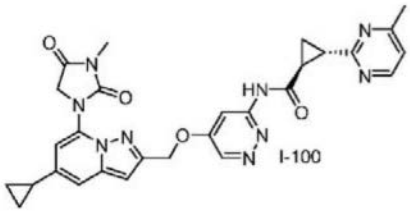
[1304] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(49mg,0.16mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(50mg,0.17mmol)和DIPEA(0.22g,1.7mmol)在NMP(3.0mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照6h。将混合物冷却至室温。将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20ml x 3)萃取。将合并的有机物用水(50mL x 3)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(45mg,49%)。ESI-MS[M+H]$^+$:567.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ 10.68(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),7.76(t,J=5.9Hz,1H),7.36(d,J=1.8Hz,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),7.13(s,1H),6.75(d,J=1.8Hz,1H),6.43(s,1H),4.72-4.54(m,4H),3.01(s,3H),2.60-2.50(m,2H),2.41(s,3H),2.26(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.54-1.45(m,2H),1.06-0.98(m,2H),0.78-0.71(m,2H)。

[1305] 实施例100

[1306] (1S,2S)-N-(5-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-100)的合成



[1307]

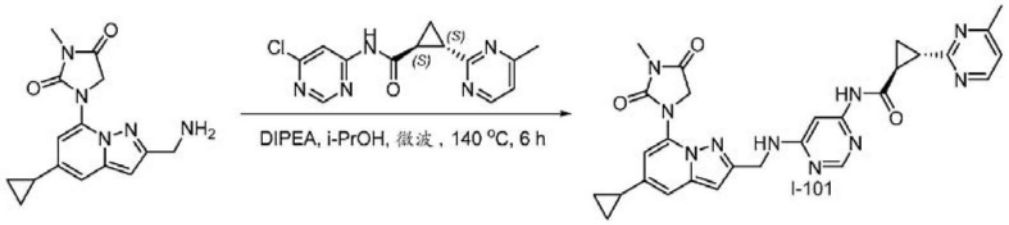


[1308] 1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(1.0g,3.8mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.7g,15mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.69g,0.76mmol)、Xantphos(0.87g,1.5mmol)和Cs_2CO_3(3.7g,11.4mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液在N_2和95℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM(90mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-60% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.92g,82%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,301.1。

[1309] (1S,2S)-N-(5-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.20g,0.67mmol)、(1S,2S)-N-(5-氯哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.19g,0.67mmol)、$[Pd(肉桂基)Cl]_2$(35mg,0.067mmol)、Rockphos(61mg,0.13mmol)和Cs_2CO_3(0.65g,2.0mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在90℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温。将所得混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM(80mL)洗涤。将有机层真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(50mg,13%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,554.0,^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.40(s,1H),8.78(s,1H),8.54(d,J=4.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.44(s,1H),7.22(d,J=3.5Hz,1H),6.84(s,1H),6.69(s,1H),5.45(s,2H),4.69(s,2H),3.02(s,3H),2.69-2.68(m,1H),2.58-2.56(m,1H),2.43(s,3H),2.04-1.99(m,1H),1.63-1.52(m,2H),1.09-1.00(m,2H),0.82-0.72(m,2H)。

[1310] 实施例101

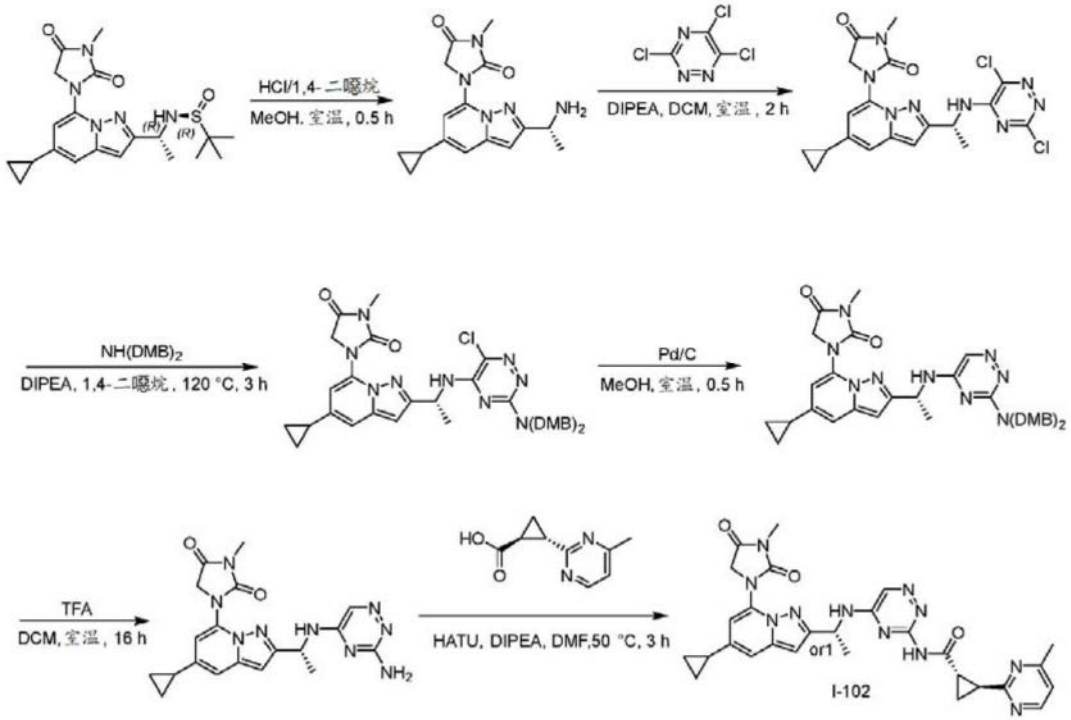
[1311] (1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-101)的合成

[1312] 

[1313] 将1-(2-(氨基甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(50mg,0.17mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(49mg,0.17mmol)和DIPEA(0.22g,1.7mmol)在i-PrOH(3mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于140℃下辐照6h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(50mg,54%)。ESI-MS[M+H]$^+$:553.3,^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.68(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.19(s,1H),7.90(s,1H),7.36(d,J=1.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),6.75(d,J=1.8Hz,1H),6.42(s,1H),4.67-4.49(m,4H),3.00(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.54-2.50(m,1H),2.41(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.55-1.47(m,2H),1.04-1.00(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1314] 实施例102

[1315] (1S,2S)-N-(5-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-102)的合成

[1316] 

[1317] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1的合成.在室温下向(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(0.32g,

0.77mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,5mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌0.5h,接着真空浓缩。将残余物用NH_3(于MeOH中的7M溶液,10mL)中和并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1(200mg,83%)。ESI-MS[M+H]$^+$:314.2。

[1318] (R*)-1-(5-环丙基-2-(1-((3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1(170mg,0.54mmol)、3,5,6-三氯-1,2,4-三嗪(220mg,1.1mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加DIPEA(206mg,1.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物通过H_2O(25mL)淬灭并通过DCM(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-100% EA/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的(R*)-1-(5-环丙基-2-(1-((3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.14g,56%)。ESI-MS[M+H]$^+$:461.1。

[1319] (R*)-1-(2-(1-((3-(双(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将(R*)-1-(5-环丙基-2-(1-((3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(110mg,0.24mmol)、NH(DMB)$_2$(152mg,0.48mmol)和DIEA(93mg,0.72mmol)在二噁烷(2.0mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于120℃下辐照3h。在冷却至室温后,将反应物真空浓缩,得到粗产物,并将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-80%EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的(R*)-1-(2-(1-((3-(双(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(125mg,70%)。ESI-MS[M+H]$^+$:742.2。

[1320] (R*)-1-(2-(1-((3-(双(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.将(R*)-1-(2-(1-((3-(双(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(120mg,0.16mmol)和Pd/C(40mg)在MeOH中的混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(R*)-1-(2-(1-((3-(双(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(84mg,74%)。ESI-MS[M+H]$^+$:708.3。

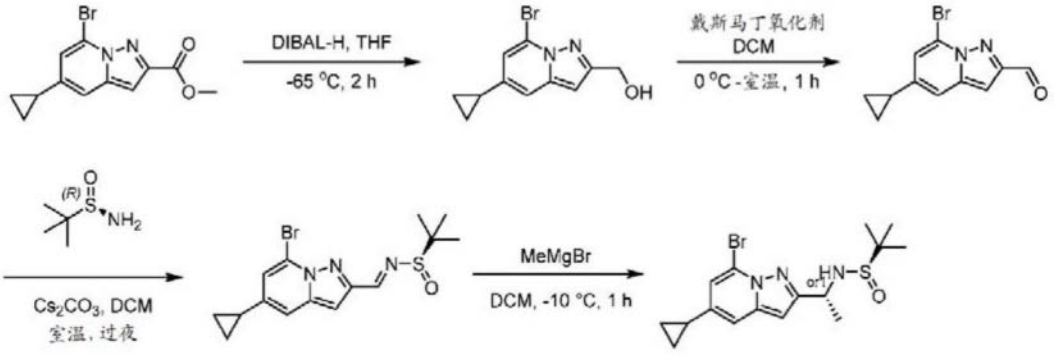
[1321] (R*)-1-(2-(1-((3-氨基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(R*)-1-(2-(1-((3-(双(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(84mg,0.12mmol)在DCM(6.0mL)中的混合物中添加TFA(3.0mL)。将混合物在室温下搅拌16h,接着用$NaHCO_3$(饱和水溶液,15mL)稀释并用EtOAc(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R*)-1-(2-(1-((3-氨基-1,2,

