



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849015 B

(45) 授权公告日 2021.03.19

(21) 申请号 201680042358.8

(22) 申请日 2016.05.19

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107849015 A

(43) 申请公布日 2018.03.27

(30) 优先权数据  
62/164,906 2015.05.21 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.01.18(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2016/000761 2016.05.19(87) PCT国际申请的公布数据  
W02016/185279 EN 2016.11.24(73) 专利权人 葛兰素知识产权发展有限公司  
地址 英国米德尔塞克斯(72) 发明人 D·阿曼斯 S·J·阿特金森  
M·D·巴克 M·坎贝尔  
H·迪亚洛 C·杜阿特  
N·S·加顿 J·利德尔  
J·F·勒诺 R·J·谢伯德  
A·L·瓦尔克 C·R·维拉威  
D·M·威尔逊(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 封新琴(51) Int.Cl.  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 498/06 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 19/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)(56) 对比文件  
CN 104470919 A, 2015.03.25  
Huw D Lewis, 等. Inhibition of PADPAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. 《NATURE CHEMICAL BIOLOGY》. 2015, 第11卷 (第3期), 189-194.

审查员 黄明辉

权利要求书10页 说明书196页

## (54) 发明名称

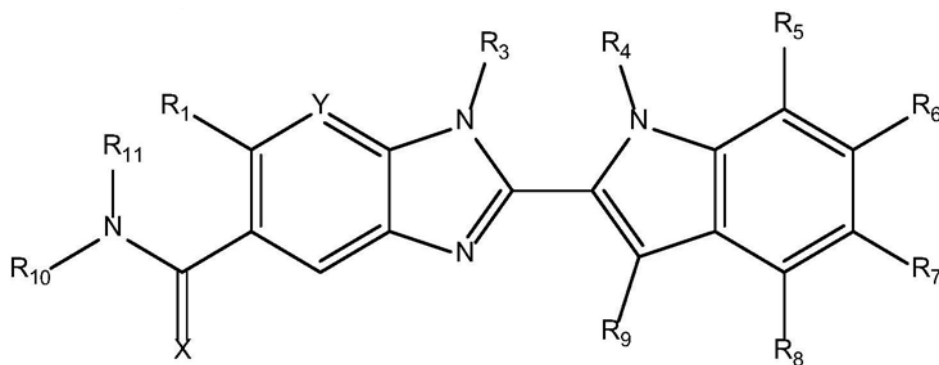
作为PAD4抑制剂的苯并咪唑衍生物

## (57) 摘要

式(I)化合物及其盐为PAD4抑制剂且可用于治疗各种病症,例如类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮和牛皮癣,



1. 一种式 (I) 化合物,



(I)

及其盐;

其中:

X为O或S;

Y为N或CR<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>为-H或-C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>2</sub>为-H、-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-CN、-卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-C(=O)NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-CN、-O-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>或包含1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的5至6员杂芳基环;

R<sub>3</sub>为-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>4</sub>为H; -C<sub>1-6</sub>烷基; -卤代C<sub>1-6</sub>烷基; -C<sub>1-6</sub>烷基-杂芳基, 其中该杂芳基任选由1个、2个或3个C<sub>1-6</sub>烷基取代, 其中所述杂芳基为包含1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的5至6员杂芳基环; -C<sub>1-6</sub>烷基-苯基, 其中该苯基任选由1个、2个或3个选自以下的取代基取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和-O-C<sub>1-6</sub>烷基; -C<sub>1-6</sub>烷基-杂环基, 其中所述杂环基为包含1至2个选自氮、硫和氧的杂原子的5至7员杂环; -C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基; -C<sub>1-6</sub>烷基-OH; -C<sub>1-6</sub>烷基-CN或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>5</sub>为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-卤素或-CN;

或R<sub>4</sub>与R<sub>5</sub>一起为-(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-、-(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-或-(R<sub>4</sub>)-CH(Me)CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-, 其中-(R<sub>4</sub>)-和-(R<sub>5</sub>)-表示烷氧基链附接至各自环原子的位置;

R<sub>6</sub>为-H、-卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基或-OH;

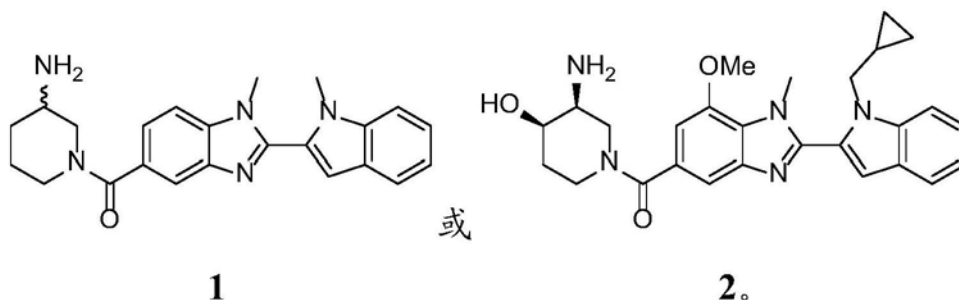
R<sub>7</sub>为-H、-卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基或-OH;

R<sub>8</sub>为-H、-F或-C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>9</sub>为-H或-C<sub>1-6</sub>烷基; 且

R<sub>10</sub>为-H且R<sub>11</sub>为5至7员单环饱和杂环, 其含有1个氮原子和任选1个氧原子; 或7员二环杂环, 其含有1个氮原子; 或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; 或

NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>一起形成含有1个氮原子的5至7员单环或二环饱和或不饱和杂环, 其中该杂环由1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代: -NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHC(=NH)CH<sub>2</sub>Cl、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤素、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH和-C(=O)NH<sub>2</sub>; 并且其中所述化合物不是:



2. 权利要求1的化合物或其盐, 其中X为O。

3. 权利要求1的化合物或其盐, 其中Y为CR<sub>2</sub>。

4. 权利要求1的化合物或其盐, 其中R<sub>2</sub>为-H、-O-Me、-O-CF<sub>3</sub>、-CN、-Br、-CF<sub>3</sub>、-3-吡啶基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NMe<sub>2</sub>、-NHMe、乙基、甲基、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-O-Et、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-OCH<sub>2</sub>CN、-O-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或-OH。

5. 权利要求1的化合物或其盐, 其中R<sub>3</sub>为-甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-乙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或-异丙基。

6. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sub>4</sub>为H;-C<sub>1-6</sub>烷基;-卤代C<sub>1-6</sub>烷基;-C<sub>1-6</sub>烷基-杂芳基,其任选由1个甲基取代,其中所述杂芳基为包含1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的5至6员杂芳基环;-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基,其任选由1个或2个选自以下的取代基取代:Cl、I、Me和OMe;-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环基,其中所述杂环基为包含1至2个选自氮、硫和氧的杂原子的5至7员杂环;-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基;-C<sub>1-6</sub>烷基-OH;-C<sub>1-6</sub>烷基-CN或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基。

7. 权利要求1的化合物或其盐, 其中-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>选自: 哌啶基, 其任选由1个或2个选自以下的取代基取代: -NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基、卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>和-NHC(=NH)CH<sub>2</sub>Cl; 二氢哌啶基, 其任选由-NH<sub>2</sub>取代; 氮杂二环[3.1.0]己基, 其任选由-NH<sub>2</sub>取代; 和吡咯烷基, 其任选由1个或2个选自以下的取代基取代: -NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>。

8. 一种化合物及其盐, 所述化合物选自:

(3R)-1-({2-[1-乙基-7-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[2-(3,4-二氢-2H-[1,4]氧氮杂~~草~~并[2,3,4-hi]吡啶-6-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺:

(3R)-1-{[2-(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[1-甲基-2-(3-甲基-2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-({2-[1-(环丙基甲基)-5-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-({2-[1-乙基-6-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙腈;

(3R)-1-{[2-(1-乙基-6-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-甲腈;

(3R)-1-[2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-({2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-[1-甲基-2-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[2-(1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-[1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[2-(5-氯-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-[1-甲基-2-{1-[2-(甲基氧基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-[2-{1-[(4-碘苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

(3R)-1-{[2-(1-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;



2-[2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙醇;

(3R)-1-[2-{1-[4-氯苯基]甲基}-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈, 盐酸盐;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

1-({1-甲基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

1-{[2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(3S)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

(S)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(1R,5S)-3- {[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-胺;

(R)-(1-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(+/-)-顺式-(3-氨基-4-乙氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(+/-)-((反式)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

顺式-(3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

顺式-(5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

(3-氨基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(3-氨基吡咯烷-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

((3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(3R)-1-[ (1-甲基-2-{1-[ (1-甲基-1H-吡啶-4-基) 甲基]-1H-吡啶-2-基} -1H-苯并咪唑-5-基) 羰基]-3-哌啶胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-

1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-((4-氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

((R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((S)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-2-(2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基) 乙腈;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

(S)-N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

(R)-N-(1-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基) 哌啶-3-基)-2-氯乙胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(7-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(3-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

1-{[2-(1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基] 羰基}-3-哌啶胺;

N-(2-氨基乙基)-1-甲基-2-[1-(苄基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺;

1-{[2-(1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基] 羰基}-3-哌啶胺;

1-{[2-(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基] 羰基}-3-哌啶胺;

(R)-2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-5-甲腈;

2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

(S)-(3-(氨基甲基) 吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪

唑-5-基) 甲酮;

(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-(甲基氨基)哌啶-1-基) 甲酮;

N-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

(3,4-顺式)-1-[[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3,4-哌啶二胺;

(+/-)-((顺式)-4-氨基-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 甲酮;

反式(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

顺式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

反式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

顺式(+/-)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(3R)-1-[[2-(7-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

2-(5-[[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-醇;

2-(5-[[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-醇;

2-(5-[[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-醇;

(3R)-1-[[2-(1-乙基-7-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-4-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

2-(5-[[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-甲腈;

(5-氨基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]

咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙氧基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基) 氧基) 乙腈;

(R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基) 氧基) 乙酰胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(+/-)-反式-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

反式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(+/-)-顺式-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮

顺式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(+/-)-顺式-5-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基) 哌啶-3-甲酰胺;

(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

顺式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

反式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(+/-)-((顺式)-3,5-二氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(+/-)-((反式)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮;

(+/-)-顺式-3-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-4-甲酰胺;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷硫酮;

(顺式-(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(+/-)-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

N-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-1-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;和

(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。

9. 一种化合物及其盐,所述化合物选自:

(3R)-1-[2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺;

(3R)-1-{1-甲基-2-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

(3R)-1-{1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

(3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

(3R)-1-(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)哌啶-3-胺;

(3R)-1-[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺;

(3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

(3R)-1-{7-甲氧基-1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

(3S,4R)-3-氨基-1-{7-甲氧基-1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-

1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-4-醇;和

(3S,4R)-3-氨基-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-4-醇。

10. 权利要求1的式(I)化合物,其为药学上可接受的盐。

11. 权利要求1的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由PAD4活性介导的病症的药物中的用途。

12. 权利要求1的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣的药物中的用途。

13. 一种药物组合物,其包含权利要求1的式(I)化合物或其药学上可接受的盐及一或多种药学上可接受的赋形剂。

14. 权利要求1的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗深静脉血栓形成、牙周炎、败血症、阑尾炎、脊髓损伤或中风的药物中的用途。

## 作为PAD4抑制剂的苯并咪唑衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及作为PAD4的抑制剂的某些化合物、其制备方法、包含所述化合物的药物组合物及所述化合物或所述组合物在治疗各种病症中的用途。抑制PAD4的化合物可用于治疗各种病症,例如类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮和牛皮癣。

### 背景技术

[0002] PAD4是能够催化肽序列内的精氨酸瓜氨酸化成瓜氨酸的酶的肽基精氨酸脱亚胺基酶(PAD)家族的成员。PAD4负责多种蛋白质体外和体内去亚胺基化或瓜氨酸化,且各种疾病中具有不同功能性响应的结果(Jones J.E.等人,Curr.Opin.Drug Discov.Devel.,12(5),(2009),616-627)。示例性疾病的实例包括类风湿性关节炎、对致病性有嗜中性贡献的疾病(例如血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎)以及肿瘤并发症。PAD4抑制剂还可经由后生机制作为工具和治疗剂更广泛适用于人类疾病。

[0003] PAD4的抑制剂可具有针对类风湿性关节炎(RA)的效用。RA是影响约1%群体的自身免疫疾病(Wegner N.等人,Immunol.Rev.,233(1)(2010),34-54)。其特征导致骨和软骨的衰弱性破坏的关节发炎。已在多个群体研究中表明PAD4多型性与RA的易感性之间弱的遗传相关性,尽管不一致(例如Kochi Y.等人,Ann.Rheum.Dis.,70,(2011),512-515)。已在滑膜组织中检测到PAD4(以及家族成员PAD2),其负责各种接合蛋白质的去亚胺基化。推测此过程导致对RA关节中的瓜氨酸化底物(诸如纤维蛋白原、波形蛋白和胶原)的耐受中断及对这些底物的免疫响应起始。这些抗瓜氨酸化蛋白质抗体(ACPA)促使疾病致病性且还可用作RA的诊断测试(例如市售CCP2或环状瓜氨酸化蛋白质2测试)。另外,增加的瓜氨酸化还可经由其直接影响若干关节和炎症介质(例如纤维蛋白原、抗凝血酶、多重趋化因子)的功能的能力为疾病致病性提供额外直接贡献。在RA患者的较小亚组中,抗PAD4抗体可经测量且可与更具侵蚀性形式的疾病相关(Darrah E等人,Sci Transl Med.2013年5月22日;5(186))。

[0004] PAD4抑制剂还可用于降低多种疾病中的病理性嗜中性活性。研究表明,中性粒细胞胞外陷阱(NET)形成的过程(一种先天防御机制,中性粒细胞通过其能够固定并杀死病原体)与组织蛋白瓜氨酸化相关且在PAD4敲除小鼠中是缺乏的(Neeli I.等人,J.Immunol.,180,(2008),1895-1902和Li P.等人,J.Exp.Med.,207(9),(2010),1853-1862)。因此,PAD4抑制剂可适用于组织中的NET形成促使局部损伤和疾病病理的疾病。这些疾病包括但不限于小血管血管炎(Kessenbrock K.等人,Nat.Med.,15(6),(2009),623-625;Ohlsson SM等人,Clin Exp Immunol.2014Jun;176(3):363-72)、系统性红斑狼疮(Hakkim A.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,107(21),(2010),9813-9818和Villanueva E.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),538-52)、溃疡性结肠炎(Savchenko A.等人,Pathol.Int.,61(5),(2011),290-7)、囊性纤维化(Dwyer M等人,J Innate Immun.2014;6(6):765-79)、哮喘(Dworski R.等人,J.Allergy Clin.Immunol.,127(5),(2011),1260-6;)、深静脉血栓形



成(Fuchs T.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,107(36),(2010),15880-5)、牙周炎(Vitkov L.等人,Ultrastructural Pathol.,34(1),(2010),25-30)、败血症(Clark S.R.等人,Nat.Med.,13(4),(2007),463-9)、阑尾炎(Brinkmann V.等人,Science,303,(2004),1532-5)、2型糖尿病和中风。另外,有证据表明,NET可促使影响皮肤的疾病,例如皮肤红斑狼疮(Villanueva E.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),538-52)和牛皮癣(Lin A.M.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),490-500)中的病理,因此,PAD4抑制剂在通过系统性或皮肤途径施用时可显示处理NET皮肤疾病的益处。PAD4抑制剂可影响中性粒细胞内的额外功能且更广泛适用于中性粒细胞疾病。

[0005] 研究已展示在多个疾病的动物模型中工具PAD抑制剂(例如氯-脒)的效能,该疾病包括胶原诱导的关节炎(Willis V.C.等人,J.Immunol.,186(7),(2011),4396-4404)、硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的实验性结肠炎(Chumanevich A.A.等人,Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.,300(6),(2011),G929-G938)、易患狼疮的MRL/lpr小鼠、动脉粥样硬化和动脉血栓形成(Knight JS等人,Circ Res.2014Mar 14;114(6):947-56)、脊髓修复(Lange S.等人,Dev.Biol.,355(2),(2011),205-14)和实验性自身免疫脑脊髓炎(EAE)。DSS结肠炎报道还展示,氯-脒驱动体外和体内炎性细胞的凋亡,此表明PAD4抑制剂可通常在广泛炎性疾病中更有效。

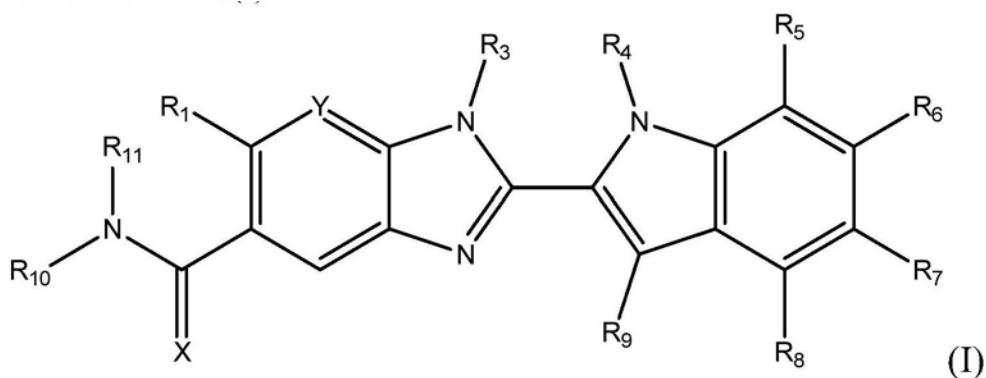
[0006] PAD4抑制剂还可用于治疗癌症(Slack.J.L.等人,Cell.Mol.Life Sci.,68(4),(2011),709-720)。已在多种癌症中展示PAD4的过表达(Chang X.等人,BMC Cancer,9,(2009),40)。根据以下观察结果,已表明PAD4抑制剂的抗增殖作用:在p53-靶基因(诸如p21,其参与细胞周期阻滞和诱导凋亡)的启动子处,PAD4瓜氨酸化组织蛋白中的精氨酸残基(Li P.等人,Mol.Cell Biol.,28(15),(2008),4745-4758)。

[0007] 在脱亚胺基化组织蛋白的精氨酸残基中,上文所提及的PAD4的作用可指示PAD4在基因表达的后生调节中的一般作用。PAD4是经观察驻留于核以及细胞质中的主要PAD家族成员。PAD4可用作组织蛋白脱甲基亚胺基酶以及脱亚胺基酶的早期证据不一致且未经证明。然而,其可通过转化成瓜氨酸经由耗尽可用精氨酸残基间接降低组织蛋白精氨酸甲基化(和因此与此标志物相关之后生调节)。因此,PAD4抑制剂可作为后生工具或治疗剂用于影响额外疾病设定中改变靶基因的表达。PAD4抑制剂还可有效控制瓜氨酸化水平和干细胞中多能与分化的转换(Christophorou MA等人,Nature.2014年3月6日;507(7490):104-8),且可因此治疗性影响不同干细胞(包括但不限于胚胎干细胞、神经干细胞、造血干细胞和癌症干细胞)的多能状态和分化潜能。

## 发明内容

[0008] 本发明涉及式(I)化合物,

[0009]