4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(35mg,71%)。ESI-MS[M+H]$^+$:408.2。

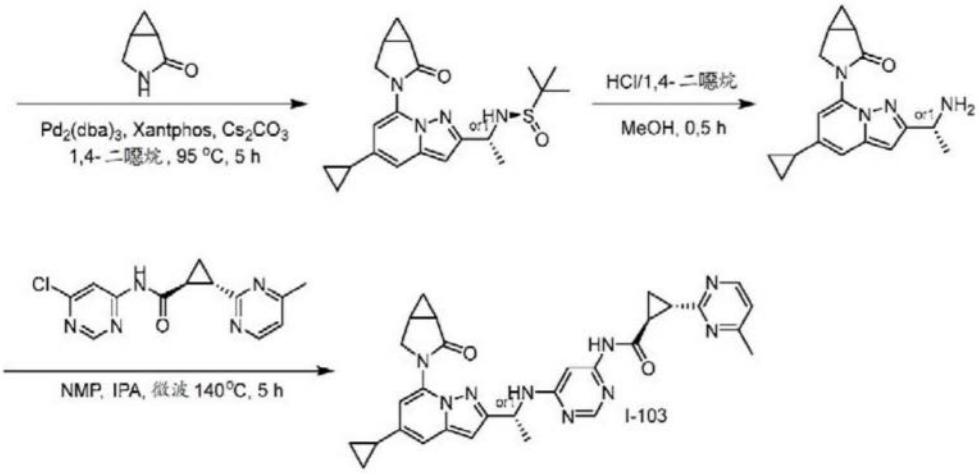
[1322] (1S,2S)-N-(5-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.在室温下向(R*)-1-(2-(1-((3-氨基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(35mg,0.086mmol)、(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(22mg,0.12mmol)、HATU(61mg,0.16mmol)在DMF(3mL)中的混合物中添加DIPEA(52mg,0.405mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用H_2O(25mL)稀释并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(11mg,22%)。ESI-MS[M+H]$^+$:568.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),8.59(d,J=8.1Hz,1H),8.47(d,J=5.1Hz,1H),8.31(s,1H),7.35(d,J=1.4Hz,1H),7.14(d,J=5.0Hz,1H),6.76(d,J=1.6Hz,1H),6.48(s,1H),5.35-5.31(m,1H),4.66(s,2H),3.00(s,3H),2.56-2.54(m,2H),2.37(s,3H),2.03-1.99(m,1H),1.56-1.51(m,5H),1.05-1.00(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1323] 实施例103

[1324] (1S,2S)-N-(6-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-103)的合成



[1325]



[1326] (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在-65℃下向7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(760mg,2.6mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加DIBAL-H(7.3mL,7.3mmol,于THF中的1M溶液)。将反应混合物在-65℃下搅拌2h,接着用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-80% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(650mg,94%)。ESI-MS$[M+H]^+$:267.1。

[1327] 7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛的合成.在0℃下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(630mg,2.4mmol)在DCM(30mL)中的混合物中添加戴斯马丁氧化剂(2.5g,5.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,接着用DCM(30mL)稀释并用$NaHCO_3$(饱和水溶液,30mL)洗涤,随后用$Na_2S_2O_3$(饱和水溶液,30mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(580mg,91%)。ESI-MS$[M+H]^+$:265.1。

[1328] (R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(580mg,2.2mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(399mg,3.3mmol)和Cs_2CO_3(1.4g,4.4mmol)在DCM(20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并通过DCM(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-

2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.80g,99%)。ESI-MS[M+H]$^+$:368.1。

[1329] (R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在-10℃下向(R,E)-N-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(800mg,2.2mmol)在THF(40mL)中的混合物中添加CH_3MgBr(2.2mL,6.6mmol,于乙醚中的3M溶液)。将反应混合物在-10℃下搅拌1h。在-10℃下将反应混合物通过NH_4Cl(饱和水溶液30mL)淬灭,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-80% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(460mg,54%)。ESI-MS[M+H]$^+$:384.1。

[1330] (R)-N-((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.向(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,0.26mmol)、3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(50mg,0.52mmol)和Cs_2CO_3(254mg,0.78mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(48mg,0.052mmol)和Xantphos(58mg,0.10mmol)。将反应混合物在N_2和95℃下搅拌5h。将反应物冷却至室温,接着通过Celite®过滤。将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-80% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,96%)。ESI-MS[M+H]$^+$:401.2。

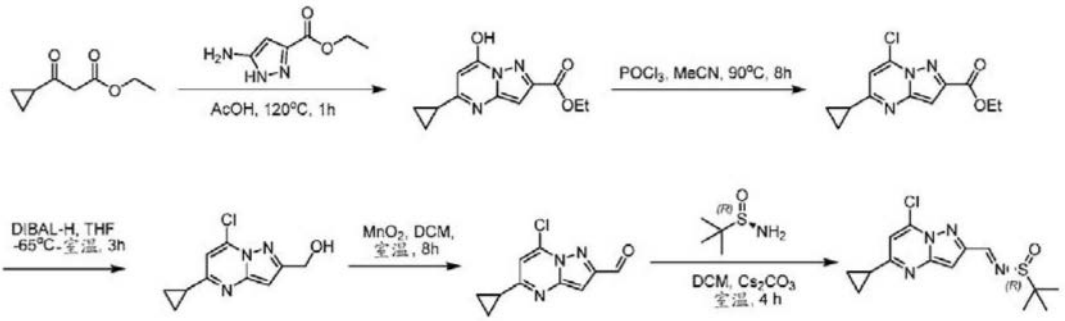
[1331] 3-(2-((R*)-1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮的合成.向(R)-N-((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,0.25mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加HCl(2mL,8mmol,于1,4-二噁烷中的4M溶液)。将反应混合物在室温下搅拌0.5h,接着真空浓缩。将残余物用NH_3(10mL,于MeOH中的7M溶液)中和并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/8)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-((R*)-1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(60mg,81%)。ESI-MS[M+H]$^+$:297.2。

[1332] (1S,2S)-N-(6-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将3-(2-((R*)-1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(60mg,0.2mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(59mg,0.2mmol)和DIPEA(77mg,0.6mmol)在iPrOH(2mL)中的混合物密封在管中,并在微波反应器中于140℃下辐照5h。将反应物冷却至室温并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈淡色固体的(1S,2S)-N-(6-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,27%)。ESI-MS[M+H]$^+$:550.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.16(s,1H),7.78(s,1H),7.29-7.27(m,2H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),6.55-6.54(m,1H),6.35(d,J=2.6Hz,1H),5.45(s,1H),4.13-4.09(m,1H),3.72-3.70(m,1H),2.64-2.59(m,1H),2.56-

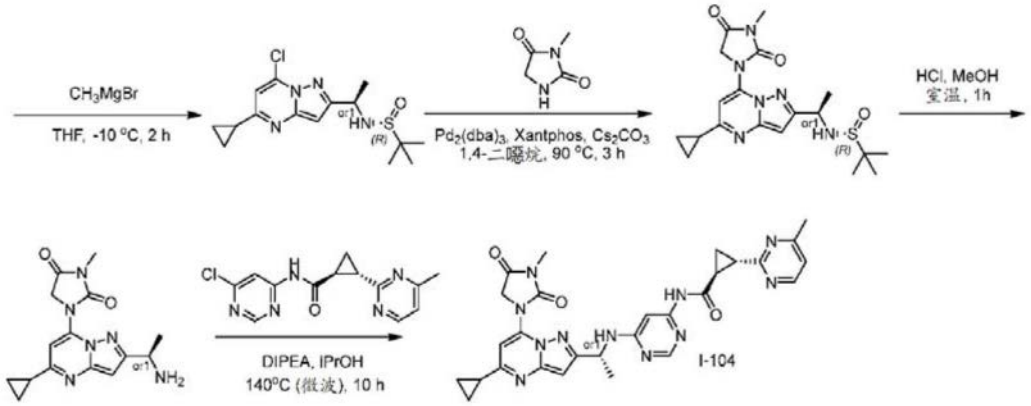
2.54(m,1H),2.41(s,3H),2.15-2.11(m,1H),2.04-1.99(m,1H),1.97-1.93(m,1H),1.56-1.46(m,5H),1.22-1.17(m,1H),1.09-1.05(m,1H),1.00-0.95(m,2H),0.76-0.68(m,2H)。

[1333] 实施例104

[1334] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-104)的合成



[1335]



[1336] 5-环丙基-7-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成.将3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯(3g,19.2mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(3g,19.2mmol)在AcOH(15mL)中的溶液在120℃下搅拌1h。将反应混合物过滤。将滤液真空干燥,得到呈黄色固体的5-环丙基-7-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(1.5g,32%)。ESI-MS[M+H]$^+$:248.2。

[1337] 7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成.将5-环丙基-7-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(400mg,1.6mmol)和$POCl_3$(734mg,4.8mmol)在MeCN(10mL)中的溶液在氮气和90℃下搅拌8h。将反应物冷却至0℃,用冰水(50mL)和$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(300mg,70%)。ESI-MS[M+H]$^+$:266.2。

[1338] (7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇的合成.在N_2下向-65℃下的7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(300mg,1.1mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中添加DIBAL-H(3.4mL,3.4mmol,于己烷中的1M溶液),将混合物在-65℃下搅拌1h,接着在室温下搅拌2h。将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱

色谱法以0％-7％ MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇。(200mg,81％),ESI-MS[M+H]$^+$:224.2。

[1339] 7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛的合成.将(7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(200mg,0.90mmol)和MnO_2(783mg,9.0mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌8h。将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝15/1)纯化,得到呈黄色固体的7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛。(160mg,80％),ESI-MS[M+H]$^+$:222.2。

[1340] (R,E)-N-((7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛(150mg,0.68mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(123mg,1.02mmol)和Cs_2CO_3(443mg,1.36mmol)在DCM(20mL)中的混合物在室温下搅拌4h。将反应物用H_2O(30mL)洗涤,用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝20/1)纯化,得到呈黄色固体的(R,E)-N-((7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。(150mg,68％)。ESI-MS[M+H]$^+$:325.2。

[1341] (R)-N-((R*)-1-(7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在氮气和-10℃下持续2h向(R,E)-N-((7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,0.46mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加CH_3MgBr(0.46mL,1.38mmol,于乙醚中的3M溶液)。将反应物用NH_4Cl(饱和水溶液,30mL)淬灭,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗物质通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝20/1)纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。(120mg,77％)。ESI-MS[M+H]$^+$:341.2。

[1342] (R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.向(R)-N-((R*)-1-(7-氯-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(120mg,0.35mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(120mg,1.05mmol)和Cs_2CO_3(342mg,1.05mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(32mg,0.035mmol)和Xantphos(20mg,0.035mmol)。将反应混合物在氮气和90℃下搅拌3h。将反应物冷却至室温,用H_2O(30mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝15/1)纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,62％)。ESI-MS[M+H]+:419.2。

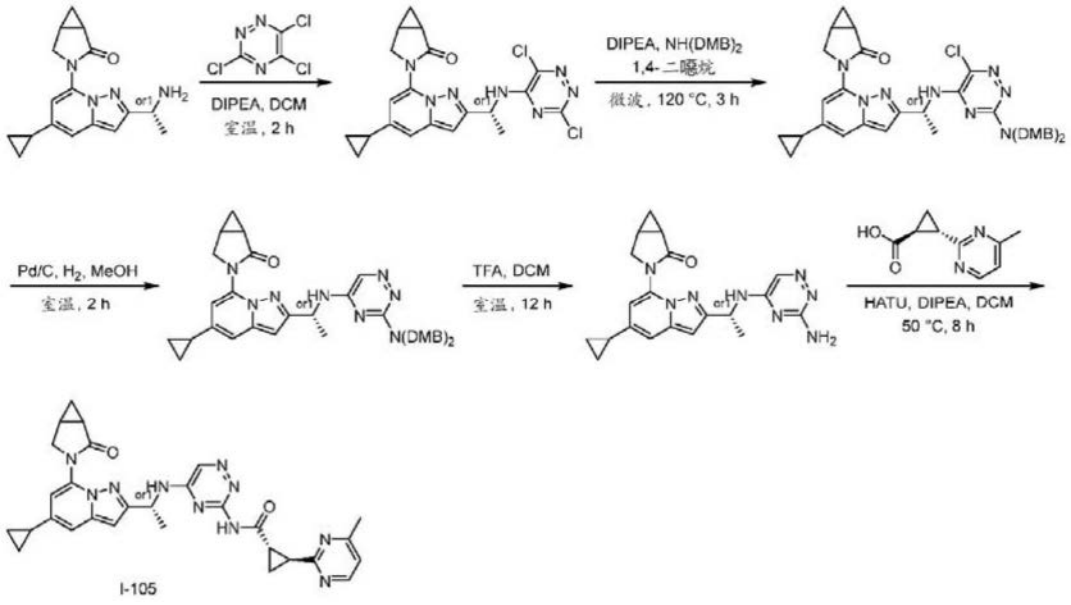
[1343] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.向(R)-N-((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,0.21mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl(5mL,于1,4-二噁烷中的4M溶液)。将所得混合物在室温下搅拌1h,接着真空浓缩。将残余物用NH_3(10mL,于MeOH中的7M溶液)中和并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH＝8/1)纯化,得到呈黄色固体的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(为盐酸盐)(45mg,68％)。ESI-MS[M

+H]$^+$:315.2。

[1344] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(40mg,0.13mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(46mg,0.16mmol)和DIPEA(50mg,0.39mmol)在i-PrOH(3mL)中的溶液密封在管中,并在微波反应器中于140℃下辐照10h。将反应物冷却至室温,真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,41%)。ESI-MS[M+H]+:568.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.67(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.16(s,1H),7.84(s,1H),7.32(s,1H),7.21(d,J=5.6Hz,2H),6.38(s,1H),5.47(s,1H),4.98(s,2H),3.01(s,3H),2.66-2.60(m,2H),2.41(s,3H),2.20-2.16(m,1H),1.54-1.48(m,5H),1.10-0.98(m,4H)。

[1345] 实施例105

[1346] (1S,2S)-N-(5-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-105)的合成

[1347] 

[1348] 3-(5-环丙基-2-((R*)-1-((3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮的合成.将3-(2-((R*)-1-氨基乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(260mg,0.88mmol)、DIPEA(341mg,2.64mmol)和3,5,6-三氯-1,2,4-三嗪(323mg,1.75mmol)在DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将混合物用H_2O(20mL)淬灭,接着用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以3% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的3-(5-环丙基-2-((R*)-1-((3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(270mg,69%)。ESI-MS[M+H]$^+$:444.1。

[1349] 3-(2-((R*)-1-((3-(双(3,4-二甲基苄基)氨基)-6-氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮的合成.将3-(5-环丙基-2-((R*)-1-((3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(270mg,0.61mmol)、NH(DMB)$_2$(386mg,1.22mmol)和DIPEA(236mg,1.83mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于120℃下辐照3h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的3-(2-((R*)-1-((3-(双(3,4-二甲基苄基)氨基)-6-氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(270mg,67%)。ESI-MS[M+H]$^+$:661.3。

[1350] 3-(2-((R*)-1-((3-(双(3,4-二甲基苄基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮的合成.将3-(2-((R*)-1-((3-(双(3,4-二甲基苄基)氨基)-6-氯-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(270mg,0.41mmol)和Pd/C(50mg)在MeOH(6mL)中的溶液在H_2气氛和室温下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的3-(2-((R*)-1-((3-(双(3,4-二甲基苄基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(284mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]$^+$:627.4。

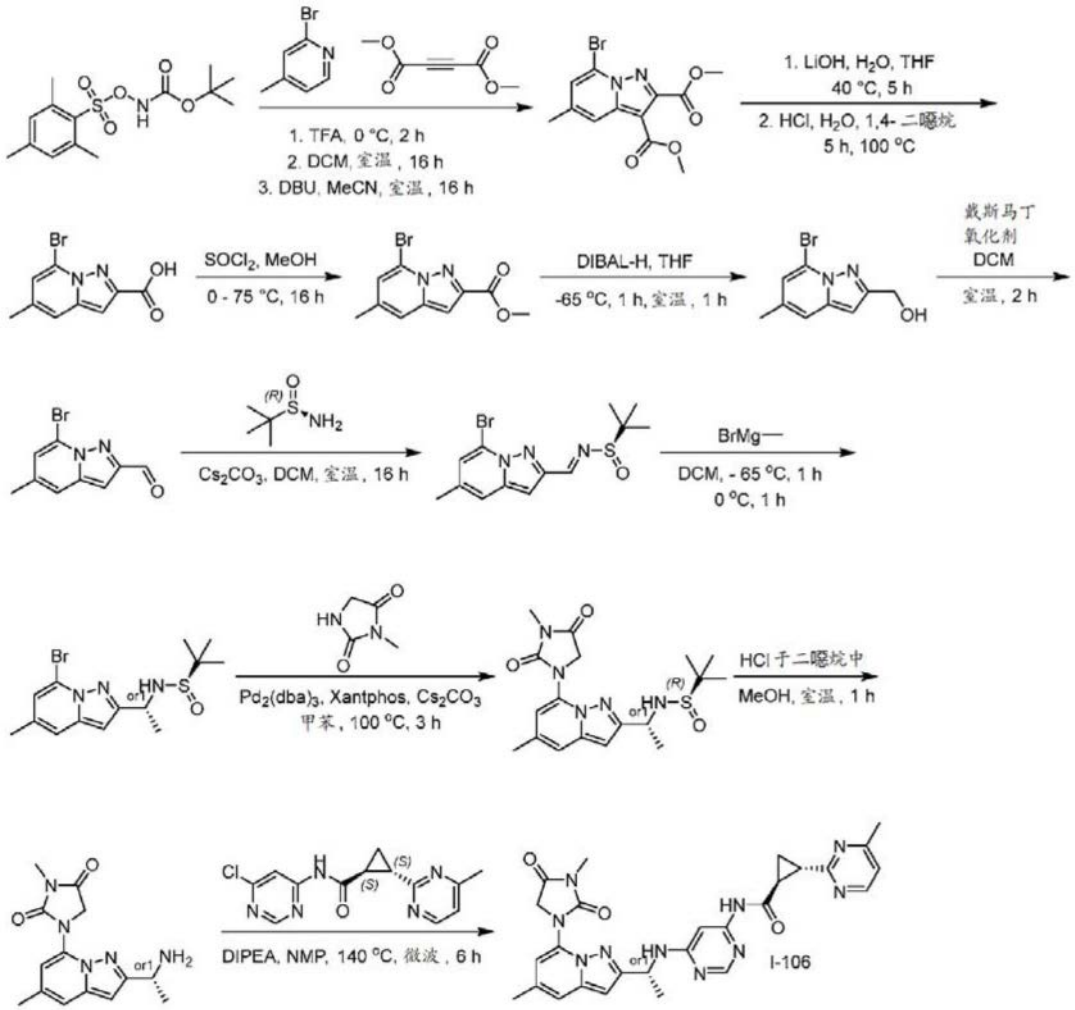
[1351] 3-(2-((R*)-1-((3-氨基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮的合成.将3-(2-((R*)-1-((3-(双(3,4-二甲基苄基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(284mg,粗物质)和TFA(2mL,0.04mmol)在DCM(6mL)中的溶液在室温下搅拌12h。将反应混合物用DCM/MeOH(V/V=10/1,5mL)稀释,接着用NH_3溶液(7M于MeOH中)调节pH至8-9。将混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的3-(2-((R*)-1-((3-氨基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(74mg,46%,2步)。ESI-MS[M+H]$^+$:391.2。