[0010] 其中X、Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>如下文所定义；

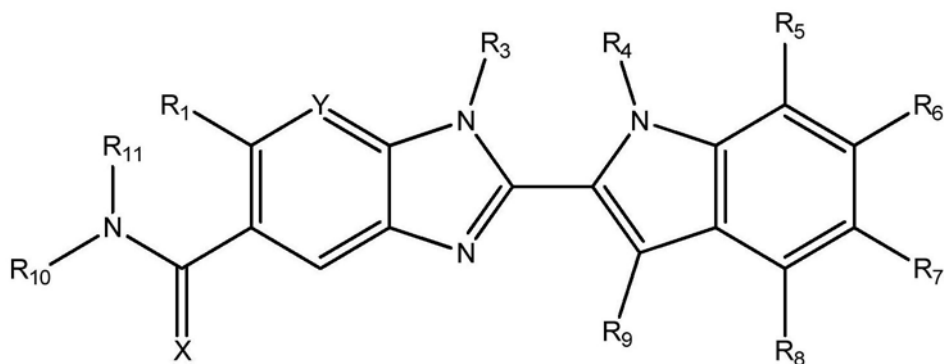
[0011] 及其盐。

[0012] 已显示本发明的某些化合物为PAD4抑制剂且其还可显示相对于PAD2针对PAD4的增强选择性。举例而言，本发明的某些化合物指示相对于PAD2抑制对PAD4抑制的100倍选择性。抑制PAD4的化合物可用于治疗各种病症，例如类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮和牛皮癣。因此，本发明进一步涉及包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本发明还进一步涉及使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗与其相关的病症的方法。本发明再进一步涉及本发明化合物的制备方法。

### 具体实施方式

[0013] 在第一方面，提供式(I)化合物：

[0014]



(I)

[0015] 及其盐；

[0016] 其中：

[0017] X为O或S；

[0018] Y为N或CR<sub>2</sub>[0019] R<sub>1</sub>为-H或-C<sub>1-6</sub>烷基；

[0020] R<sub>2</sub>为-H、-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-CN、-卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-C(=O)NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-CN、-O-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>或杂芳基；

[0021] R<sub>3</sub>为-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基；

[0022]  $R_4$ 为H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂芳基(其中该杂芳基任选由1个、2个或3个C<sub>1-6</sub>烷基取代)、-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基(其中该苯基任选由1个、2个或3个选自以下的取代基取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和-O-C<sub>1-6</sub>烷基)、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基-CN或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0023]  $R_5$ 为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-卤素或-CN;

[0024] 或 $R_4$ 与 $R_5$ 一起为-( $R_4$ )-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-( $R_5$ )-、-( $R_4$ )-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-( $R_5$ )-或-( $R_4$ )-CH(Me)CH<sub>2</sub>O-( $R_5$ )-,其中-( $R_4$ )-和-( $R_5$ )-表示烯基氧基链衔接至各自环原子的位置;

[0025]  $R_6$ 为-H、-卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基或-OH;

[0026]  $R_7$ 为-H、-卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基或-OH;

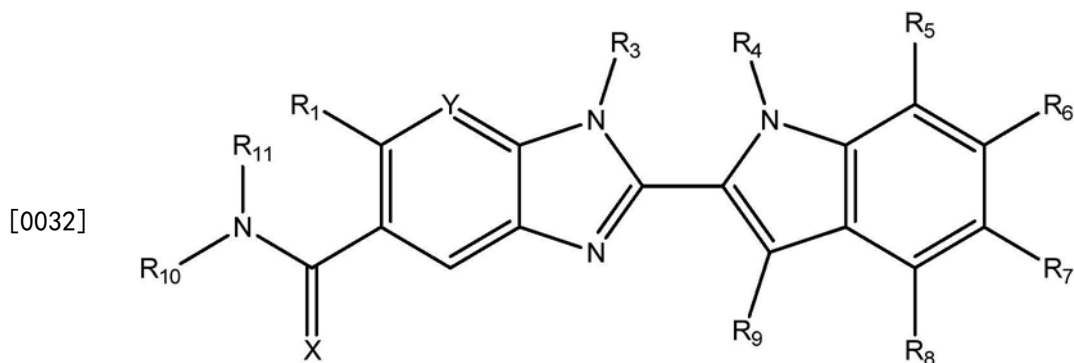
[0027]  $R_8$ 为-H、-F或-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0028]  $R_9$ 为-H或-C<sub>1-6</sub>烷基;且

[0029]  $R_{10}$ 为-H且 $R_{11}$ 为5至7员单环饱和杂环(含有1个氮原子和任选1个氧原子)或7员二环杂环(含有1个氮原子)或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;或

[0030]  $NR_{10}R_{11}$ 一起形成含有1个氮原子的5至7员单环或二环饱和或不饱和杂环,其中该杂环由1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代:-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHC(=NH)CH<sub>2</sub>Cl、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤素、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH和-C(O)NH<sub>2</sub>。

[0031] 在一个实施方案中,提供式(I)化合物:



(I)

[0033] 及其盐;

[0034] 其中:

[0035] X为O或S;

[0036] Y为N或CR<sub>2</sub>;

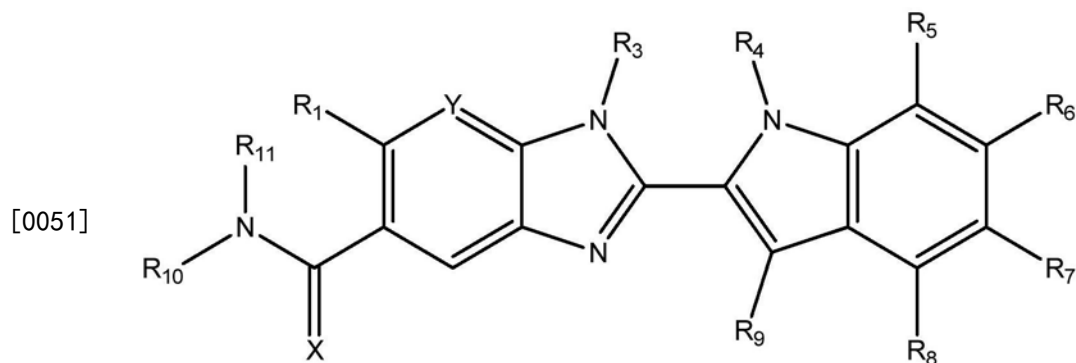
[0037]  $R_1$ 为-H或-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0038]  $R_2$ 为-H、-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-CN、-卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-C(=O)NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基-CN、-O-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>或杂芳基;

[0039]  $R_3$ 为-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0040]  $R_4$ 为H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂芳基(其中该杂芳基任选由1个、2个或3个C<sub>1-6</sub>烷基取代)、-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基(其中该苯基任选由1个、2个或3个选自以下的取代基取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和-O-C<sub>1-6</sub>烷基)、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基-CN或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基;

- [0041]  $R_5$ 为-H、- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-OH、-卤素或-CN；
- [0042] 或 $R_4$ 与 $R_5$ 一起为-( $R_4$ )- $CH_2CH_2O$ -( $R_5$ )-、-( $R_4$ )- $CH_2CH_2CH_2O$ -( $R_5$ )-或-( $R_4$ )-CH(Me) $CH_2O$ -( $R_5$ )-，其中-( $R_4$ )-和-( $R_5$ )-表示烯基氧基链附接至各自环原子的位置；
- [0043]  $R_6$ 为-H、-卤素、-CN、- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基或-OH；
- [0044]  $R_7$ 为-H、-卤素、-CN、- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基或-OH；
- [0045]  $R_8$ 为-H、-F或- $C_{1-6}$ 烷基；
- [0046]  $R_9$ 为-H或- $C_{1-6}$ 烷基；且
- [0047]  $R_{10}$ 为-H且 $R_{11}$ 为5至7员单环饱和杂环(含有1个氮原子和任选1个氧原子)或7员二环杂环(含有1个氮原子)或- $CH_2CH_2NH_2$ ；或
- [0048]  $NR_{10}R_{11}$ 一起形成含有1个氮原子的5至7员单环或二环饱和或不饱和杂环，其中该杂环由1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代：- $NH_2$ 、- $C_{1-6}$ 烷基- $NH_2$ 、-NH- $C_{1-6}$ 烷基、-NHC(=NH) $CH_2Cl$ 、- $C_{1-6}$ 烷基、-卤素、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-OH和-C(=O) $NH_2$ ；
- [0049] 前提是式(I)化合物不为(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮、((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮或(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。
- [0050] 在一个实施方案中，提供式(I)化合物：



(I)

- [0052] 及其盐；
- [0053] 其中：
- [0054] X为O或S；
- [0055] Y为N或 $CR_2$ ；
- [0056]  $R_1$ 为-H或- $C_{1-6}$ 烷基；
- [0057]  $R_2$ 为-H、-OH、- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-CN、-卤素、-C(=O) $NH_2$ 、-卤代 $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基-OH、-O- $C_{1-6}$ 烷基-C(=O) $NH_2$ 、-O- $C_{1-6}$ 烷基-CN、-O-卤代 $C_{1-6}$ 烷基、-NH- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 或杂芳基；
- [0058]  $R_3$ 为- $C_{2-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 烷基- $NH_2$ 、或- $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基；
- [0059]  $R_4$ 为H、- $C_{1-6}$ 烷基、-卤代 $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 烷基-杂芳基(其中该杂芳基任选由1个、2个或3个 $C_{1-6}$ 烷基取代)、- $C_{1-6}$ 烷基-苯基(其中该苯基任选由1个、2个或3个选自以下的取代基取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和-O- $C_{1-6}$ 烷基)、- $C_{1-6}$ 烷基-杂环基、- $C_{1-6}$ 烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、- $C_{1-6}$ 烷基-OH、- $C_{1-6}$ 烷基-CN或- $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基；

- [0060] R<sub>5</sub>为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-卤素或-CN；
- [0061] 或R<sub>4</sub>与R<sub>5</sub>一起为-(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-、-(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-或-(R<sub>4</sub>)-CH(Me)CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-，其中-(R<sub>4</sub>)-和-(R<sub>5</sub>)-表示烯基氧基链附接至各自环原子的位置；
- [0062] R<sub>6</sub>为-H、-卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基或-OH；
- [0063] R<sub>7</sub>为-H、-卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基或-OH；
- [0064] R<sub>8</sub>为-H、-F或-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0065] R<sub>9</sub>为-H或-C<sub>1-6</sub>烷基；且
- [0066] R<sub>10</sub>为-H且R<sub>11</sub>为5至7员单环饱和杂环(含有1个氮原子和任选1个氧原子)或7员二环杂环(含有1个氮原子)或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；或
- [0067] NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>一起形成含有1个氮原子的5至7员单环或二环饱和或不饱和杂环，其中该杂环经1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代：-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHC(=NH)CH<sub>2</sub>Cl、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤素、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH和-C(O)NH<sub>2</sub>。
- [0068] 在一个实施方案中，X为O。
- [0069] 在一个实施方案中，X为S。
- [0070] 在一个实施方案中，Y为N。
- [0071] 在一个实施方案中，Y为CR<sub>2</sub>。
- [0072] 在一个实施方案中，R<sub>1</sub>为-H或-甲基。
- [0073] 在一个实施方案中，R<sub>1</sub>为-H。
- [0074] 在一个实施方案中，R<sub>2</sub>为-H、-O-Me、-O-CF<sub>3</sub>、-CN、-Br、-CF<sub>3</sub>、-3-吡啶基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NMe<sub>2</sub>、-NHMe、乙基、甲基、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-O-Et、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-OCH<sub>2</sub>CN、-O-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或-OH。
- [0075] 在一个实施方案中，R<sub>2</sub>为-H或-O-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0076] 在一个实施方案中，R<sub>2</sub>为-H或-O-Me。
- [0077] 在一个实施方案中，R<sub>3</sub>为-甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-乙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或-异丙基。
- [0078] 在一个实施方案中，R<sub>3</sub>为-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0079] 在一个实施方案中，R<sub>3</sub>为-甲基。
- [0080] 在一个实施方案中，R<sub>4</sub>为H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂芳基(任选由1个甲基取代)、-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基(任选由1个或2个独立地选自以下的取代基取代：Cl、I、-Me和-OMe)、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基-CN或-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0081] 在一个实施方案中，R<sub>4</sub>为-H、甲基、乙基、环丙基甲基、-CH<sub>2</sub>CN、2,2,2-三氟乙基、异丙基、3-氯苄基、3-吡啶基甲基、4-甲基苄基、-异丁基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、苄基、4-碘苄基、2-吡啶基甲基、羟基乙基、4-氯苄基、(R)-3-羟基-2-甲基丙-1-基、3,4-二氯苄基、4-甲氧基苄基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或(S)-3-羟基-2-甲基丙-1-基。
- [0082] 在一个实施方案中，R<sub>4</sub>为-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂芳基(任选由1个甲基取代)或-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基。
- [0083] 在一个实施方案中，R<sub>4</sub>为环丙基甲基、2,2,2-三氟乙基、苄基、3-吡啶基甲基或(1-

甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基或乙基。

[0084] 在一个实施方案中,  $R_5$  为-H、-O-Me、-甲基、-乙基、-Br、-OH、-F或-CN。

[0085] 在一个实施方案中,  $R_5$  为-H。

[0086] 在一个实施方案中,  $R_4$  与  $R_5$  一起为- ( $R_4$ ) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- ( $R_5$ ) -、- ( $R_4$ ) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- ( $R_5$ ) - 或- ( $R_4$ ) -CH (Me) CH<sub>2</sub>O- ( $R_5$ ) -。

[0087] 在一个实施方案中,  $R_6$  为-H、-O-Me、-F、-CN、-Br、-甲基或-O-Et。

[0088] 在一个实施方案中,  $R_6$  为-H。

[0089] 在一个实施方案中,  $R_7$  为-H、-O-Me、-Cl、-F、-甲基、-CN或-OH。

[0090] 在一个实施方案中,  $R_7$  为-H。

[0091] 在一个实施方案中,  $R_8$  为-H、-甲基或-F。

[0092] 在一个实施方案中,  $R_8$  为-H。

[0093] 在一个实施方案中,  $R_9$  为-H或-乙基。

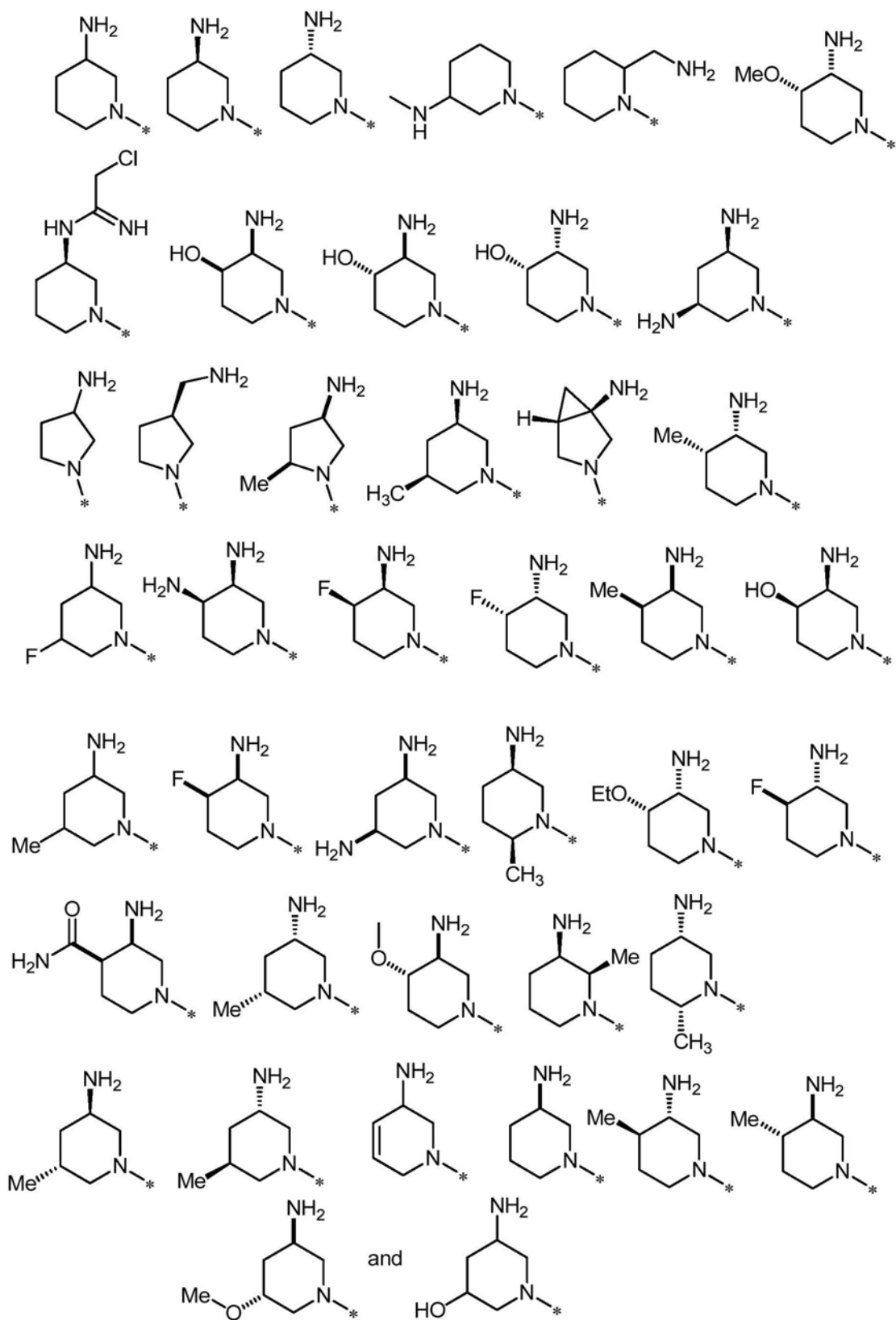
[0094] 在一个实施方案中,  $R_9$  为H。

[0095] 在一个实施方案中,  $R_{10}$  为-H且  $R_{11}$  为氮杂环庚-3-基、1,4-氧氮杂环庚-3-基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或3-氮杂二环[4.1.0]庚-1-基。

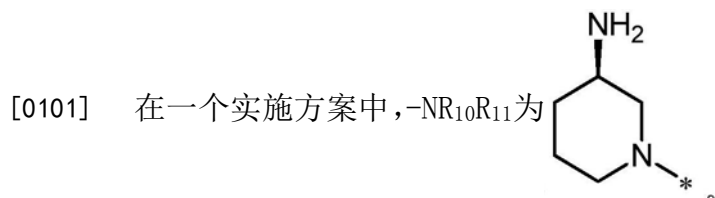
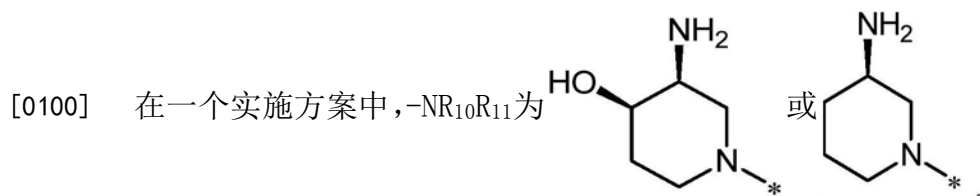
[0096] 在一个实施方案中, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>选自: 哌啶基 (任选由1个或2个选自以下的取代基取代: -NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-C<sub>1-6</sub>烷基、-卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>和-NHC(=NH)CH<sub>2</sub>Cl)、二氢哌啶基 (任选由-NH<sub>2</sub>取代)、氮杂二环[3.1.0]己基 (任选由-NH<sub>2</sub>取代) 和吡咯烷基 (任选由1个或2个选自以下的取代基取代: -NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>烷基-NH<sub>2</sub>)。

[0097] 在一个实施方案中, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>选自:

[0098]



[0099] 其中\*表示与羰基或硫代羰基残基的附接点。



[0102] 在一个实施方案中, 本发明化合物选自:

[0103] (3R)-1-{{2-[(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺};

[0104] (3R)-1-({2-[1-乙基-7-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0105] (3R)-1-{{2-[(3,4-二氢-2H-[1,4]氧氮杂萸并[2,3,4-hi]吡啶-6-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺};

[0106] (3R)-1-{{2-[(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺};

[0107] (3R)-1-{{1-甲基-2-[(3-甲基-2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺};

[0108] (3R)-1-{{2-[(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺};

[0109] (3R)-1-({2-[1-(环丙基甲基)-5-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0110] (3R)-1-({2-[1-乙基-6-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0111] 2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙腈;

[0112] (3R)-1-{{2-[(1-乙基-6-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺};

[0113] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0114] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0115] 2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-甲腈;

[0116] (3R)-1-[(2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

[0117] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;



基)-3-哌啶胺;

[0118] (3R)-1-({2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0119] (3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

[0120] (3R)-1-{{2-(1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0121] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0122] (3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

[0123] (3R)-1-{{2-(5-氯-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0124] (3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[2-(甲基氧基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

[0125] (3R)-1-{{2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0126] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0127] (3R)-1-[(2-{1-[(4-碘苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

[0128] (3R)-1-{{2-(1-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0129] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0130] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0131] 2-[2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙醇;

[0132] (3R)-1-[(2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;

[0133] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0134] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0135] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0136] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0137] (R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪

唑-7-甲腈;

[0138] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0139] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0140] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0141] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0142] 1-({1-甲基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0143] 1-{[2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0144] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0145] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0146] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0147] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0148] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0149] (3S)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0150] (S)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0151] (1R,5S)-3-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-胺;

[0152] (R)-(1-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

[0153] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0154] (+/-)-顺式-(3-氨基-4-乙氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0155] (+/-)-((顺式)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0156] 顺式-(3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

- [0157] 顺式-(5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0158] N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;
- [0159] (3-氨基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0160] (3-氨基环戊基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0161] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0162] ((3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0163] (3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺;
- [0164] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0165] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0166] (R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺;
- [0167] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0168] 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;
- [0169] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0170] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0171] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0172] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0173] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0174] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0175] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0176] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲

基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0177] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((S)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0178] (R)-2-(2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙腈;

[0179] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0180] N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0181] (S)-N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0182] (R)-N-(1-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)-2-氯乙脒;

[0183] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(7-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0184] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0185] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(3-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0186] 1-{[2-(1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0187] N-(2-氨基乙基)-1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺;

[0188] 1-{[2-(1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0189] 1-{[2-(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0190] (R)-2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-5-甲腈;

[0191] 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0192] (S)-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0193] (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-(甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮;

[0194] N-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0195] (3,4-顺式)-1-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3,4-哌啶二胺;

[0196] (+/-)-((顺式)-4-氨基-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0197] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0198] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0199] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0200] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)甲酮;

[0201] 反式(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0202] 顺式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0203] 反式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0204] 顺式(+/-)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0205] (3R)-1-{{2-(7-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0206] 2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-醇;

[0207] 2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-醇;

[0208] 2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-醇;

[0209] (3R)-1-{{2-(1-乙基-7-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0210] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-4-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0211] 2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-甲腈;

[0212] 5-氨基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0213] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0214] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙氧基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0215] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0216] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-羟基乙氧基)-1-甲

基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0217] (R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙腈;

[0218] (R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙酰胺;

[0219] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0220] (+/-)-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,反式-异构体;

[0221] 反式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0222] (+/-)-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,顺式-异构体;

[0223] 顺式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0224] (+/-)-顺式-5-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-甲酰胺;

[0225] (3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0226] 顺式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0227] 反式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0228] (3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0229] (+/-)-((顺式)-3,5-二氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0230] (+/-)-((反式)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0231] (3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0232] (+/-)-顺式-3-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-4-甲酰胺;

[0233] (3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0234] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0235] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0236] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷硫酮;

[0237] (顺式-(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0238] (+/-)-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0239] ((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0240] ((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0241] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0242] N-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-1-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;和

[0243] (3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0244] 及其盐。

[0245] 在一个实施方案中,本发明化合物选自:

[0246] (3R)-1-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0247] (3R)-1-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺盐酸盐

[0248] (3R)-1-({2-[1-乙基-7-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0249] (3R)-1-{{2-(3,4-二氢-2H-[1,4]氧氮杂草并[2,3,4-hi]吡啶-6-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0250] (3R)-1-{{2-(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0251] (3R)-1-{{1-甲基-2-(3-甲基-2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0252] (3R)-1-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺;

[0253] (3R)-1-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺盐酸盐;

[0254] (3R)-1-({2-[1-(环丙基甲基)-5-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0255] (3R)-1-({2-[1-乙基-6-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0256] [2-(5-{{(3R)-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-

1-基]乙腈;

[0257] (3R)-1- {[2-(1-乙基-6-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0258] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0259] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0260] 2-(5- {[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-甲腈;

[0261] (3R)-1-[ (2-{1-[ (3-氯苯基) 甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基)-3-哌啶胺];

[0262] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0263] (3R)-1- ({2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0264] (3R)-1-[ (1-甲基-2-{1-[ (4-甲基苯基) 甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基)-3-哌啶胺];

[0265] (3R)-1- {[2-(1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0266] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0267] (3R)-1-[ (1-甲基-2-{1-[ (1-甲基-1H-吡啶-4-基) 甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基)-3-哌啶胺];

[0268] (3R)-1- {[2-(5-氯-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0269] (3R)-1-[ (1-甲基-2-{1-[2-(甲基氧基) 乙基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基)-3-哌啶胺];

[0270] (3R)-1- {[2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0271] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0272] (3R)-1-[ (2-{1-[ (4-碘苯基) 甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基)-3-哌啶胺];

[0273] (3R)-1- {[2-(1-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0274] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0275] (3R)-1- ({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0276] 2-[2-(5- {[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡



啉-1-基]乙醇;

[0277] (3R)-1-[(2-{1-[(4-氯苄基)甲基]-1H-吡啶-2-基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺;

[0278] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0279] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0280] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基))-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0281] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0282] (R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈, 盐酸盐;

[0283] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0284] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基))-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0285] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0286] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0287] 1-({1-甲基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0288] 1-{[2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基))-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0289] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基))-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0290] (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺盐酸盐;

[0291] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基))-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0292] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基))-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0293] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基))-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0294] (3S)-1-({1-甲基-2-[1-(苄基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺;

[0295] (S)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基))-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

- [0296] (1R,5S)-3-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-胺;
- [0297] (R)-(1-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;
- [0298] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0299] (+/-)-顺式-(3-氨基-4-乙氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0300] (+/-)-((顺式)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0301] 顺式-(3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0302] 顺式-(5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0303] 顺式-(5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0304] N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐;
- [0305] (3-氨基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0306] (3-氨基环戊基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0307] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0308] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0309] ((3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0310] (3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺盐酸盐;
- [0311] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0312] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0313] (R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺, 盐酸盐;
- [0314] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0315] 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-苯并[d]咪

唑-5-甲酰胺盐酸盐；

[0316] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0317] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0318] ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0319] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0320] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0321] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0322] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0323] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0324] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((S)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0325] (R)-2-(2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙腈, 盐酸盐；

[0326] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐；

[0327] N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

[0328] (S)-N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

[0329] (R)-N-(1-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)-2-氯乙脒；

[0330] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(7-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮；

[0331] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮；

[0332] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(3-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮；

[0333] 1-{[2-(1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺；

[0334] N-(2-氨基乙基)-1-甲基-2-[1-(苄基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

- [0335] 1- {[2-(1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;
- [0336] 1- {[2-(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;
- [0337] (R)-2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-5-甲腈;
- [0338] 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;
- [0339] (S)-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0340] (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-(甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮;
- [0341] N-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;
- [0342] (3,4-顺式)-1- {[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3,4-哌啶二胺;
- [0343] (+/-)-(顺式)-4-氨基-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0344] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0345] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,双-盐酸盐;
- [0346] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;
- [0347] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)甲酮盐酸盐;
- [0348] 反式(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0349] 顺式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0350] 反式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0351] 顺式(+/-)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;
- [0352] (3R)-1- {[2-(7-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;
- [0353] 2-(5- {[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-醇;
- [0354] 2-(5- {[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-醇;

[0355] 2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-醇;

[0356] (3R)-1-{[2-(1-乙基-7-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺;

[0357] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-4-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0358] 2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-甲腈;

[0359] 5-氨基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0360] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0361] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙氧基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0362] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0363] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0364] (R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙腈;

[0365] (R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙酰胺;

[0366] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0367] (+/-)-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,反式-异构体;

[0368] 反式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0369] (+/-)-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,顺式-异构体;

[0370] 顺式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0371] (+/-)-顺式-5-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-甲酰胺;

[0372] (3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0373] 顺式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0374] 反式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并

[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0375] (3-氨基-5-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0376] (+/-)-(顺式)-3,5-二氨基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0377] (+/-)-(反式)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0378] (3-氨基-5-羟基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,非对映异构体混合物;

[0379] (+/-)-顺式-3-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-4-甲酰胺盐酸盐;

[0380] (3-氨基哌啶-1-基) (1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0381] (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0382] (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0383] (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷硫酸盐;

[0384] (顺式-(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0385] (+/-)-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0386] ((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0387] ((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0388] ((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0389] ((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0390] (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮;

[0391] (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐;

[0392] N-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-1-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;和

[0393] (3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。

[0394] 在一个实施方案中,本发明化合物选自:

[0395] (3R)-1-[2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺;

[0396] (3R)-1-{1-甲基-2-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0397] (3R)-1-{1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0398] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0399] (3R)-1-(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)哌啶-3-胺;

[0400] (3R)-1-[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺;

[0401] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0402] (3R)-1-{7-甲氧基-1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0403] (3S,4R)-3-氨基-1-{7-甲氧基-1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-4-醇;和

[0404] (3S,4R)-3-氨基-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-4-醇;

[0405] 及其盐。

[0406] 在一个实施方案中,本发明化合物选自:

[0407] (3R)-1-[2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺;

[0408] (3R)-1-{1-甲基-2-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0409] (3R)-1-{1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0410] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺;

[0411] (3R)-1-(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)哌啶-3-胺盐酸盐;

[0412] (3R)-1-[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺盐酸盐;

[0413] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺盐酸盐;

[0414] (3R)-1-{7-甲氧基-1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺盐酸盐;

[0415] (3S,4R)-3-氨基-1-{7-甲氧基-1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-4-醇;和

[0416] (3S,4R)-3-氨基-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-4-醇盐酸盐。

[0417] 术语和定义

[0418] 式(I)化合物及其盐在下文中称作“本发明化合物”。

[0419] “烷基”是指具有指定数目的碳原子的饱和烃链。举例而言, C<sub>1-6</sub>烷基是指具有1至6个碳原子、例如1至3个碳原子的烷基。举例而言, C<sub>2-6</sub>烷基是指具有2-6个碳原子、例如2-3个碳原子的烷基。烷基可为直链或具支链。代表性具支链烷基具有1个、2个或3个支链。“烷基”包括甲基、乙基、异丙基和异丁基。

[0420] “环烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃环。举例而言, C<sub>3-6</sub>环烷基是指具有3至6个成员原子、例如3个成员原子的环烷基。“环烷基”包括环丙基。

[0421] “对映异构体过量”(ee)是一种对映异构体相对于另一者过量,以百分比表示。在外消旋修饰形式中,由于两个对映异构体以相等量存在,故对映异构体过量是0(0% ee)。然而,若一种对映异构体富集使得其构成产物的95%,则对映异构体过量会是90% ee(富集对映异构体的量95%减去另一对映异构体的量5%)。

[0422] “对映异构体富集”是指对映异构体过量(ee)大于0的产物。举例而言,“对映异构体富集”是指对映异构体过量大于50% ee、大于75% ee和大于90% ee的产物。

[0423] “对映异构体纯”是指对映异构体过量为99%或更大的产物。

[0424] “半衰期”(“Half-life”或“half-lives”)是指一半量的物质在体外或体内转化成另一化学上不同的物质所需的时间。

[0425] “卤素”是指卤素基团,例如氟、氯、溴或碘。

[0426] “卤代烷基”是指如上文所定义的烷基,其中至少一个氢原子经卤素基团置换。“卤代C<sub>1-6</sub>烷基”是指C<sub>1-6</sub>烷基,其中至少一个氢原子经卤素基团置换。“卤代烷基”的实例为三氟甲基或2,2,2-三氟乙基。

[0427] “杂环”和“杂环基”是指含有5、6或7个环成员(包括1或2个杂原子)的饱和或不饱和单环脂肪族环或含有5、6或7个环成员(包括1或2个杂原子)的饱和或不饱和二环脂肪族环。在某些实施方案中,“杂环基”是饱和的。在其他实施方案中,“杂环基”是不饱和的。含有一个以上杂原子的“杂环基”可含有不同杂原子。“杂环基”可经一或多个如本申请所定义取代基取代。“杂环基”包括哌啶基、四氢吡喃基、氮杂茺基、氧氮杂茺基、氮杂二环[3.1.0]己基或氮杂二环[4.1.0]庚基。

[0428] “杂芳基”是指含有1至3个杂原子作为环中的成员原子的芳香族环。含有一个以上杂原子的“杂芳基”可含有不同杂原子。“杂芳基”可经一或多个本申请所定义的取代基(若有)取代。“杂芳基”环具有5或6个成员原子。“杂芳基”包括吡啶基和吡唑基。

[0429] “杂原子”是指氮、硫或氧原子,例如氮原子或氧原子。

[0430] “成员原子”是指形成链或环的一或多个原子。若链中和环内存在一个以上成员原子,则每一成员原子共价键结至链或环中的毗邻成员原子。构成链或环上的取代基的原子并非链或环中的成员原子。

[0431] “经取代”在提及基团时指示基团内附接至成员原子的氢原子经置换。应当理解,



术语“经取代”包括以下暗示前提：该取代是根据经取代原子和取代基的允许价且取代产生稳定化合物（即不自发经历转变（诸如重排、环化或消除）者）。在某些实施方案中，单一原子可经一个以上取代基取代，只要该取代是根据原子的允许价即可。合适取代基在本申请中针对每一经取代或任选经取代基团来定义。

[0432] “药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和动物组织接触且无过度毒性、刺激性或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和剂型。

[0433] 在整个以下说明书和权利要求书中，除非上下文另有要求，否则词语“包含 (comprise)”或变化形式（诸如“包含 (comprises和comprising)”）应理解为暗指包括所述整数或步骤或整数组，但并不排除任一其他整数或步骤或整数或步骤组。

[0434] 如本申请所用，在这些方法、方案和实施例中所用的符号和惯例与那些在当代科学文献（例如Journal of the American Chemical Society）中所用者一致。除非另有说明，否则所有起始材料均自商业供应商获得且未经进一步纯化即使用。特定而言，在实施例和整个说明书中可使用以下缩写。

[0435] 缩写

[0436]	AcOH	乙酸
[0437]	BH <sub>3</sub> -THF	硼烷四氢呋喃络合物
[0438]	BOC/Boc	叔丁氧基羰基
[0439]	BOC <sub>2</sub> O	一缩二碳酸二叔丁酯
[0440]	nBuLi	正丁基锂
[0441]	BuOH	丁醇
[0442]	Bz	苄基
[0443]	Cbz	苄氧羰基
[0444]	cHex	环己烷
[0445]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
[0446]	CV	柱体积
[0447]	DCM/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
[0448]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0449]	二噁烷	1,4-二噁烷
[0450]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0451]	DMSO	二甲基亚砷
[0452]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0453]	Et <sub>3</sub> N	三乙胺
[0454]	醚	乙醚
[0455]	EtOAc	乙酸乙酯
[0456]	GC	气相色谱
[0457]	h.	小时
[0458]	HATU	六氟磷酸o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓

[0459]	HPLC	高效液相色谱法
[0460]	IPA	异丙醇
[0461]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
[0462]	KOH	氢氧化钾
[0463]	LiCl	氯化锂
[0464]	LiOH	氢氧化锂
[0465]	LCMS或LC/MS	液相色谱-质谱
[0466]	MDAP	质量指导的自动化制备型色谱
[0467]	MeOH	甲醇
[0468]	MeNH <sub>2</sub>	甲胺
[0469]	min.	分钟
[0470]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
[0471]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0472]	NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
[0473]	NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
[0474]	四钯 (Palladium tetrakis)	四(三苯基膦)钯
[0475]	Pd/C	碳载钯
[0476]	PE	石油醚
[0477]	PTSA	对甲苯磺酸
[0478]	rb	圆底(烧瓶)
[0479]	r.t/rt.	室温
[0480]	Rt	保留时间
[0481]	SNAP	Biotage™快速色谱柱
[0482]	SPE	固相萃取
[0483]	SP4	Biotage™快速纯化系统
[0484]	TFA	三氟乙酸
[0485]	TFAA	三氟乙酸酐
[0486]	THF/thf	四氢呋喃
[0487]	TLC/tlc	薄层色谱
[0488]	TMEDA	四甲基乙二胺
[0489]	“本发明化合物”的范围内包括式(I)化合物及其盐的所有溶剂化物(包括水合物)、络合物、多晶型物、前药、放射标记的衍生物和立体异构体。	
[0490]	本发明化合物可以固体或液体形式存在。在固态中,本发明化合物可以结晶或非结晶型或以其混合物形式存在。对于呈结晶型的本发明化合物,本领域技术人员应当理解,可形成药学上可接受的溶剂化物,其中在结晶期间溶剂分子纳入结晶晶格中。溶剂化物可涉及非水性溶剂,诸如乙醇、异丙醇、N,N-二甲基亚砷(DMSO)、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯,或其可涉及水作为纳入结晶晶格中的溶剂。其中水是纳入结晶晶格中的溶剂的溶剂化物通常称作“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量的水的组合物。本发明包括所有这些溶剂化物。	

[0491] 应进一步了解,以结晶形式存在的某些本发明化合物(包括其各种溶剂化物)可展现多型性(polymorphism)(即以不同结晶结构出现的能力)。这些不同结晶型通常称作“多晶型物”。本发明包括这些多晶型物。多晶型物具有相同化学组成,但结晶固态的填装、几何排列及其他描述性质不同。因此,多晶型物可具有不同物理性质,诸如形状、密度、硬度、变形性、稳定性和溶解性质。多晶型物通常展现不同熔点、IR谱和X射线粉末衍射图,其可用于鉴别。应当理解,可通过例如改变或调节制备化合物中所用的反应条件或试剂来产生不同多晶型物。举例而言,温度、压力或溶剂改变可产生多晶型物。另外,在某些条件下,一个多晶型物可自发转化成另一多晶型物。