[1352] (1S,2S)-N-(5-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将3-(2-((R*)-1-((3-氨基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)乙基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮(74mg,0.19mmol)、DIPEA(123mg,0.95mmol)、HATU(144mg,0.38mmol)和(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(50mg,0.28mmol)在DCM(10mL)中的溶液在50℃下搅拌8h。将混合物冷却至室温。将所得混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-(((1R*)-1-(5-环丙基-7-(2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(27mg,26%)。ESI-MS[M+H]$^+$:551.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.61(s,1H),8.58(d,J=5.2Hz,1H),8.50-8.41(m,1H),8.31(d,J=5.1Hz,1H),7.29(s,1H),7.13(dd,J=9.7,5.1Hz,1H),6.58(s,1H),6.42(d,J=3.7Hz,1H),5.35-5.30(m,1H),4.12-4.07(m,1H),3.70

(t,J＝9.9Hz,1H),2.56-2.52(m,2H),2.43-2.33(m,3H),2.19-2.08(m,1H),2.02-1.93(m,2H),1.57-1.51(m,5H),1.22-1.18(m,1H),1.08-0.88(m,3H),0.76-0.72(m,2H)。

[1353] 实施例106

[1354] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(I-106)的合成

[1355] 

[1356] 7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯的合成.将((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(30g,95mmol)在TFA(90mL)中的溶液在0℃下搅拌2h。将反应混合物逐滴添加至冰水(400mL)中,并且再搅拌0.5h。将混合物过滤,并将滤饼用水(1L)洗涤。接着收集滤饼并再溶解于DCM(250mL)中,将所得溶液经无水Na_2SO_4干燥,过滤,得到O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺在DCM(250mL)中的溶液。在0℃下添加2-溴-4-甲基吡啶(7.5g,44mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16h,接着真空浓缩。将残余物溶解于MeCN(200mL)中,接着在0℃下逐滴添加丁-2-炔二酸二甲酯(13g,88mmol)和DBU(13g,88mmol)。在再于室温下搅拌16h后,将混合物用水(150mL)稀释并用EtOAc(500mL)萃取。将有机物经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯(5.1g,36%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,326.9

[1357] 7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸的合成.将7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]

吡啶-2,3二甲酸二甲酯(5.1g,16mmol)和LiOH-H_2O(3.3g,78mmol)在THF(75mL)和H_2O(25mL)中的溶液在40℃下搅拌5h。将混合物冷却至室温并真空浓缩以去除THF。将残余物在HCl(12N于H_2O中,80mL)和1,4-二噁烷(80mL)中稀释,并将所得混合物在100℃下搅拌10h。将混合物冷却至室温并真空浓缩,得到7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(4g,定量)。ESI-MS:$[M+H]^+$,255.0。

[1358] 7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯的合成.在0℃下向粗物质7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(4g,16mmol)在MeOH(80mL)中的溶液逐滴添加$SOCl_2$(9.4g,78mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌5h。将混合物冷却至室温,接着倒入冰水(100mL)中,接着用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(3.3g,收率77%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,269.0。

[1359] (7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在-65℃下向7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(0.60g,2.2mmol)在THF(12mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1N于己烷中,6.6mL,6.6mmol)。在-65℃下搅拌1h后,将混合物升温至室温并且再搅拌1h。将所得混合物用NaOH(1N于H_2O中,20mL)淬灭,接着用DCM(90mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的(7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(0.50g,95%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,241.0。

[1360] 7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛的合成.在0℃下向(7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(0.50g,2.1mol)在DCM(10mL)中的溶液中添加戴斯马丁氧化剂(2.7g,6.3mol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用$Na_2S_2O_3$(饱和水溶液,40mL)和$NaHCO_3$(饱和水溶液,40mL)淬灭,接着用DCM(90mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(0.46g,92%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,239.0。

[1361] (R,E)-N-((7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(0.46g,1.9mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.28g,2.3mmol)和Cs_2CO_3(1.2g,3.8mmol)在DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌16h。将混合物过滤并用DCM(80mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以60%EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的(R,E)-N-((7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.46g,71%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,342.1。

[1362] (R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在-65℃下向(R,E)-N-((7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.46g,1.35mmol)在DCM(15ml)中的溶液中添加CH_3MgBr(3M于Et_2O中,0.90mL,2.7mmol)。将混合物在-65℃下搅拌1h,接着升温至-0℃,并且再在N_2气氛和此温度下搅拌1.5h。将反应混合物用NH_4Cl(饱和水溶液,20mL)淬灭并用DCM(30mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以30%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.21g,44%)。ESI-

MS:[M+H]+,358.1。

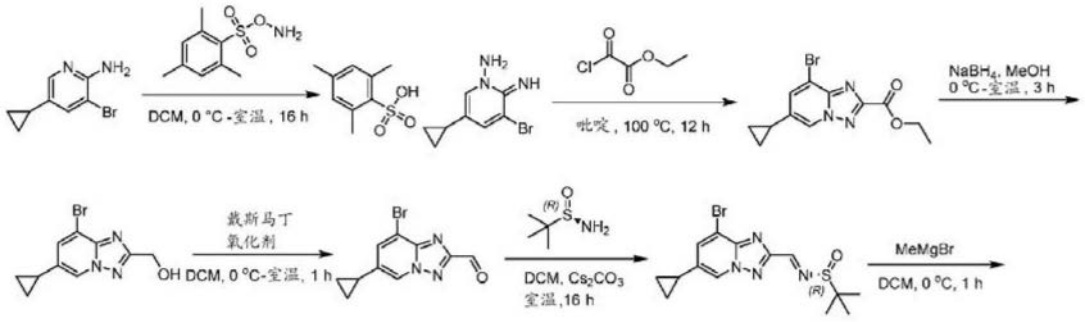
[1363] (R)-2-甲基-N-((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将(R)-N-((R*)-1-(7-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.21g,0.59mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.20g,1.8mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.11g,0.12mmol)、Xantphos(0.14g,0.24mmol)和Cs_2CO_3(0.59g,1.8mmol)在甲苯(13mL)中的溶液在N_2气氛和100℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将滤饼用DCM(90mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-60% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R)-2-甲基-N-((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(0.11g,48%)。ESI-MS:[M+H]+,392.3。

[1364] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成.在0℃下向(R)-2-甲基-N-((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(0.11g,0.28mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl(于二噁烷中的4N溶液,2mL,8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物真空浓缩并添加NH_3(7N于MeOH中,5.0mL)。再将混合物搅拌10min,接着真空浓缩。将残余物通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(70mg,87%)。ESI-MS:[M+H]+,288.2

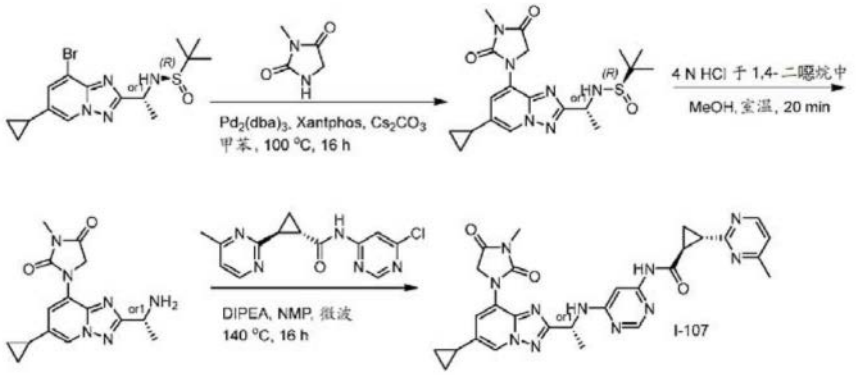
[1365] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成.将(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(70mg,0.24mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(70mg,0.24mmol)和DIPEA(0.15g,1.2mmol)在NMP(5mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照6h。将反应物用水(60mL)淬灭,接着用EtOAc(90mL x 2)萃取。将合并的有机物用水(50mL x 3)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(5-甲基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(44mg,34%)。ESI-MS:$[M+H]^+$,541.2,^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.52(d,J=5.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.83(s,1H),7.41(s,1H),7.30(s,1H),7.21(d,J=5.0Hz,1H),6.85(s,1H),6.45(s,1H),5.46(s,1H),4.68(s,2H),3.00(s,3H),2.61-2.59(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.41(s,3H),2.35(s,3H),1.60-1.43(m,5H)。

[1366] 实施例107

[1367] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(I-107)的合成



[1368]



[1369] 3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成.在0℃下向O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(20g,93mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中缓慢添加3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(4.0g,19mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min并在室温下搅拌16h。将反应混合物过滤,并将滤液真空干燥,得到呈黄色固体的3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(8.1g,定量)。ESI-MS[M+H]$^+$:228.0。