[0492] 本发明还包括同位素标记的化合物,除一或多个原子由原子质量或质量数不同于自然界中通常所发现的原子质量或质量数的原子置换的事实外,其与式(I)化合物及其盐相同。可纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧和氟的同位素,诸如 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 和 $^{18}\text{F}$ 。

[0493] 式(I)化合物含有一或多个不对称中心(也称作手性中心),且因此,可以个别对映异构体、非对映异构体或其他立体异构体形式或以其混合物形式存在。手性中心(诸如手性碳原子)还可存于取代基(诸如烷基)中。若未指定式(I)或本申请阐释的任何化学结构中不存在的手性中心的立体化学,则结构意欲涵盖任何立体异构体及其所有混合物。因此,含有一或多个手性中心的式(I)化合物可以外消旋修饰形式(包括外消旋混合物和外消旋体)、对映异构体富集的混合物或对映异构体纯的个别立体异构体形式使用。

[0494] 可通过本领域技术人员已知的方法拆分含有一或多个不对称中心的式(I)化合物的个别立体异构体。举例而言,该拆分可如下实施:(1)通过形成非对映异构体盐、络合物或其他衍生物;(2)通过与立体异构体特异性试剂选择性反应,例如通过酶氧化或还原;或(3)在手性环境中例如在具有结合手性配体的手性载体(support)(诸如二氧化硅)上或在手性溶剂存在下通过气相-液相或液相色谱。应当理解,当通过上述分离操作中之一将期望的对映异构体转化成另一化学实体时,需要另一步骤来释放期望的形式。或者,可通过不对称合成使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂或通过不对称转换将一种对映异构体转化成另一对映异构体来合成特定对映异构体。

[0495] 应当理解,本申请中提及式(I)化合物及其盐时涵盖呈游离碱形式或呈其盐形式(例如呈其药学上可接受的盐形式)的式(I)化合物。因此,在一个实施方案中,本发明涉及呈游离碱形式的式(I)化合物。在另一实施方案中,本发明涉及式(I)化合物及其盐。在又一实施方案中,本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

[0496] 应当理解,可制备式(I)化合物的药学上可接受的盐。实际上,在本发明的某些实施方案中,式(I)化合物的药学上可接受的盐可优于各自游离碱,此乃因这些盐赋予分子更大稳定性或溶解性,由此促进配制成剂型。因此,本发明进一步涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

[0497] 如本申请所用术语“药学上可接受的盐”是指保持标的化合物的期望生物活性且展现最小的不期望毒理学效应的盐。这些药学上可接受的盐可在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使纯化化合物以其游离碱形式与合适酸单独反应来制备。

[0498] 具有非药学上可接受的抗衡离子或缔合溶剂的盐和溶剂化物在本发明的范围内,例如用作制备其他式(I)化合物及其药学上可接受的盐中的中间体。因此,本发明的一个实

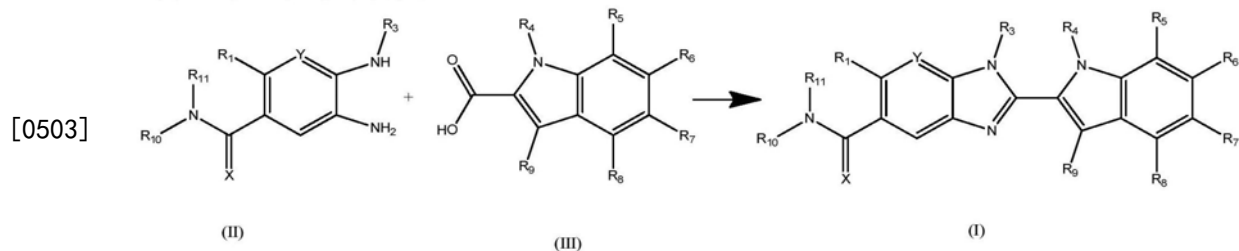
施方案涵盖式(I)化合物及其盐。

[0499] 式(I)化合物含有碱性官能团且因此通过用合适的酸处理能够形成药学上可接受的酸加成盐。合适的酸包括药学上可接受的无机酸和药学上可接受的有机酸。代表性药学上可接受的酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、甲基硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、苯基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙烯酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、对氨基水杨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、庚酸盐、邻苯二甲酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、萘酸盐、羟基萘酸盐、扁桃酸盐、鞣酸盐、甲酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、丙酮酸盐、双羟基萘酸盐、丙二酸盐、月桂酸盐、戊二酸盐、谷氨酸盐、依托酸盐(estolate)、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、乙烷磺酸盐(乙磺酸盐)、2-羟基乙烷磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate或besylate)、对氨基苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)和萘-2-磺酸盐。

#### [0500] 化合物制备

[0501] 本发明化合物可通过各种方法(包括标准化学法)来制备。除非另外指明,否则任一先前所定义变量可继续具有先前所定义的含义。阐释性一般合成方法阐述于以下方案中,且可容易地适于制备本发明的其他化合物。本发明的具体化合物于实施例部分中制备。

[0502] 式(I)化合物可通过根据方案1使式(II)的二氨基-(杂)芳基化合物与式(III)的羧酸偶联来制备。

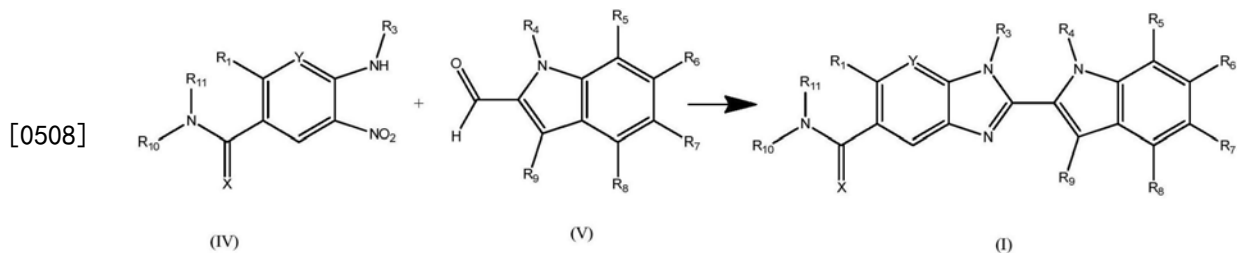


#### [0504] 方案1

[0505] 因此,在第一方面,提供式(I)化合物的制备方法,其通过使式(II)化合物与式(III)化合物(其中Y、X、R<sub>1</sub>和R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub>如上文所定义)偶联及其后(若需要)制备所形成化合物的盐来达成。

[0506] 举例而言,向式(III)化合物于合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中的溶液中添加偶联剂(例如HATU)及合适的碱(例如DIPEA),接着添加式(II)化合物,且将反应物于合适的温度(例如环境温度)搅拌合适的时间长度(例如1-3小时)。使用常规纯化方法获得酰胺中间体。将酰胺中间体溶解于合适的溶剂(例如甲苯)中并于合适的温度(例如回流温度)用合适的酸(例如乙酸)处理合适的时间长度(例如1.5h)。标准纯化操作得到式(I)化合物。

[0507] 或者,式(I)化合物可通过根据方案2使式(IV)的硝基取代的氨基-(杂)芳基与式(V)的醛偶联来制备。

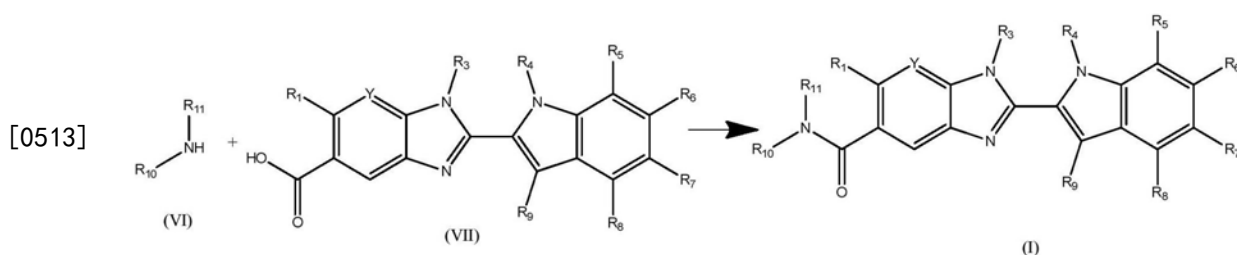


[0509] 方案2

[0510] 因此,在又一方面,提供式 (I) 化合物的制备方法,其通过使式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物(其中Y、X、R<sub>1</sub>和R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub>如上文所定义)偶联及其后(若需要)制备所形成化合物的盐来达成。

[0511] 举例而言,向式 (IV) 化合物于合适的溶剂(例如乙醇)中的溶液中添加合适的溶剂(例如乙醇/水混合物)中的亚硫酸氢钠和式 (V) 化合物,且将反应物于合适的温度(例如升高温度,例如85℃)搅拌合适的时间长度(例如过夜)。反应混合物经历标准处理和纯化以得到式 (I) 化合物。

[0512] 或者,式 (I) 化合物(其中X为O)可通过根据方案3使式 (VI) 的胺与式 (VII) 的羧酸偶联来制备。



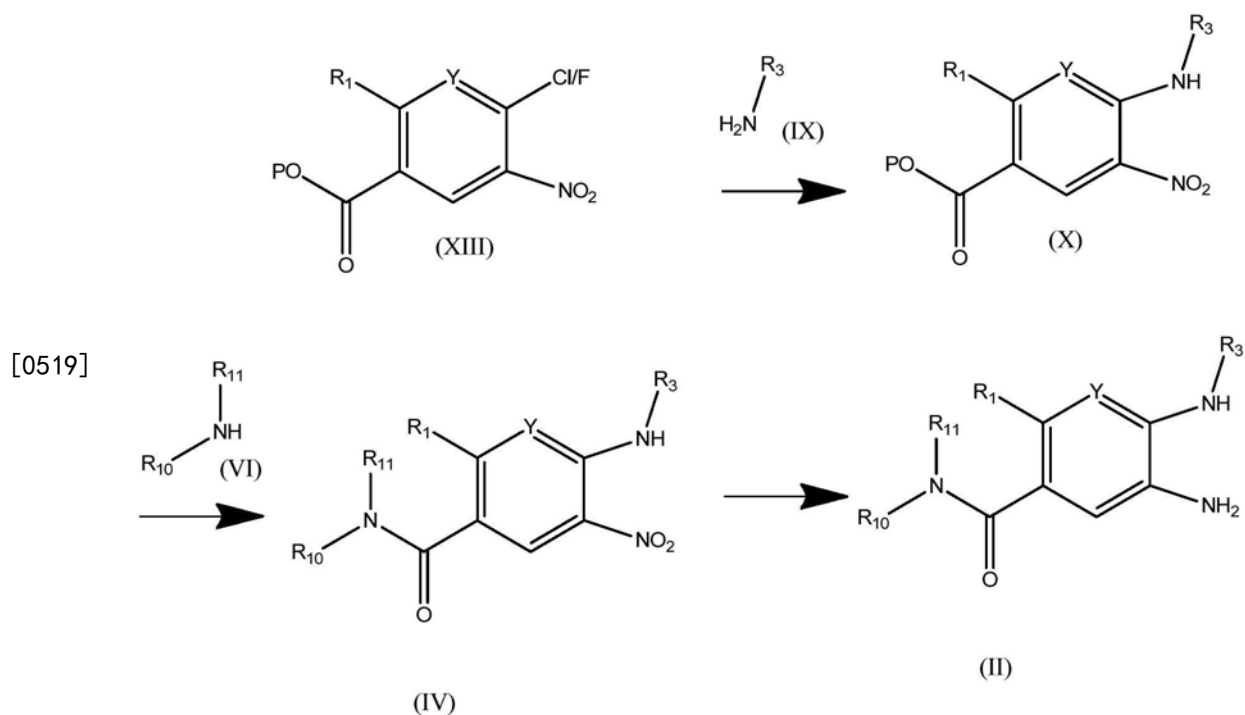
[0514] 方案3

[0515] 式 (I) 化合物(其中X为S)可自相应的酰胺(式 (I) 化合物,其中X为O)根据方案10来制备。

[0516] 因此,在又一方面,提供式 (I) 化合物的制备方法,其通过使式 (VI) 的胺与式 (VII) 的羧酸(其中Y、X、R<sub>1</sub>和R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub>如上文所定义)偶联及其后(若需要)制备所形成化合物的盐来达成。

[0517] 举例而言,向式 (VII) 化合物于合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中的溶液中添加肽偶联剂(例如六氟磷酸o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓(HATU))及合适的碱(例如二异丙基乙胺(DIPEA)),接着添加式 (VI) 化合物,且将反应物于合适的温度(例如环境温度)搅拌合适的时间长度(例如1-3小时)。

[0518] 式 (II) 化合物可根据方案4自酯(XIII)通过以下方式制备:用胺(IX)处理该酯以得到酯(X),接着用胺(VI)处理酯(X)以得到硝基-化合物(IV),并还原硝基-化合物(IV)以得到胺(II)。



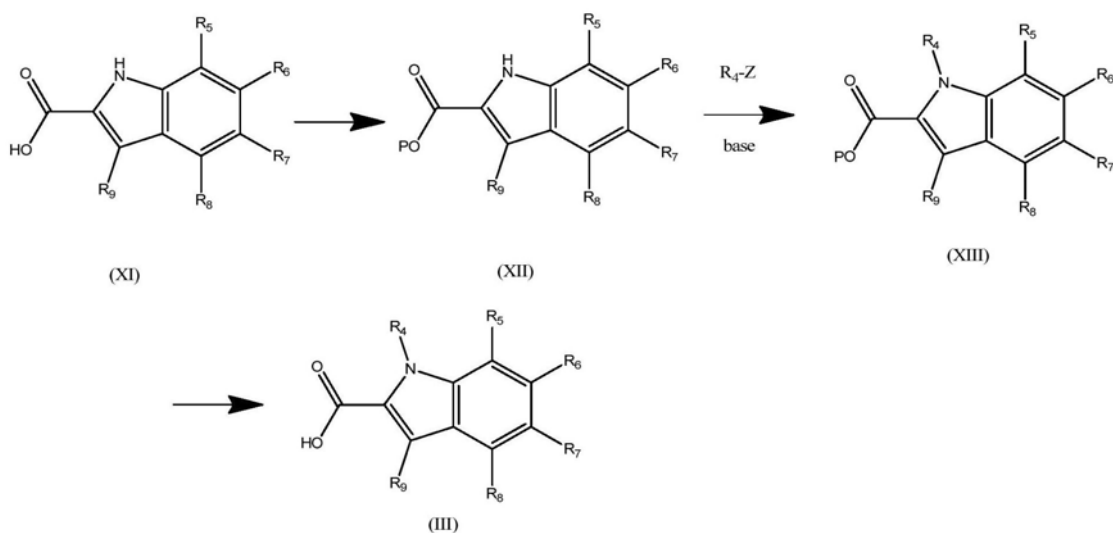
#### [0520] 方案4

[0521] 举例而言,将式(XIII)化合物溶解于合适的溶剂(例如DMF)中并向其中添加胺(IX)。将反应物于合适的温度(例如升高温度,例如80℃)搅拌合适的时间长度(例如3h)。使用标准纯化技术分离式(X)化合物。将硝基化合物(X)溶解于合适的溶剂(例如THF)中,并使用例如氢氧化锂皂化,以在标准纯化技术后得到游离酸。将游离酸及合适的肽偶联剂(例如HATU)溶解于合适的溶剂(例如DMF)中并用合适的叔胺(例如DIPEA)处理,接着添加胺(VI)。将混合物于合适的温度(例如环境温度)搅拌合适的时间长度(例如1.5h)。通过标准纯化技术分离氨基甲酸酯化合物(VI)。向含有合适的氢化催化剂(例如碳载钯)的经冲洗氢化烧瓶中添加于合适的溶剂(例如乙醇)中的氨基甲酸酯化合物(VI),并在氢气气氛搅拌合适的时间长度(例如44h)。通过过滤移除催化剂并经由标准纯化条件获得二胺(II)。

[0522] 式(IX)的胺有市售(例如来自Sigma Aldrich)。

[0523] 式(III)化合物(其中R<sub>4</sub>不为H)可根据方案5自羧酸(XI)(式(III)化合物,其中R<sub>4</sub>为H)通过以下方式获得:保护羧酸以形成酯(XII),接着烷基化以得到经保护的酯(XIII),接着皂化以得到羧酸(III)。

[0524] 式(XI)的羧酸有市售。式(XII)的一些酯有市售。

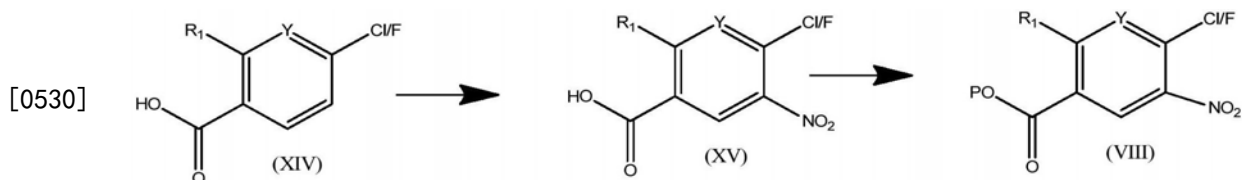


## [0526] 方案5

[0527] 举例而言,于合适的温度(例如0℃)将于合适的溶剂(例如DMF)中的式(XII)化合物用碱(例如氢化钠)处理合适的时间长度(例如1h)。添加合适的烷基化剂R<sub>4</sub>-Z(例如碘乙烷)并将混合物于合适的温度(例如0℃)搅拌合适的时间长度(例如经2天)。使用标准纯化技术分离N-烷基化酯(XIII)。将酯(XIII)溶解于合适的溶剂(例如水/甲醇/THF混合物)中,并添加碱(例如氢氧化锂单水合物)并将混合物于合适的温度(例如环境温度)搅拌合适的时间长度(例如过夜)。使用标准纯化技术获得羧酸(III)。

[0528] 式(VIII)化合物可根据方案6自相应羧酸(XIV)通过以下方式制备:硝化羧酸以得到硝基-化合物(XV),接着酯化以得到(VIII)。

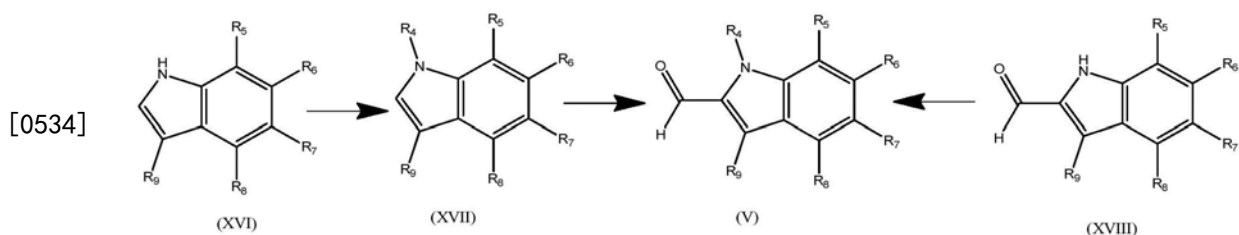
[0529] 式(XIV)的羧酸和式(XV)的许多酸及式(VIII)的酯有市售。



## [0531] 方案6

[0532] 举例而言,将式(XIV)化合物于合适的温度(例如-20℃)用浓硫酸处理并添加发烟硝酸并使混合物升温至合适的温度(例如环境温度)并保持合适的时间长度(例如2小时)。标准后处理得到硝化的羧酸(XV)。将化合物(XV)溶解于合适的质子溶剂(例如甲醇)中,并于合适的温度(例如升高温度,例如80℃)用酸(例如盐酸)处理合适的时间长度(例如过夜)。在酸化和标准后处理后,获得酯(VIII)。

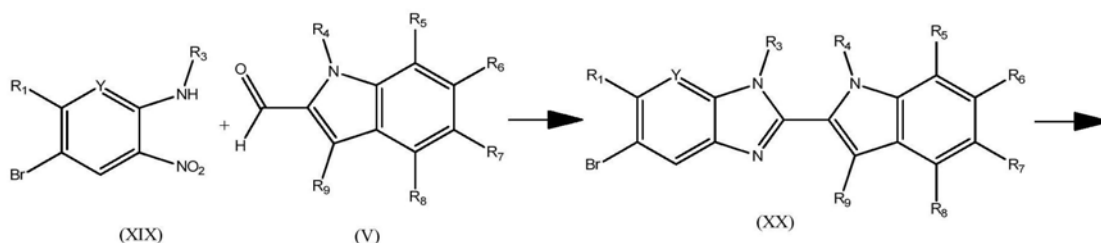
[0533] 式(V)的醛可根据方案7自式(XVI)的吲哚获得。式(V)的醛还可通过烷基化市售式(XVIII)的醛来制备。



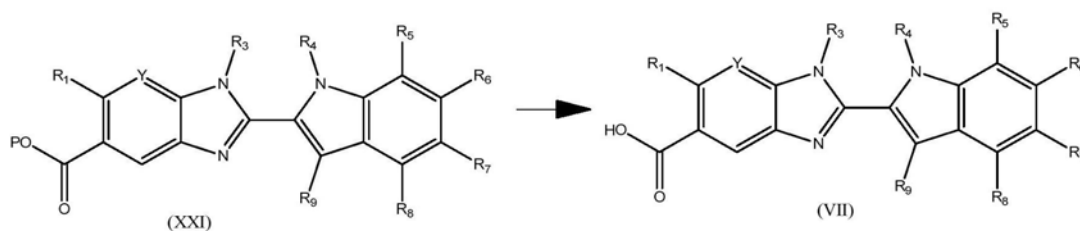
## [0535] 方案7

[0536] 举例而言,将式 (XVI) 化合物溶解于合适的溶剂(例如DMF)中,并于合适的温度(例如环境温度)用合适的碱(例如氢化钠)处理合适的时间长度(例如2分钟)。随后于合适的温度(例如环境温度)将混合物用合适的烷基化剂(例如碘乙烷)处理合适的时间长度(例如4.5h)。标准后处理得到式 (XVII) 的吡啶。于合适的温度(例如0℃)将吡啶 (XVII) 溶解于合适的溶剂(例如无水THF)中。随后于合适的温度(例如0℃)经合适的时间长度(例如10分钟)添加合适的碱(例如正丁基锂/己烷)。将反应物于合适的温度(例如环境温度)搅拌合适的时间长度(例如1.5h)。将反应物冷却至合适的温度(例如-78℃)并添加DMF并将反应物再搅拌合适的时间长度(例如2.5小时)。通过添加合适的试剂(例如碳酸氢钠溶液)淬灭反应。式 (V) 的醛可使用标准纯化技术获得。

[0537] 式 (VII) 的羧酸可根据方案8自相应式 (XX) 的卤素取代的吡啶(其可通过使式 (V) 的醛与式 (XIX) 的溴化化合物反应获得) 获得。



## [0538]



## [0539] 方案8

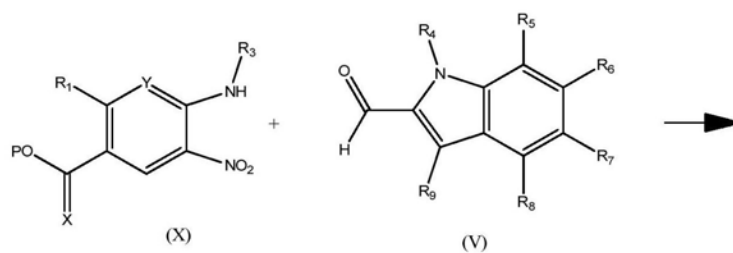
[0540] 举例而言,向微波小瓶中添加连二硫酸钠(sodium dithionate)于合适的溶剂(例如水)中的溶液,并添加式 (XIX) 的硝基化合物和式 (V) 的醛于合适的溶剂(例如乙醇)中的溶液。将反应容器密封并于合适的温度(例如100℃)使用微波加热合适的时间长度(例如5小时)。将反应混合物用合适的溶剂(例如DCM)稀释,接着进行标准纯化技术以获得式 (XX) 的吡啶化合物。

[0541] 在微波容器中将式 (XX) 的吡啶化合物、合适的酸保护基团提供者(例如甲醇)、合适的碱(例如DIPEA)及合适的亲核催化剂(例如DMAP)及合适的催化剂(例如六羰基钼和乙酰氧基(2-(二-邻甲苯基膦基)苄基)钨)溶解于合适的溶剂(例如1,4-二噁烷)中。将容器密封并于合适的温度(例如180℃)使用微波加热合适的时间长度(例如3小时),随后冷却。标准纯化技术得到式 (XXI) 的酯。

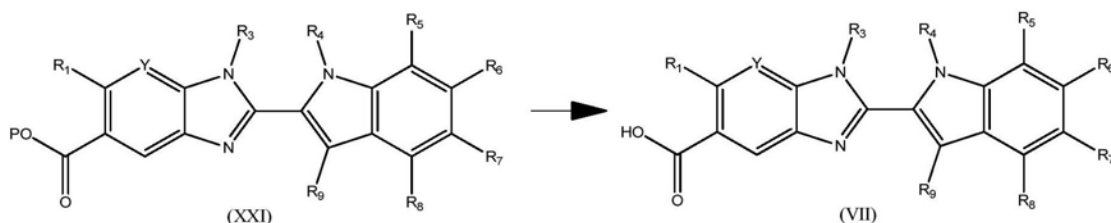
[0542] 向式 (XXI) 的酯于合适的溶剂(例如THF/水混合物)中的溶液中添加合适的碱(例如氢氧化锂),并于合适的温度(例如室温)将混合物搅拌合适的时间长度(例如68h)。将反应混合物过滤且随后使用合适的酸(例如盐酸)酸化。标准后处理得到式 (VII) 的羧酸。

[0543] 或者,式 (VII) 的羧酸衍生物可根据方案9通过以下方式制备:使硝基化合物 (X) 与醛 (V) 偶联以得到酯 (XXI),接着皂化酯 (XXI) 以得到羧酸衍生物 (VII)。



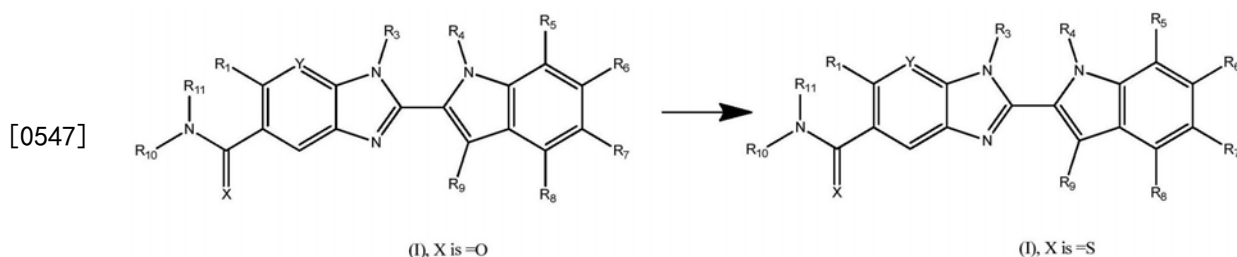


[0544]



[0545] 方案9

[0546] 式 (I) 化合物 (其中X为S) 可自相应的酰胺 (式 (I) 化合物, 其中X为O) 根据方案10通过于合适的温度 (例如回流温度) 用Lawesson试剂和乙腈在合适的溶剂 (例如二甲氧基乙烷) 中处理合适的时间长度 (例如1小时) 来获得。标准纯化得到硫代酰胺 (式 (I) 化合物, 其中X为S)。



[0547] 方案10

[0548] 因此, 在又一方面, 提供式 (I) 化合物 (其中X为S) 的制备方法, 其通过用Lawesson试剂处理式 (I) 化合物 (其中X为O且其中Y、R1和R3-R11如上文所定义) 及其后 (若需要) 制备所形成化合物的盐。

[0549] 可用于本申请所述合成路线中的其他保护基团的实例及其移除方式可参见 T.W.Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 第4版, J.Wiley and Sons, 2006, 其由于涉及这些操作而以引用的方式并入本申请。

[0550] 对于上文所述反应或方法中的任一者, 可采用加热和冷却的常规方法, 例如分别温度调节油浴或温度调节热块、和冰/盐浴或干冰/丙酮浴。可使用常规分离方法, 例如自水性或非水性溶剂萃取或萃取至水性或非水性溶剂中。可采用干燥有机溶剂、溶液或萃取物的常规方法, 诸如与无水硫酸镁或无水硫酸钠一起振荡或通过疏水玻料。若需要, 可使用常规纯化方法, 例如结晶和色谱 (例如二氧化硅色谱或反相色谱)。结晶可使用常规溶剂 (诸如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或其水性混合物) 来实施。应当理解, 通常可通过反应监测技术 (例如薄层色谱和LC-MS) 确定具体反应时间和温度。

[0551] 若适当, 本发明化合物的个别异构型式可使用常规操作 (诸如非对映异构体衍生物的分段结晶或手性高效液相色谱 (手性HPLC)) 制备为个别异构体。

[0552] 可使用常规方法 (诸如X射线结晶学或VCD (振动圆二色谱) 分析确定化合物的绝对

立体化学。

[0554] 使用方法

[0555] 本发明化合物为PAD4的抑制剂。抑制PAD4的化合物可用于治疗各种病症，例如类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮和牛皮癣。

[0556] 本发明治疗方法包括向有需要的患者施用安全且有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。本发明的个别实施方案包括通过向有需要的患者施用安全且有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐来治疗任一上文所提及病症的方法。

[0557] 如本申请所用，“治疗”在提及病症时意指：(1)改善或预防病症或病症的一或多个生物表现，(2)干扰(a).导致或负责病症的生物级联中的一或多个点，或(b).病症的一或多个生物表达，(3)缓和与病症相关的症状或效应中的一或多者，或(4)减缓病症或病症的一或多个生物表现的进展。

[0558] 如上文所指示，病症的“治疗”包括病症的预防。应当理解，“预防”并非绝对术语。在医学中，“预防”应理解为指药物的预防性施用以实质上减小病症或其生物表现的可能性或严重程度、或延迟该病症或其生物表现的发作。

[0559] 如本申请所用，“安全且有效量”在提及式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其他药学活性剂时意指足以治疗患者的病况且在合理医学判断范围内低至足以避免严重副作用(以合理效益/风险比)的化合物的量。化合物的安全且有效量将随以下因素变化：所选特定化合物(例如，将考虑化合物的功效、效能和半衰期)；所选施用途径；所治疗病症；所治疗病症的严重程度；所治疗患者的年龄、大小、体重和身体状况；待治疗患者的病史；治疗的持续时间；并行疗法的性质；期望的治疗效应；及类似因素，但可由本领域技术人员常规确定。

[0560] 如本申请所用，“患者”是指人类(包括成人和儿童)或其他动物。在一个实施方案中，“患者”是指人类。

[0561] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可通过任何合适的施用途径(包括全身施用和局部施用)来施用。全身施用包括经口施用、肠胃外施用、经皮施用和直肠施用。肠胃外施用是指不为经肠或经皮的施用途径，且通常是通过注射或输注。肠胃外施用包括静脉内、肌内和皮下注射或输注。局部施用包括施加至皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内施用。吸入是指施用至患者的肺中，不管经由口或经由鼻通道吸入。在一个实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐可经口施用。在另一实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐可局部施用。在另一实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐可通过吸入施用。在又一实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐可鼻内施用。

[0562] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可施用一次或根据投药方案施用，其中以不同时间间隔施用多个剂量达给定时间段。举例而言，剂量可每天一次、两次、三次或四次施用。在一个实施方案中，剂量每天施用一次。在又一实施方案中，剂量每天施用两次。剂量可施用直至获得期望的治疗效应或无限期以维持期望的治疗效应。式(I)化合物或其药学上可接受的盐的合适的投药方案取决于该化合物的药物动力学性质，诸如吸收、分布和半衰期，其可由本领域技术人员确定。另外，式(I)化合物或其药学上可接受的盐的合适的投药方案(包括施用这些方案的持续时间)取决于所治疗病症、所治疗病症的严重程度、所治疗

患者的年龄和身体状况、待治疗患者的病史、并行疗法的性质、期望的治疗效应及在本领域技术人员之知识和经验范围内的类似因素。这些本领域技术人员应进一步理解,合适的投药方案可能需要根据个体患者对投药方案的响应进行调节或随着时间流逝个体患者需要改变。

[0563] 典型日剂量可取决于所选特定施用途径变化。经口施用的典型日剂量在0.1mg至10mg/kg总体重、例如1mg至5mg/kg总体重范围内。举例而言,经口施用的日剂量可为5mg至1g/患者,诸如5mg至500mg/患者,或5mg至250mg。

[0564] 另外,式(I)化合物可作为前药施用。如本申请所用,式(I)化合物的“前药”是在施用至患者后最终体内释放式(I)化合物的化合物的功能衍生物。作为前药的式(I)化合物的施用可使得本领域技术人员能够进行以下的一或多个:(a)改善化合物体内的活性的起始;(b)改善化合物体内的作用的持续时间;(c)改善化合物体内的运输或分布;(d)改善化合物体内的溶解性;和(e)克服化合物遇到的副作用或其他困难。用于制备前药的典型功能衍生物包括在体内化学或酶裂解的化合物的修饰形式。这些修饰形式(包括磷酸酯、酰胺、酯、硫酸酯、碳酸酯和氨基甲酸酯的制剂)为本领域技术人员公知。

[0565] 因此,本发明提供治疗由PAD4活性介导的病症的方法,其包括向有需要的患者施用安全且有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0566] 在一个实施方案中,由PAD4活性介导的病症选自:类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮和牛皮癣。在又一实施方案中,由PAD4活性介导的病症为类风湿性关节炎。在又一实施方案中,由PAD4活性介导的病症为系统性狼疮。在又一实施方案中,由PAD4活性介导的病症为血管炎。在又一实施方案中,由PAD4活性介导的病症为皮肤红斑狼疮。在又一实施方案中,由PAD4活性介导的病症为牛皮癣。

[0567] 在一个实施方案中,提供治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0568] 在一个实施方案中,提供治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供治疗系统性狼疮的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供治疗血管炎的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供治疗皮肤红斑狼疮的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供治疗牛皮癣的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0569] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗由PAD4活性介导的病症。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或

其药学上可接受的盐,其用于治疗系统性狼疮。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗血管炎。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗皮肤红斑狼疮。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗牛皮癣。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备用于治疗由PAD4活性介导的病症的药物。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣的药物中的用途。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗系统性狼疮的药物中的用途。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用以治疗血管炎的药物中的用途。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗皮肤红斑狼疮的药物中的用途。在另一实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗牛皮癣的药物中的用途。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防由PAD4活性介导的病症且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防类风湿性关节炎且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防系统性狼疮且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防血管炎且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防皮肤红斑狼疮且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,本发明提供药物组合物,其用于治疗或预防牛皮癣且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

#### [0570] 组合物

[0571] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐通常将(但非必需)在施用至患者之前配制成药物组合物。因此,在另一方面,提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐及一或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在又一方面,本发明涉及药物组合物,其用于治疗或预防由PAD4活性介导的病症且包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0572] 本发明的药物组合物可以散装形式制备和包装,其中可提取安全且有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐且随后与(诸如)粉剂或糖浆一起给予患者。或者,本发明的药物组合物可以单位剂型制备和包装,其中每一物理离散单位含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在以单位剂型制备时,本发明的药物组合物通常可含有例如0.25mg至1g、或0.5mg至500mg、或1mg至100mg式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0573] 本发明的药物组合物通常含有一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0574] 如本申请所用“药学上可接受的赋形剂”意指涉及给予形式或与药物组合物的一致性的药学上可接受的材料、组合物或媒介物。各种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其他成份相容,使得避免在施用至患者时可实质上降低式(I)化合物或其药学上可接受的

盐的效能的相互作用及可产生不为药学上可接受的药物组合物的相互作用。另外,各种赋形剂必须当然是药学上可接受的,例如具有足够高的纯度。

[0575] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐及一或多种药学上可接受的赋形剂通常将配制成适于通过期望施用途施用至患者的剂型。举例而言,剂型包括那些适于以下者:(1)经口施用,诸如片剂、胶囊、囊片、丸剂、糖锭剂、粉剂、糖浆、酏剂、悬浮液、溶液、乳液、小药囊和扁囊剂;(2)肠胃外施用,诸如无菌溶液、悬浮液和重构用粉剂;(3)经皮施用,诸如经皮贴剂;(4)直肠施用,诸如栓剂;(5)吸入,诸如气溶胶、溶液和干粉剂;和(6)局部施用,诸如乳膏、软膏、洗剂、溶液、糊剂、喷雾、泡沫和凝胶。

[0576] 合适的药学上可接受的赋形剂将根据所选特定剂型变化。另外,合适的药学上可接受的赋形剂可针对其可用于组合物中的特定功能进行选择。举例而言,某些药学上可接受的赋形剂可针对其促进产生均匀剂型的能力进行选择。某些药学上可接受的赋形剂可针对其促进产生稳定剂型的能力进行选择。某些药学上可接受的赋形剂可针对其促进一或多种式(I)化合物或其药学上可接受的盐在施用至患者后自身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一器官或部分的能力进行选择。某些药学上可接受的赋形剂可针对其增强患者顺从性的能力进行选择。

[0577] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、制粒剂、涂布剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、悬浮剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、遮味剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、粘度增加剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。本领域技术人员应当理解,取决于制剂中存在多少赋形剂和制剂中存在何种其他赋形剂,某些药学上可接受的赋形剂可起一种以上功能且可起替代功能。

[0578] 本领域技术人员具有本领域的知识和技能以使得其能够选择适当量的合适的药学上可接受的赋形剂用于本发明中。另外,存在多种本领域技术人员可用的资源,其阐述药学上可接受的赋形剂且可用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited)和The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0579] 本发明的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法制备。本领域常用的一些方法阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)中。