[1370] 8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯的合成.在室温下向3-溴-5-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(8.1g,19mmol)在吡啶(80mL)中的搅拌溶液中逐滴添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(10g,73mmol)。将混合物在100℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应混合物浓缩并用EtOAc(150mL)稀释。将有机层用水(150mL x 2)和盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/4)纯化,得到呈黄色固体的8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(2.0g,34%)。ESI-MS[M+H]$^+$:310.0。

[1371] (8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成.在0℃下向8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(1.0g,3.2mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液分份添加$NaBH_4$(365mg,9.6mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用NH_4Cl(饱和水溶液,50mL)淬灭,用DCM(30ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/2)纯化,得到呈黄色固体的(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(580mg,68%)。ESI-MS[M+H]$^+$:268.1。

[1372] 8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛的合成.在0℃下向(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(580mg,2.2mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加戴斯马丁氧化剂(1.8g,4.2mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,接着用DCM(100mL)稀释并用$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL,10%)淬灭。将有机层用$NaHCO_3$(饱和水溶液,50mL)和盐水

(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到呈白色固体的8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(580mg,定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]$^+$:266.0。

[1373] (R,E)-N-((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.在室温下向8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(0.58g,2.2mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.32g,2.6mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.4g,4.4mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物过滤并用DCM(20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/5)纯化,得到呈黄色固体的(R,E)-N-((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(720mg,89%)。ESI-MS[M+H]$^+$:369.1。

[1374] (R)-N-((R*)-1-(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1和(R)-N-((R*)-1-(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2的合成.在0℃下向(R,E)-N-((8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(520mg,1.4mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加CH3MgBr(0.95mL,2.8mmol,3M于乙醚中),并将混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用NH_4Cl(饱和水溶液,100mL)淬灭并用DCM(30mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/2-1/1)纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(400mg,74%)和(R)-N-((R*)-1-(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(100mg,18%)。ESI-MS[M+H]$^+$:385.1。

[1375] (R)-N-((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成.将(R)-N-((R*)-1-(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺、异构体1(380mg,0.99mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(340mg,3.0mmol)、$Pd_2(dba)_3$(92mg,0.1mmol)、Xantphos(116mg,0.2mmol)和Cs_2CO_3(978mg,3.0mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在N_2和100℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/5-1/1)纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(270mg,65%)。ESI-MS[M+H]$^+$:419.2。

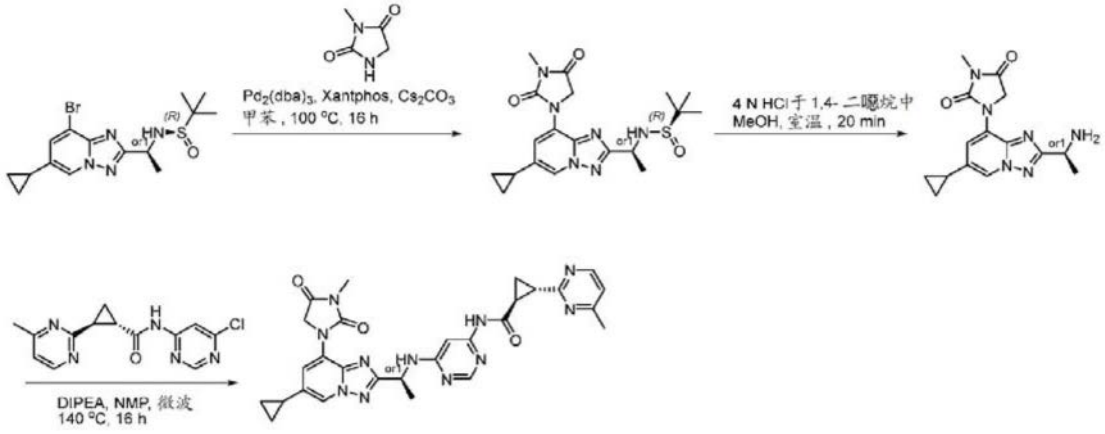
[1376] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1的合成.向(R)-N-((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体1(270mg,0.65mmol)在MeOH(3.0mL)中的溶液中添加HCl(4M于1,4-二噁烷中,3.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物浓缩并添加NH_3(7M于MeOH中,5.0mL)。将混合物搅拌10min并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/NH_3(7M于MeOH中)=10/1)纯化,得到呈白色固体的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1(150mg,74%)。ESI-MS[M+H]$^+$:315.2。

[1377] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1的合成.将(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体1(65mg,0.21mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(61mg,0.21mmol)和DIPEA(81mg,0.63mmol)在NMP(3.0mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照16h。在冷却至室温后,将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20ml x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)、接着通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体1(48mg,40%)。ESI-MS$[M+H]^+$:568.3。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.66(s,1H),8.60(d,J=1.4Hz,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.95(s,1H),7.79(d,J=1.4Hz,1H),7.32(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),5.47(s,1H),4.90(s,2H),2.97(s,3H),2.65-2.59(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.41(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.61-1.47(m,5H),1.01-0.97(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1378] 实施例108

[1379] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(I-108)的合成

[1380]



[1381] (R)-N-((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2的合成.将(R)-N-((R*)-1-(8-溴-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(110mg,0.29mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(99mg,0.87mmol)、$Pd_2(dba)_3$(27mg,0.029mmol)、Xantphos(34mg,0.058mmol)和Cs_2CO_3(284mg,0.87mmol)在甲苯(6mL)中的混合物在N_2和100℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/5-1/1)纯化,得到呈黄色固体的(R)-N-((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,

异构体2(80mg,66%)。ESI-MS[M+H]$^+$:419.2。

[1382] (R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体2的合成.向(R)-N-((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,异构体2(80mg,0.19mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加HCl(4M于1,4-二噁烷中,2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物真空浓缩并添加NH_3(7M于MeOH中,5.0mL)。将混合物搅拌10min并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/NH_3(7M于MeOH中)=10/1)纯化,得到呈白色固体的(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体2(45mg,75%)。ESI-MS[M+H]$^+$:315.2。

[1383] (1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2的合成.将(R*)-1-(2-(1-氨基乙基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,异构体2(45mg,0.14mmol)、(1S,2S)-N-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(40mg,0.14mmol)和DIPEA(54mg,0.42mmol)在NMP(2.0mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N_2脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照16h。在冷却至室温后,将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机物用水(50mL x 3)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)和制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(6-(((R*)-1-(6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺,异构体2(30mg,38%)。ESI-MS[M+H]$^+$:568.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.66(s,1H),8.60(d,J=1.3Hz,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.94-7.89(m,1H),7.79(d,J=1.4Hz,1H),7.32(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),5.47(s,1H),4.90(s,2H),2.97(s,3H),2.64-2.59(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.41(s,3H),2.08-2.01(m,1H),1.60-1.47(m,5H),1.02-0.96(m,2H),0.77-0.72(m,2H)。

[1384] 实施例109

[1385] 示例性化合物对血浆激肽释放酶的抑制活性.

[1386] 在采用荧光肽底物的两种形式的测定中评价化合物对人激活激肽释放酶的抑制作用。在一种测定形式中,试剂的浓度如下:20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM氯化钠、0.1%PEG-400、0.1% Triton X-100、500pM激活激肽释放酶、300μM Pro-Phe-Arg-7-酰胺基-4-甲基香豆素(PFR-AMC)底物。在用底物引发反应之前,将酶和抑制剂在室温下预孵育30min。在用底物引发之后,将反应物在室温下孵育10min,并用微孔板读数仪测量来自380nm激发的460nm处的荧光发射。在另一种测定形式中,试剂的浓度如下:20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM氯化钠、0.1% PEG-400、0.1% Triton X-100、5pM激活激肽释放酶、300uM PFR-AMC底物。在用底物引发反应之前,将酶和抑制剂在室温下预孵育30min。在用底物引发之后,将反应物在室温下孵育18h,并用微孔板读数仪测量来自380nm激发的460nm处的荧光发射。

[1387] 表8提供了用500pM激活激肽释放酶的形式的测定的结果。对于表1中列出的化合

物,EC_{50}值根据以下范围报告:A≤2.5nM;2.5nM<B≤25nM;25nM<C≤500nM;500nM<D。

[1388] 表8

[1389]

化合物	初级剂量反应测定：平均 EC50	化合物	初级剂量反应测定：平均 EC50
1	D	31	A
2	D	32	B
3	B	33	B
4	D	34	B
5	D	35	A
6	D	36	B
7	D	37	D
8	C	38	C
9	D	39	A
10	D	40	A
11	D	41	A
12	D	42	A
13	D	43	B
14	A	44	B
15	C	45	A
16	A	46	A
17	B	47	B
18	B	48	B
19	D	49	A
20	D	50	D
21	D	51	B
22	A	52	B
23	A	53	A
24	B	54	A

[1390]

化合物	初级剂量反应测定：平均 EC50	化合物	初级剂量反应测定：平均 EC50
25	A	55	B
26	C	56	A
27	B	57	A
28	D	58	B
29	B	59	B
30	A	60	B
61	A	85	A
62	B	86	A
63	A	87	A
64	D	88	B
65	D	89	A
66	A	90	A
67	C	91	B
68	A	92	B
69	B	93	A
70	D	94	A
71	B	95	A
72	A	96	C
73	A	97	A
74	D	98	A
75	B	99	A
76	C	100	A
77	A	101	A
78	B	102	A
79	B	103	A
80	A	104	B
81	A	105	A
82	C	106	A
83	A	107	A
84	A	108	B

[1391] 实施例110

[1392] 纯人和大鼠血浆测定(荧光肽).