[0580] 因此,在另一方面,本发明涉及包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐及一或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的制备方法,其包括混合成份。包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可通过例如于环境温度和大气压混合来制备。

[0581] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐将经配制用于经口施用。在另一实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐将经配制用于吸入施用。在又一实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐将经配制用于鼻内施用。

[0582] 在一个方面,本发明涉及固体经口剂型(诸如片剂或胶囊),其包含安全且有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐及稀释剂或填充剂。合适的稀释剂和填充剂包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、纤维素

及其衍生物(例如微晶纤维素)、硫酸钙和磷酸氢钙。经口固体剂型可进一步包含粘合剂。合适的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、海藻酸、黄蓍胶、瓜尔胶、聚维酮和纤维素及其衍生物(例如微晶纤维素)。经口固体剂型可进一步包含崩解剂。合适的崩解剂包括交聚维酮、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素、海藻酸和羧甲基纤维素钠。经口固体剂型可进一步包含润滑剂。合适的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石。

[0583] 若适当,经口施用的剂量单位制剂可经微囊化。组合物还可通过例如在聚合物、蜡等中涂布或包埋微粒材料来制备以延长或持续释放。

[0584] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物可包括经棕榈酰残基取代的聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与一类可用于达成药物受控释放的生物可降解聚合物偶联,例如,聚乳酸、聚ε己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0585] 在另一方面,本发明涉及液体经口剂型。经口液体(诸如溶液、糖浆和酏剂)可以剂量单位形式制备,以使给定量含有预定量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。糖浆可通过将式(I)化合物或其药学上可接受的盐溶解于经合适调味的水溶液中制备,而酏剂经由使用无毒性醇媒介物制备。悬浮液可通过将式(I)化合物或其药学上可接受的盐分散于无毒性媒介物中来配制。还可添加增溶剂和乳化剂(诸如乙氧基化异硬脂基醇和聚氧化乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(诸如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其他人造甜味剂等)。

[0586] 在另一方面,本发明涉及适于通过吸入施用至患者的剂型,例如以干粉剂、气溶胶、悬浮液或溶液组合物形式。

[0587] 用于通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含呈微细粉末形式的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及一或多种呈微细粉末形式的药学上可接受的赋形剂。尤其适用于干粉中的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员已知且包括乳糖、淀粉、甘露醇及单糖、二糖和多糖。微细粉末可通过例如微粉化和研磨制备。通常,大小减小(例如微粉化)的化合物可通过约1至约10微米的D<sub>50</sub>值(例如如使用激光衍射所测量)来定义。

[0588] 干粉可经由具有适于储存多个(未计量剂量)的呈干粉形式的药物的储存器的储存器干粉吸入器(RDPI)施用。RDPI通常包括用于计量自储存器至递送位置的每一药物剂量的装置。举例而言,计量装置可包含计量杯,其可自从储存器填充药物的杯的第一位置移动至计量药物剂量可用于患者以供吸入的第二位置。

[0589] 或者,干粉可于胶囊(例如明胶或塑料)、药筒或泡罩包装中呈递用于多剂量干粉吸入器(MDPI)中。MDPI是其中药物包含于含有(或以其他方式携带)多个定义剂量(或其部分)的药物的多剂量包装的吸入器。在干粉以泡罩包装形式呈递时,其包含多个泡罩用于包含呈干粉形式的药物。泡罩通常以规则方式排列以易于自其释放药物。举例而言,泡罩可以大体圆形方式排列于盘形泡罩包装上,或泡罩可在形式上延长,例如包含条或带。每一胶囊、药筒或泡罩可例如含有介于200μg至10mg之间的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0590] 气溶胶可通过将式(I)化合物或其药学上可接受的盐悬浮或溶解于液化抛射剂中来形成。合适的抛射剂包括卤碳、烃及其他液化气体。代表性抛射剂包括:三氯氟甲烷(抛射

剂11)、二氯氟甲烷(抛射剂12)、二氯四氟乙烷(抛射剂114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的气溶胶通常将经由计量剂量吸入器(MDI)施用至患者。这些装置为本领域技术人员所熟知。

[0591] 气溶胶可含有通常与MDI一起使用的额外药学上可接受的赋形剂,诸如表面活性剂、润滑剂、共溶剂及其他赋形剂,以改善制剂的物理稳定性,改善阀性能,改善溶解性或改善味道。

[0592] 因此,作为本发明的又一方面,提供药用气溶胶制剂,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和碳氟化合物或含氢碳氯氟化合物作为抛射剂、任选与表面活性剂和/或共溶剂的组合。

[0593] 根据本发明的另一方面,提供药用气溶胶制剂,其中抛射剂选自1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷及其混合物。

[0594] 本发明制剂可通过添加合适的缓冲剂缓冲。

[0595] 用于吸入器或吹入器中的例如明胶的胶囊和药筒可经配制含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐及合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物用于吸入。每一胶囊或药筒通常可含有200 $\mu$ g至10mg式(I)化合物或其药学上可接受的盐。或者,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可在无赋形剂(诸如乳糖)情况下呈递。

[0596] 本发明的局部组合物中的式(I)的活性化合物或其药学上可接受的盐的比例可取决于欲制备的制剂的精确类型,但通常将在0.01重量%至10重量%的范围内。通常,对于大部分类型的制剂,所用比例将在0.05%至1%、例如0.1%至0.5%范围内。

[0597] 气溶胶制剂优选经排列以使气溶胶的每一计量剂量或“一次喷射(puff)”含有20 $\mu$ g至10mg、优选20 $\mu$ g至5mg、更优选约20 $\mu$ g至0.5mg式(I)化合物。施用可为每日一次或每日若干次,例如2、3、4或8次,每次给予例如1、2或3个剂量。用气溶胶的总日剂量将在100 $\mu$ g至10mg、例如200 $\mu$ g至5mg范围内。通过吸入器或吹入器中的胶囊和药筒递送的总日剂量和计量剂量通常将为用气溶胶制剂递送的双倍。

[0598] 在悬浮气溶胶制剂的情形下,微粒化(例如,微粉化)药物的粒径应(诸如)允许在施用气溶胶制剂时实质上所有药物吸入至肺中且因此将小于100微米,期望小于20微米,且具体而言在1微米至10微米、诸如1微米至5微米、更优选2微米至3微米的范围内。

[0599] 本发明制剂可通过例如借助超声处理或高剪切混合器在适当容器中将药物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐分散或溶解于选择的抛射剂中来制备。该制程期望在控制湿度条件下实施。

[0600] 本发明的气溶胶制剂的化学和物理稳定性及药学可接受性可通过本领域技术人员熟知的技术确定。因此,例如,组分的化学稳定性可通过HPLC测定例如在产物长期储存后确定。物理稳定性数据可自其他常规分析技术(例如通过泄漏测试、通过阀递送测定(每次启动平均射出重量)、通过再现性测定(每次启动的活性成份)和喷雾分布分析)获得。

[0601] 本发明的悬浮气溶胶制剂的稳定性可通过常规技术(例如通过使用背光散射仪器测量絮凝大小分布或通过级联碰撞或通过“双碰撞(twin impinger)”分析方法测量粒径分布)来测量。如本申请所用,在提及“双碰撞”分析时意指“使用器件A确定加压吸入中的发射剂量的沉积”,如British Pharmacopoeia 1988,第A204-207页,附录XVII C中所定义。这些

技术使得能够计算气溶胶制剂的“可吸收部分”。一种用于计算“可吸收部分”的方法是通过参照“微细粒子部分”，其是每次启动于下方碰撞室中所收集的活性成份的量，表示为上述上述双碰撞方法每次启动递送的活性成份的总量的百分比。

[0602] 术语“计量剂量吸入器”或MDI意指包含桶、覆盖桶的紧固盖和位于盖中的制剂计量阀的单元。MDI系统包括合适的多路传输装置。合适的多路传输装置包含例如阀致动器和圆柱形或锥样通道，药物可穿过该通道经由计量阀自填充罐递送至患者的鼻或口，诸如管口致动器。

[0603] MDI罐通常包含能够承受所用抛射剂的蒸汽压的容器，诸如塑料或塑料涂覆的玻璃瓶或优选金属桶，例如铝或其合金，其可任选经阳极氧化、漆涂覆和/或塑料涂覆（例如W0 96/32099以引用方式并入本申请中，其中内表面的部分或全部经一或多种碳氟化合物聚合物任选与一或多种非碳氟化合物聚合物的组合涂布），该容器经计量阀密封。桶可经由超声焊接、螺丝配合或卷边来紧固。本申请中教导的MDI可通过本领域已知的方法（例如参见Byron, 上文和W0 96/32099）来制备。优选地，罐配备有盖集合（cap assembly），其中药物计量阀位于盖中，且该盖在适当位置中卷边。

[0604] 在本发明的一个实施方案中，桶的金属内表面经氟聚合物（更优选与非氟聚合物掺和）涂覆。在本发明的另一实施方案中，桶的金属内表面经聚四氟乙烯（PTFE）和聚醚砜（PES）的聚合物掺合物涂覆。在本发明的又一实施方案中，桶的整个金属内表面经聚四氟乙烯（PTFE）和聚醚砜（PES）的聚合物掺合物涂覆。

[0605] 计量阀经设计以每次启动递送计量量的制剂并纳入垫片以防止抛射剂穿过阀泄漏。垫片可包含任何合适的弹性材料，诸如低密度聚乙烯、氯丁基、溴丁基、EPDM、黑色和白色丁二烯-丙烯腈橡胶、丁基橡胶和氯丁橡胶。合适的阀可购自气溶胶工业中熟知的制造商，例如购自Valois, France（例如DF10、DF30、DF60）、Bespak plc, UK（例如BK300、BK357）和3M-Neotechnic Ltd, UK（例如Spraymiser™）。

[0606] 在各个实施方案中，MDI还可结合其他结构（诸如但不限于用于储存和容纳MDI的外包装，包括阐述于美国专利第6,119,853号、第6,179,118号、第6,315,112号、第6,352,152号、第6,390,291号和第6,679,374号中的那些）、以及剂量计数器单元（诸如但不限于阐述于美国专利第6,360,739号和第6,431,168号中的那些）使用。

[0607] 药用气溶胶制造的本领域技术人员熟知的常规大体积制造方法和机器可用于制备大规模批料用于填充罐的商业生产。因此，例如，在一种用于制备悬浮气溶胶制剂的大体积制造方法中，将计量阀卷边至铝桶上以形成空罐。将微粒药物添加至装填容器且将液化抛射剂与可选赋形剂一起穿过装填容器压力填充至制造容器中。将药物悬浮液在循环至填充机器之前混合且随后将药物悬浮液的等分试样穿过计量阀填充至罐中。在一种用于制备溶液气溶胶制剂的实例性大体积制造方法中，将计量阀卷边至铝桶上以形成空罐。将液化抛射剂以及可选赋形剂和溶解药物穿过装填容器压力填充至制造容器中。

[0608] 在替代方法中，在足够冷以确保制剂不会汽化的条件下将液化制剂的等分试样添加至开口罐，且随后将计量阀卷边至罐上。

[0609] 通常，在制备用于医药使用的批料中，将每一填充罐检查称重，用批号编码并填装至盘中用于在释放测试的前储存。

[0610] 包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的悬浮液和溶液还可经由雾化器施用至



患者。用于雾化的溶剂或悬浮试剂可为任何药学上可接受的液体,诸如水、盐水、醇或二醇(例如乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等)或其混合物。盐水溶液采用在施用后展示极少药理活性或不展示药理活性的盐。有机盐(诸如碱金属或铵卤素盐,例如氯化钠、氯化钾或诸如钾、钠和铵盐等有机盐)或有机酸(例如抗坏血酸、柠檬酸、乙酸、酒石酸等)可用于此目的。

[0611] 可向悬浮液或溶液中添加其他药学上可接受的赋形剂。可通过添加无机酸(例如盐酸、硝酸、硫酸和/或磷酸)、有机酸(例如抗坏血酸、柠檬酸、乙酸和酒石酸等)、络合剂(诸如EDTA或柠檬酸及其盐)或抗氧化剂(诸如抗氧化剂,诸如维生素E或抗坏血酸)来稳定式(I)化合物或其药学上可接受的盐。这些物质可单独使用或一起使用以稳定式(I)化合物或其药学上可接受的盐。可添加防腐剂,诸如苯扎氯铵或苯甲酸及其盐。尤其可添加表面活性剂以改善悬浮液的物理稳定性。这些表面活性剂包括卵磷脂、二辛基磺基琥珀酸二钠、油酸和山梨醇酐酯。

[0612] 在又一方面,本发明涉及适于鼻内施用的剂型。

[0613] 用于施用至鼻的制剂可包括加压气溶胶制剂和通过加压泵施用至鼻的水性制剂。未加压且适于局部施用至鼻腔的制剂尤其令人感兴趣。出于此目的,合适的制剂含有水作为稀释剂或载体。用于施用至肺或鼻的水性制剂可提供有常规赋形剂,诸如缓冲剂、张力改善剂等。水性制剂还可通过雾化施用至鼻。

[0614] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可配制为用于自流体分配器(例如具有分配喷嘴或分配孔口的流体分配器,在对流体分配器的泵机构施加使用者所施加力时,经由该分配喷嘴或分配孔口分配计量剂量的流体制剂)递送的流体制剂。这些流体分配器通常具备具有多个计量流体制剂剂量的储存器,这些剂量在依序泵启动时可分配。分配喷嘴或孔口可经配置以便插入使用者鼻孔中从而将流体制剂喷雾分配于鼻腔中。上述类型流体分配器阐述并阐释于W0 05/044354中,其全部内容以引用方式并入本申请中。分配器具有容装流体排出装置的外壳,该流体排出装置具有安装在容纳流体制剂的容器上的压缩泵。该外壳具有至少一个手指可操作侧杆,该侧杆可相对于该外壳向内移动以凸轮带动该容器在该外壳中向上,从而使得泵压缩计量剂量的制剂并经由该外壳的鼻喷嘴将其自泵柄抽送出。在一个实施方案中,流体分配器属W0 05/044354的图30-40中所绘示的一般类型。

[0615] 适于鼻内施用的药物组合物(其中载体是固体)包括粒径在例如20微米至500微米范围内的粗粉末,其通过经鼻道自保持靠近鼻子处的含粉末容器快速吸入来施用。用于以鼻喷雾形式或以鼻滴剂形式施用的合适的组合物(其中载体是液体)包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的水溶液或油溶液。

[0616] 适于经皮施用的药物组合物可作为意欲保持与患者表皮长期密切接触的离散贴片呈递。举例而言,活性成份可通过离子透入法自贴片递送,如在Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986) 中所概述。

[0617] 适于局部施用的药物组合物可配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉剂、溶液、膏糊、凝胶、喷雾、气溶胶或油状物。

[0618] 举例而言,软膏、乳膏和凝胶可在添加合适的增稠剂和/或胶凝剂和/或溶剂情况下使用水性或油性基质来配制。因此,这些基质可例如包括水和/或油(诸如液体石蜡或植物油,诸如花生油或蓖麻油)或溶剂(诸如聚乙二醇)。根据基质的性质可使用的增稠剂和胶

凝剂包括软石蜡、硬脂酸铝、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、羧基聚亚甲基和纤维素衍生物、和/或单硬脂酸甘油酯和/或非离子乳化剂。

[0619] 洗剂可使用水性或油性基质配制且其通常还含有一或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂或增稠剂。

[0620] 用于外部施加的粉剂可借助任何合适的粉末基质(例如滑石、乳糖或淀粉)来形成。滴剂可利用还包含一或多种分散剂、增溶剂、悬浮剂或防腐剂的水性或非水性基质来配制。

[0621] 局部制剂可通过每天向受影响区域施加一或多次来施用。在皮肤区域上,可有利地使用封闭敷料。连续或长期递送可通过粘着储存器系统来达成。

[0622] 对于治疗眼睛或其他外部组织(例如嘴和皮肤),这些组合物可以局部软膏或乳膏形式施加。在配制于软膏剂中时,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。或者,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与水包油乳膏基质或油包水基质一起配制于乳膏中。

[0623] 适于肠胃外施用的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和可使制剂与预期受体的血液等渗的溶质;及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。这些组合物可以单元剂量或多剂量容器(例如,密封安瓿和小瓶)呈递且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需在即将使用前添加无菌液体载体(例如,注射用水)。临时配制注射溶液和悬浮液可自无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0624] 现在将通过以下非限制性实施例来阐释本发明。

#### [0625] 一般方法

[0626] 除非另有说明,否则起始材料有市售。所有溶剂和市售试剂均是实验室级且按接收原样使用。

[0627] 若表示非对映异构体且仅提及相对立体化学,则使用加粗或经切割实体键符号(**—/|**)。若已知绝对立体化学且化合物系单一对映异构体,若适当,使用加粗或经切割楔形符号(**—/|**)。

#### [0628] 分析方法

##### [0629] 方法A

[0630] LCMS如下进行:在Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>柱(50mm×2.1mm i.d.1.7μm填装直径)上,于40℃,使用以下洗脱梯度用以氨溶液调节至pH 10的10mM碳酸氢铵/水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)洗脱:0-1.5min:1-97%B,1.5-1.9min:97%B,1.9-2.0min:100%B,流速为1mL/min。UV检测是自波长210nm至350nm的总计信号。在Waters ZQ质谱仪上使用交替扫描正和负电喷雾记录质谱。将离子化数据舍入至最接近的整数。

##### [0631] 方法B

[0632] LCMS如下进行:在Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>柱(50mm×2.1mm i.d.1.7μm填装直径)上,于40℃,使用以下洗脱梯度用0.1%v/v甲酸水溶液(溶剂A)和0.1%v/v甲酸于乙腈中的溶液(溶剂B)洗脱:0-1.5min:3-100%B,1.5-1.9min:100%B,1.9-2.0min:3%B,流速为1mL/min。UV检测是自波长210nm至350nm的总计信号。在Waters ZQ质谱仪上使用交替扫描正和负电喷雾记录质谱。将离子化数据舍入至最接近的整数。

[0633] 方法C

[0634] LCMS如下进行:在Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>柱(50mm×2.1mm i.d.1.7μm填装直径)上,于40℃,使用以下洗脱梯度用0.1%v/v三氟乙酸水溶液(溶剂A)和0.1%v/v三氟乙酸于乙腈中的溶液(溶剂B)洗脱:0-1.5min:3-100%B,1.5-1.9min:100%B,1.9-2.0min:3%B,流速为1mL/min。UV检测是自波长210nm至350nm的总计信号。在Waters ZQ质谱仪上使用交替扫描正和负电喷雾记录质谱。将离子化数据舍入至最接近的整数。

[0635] 方法D

[0636] LCMS如下进行:在HALO C<sub>18</sub>柱(50mm×4.6mm i.d.2.7μm填装直径)上,于40℃,使用以下洗脱梯度用0.1%v/v甲酸水溶液(溶剂A)和0.1%v/v甲酸于乙腈中的溶液(溶剂B)洗脱:0-1min:5%B,1-2.01min:95%B,2.01-2.5min:5%B,流速为1.8mL/min。UV检测是以下波长下的总计信号:214nm和254nm。MS:离子源:ESI;干燥气体流速:10L/min;雾化器压力:45psi;干燥气体温度:330℃;毛细管电压:4000V。

[0637] 方法E

[0638] LCMS如下进行:在HALO C<sub>18</sub>柱(50mm×4.6mm i.d.2.7μm填装直径)上,于40℃,使用以下洗脱梯度用0.1%v/v甲酸水溶液(溶剂A)和0.1%v/v甲酸于乙腈中的溶液(溶剂B)洗脱:0-1.8min:5%B,1.8-2.01min:100%B,2.01-2.8min:5%B,流速为1.5mL/min。UV检测是以下波长下的总计信号:214nm和254nm。MS:离子源:ESI;检测器电压:1.4KV;加热块温度:250℃;CDL温度:250℃;雾化器气体流速:1.5mL/min。

[0639] 一般GCMS方法

[0640] GCMS在具有Agilent毛细管柱HP-5(0.25μm×30m,i.d.0.25mm)的Agilent 6890/5973GCMS设备上。初始温度为50℃。平衡时间为0.50min。初始时间为1.00min。随后将温度以10°/min的速率增加至180℃,随后以20℃/min的速率升高至240℃,随后于240℃保持5.00min。注射模式为无分流。气体流速为1.00mL/min且总流速为23.2mL/min。平均速度为36cm/sec。获取模式为扫描。离子化方法为70eV EI(电子离子化)。

[0641] 使用Bruker DPX 400MHz参照四甲基硅烷记录<sup>1</sup>H NMR谱。

[0642] 硅胶色谱技术包括自动化(Flashmaster,Biotage SP4)技术或在预填装柱(SPE)上或手动填装快速柱上的手动色谱。

[0643] 在化合物或试剂的名称的后给出商业供应商的名称(例如“化合物X(Aldrich)”或“化合物X/Aldrich”)时,此意味着化合物X可自商业供应商(诸如所述商业供应商)获得。

[0644] 类似地,在化合物的名称的后给出文献或专利参考文献(例如“化合物Y(EP 0 123 456)”)时,此意味着化合物的制备阐述于所述参考文献中。

[0645] 中间体和实施例的名称已使用ChemBioDraw Ultra v12内的化合物命名程序或者使用“ACD Name Pro 6.02”获得。

[0646] 一般MDAP纯化方法

[0647] 下文列举已用于或可用于化合物纯化的质量引导的自动制备型色谱(MDAP)方法。

[0648] MDAP(方法A).HPLC分析如下进行:在XBridge C<sub>18</sub>柱(100mm×30mm i.d.5μm填装直径)上,于环境温度,历经15或25分钟,使用0%至100%溶剂B的洗脱梯度,用以氨溶液调节至pH 10的10mM碳酸氢铵/水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)洗脱。

[0649] UV检测是自波长210nm至350nm的平均信号。在Waters ZQ质谱仪上使用交替扫描

正和负电喷雾记录质谱。将离子化数据舍入至最近的整数。

[0650] MDAP (方法B). HPLC分析如下进行: 在Sunfire C18柱 (150mm×30mm i.d. 5μm 填充直径) 上, 于环境温度, 历经15或25分钟, 使用0%至100%溶剂B的洗脱梯度, 用0.1%甲酸/水 (溶剂A) 和0.1%甲酸/乙腈 (溶剂B) 洗脱。

[0651] UV检测是自波长210nm至350nm的平均信号。在Waters ZQ质谱仪上使用交替扫描正和负电喷雾记录质谱。将离子化数据舍入至最近的整数。

[0652] MDAP (方法C). HPLC分析如下进行: 在Sunfire C18柱 (150mm×30mm i.d. 5μm 填充直径) 上, 于环境温度, 历经15或25分钟, 使用0%至100%溶剂B的洗脱梯度, 用0.1% v/v 三氟乙酸水溶液 (溶剂A) 和0.1% v/v 三氟乙酸于乙腈中的溶液 (溶剂B) 洗脱。

[0653] UV检测是自波长210nm至350nm的平均信号。在Waters ZQ质谱仪上使用交替扫描正和负电喷雾记录质谱。将离子化数据舍入至最近的整数。

[0654] 一般手性HPLC方法

[0655] 方法A: 手性分析型色谱

[0656]	柱	Chiralpak AD-H, 250 × 4.6 mm	
	流动相	A: 正己烷	B: 乙醇
	梯度概况	90:10 流动相 A:B	
	流速	1 mL/min	
	柱温度	20°C	
	检测波长	215 nm 或 UV DAD (300 nm (带宽 180 nm, 参照 550 nm (带宽 100 nm)))	

[0657] 方法B: 手性制备型色谱

[0658]	柱	Chiralpak AD-H, 250 × 30 mm, 5 μm [ADH10029-01]	
	流动相	A: 正己烷	B: 乙醇
	梯度概括	阶梯式等度系统 - 90:10 流动相 A:B	
	运行时间	20 min	
	流速	45 mL/min	
	柱温度	20°C	
	检测	UV DAD (300 nm (带宽 180 nm, 参照 550 nm (带宽 100 nm)))	

[0659] 方法C: 手性制备型色谱

[0660] 初始条件:

[0661]

柱	Chiralpak AD, 250 × 20 mm, 20 μm [自填充]	
流动相	A: 正己烷	B: 乙醇
梯度概括	90:10 流动相 A:B	
流速	75 mL/min	
柱温度	20℃	
检测波长	215 nm	

[0662] 使用初始条件最初切出峰的前导边缘。此富集切出期望的第一洗脱异构体,随后使用二级条件将其进一步纯化。

[0663] 二级条件:

[0664]

柱	Chiralpak AD-H, 250 × 30 mm, 5 μm [ADH10029-01]	
流动相	A: 正己烷	B: 乙醇
梯度概括	90:10 流动相 A:B	
流速	40 mL/min	
柱温度	20℃	
检测波长	215 nm	

[0665] 手性(分析型)HPLC方法D:

[0666] 在标准Agilent 1100系列HPLC系统上记录分析型手性HPLC谱,其使用DAD UV检测器,配备有25cm×0.46cm Chiralpak IC柱[IC00CE-0G022],在室温以1mL/min的速率用60%异丙醇/庚烷洗脱并于215nm的波长分析。

[0667] 手性(制备型)HPLC方法E:

[0668] 将约110mg外消旋体溶解于IPA (2mL) 和庚烷 (1mL) 中。注射;将1.5mL上述试样溶液注射至柱 (2cm×25cm Chiralpak IC批号IC00CJ-LG008) 上,用50%IPA/庚烷洗脱,速率为20mL/min并于215nm的波长分析。

[0669] 手性(制备型)HPLC方法F:

[0670] 将约95mg外消旋体溶解于EtOH (3mL) 和庚烷 (2mL) 中。注射;将1mL上述试样溶液注射至柱 (2cm×25cm Chiralpak IC批号IC00CJ-LG008) 上,用30%EtOH/庚烷洗脱,速率为20mL/min并于215nm的波长分析。

[0671] 手性(制备型)HPLC方法G:

[0672] 将约100mg外消旋体溶解于EtOH (1mL) 和庚烷 (1mL) 中。注射;将2mL上述试样溶液注射至柱 (30mm×25cm Chiralpak IC批号IC10028-01) 上,用20%EtOH/庚烷洗脱,速率为30mL/min并于215nm的波长分析。

[0673] 手性(制备型)HPLC方法H1:

[0674] 将约100mg外消旋体溶解于EtOH (1mL) 和庚烷 (1mL) 中。注射;将2mL上述试样溶液

注射至柱(2cm×25cm Chiralpak IC批号IC00CJ-LG008)上,用30%EtOH/庚烷洗脱,速率为20mL/min并于215nm的波长分析。总共注射8次。级分收集:将自21.5min至23min的级分混合且标记为峰1。将自23.5min至26.5min的级分混合且标记为峰2。将自27min至31min的级分混合且标记为峰3。随后使用旋转蒸发器将大批量级分在真空中浓缩并转移至称重烧瓶用于最终分析,如由下文分析方法(H1)所述

[0675] 峰1 (36mg)

[0676] 峰2 (272mg)

[0677] 峰3 (209mg)

[0678] 分析型HPLC方法H1:

[0679] 将约0.5mg试样溶解于50%EtOH/庚烷(1mL)中。注射;将20μL上述试样溶液注射至柱(4.6mm×25cm Chiralpak IC批号IC00CE-LI045)上,用50%EtOH/庚烷洗脱,速率为1mL/min并于215nm的波长分析。

[0680] 已知峰2 (272mg)可能含有两种化合物。开发第二分析和制备方法以分离两种化合物(参见下文)。

[0681] 分析型HPLC方法H2:

[0682] 将约0.5 mg试样溶解于50%IPA/庚烷(1 mL)中。注射;将20μL上述试样溶液注射至柱(4.6 mm×25 cm Chiralpak IC批号AD00CE-KF099)上,用25%IPA/庚烷洗脱,速率为1 mL/min并于215 nm的波长分析。

[0683] 制备型HPLC方法H2:

[0684] 将约100 mg外消旋体溶解于IPA(1 mL)和庚烷(1 mL)中。注射;将2 mL上述试样溶液注射至柱(2 cm×25 cm Chiralpak AD批号AD00CJ-JA001)上,用20%IPA/庚烷洗脱,速率为20 mL/min并于215 nm的波长分析。总共注射3次。级分收集:将自12 min至16 min的级分混合且标记为峰1。将自18 min至30 min的级分混合且标记为峰2。随后使用旋转蒸发器将大批量级分在真空中浓缩并转移至称重烧瓶用于最终分析,如由上文分析型HPLC方法(H2)所述。

[0685] 峰1 (28 mg)

[0686] 峰2 (239 mg)-峰2为期望的对映异构体且继续使用

[0687] 手性(制备型)HPLC方法I:

[0688] 将约24 mg外消旋体溶解于EtOH(2 mL)和庚烷(2 mL)中。注射;将4 mL上述试样溶液注射至柱(30 mm×25 cm Chiralpak ADH(5 μm)批号ADH10029-01)上,用80%EtOH/庚烷洗脱,速率为30 mL/min并于215 nm的波长分析。

[0689] 手性(制备型)HPLC方法J:

[0690] 将约80 mg外消旋体溶解于EtOH(4 mL)+异丙胺(1 mL)和庚烷(3 mL)中。注射;将0.25 mL上述试样溶液注射至柱(2 cm×25 cm Chiralpak IB批号IB00CJ-KD002)上,用10%EtOH(+0.2%异丙胺)/庚烷洗脱,速率为20mL/min并于215 nm的波长分析。总注射次数=25。

[0691] 手性(制备型)HPLC方法K:

[0692] 将试样(275 mg)溶解于IPA中。随后利用1 mL塑料注射器手动重复注射0.4-0.5 mL至柱(2 cm×25 cm Chiralpak IA(5 μm))上,用25%IPA(+0.2%异丙胺)/己烷洗脱,速

率为20 mL/min且在UV DAD上于300 nm的波长(带宽180 nm,参照550 nm(带宽100 nm))分析。

[0693] 手性(制备型)HPLC方法L:

[0694] 将试样(183 mg)溶解于EtOH中。随后利用1 mL塑料注射器手动重复注射0.75mL至柱(2cm×25cm Chiralpak IC(5um))上,用100%EtOH(+0.2%异丙胺)洗脱,速率为15mL/min且在UV DAD上于300nm的波长(带宽180nm,参照550nm(带宽100nm),及218nm和280nm(无参照))分析。使用旋转蒸发器将合并的部分溶液蒸发至干。级分2的手性分析指示存在5%异构体1。因此,使用相同系统(约40mg,于4mL中,0.5mL注射液)对此试样再进行色谱且如上文汇集并浓缩对应于分析中的第二洗脱异构体的级分。

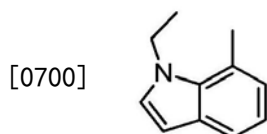
[0695] 手性(制备型)HPLC方法M:

[0696] 将试样(40mg)溶解于EtOH(约4mL)中。随后利用1mL塑料注射器手动重复注射0.5mL(+0.1mL异丙胺)至柱(2cm×25cm Chiralpak IA(5μm))上,用30%EtOH(+0.2%异丙胺)/庚烷洗脱,速率为45mL/min且在UV DAD上于300nm的波长(带宽180nm,参照550nm(带宽100nm))分析。使用旋转蒸发器将合并的级分溶液蒸发至干。级分2的手性分析指示存在5%异构体1。因此,使用以下条件对此试样再进行色谱:将0.45mL试样用0.45mL己烷稀释并添加100uL异丙胺。使用1mL玻璃注射器将此物质注射至柱(2cm×25cm Chiralpak IA(5um))上,用30%→50%EtOH(+0.2%异丙胺)/庚烷洗脱,速率为45mL/min且在UV DAD上于300nm的波长(带宽180nm,参照550nm(带宽100nm))分析。

[0697] 手性(制备型)HPLC方法N:

[0698] 将约110mg外消旋体溶解于EtOH(1mL)和庚烷(1mL)中。注射;将1mL上述试样溶液注射至柱(30mm×25cm Chiralpak ADH(5um)批号ADH10029-01)上,用25%EtOH/庚烷洗脱,速率为40mL/min且于215nm的波长分析。总注射次数=2。

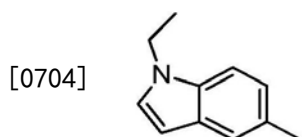
[0699] 中间体1:1-乙基-7-甲基-1H-吡啶



[0701] 将无水DMF(20mL)中的7-甲基吡啶(2.0g,15.25mmol,购自例如Apollo Scientific)用氢化钠(60%于矿物油中,0.67g,16.75mmol)处理。将混合物于环境温度在氮气下搅拌约2min,随后用碘乙烷(1.34mL,16.75mmol)处理。将反应物于环境温度在氮气下搅拌约4.5h,用水稀释并用DCM(×3)萃取。将合并的DCM萃取物干燥(疏水玻料),在真空中减少至干并于55℃在真空下进一步干燥,以产生灰褐色油状1-乙基-7-甲基-1H-吡啶(2.47g)。

[0702] <sup>1</sup>H NMR(400MHz):(DMSO-d<sub>6</sub>):δH 7.35(1H,d),7.29(1H,d),6.89-6.83(2H,m),6.40(1H,d),4.38(2H,q),2.68(3H,s),1.33(3H,t)。

[0703] 中间体2:1-乙基-5-甲基-1H-吡啶

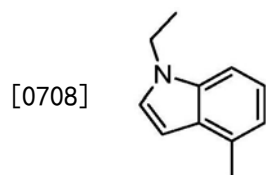


[0705] 以类似于中间体1的方式自5-甲基吡啶(购自例如Lancaster Synthesis Ltd.)制

备。

[0706]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ H 7.35-7.30 (3H,m) , 6.95 (1H,d) , 6.31 (1H,d) , 4.16 (2H,q) , 2.37 (3H,s) , 1.33 (3H,t)

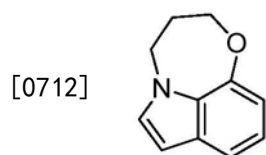
[0707] 中间体3:1-乙基-4-甲基-1H-吡咯



[0709] 以类似于中间体1的方式自4-甲基吡咯 (购自例如Chondtech Inc.) 制备。

[0710]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ H 7.35 (1H,d) , 7.27 (1H,d) , 7.02 (1H,t) , 6.81 (1H,d) , 6.44 (1H,d) , 4.18 (2H,q) , 2.45 (3H,s) , 1.34 (3H,t) 。

[0711] 中间体4:3,4-二氢-2H-[1,4]氧氮杂萘并[2,3,4-hi]吡咯

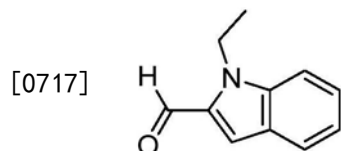


[0713] 经10min向使用冰水浴冷却的7-(3-氯丙氧基)-1H-吡咯 (2.71g, 12.9mmol, 此中间体的制备已报道于专利US:1998/5776963A中) 于DMF (25mL) 中的溶液中逐份添加氢化钠 (矿物油中的60%悬浮物, 1.03g, 25.8mmol) 。经1h使反应混合物升温至室温, 随后使用冰水浴再次冷却, 之后伴随连续搅拌经10min逐滴添加HCl (1N, 25mL) 。

[0714] 使用EtOAc (50mL) 分配混合物, 分离有机层, 随后用EtOAc (2×50mL) 再萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 随后在减压下浓缩, 以产生灰褐色液体。使用柱色谱 (用0%至20% 环己烷和EtOAc洗脱) 纯化粗物质, 以产生白色固体状标题化合物1.78g (79%) 。

[0715] LCMS (方法A) : Rt=1.05min, MH<sup>+</sup>=174.0。

[0716] 中间体5:1-乙基-1H-吡咯-2-甲醛

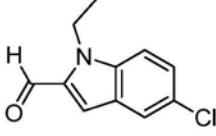
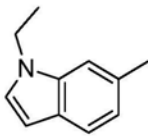
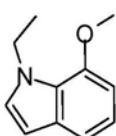


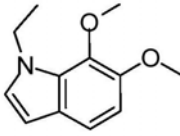
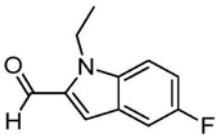
[0718] 在氮气下向氢氧化钾 (2.84g, 50.6mmol) 的烧瓶中添加二甲基亚砜 (DMSO) (91mL) 并将反应混合物于室温搅拌10min。向反应混合物中添加1H-吡咯-2-甲醛 (2.04g, 14.05mmol, 购自例如Sigma-Aldrich) 并于室温在氮气下搅拌1h。逐滴添加乙基溴 (1.795mL, 23.89mmol) 并将反应物在氮气下于室温搅拌1h。通过小心添加水 (100mL) 淬灭反应物。添加Et<sub>2</sub>O (100mL) 并分离各层。用Et<sub>2</sub>O (2×100mL) 进一步萃取水层并用水 (2×50mL) 反萃取合并的有机物。随后将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在真空中浓缩, 以得到褐色油状粗产物。在硅胶 (100g) 上使用0%EtOAc/环己烷→25%EtOAc/环己烷的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发, 以得到黄色固体状产物-1-乙基-1H-吡咯-2-甲醛 (1.41g, 8.14mmol, 57.9%产率)

[0719] LCMS (方法B) : Rt=1.08min, MH<sup>+</sup>=174.0

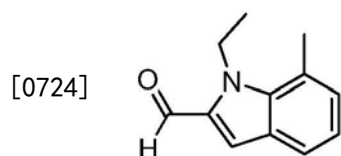
[0720] 下表中所指示的其他中间体以类似于中间体5的方式制备:



中间体	吲哚	产率/%	LCMS
<b>6:</b> 5-氯-1-乙基-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛 (自 5-氯-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛 (购自例如 Sigma-Aldrich)制备)		21	LCMS (方法 B): $R_t = 1.19$ min, $MH^+ = 207.9$
<b>7:</b> 1-乙基-6-甲基-1 <i>H</i> -吲哚(自 6-甲基-1 <i>H</i> -吲哚 (购自例如 Apollo Scientific)制备)		47	LCMS (方法 B): $R_t = 1.21$ min, $MH^+ = 160.0$
<b>8:</b> 1-乙基-7-(甲氧基)-1 <i>H</i> -吲哚(自 7-甲氧基-1 <i>H</i> -吲哚(购自例如 Sigma-Aldrich)制备)		90	LCMS: (方法 B) $R_t = 1.19$ min, $MH^+ = 176.1$