[1393] 为了分析离体环境中对血浆激肽释放酶的抑制作用,在接触途径激活血浆测定中测量了化合物的效力。在荧光肽底物测定中,将溶解于DMSO中的测试化合物添加到96孔微孔板中柠檬酸钠收集的人或大鼠血浆中。或者,从口服或静脉内施用化合物的大鼠中收集柠檬酸盐血浆(citrated plasma)。将在PKa缓冲液(20mM Tris-HCl pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1% PEG-8000和0.1% Triton X-100)中稀释的10nM人FXIIa(Enzyme Research Laboratories)添加到血浆中,随后添加100μM促荧光合成血浆激肽释放酶底物PFR-AMC(也在PKa缓冲液中稀释)。反应中的最终血浆浓度为78%。在微孔板读数仪中分别通过360nm/480nm的激发/发射波长立即在5分钟的时间内监测荧光。将由此产生的荧光发

射的线性增加(反映PFR-AMC底物的PKa蛋白水解)拟合提取蛋白水解速率(随时间变化的荧光单位),随后将该速率相对于化合物抑制剂浓度作图。将所得图拟合到标准4参数IC50/IC90方程以确定最小/最大值、IC50/90和斜率。所有实验步骤均在室温下执行。表2提供了测定的结果。

[1394] 对于表9中列出的化合物,IC_{90}值根据以下范围报告:A≤500nM;500nM<B≤5000nM;5000nM<C≤65000nM。

[1395] 表9

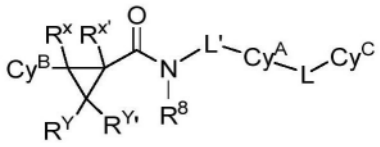
[1396]

化合物 "I-"	人血浆测定: IC90	化合物 "I-"	人血浆测定: IC90
22	C	75	B
23	C	77	B
25	C	80	A
29	C	81	A
31	B	83	A
35	B	84	A
39	C	85	A
40	B	86	B
41	C	87	B
42	B	88	C
45	C	89	B
46	C	90	C
49	B	93	A
52	B	94	A
53	B	95	A
54	B	97	A
56	C	98	A
57	B	99	A
60	B	100	A
61	B	101	A
63	B	102	A
66	B	103	A
71	B	105	A
72	B	106	A
73	A	107	A

[1397] 虽然我们已经描述了本发明的许多实施方案,但显然可以改变我们的基本实施例以提供利用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此,应当理解,本发明的范围由所附权利要求而不是由借助于实施例表示的具体实施方案来限定。

[1398] 示例性枚举实施方案

[1399] 1.一种式(I)化合物:

[1400] 

(I)

[1401] 或其药学上可接受的盐，

[1402] 其中：

[1403] Cy^A是亚苯基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代；

[1404] 每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-$C(O)_2$R、-C(O)$N(R)_2$、-NO_2、-$N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)$C(O)_2$R、-N(R)$S(O)_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族基，苯基，3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基，或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基；

[1405] 每个R独立地是氢或任选取代的C_{1-6}脂族基团；

[1406] 每个R^Y和$R^{Y'}$独立地选自氢、卤素和任选取代的C_{1-6}脂族基团；

[1407] 每个R^x和$R^{x'}$独立地选自氢、卤素或-CN；

[1408] Cy^B选自苯基，8至10元双环芳基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代；或者

[1409] Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系，其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被0-4个-R^B基团取代；

[1410] 每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-$C(O)_2$R、-C(O)$N(R)_2$、-NO_2、-$N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)$C(O)_2$R、-N(R)$S(O)_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族基，具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基；

[1411] L是任选取代的C_{1-3}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-C(O)-，-O-，-NR^z-，-S-，-SO-，-SO_2-，任选取代的亚环丙基，或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基；

[1412] 每个R^z独立地选自氢、-$(CH_2)_{0-3}$OR、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OR或任选取代的C_{1-6}脂族基团；

[1413] L'是共价键或任选取代的C_{1-3}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-NR^z-、-S-、-SO-或SO_2-置换；

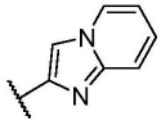
[1414] Cy^C选自具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，苯基，8至10元双环芳基，具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基，其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代；

[1415] 每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C_{1-6}烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换；

[1416] 每个R^C独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)$_2$R、-C(O)N(R)$_2$、-NO_2、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)$_2$R、-N(R)S(O)$_2$R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$或选自以下的任选取代的基团:C_{1-6}脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5或6元杂芳基;具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或不饱和双环杂环基;并且

[1417] R^8选自氢、-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基团。

[1418] 2.如实施方案1所述的化合物,其条件是Cy^C不是被0-6个-L^C-R^C基团取代的

[1419] 。

[1420] 3.如实施方案1或2所述的化合物,其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

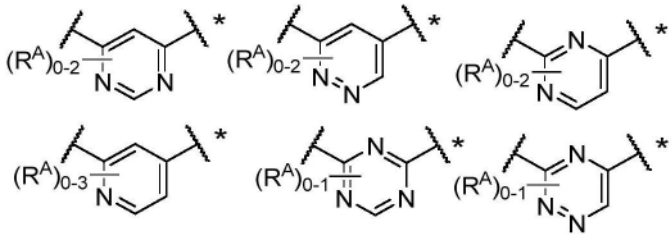
[1421] 4.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

[1422] 5.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元单环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

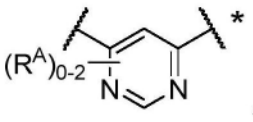
[1423] 6.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-3个氮杂原子的6元单环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

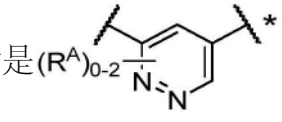
[1424] 7.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自吡啶二基、嘧啶二基、哒嗪二基或三嗪二基,其中Cy^A被0-3个-R^A基团取代。

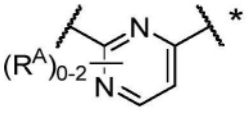
[1425] 8.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自由以下组成的组:

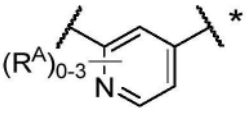
[1426] 

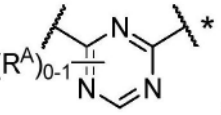
[1427] 其中*代表与L的连接点。

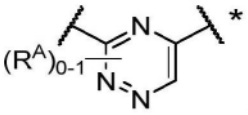
[1428] 9.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是,其中*代表与L的连接点。

[1429] 10.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是,其中*代表与L的连接点。

[1430] 11.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是其中*代表与L的连接点。

[1431] 12.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是其中*代表与L的连接点。

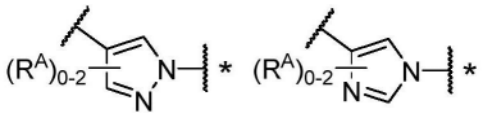
[1432] 13.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是其中*代表与L的连接点。

[1433] 14.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是其中*代表与L的连接点。

[1434] 15.如实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元单环亚杂芳基,其中Cy^A被0-2个-R^A基团取代。

[1435] 16.如实施方案1-4或15中任一项所述的化合物,其中Cy^A是吡唑二基或咪唑二基,其中Cy^A被0-2个-R^A基团取代。

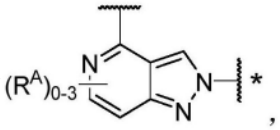
[1436] 17.如实施方案1-4或15-16中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自由以下组成的组:

[1437] 

[1438] 其中*代表与L的连接点。

[1439] 18.如实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

[1440] 19.如实施方案1-4或18中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有3-4个独立地选自氧和氮的杂原子的9元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-1个-R^A基团取代。

[1441] 20.如实施方案1-4或18-19中任一项所述的化合物,其中Cy^A是,其中*代表与L的连接点。

[1442] 21.如实施方案1-20中任一项所述的化合物,其中每个R^A独立地选自卤素、-OR或任选取代的C_{1-6}脂族基。

[1443] 22.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自苯基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[1444] 23.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自苯基或具有1-3个独立

地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[1445] 24.如前述实施方案中任一项所述的化合物，其中Cy^B是苯基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[1446] 25.如实施方案1-23中任一项所述的化合物，其中Cy^B是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[1447] 26.如实施方案1-23或25中任一项所述的化合物，其中Cy^B是具有1-3个氮的6元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

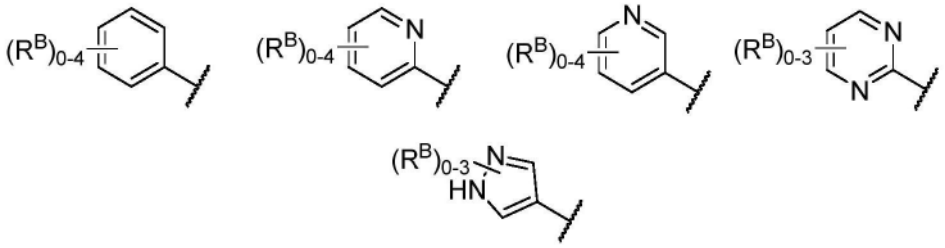
[1448] 27.如实施方案1-23或25-26中任一项所述的化合物，其中Cy^B是被0-4个-R^B基团取代的吡啶基或嘧啶基。

[1449] 28.如实施方案1-23中任一项所述的化合物，其中Cy^B是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

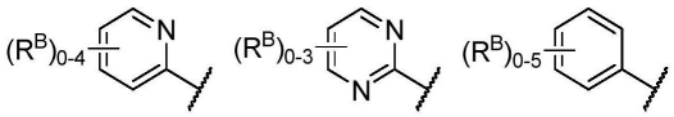
[1450] 29.如实施方案1-23或28中任一项所述的化合物，其中Cy^B是具有1-2个氮的5元杂芳基，其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[1451] 30.如实施方案1-23或28-29中任一项所述的化合物，其中Cy^B是被0-3个-R^B基团取代的吡唑基。

[1452] 31.如实施方案1-23中任一项所述的化合物，其中Cy^B选自由以下组成的组：

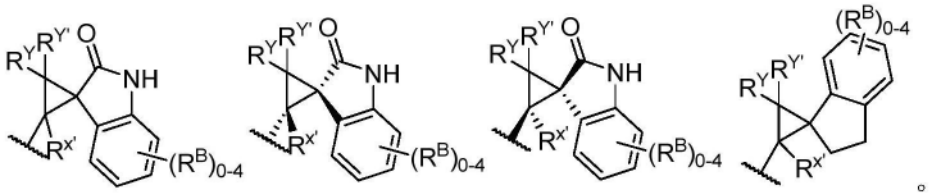
[1453] 

[1454] 32.如实施方案1-23或31中任一项所述的化合物，其中Cy^B选自由以下组成的组：

[1455] 

[1456] 33.如实施方案1-21中任一项所述的化合物，其中Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系，其中由Cy^B和R^x形成的一个或多个环可被0-4个-R^B基团取代。

[1457] 34.如实施方案1-21或33中任一项所述的化合物，，其中Cy^B和R^x与它们的居间原子一起形成选自以下的6至12元螺环体系：

[1458] 

[1459] 35.如前述实施方案中任一项所述的化合物，其中每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、-$N(R)_2$或任选取代的C_{1-6}脂族基。

[1460] 36.如前述实施方案中任一项所述的化合物，其中L是任选取代的C_{1-3}烃链，其中1-3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-C(O)-，-O-，-NR^z-，任选取代的亚环丙基，或

具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基。

[1461] 37.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_{1-3}烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-O-,-NR^z-,亚环丙基,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

[1462] 38.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_1氢链,其中1个亚甲基单元任选地被任选取代的亚环丙基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换。

[1463] 39.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_1烃链,其中1个亚甲基单元被任选取代的亚环丙基置换。

[1464] 40.如实施方案1-38中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_1烃链,其中1个亚甲基单元被具有1个氮杂原子的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换,任选地被-$(CH_2)_{0-4}OR^o$取代,其中R^o如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[1465] 41.如实施方案1-37中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_2烃链,其中1个亚甲基单元任选地被-NR^z-或-O-置换。

[1466] 42.如实施方案1-37或41中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_2烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-或-O-置换。

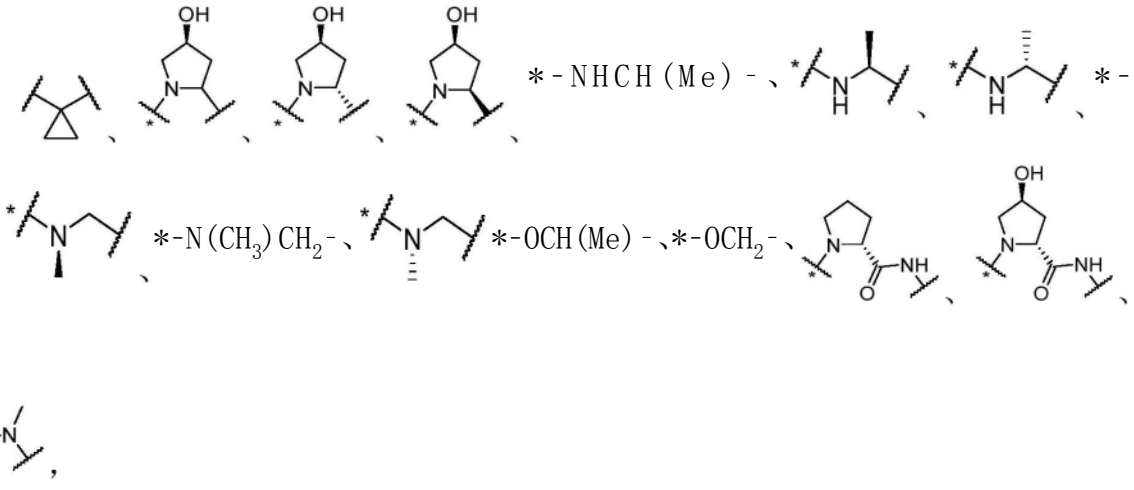
[1467] 43.如实施方案1-37中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_3烃链,其中3个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换:-C(O)-,-NR^z-,或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

[1468] 44.如实施方案1-37或43中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C_3烃链,其中3个亚甲基单元独立地被以下置换:-C(O)-、-NR^z-或具有1个氮杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

[1469] 45.如实施方案1-37中任一项所述的化合物,其中L包含位于Cy^A与Cy^C之间的双原子间隔基。

[1470] 46.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L上的任选的取代基独立地选自-$(CH_2)_{0-4}R^o$、-$(CH_2)_{0-4}OR^o$、-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$和-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$,其中每个R^o独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[1471] 47.如实施方案1-37中任一项所述的化合物,其中L选自:

[1472] 

[1473] 其中*代表与Cy^A的连接点。

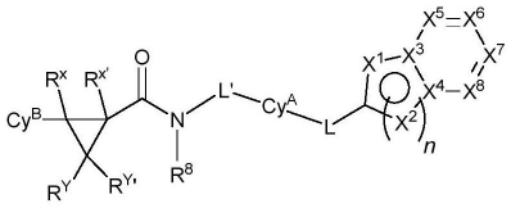
[1474] 48.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L'是共价键。

[1475] 49.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R^8是氢。

[1476] 50.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R^x和$R^{x'}$中的每一者是氢。

[1477] 51.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R^Y和$R^{Y'}$中的每一者是氢。

[1478] 52.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II):

[1479] 

(II)

[1480] 或其药学上可接受的盐,其中

[1481] X^1是N、CH或C-L^C-R^C;

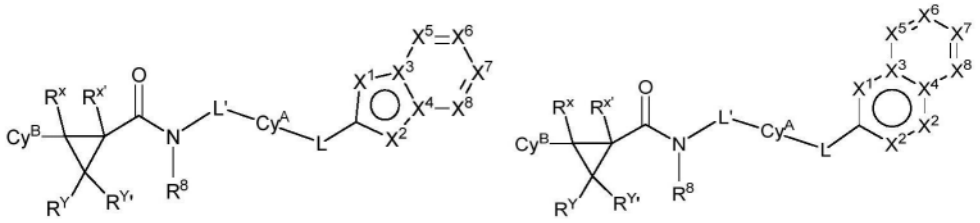
[1482] 每个X^2独立地选自N、CH或C-L^C-R^C;

[1483] X^3和X^4独立地是N或C,其中X^3或X^4中的至少一者是C;

[1484] X^5、X^6、X^7和X^8中的每一者独立地选自N、CH或C-L^C-R^C;并且

[1485] n是1或2。

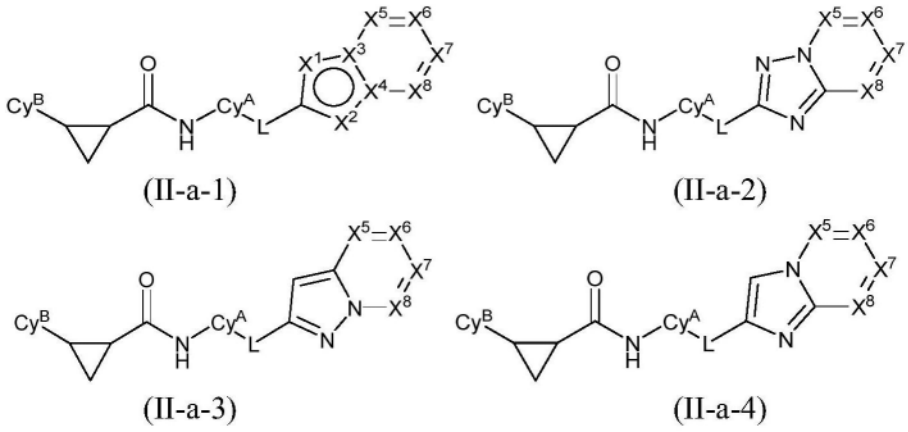
[1486] 52.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-a)或(II-b):

[1487] 

(II-a) (II-b)

[1488] 或其药学上可接受的盐。

[1489] 53.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-a-1)、(II-a-2)、(II-a-3)或(II-a-4):

[1490] 

(II-a-1) (II-a-2)

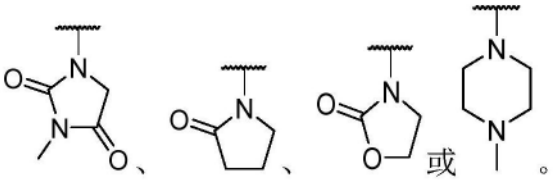
(II-a-3) (II-a-4)

[1491] 或其药学上可接受的盐。

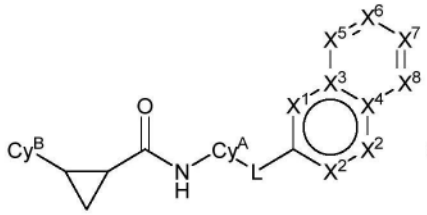
[1492] 54.如实施方案51-53中任一项所述的化合物,其中X^6是C-L^C-R^C。

[1493] 55.如实施方案51-53中任一项所述的化合物,其中X^6是C-L^C-R^C,并且L^C是共价键且R^C是环丙基。

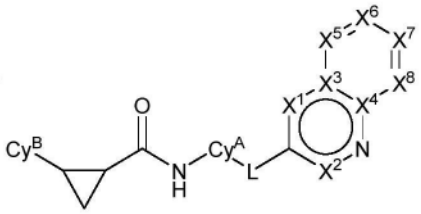
[1494] 56.如实施方案51-55中任一项所述的化合物,其中X^8是C-L^C-R^C。

[1495] 57.如实施方案51-55中任一项所述的化合物,其中X^8是C-L^C-R^C,并且L^C是共价键且R^C是。

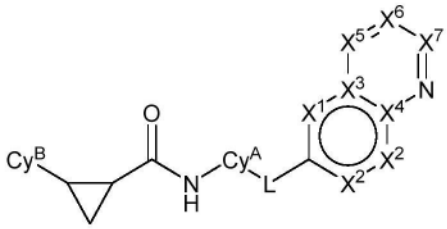
[1496] 58.如实施方案1-52中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b-1)、(II-b-2)、(II-b-3)或(II-b-4):

[1497] 

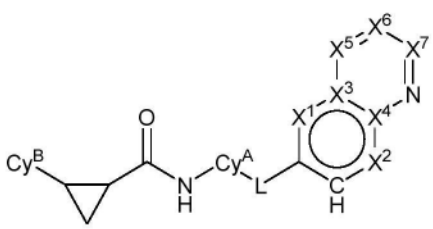
(II-b-1)



(II-b-2)

[1498] 

(II-b-3)



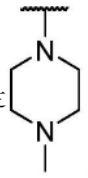
(II-b-4)

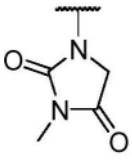
[1499] 或其药学上可接受的盐

[1500] 59.如实施方案58所述的化合物,其中X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7或X^8中的每一者独立地选自CH或C-L^C-R^C。

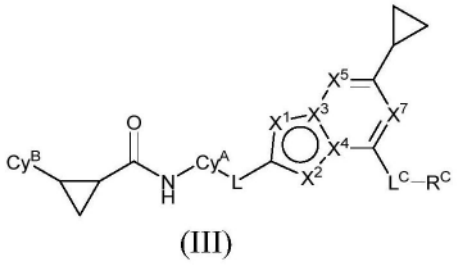
[1501] 60.如实施方案58或59所述的化合物,其中X^1、X^3、X^4、X^5和X^7是CH。

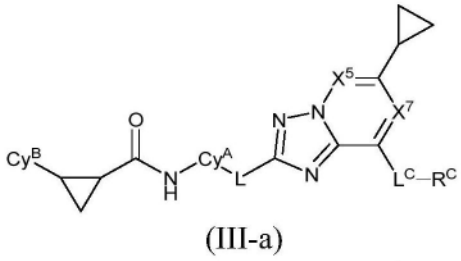
[1502] 61.如实施方案58-60中任一项所述的化合物,其中X^6是C-L^C-R^C,其中L^C是共价键且R^C是环丙基或氯。

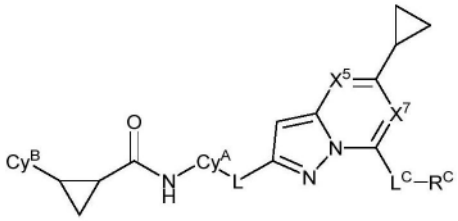
[1503] 62.如实施方案58-60中任一项所述的化合物,其中X^8是C-L^C-R^C,其中L^C是共价键且R^C是。

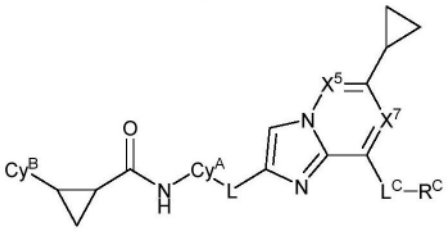
[1504] 63.如实施方案58-61中任一项所述的化合物,其中与X^4相邻的X^2是C-L^C-R^C,其中L^C是共价键且R^C是或氟。

[1505] 64.如实施方案1-53中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(III)、式(III-a)、式(III-b)或式(III-c):

[1506] 
(III)

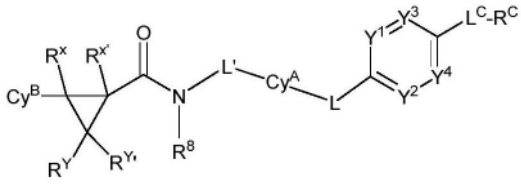

(III-a)


(III-b)


(III-c)

[1507] 或其药学上可接受的盐。

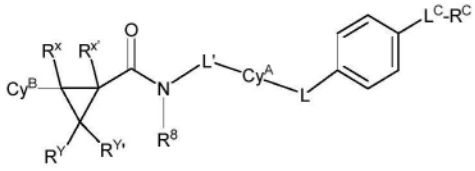
[1508] 65.如实施方案1-51中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV):

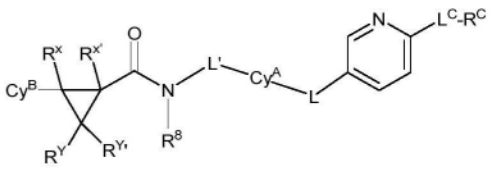
[1509] 
(IV)

[1510] 或其药学上可接受的盐;其中

[1511] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中的每一者独立地选自N、CH或C-L^C-R^C。

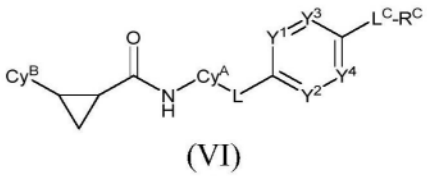
[1512] 66.如实施方案65所述的化合物,其中所述化合物具有式(V-a)或式(V-b):

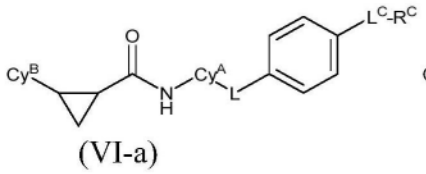
[1513] 
(V-a)

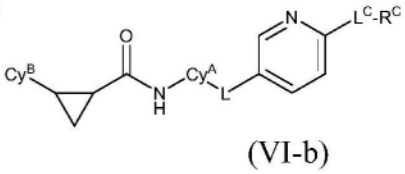

(V-b)

[1514] 或其药学上可接受的盐。

[1515] 67.如实施方案65或66所述的化合物,其中所述化合物具有式(VI)、式(VI-a)或式(VI-b):

[1516] 
(VI)

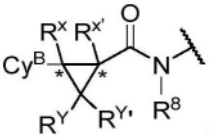

(VI-a)


(VI-b)

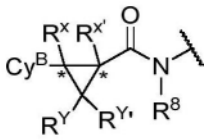
[1517] 或其药学上可接受的盐。

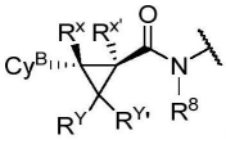
[1518] 68.如实施方案65-67中任一项所述的化合物,其中L^C是共价键或$-CH_2-$。

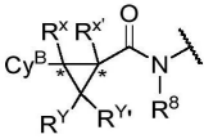
[1519] 69.如实施方案65-68中任一项所述的化合物,其中R^C选自任选取代的咪唑基、吡唑基、吡啶酮基或氮杂双环[3.1.0]己烷基。

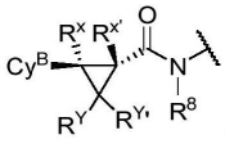
[1520] 70.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中以下部分:(包括R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$或R^8中的一者或多者是氢的情况)相对于以*标记的两个立体中心呈相对反式构型。

[1521] 71.如实施方案70所述的化合物,其中所述化合物相对于以*标记的两个立体中心而言是外消旋混合物。

[1522] 72.如实施方案1-71中任一项所述的化合物,其中以下部分:(包括R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$或R^8中的一者或多者是氢的情况)的绝对立体化学如下:

[1523] 。

[1524] 73.如实施方案1-71中任一项所述的化合物,其中以下部分:(包括R^x、$R^{x'}$、R^Y、$R^{Y'}$或R^8中的一者或多者是氢的情况)的绝对立体化学如下:

[1525] 。

[1526] 74.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物I-1至I-108或其药学上可接受的盐。

[1527] 75.一种药物组合物,所述药物组合物包含前述实施方案中任一项所述的化合物。

[1528] 76.包含前述实施方案中任一项所述的化合物的药物组合物,所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[1529] 77.如实施方案75或76所述的组合物,其中所述组合物适于口服施用。

[1530] 78.一种使用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物来治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法。

[1531] 79.如实施方案78所述的方法,其中所述疾病或病症是遗传性血管性水肿。

[1532] 80.如实施方案78所述的方法,其中所述疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿。

[1533] 81.一种治疗遗传性血管性水肿的方法,所述方法包括向有需要的患者施用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[1534] 82.一种治疗糖尿病性黄斑水肿的方法,所述方法包括向有需要的患者施用前述

实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[1535] 83.如实施方案79或81中任一项所述的方法,其中施用所述化合物部分或完全抑制遗传性血管性水肿的一种或多种症状、特征和/或病因,延迟其发作,降低其严重程度和/或降低其发病率。

[1536] 84.如实施方案83所述的方法,其中口服施用所述化合物。