中间体	吲哚	产率/%	LCMS
<b>9:</b> 1-乙基-6,7-二甲氧基-1 <i>H</i> -吲哚(自 6,7-二甲氧基-1 <i>H</i> -吲哚(购自例如 J&W Pharmed)制备)		91	LCMS (方法 B): $R_t = 1.13$ min, $MH^+ = 206.02$
<b>10:</b> 1-乙基-5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Matrix Scientific)制备)		64	LCMS: (方法 B) $R_t = 1.08$ min, $MH^+ = 192.1$

[0723] 中间体11: 1-乙基-7-甲基-1*H*-吲哚-2-甲醛

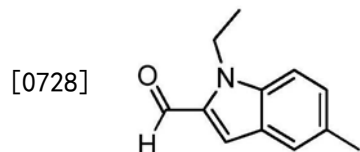


[0725] 在氮气下将1-乙基-7-甲基-1*H*-吲哚 (1.5g, 9.42mmol) 于无水THF (15mL) 中的溶液在冰-盐浴中冷却。经约10min逐滴添加正丁基锂溶液 (1.6M于己烷中, 7.4mL, 11.84mmol)。在添加正丁基锂后将反应物搅拌约2min, 随后移除冰/盐浴, 使其升温至环境温度并于环境温度在氮气下搅拌1.5h。将反应物在CO<sub>2</sub>/丙酮浴中冷却并经约2min向冷溶液中添加DMF (5mL)。于-78℃在氮气下将反应物再搅拌2.5h, 随后通过添加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并使其升温至环境温度经过整个周末。将反应物用水稀释并用DCM (×2) 萃取。将合并的DCM萃

取物干燥(疏水玻料)并在真空中减少至干,以产生黄色油。将残余物溶解于环己烷中并施加至硅胶柱(10g)。将柱用乙酸乙酯/环己烷梯度(0-10%)洗脱。合并适当级分并在真空中减少至干,以产生浅黄色油状1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-甲醛(0.97g)。

[0726] LCMS(方法B):Rt 1.15min,MH<sup>+</sup>188。

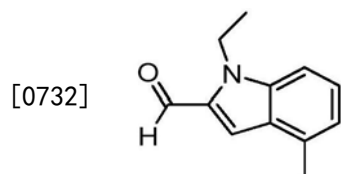
[0727] 中间体12:1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-甲醛



[0729] 以类似于中间体11的方式自1-乙基-5-甲基-1H-吡啶制备。

[0730] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δH 9.88(1H,s),7.55(2H,m),7.38(1H,s),7.27(1H,dd),4.56(2H,q),2.41(3H,s),1.26(3H,t)

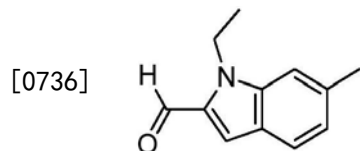
[0731] 中间体13:1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲醛



[0733] 以类似于中间体12的方式自1-乙基-4-甲基-1H-吡啶制备。

[0734] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δH 9.91(1H,s),7.54(1H,s),7.47(1H,d),7.33(1H,t),6.98(1H,d),4.58(2H,q),2.55(3H,s),1.27(3H,t)。

[0735] 中间体14:1-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-甲醛



[0737] 以类似于中间体12的方式自1-乙基-6-甲基-1H-吡啶制备。

[0738] LCMS(方法B):Rt=1.17min,MH<sup>+</sup>=188.0

[0739] 下表中的其他中间体以类似于中间体11的方式制备:

[0740]

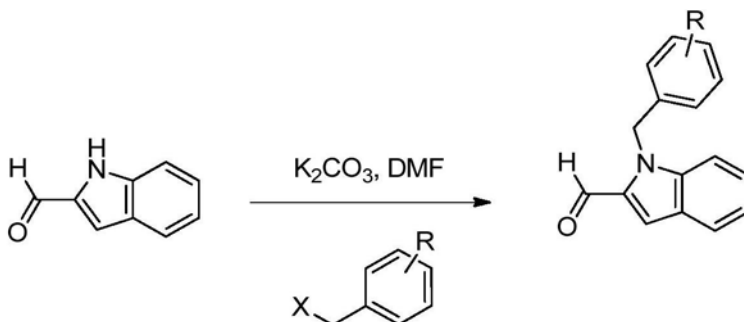
中间体	醛	LCMS
<b>15:</b> 1-乙基-7-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-甲醛(自 1-乙基-7-(甲基氧基)-1H-吡啶制备)		LCMS (方法 B) Rt = 1.15 min, MH+ = 204.0
<b>16:</b> 3,4-二氢-2H-[1,4]氧氮杂草并[2,3,4-hi]吡啶-6-甲醛(自 3,4-二氢-2H-[1,4]氧氮杂草并[2,3,4-hi]吡啶制备)		LCMS (方法 B): Rt = 1.01 min, MH+ = 202.0
<b>17:</b> 2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-甲醛(自 2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶(此中间体的制备于专利 WO 2000006564 A1 中已知)制备)		LCMS (方法 B): Rt = 0.94 min, MH+ = 188.0.

[0741]

中间体	醛	LCMS
<b>18:</b> 3-甲基-2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-甲醛(自 3-甲基-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶(此中间体的制备报道于 <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. I</i> <b>1987</b> , 9, 2079 中)制备)		LCMS (方法 B): Rt = 1.03 min, MH+ = 202.0
<b>19:</b> 1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶-2-甲醛(自 1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶制备)		LCMS (方法 B): Rt = 1.08 min, MH+ = 234.0

[0742] 使用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和任选经取代的ArCH<sub>2</sub>X (其中X为卤素基团) 于DMF中烷基化吡啶的一般方法:

[0743]

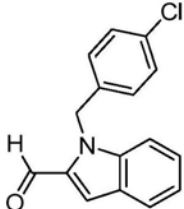


[0744]

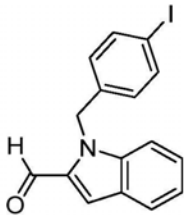
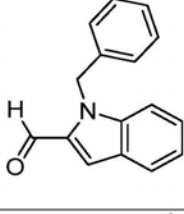
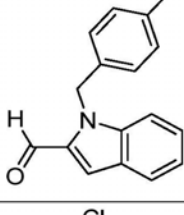
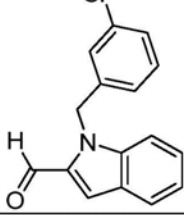
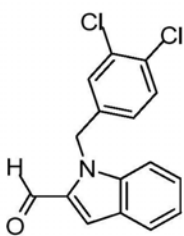
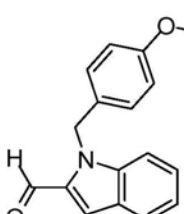
于室温在氮气下向1H-吡啶-2-甲醛(1当量)和碳酸钾(1当量)于N,N-二甲基甲酰胺

胺 (DMF) (1.7M) 中的悬浮液中添加适当苄基卤 (1当量)。将反应混合物加热至100℃至110℃并搅拌2-20h。随后停止反应并通过添加水淬灭。将有机物萃取至EtOAc或Et<sub>2</sub>O (3×) 中并将合并的有机物用水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在真空中浓缩,以得到粗产物。在硅胶上使用适当比率的EtOAc/环己烷纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生期望产物。

[0745] 通过此方法制备以下化合物:

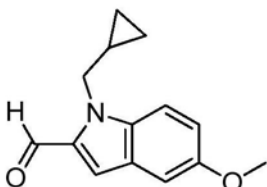
中间体	醛	产 率 /%	LCMS
[0746] <b>20:</b> 1-[(4-氯苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛 (购自例如 Sigma-Aldrich) 和 1-(溴甲基)-4-氯苯制备)		44	LCMS (方法 B): Rt = 1.30 min, MH <sup>+</sup> = 270.0

[0747]

中间体	醛	产 率 /%	LCMS
<b>21:</b> 1-[(4-碘苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 1-(溴甲基)-4-碘苯制备)		59	LCMS (方法 B): Rt = 1.35 min, MH <sup>+</sup> = 361.9
<b>22:</b> 1-(苯基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和苄基氯制备)		81	LCMS (方法 A): Rt = 1.24 min, MH <sup>+</sup> = 236.1
<b>23:</b> 1-[(4-甲基苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 1-(溴甲基)-4-甲苯制备)		35	LCMS (方法 B): Rt = 1.27 min, MH <sup>+</sup> = 250.1
<b>24:</b> 1-[(3-氯苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 3-氯溴化苄基制备)		78	LCMS (方法 B): Rt = 1.29 min, MH <sup>+</sup> = 270.0
<b>25:</b> 1-(3,4-二氯苄基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和(溴甲基)-1,2-二氯苯制备)		47	LCMS: (方法 B): Rt = 1.37 min, MH <sup>+</sup> = 304.0.
<b>26:</b> 1-(4-甲氧基苄基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和-(溴甲基)-4-甲氧基苯制备)		7	LCMS: (方法 B): Rt = 1.20 min, MH <sup>+</sup> = 266.1.

[0748] 中间体27:1-(环丙基甲基)-5-(甲氧基)-1*H*-吲哚-2-甲醛

[0749]



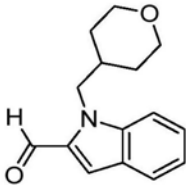
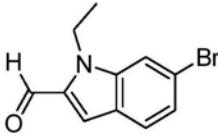
[0750] 向含有氢化钠(121.1mg, 3.03mmol)的烧瓶中添加5-(甲氧基)-1*H*-吲哚-2-甲醛(489.1mg, 2.79mmol, 购自例如Fluorochem)于*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (12mL)中的溶液并

在氮气下于室温搅拌。20min后,逐份添加(溴甲基)环丙烷(0.35mL,3.61mmol)。将反应物于0℃搅拌20min且随后使其升温至室温并在氮气下搅拌过夜(16h)。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物。添加Et<sub>2</sub>O(50mL)并分离各层。用Et<sub>2</sub>O(2×50mL)进一步萃取水层。水性混合物的LCMS显示仍留下一些产物。用Et<sub>2</sub>O(2×60mL)进一步萃取水层并将合并的有机物用水(3×50mL)反萃取。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,通过疏水玻料并在真空下浓缩,以产生褐色油。在硅胶(25g)上纯化粗产物。使用0-50%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱柱。收集适当级分并在真空下浓缩,以产生褐色油-1-(环丙基甲基)-5-(甲基氧基)-1H-吲哚-2-甲醛(555mg,87%)。

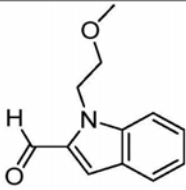
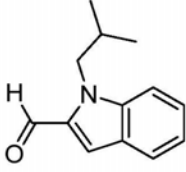
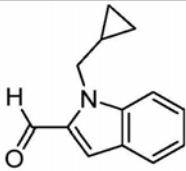

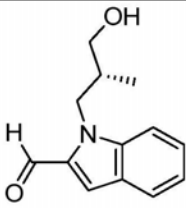
[0751] LCMS (方法B): Rt=1.14min, MH<sup>+</sup>=230.1

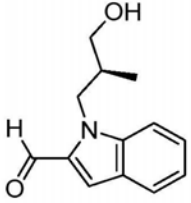
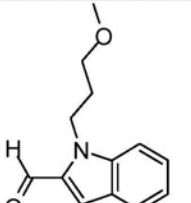
[0752] 下表中所指示的其他实施例以类似于中间体27的方式制备。

[0753]

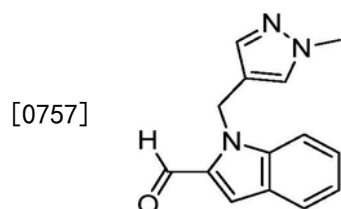
中间体	醛	产率 /%	LCMS
<b>28:</b> 1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(自 1H-吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(购自例如 Apollo Scientific)制备)		57	LCMS (方法 A): Rt = 1.08 min, MH <sup>+</sup> = 244.1
<b>29:</b> 6-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-甲醛(自 6-溴-1H-吲哚-2-甲醛(购自例如 Fluorochem)制备)		90	LCMS (方法 A): Rt = 1.26 min, MH <sup>+</sup> = 252.0

[0754]

中间体	醛	产率 /%	LCMS
<b>30</b> : 1-[2-(甲基氧基)乙基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 2-溴乙基甲醚制备)		74	LCMS (方法 B): Rt = 0.99 min, MH+ = 204.2
<b>31</b> : 1-(2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 1-溴-2-甲基丙烷制备)		74	LCMS (方法 B): Rt = 1.25 min, MH+ = 202.0
<b>32</b> : 1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 (溴甲基)环丙烷制备)		47	LCMS (方法 A): Rt = 1.20 min, MH+ = 200.1
<b>33</b> : 1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和三氟甲烷磺 2,2,2-三氟乙基酸盐制备)		52	LCMS (方法 A): Rt = 1.12 min, MH+ = 228.1.
<b>34</b> : ( <i>R</i> )-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(自 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 ( <i>S</i> )-3-溴-2-甲基丙-1-醇(购自例如 Sigma-Aldrich)制备)		28	LCMS (方法 B): Rt 0.91 min, MH+ = 218.0.

中间体	醛	产率 /%	LCMS
<b>35:</b> (S)-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-甲醛(自 1H-吡啶-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和(R)-3-溴-2-甲基丙-1-醇(购自例如 Sigma-Aldrich)制备)		36	LCMS (方法 B): Rt 0.91 min, MH <sup>+</sup> = 218.2.
<b>36:</b> 1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-2-甲醛(自 1H-吡啶-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)和 1-溴-3-甲氧基丙烷制备)		86	LCMS (方法 B): Rt = 1.03 min, MH <sup>+</sup> = 218.1.

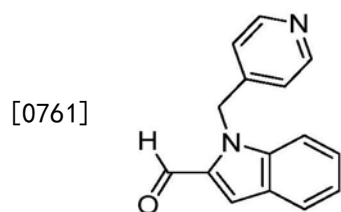
[0756] 中间体37:1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醛



[0758] 向含有氢化钠(280mg, 7.00mmol)的烧瓶中添加1H-吡啶-2-甲醛(504mg, 3.47mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(12mL)中的溶液并于室温在氮气下搅拌1.5h。将4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡啶(607.8mg, 3.47mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中,随后于0℃逐份添加至反应混合物中并在氮气下搅拌1h。使反应混合物达到室温并在氮气下搅拌过夜(18h)。向反应混合物中再添加4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡啶(598.5mg, 3.42mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的溶液并在氮气下于室温搅拌4h。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并添加Et<sub>2</sub>O(50mL)并分离各层。用Et<sub>2</sub>O(3×50mL)进一步萃取水层并用H<sub>2</sub>O(2×50mL)反萃取合并的有机物。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。在硅胶(50g)上纯化粗产物。使用15-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱柱。收集适当级分并浓缩,以得到褐色油状期望产物-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醛(1.27g, 65%)。

[0759] LCMS(方法B):Rt=0.90min, MH<sup>+</sup>=240.0

[0760] 中间体38:1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛



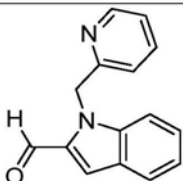
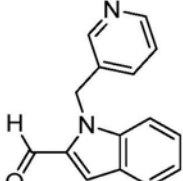
[0762] 于室温在氮气下向氢化钠(0.716g, 17.91mmol)于四氢呋喃(THF)(8.00mL)中的悬



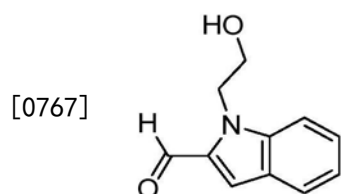
浮液中添加1H-吡啶-2-甲醛(1g, 6.89mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (16mL) 中的溶液。1h后, 逐份添加4-氯甲基吡啶盐酸盐(1.356g, 8.27mmol)。将反应物于0℃搅拌1h且随后使其升温至室温并搅拌16h。在不搅拌下使反应物静置24h且随后通过添加水(100mL) 淬灭。添加Et<sub>2</sub>O (100mL) 并分离各层。用Et<sub>2</sub>O (2×50mL) 进一步萃取水层并用H<sub>2</sub>O (2×30mL) 反萃取合并的有机物。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在真空中浓缩, 以得到褐色油状粗产物。在硅胶(50g) 上使用40%乙酸乙酯/环己烷->100%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发, 以产生褐色固体状产物-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛(469mg, 1.985mmol, 28.8%产率)。

[0763] LCMS (方法B) : Rt=0.61min, MH<sup>+</sup>=237.1

[0764] 下表中所指示的其他中间体以类似于中间体38的方式制备:

中间体	醛	产率 /%	LCMS
[0765] <b>39</b> : 1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛(自1H-吡啶-2-甲醛和2-(氯甲基)吡啶制备)		56	LCMS (方法B): Rt = 0.86 min, MH <sup>+</sup> = 237.1
<b>40</b> : 1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛(自1H-吡啶-2-甲醛和3-(氯甲基)吡啶制备)		38	LCMS (方法B): Rt = 0.66 min, MH <sup>+</sup> = 237.1

[0766] 中间体41: 1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-甲醛

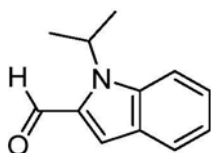


[0768] 将1,3-二氧戊环-2-酮(97mg, 1.099mmol)、1H-吡啶-2-甲醛(145mg, 0.999mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)和氢氧化钠(4.00mg, 0.100mmol) (自丸粒研磨) 于N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (1mL) 中的溶液加热至140℃并保持16h。使反应物冷却并通过添加水(30mL) 和Et<sub>2</sub>O (30mL) 淬灭。分离各层且用Et<sub>2</sub>O (2×30mL) 萃取水层。将合并的有机物用水(2×30mL) 反萃取且随后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在真空中浓缩, 以得到黑色油状粗产物。在硅胶(25g) 上使用100%环己烷->100%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发, 以产生褐色油状产物-1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-甲醛(50mg, 0.264mmol, 26.5%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0769] LCMS (方法B) : Rt=0.77min, MH<sup>+</sup>=190.1

[0770] 中间体42: 1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-甲醛

[0771]

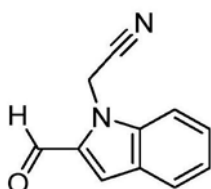


[0772] 于室温向含有1H-吲哚-2-甲醛(500mg, 3.44mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)和碳酸铯(2245mg, 6.89mmol)的烧瓶中添加乙腈(50mL)。随后逐滴添加1-甲基乙基甲烷磺酸酯(1.180mL, 6.89mmol)。使反应物于室温搅拌1h且随后加热至95℃并搅拌16h。在真空中浓缩反应混合物并将粗产物分配在水(100mL)与Et<sub>2</sub>O(100mL)之间。分离各层且用Et<sub>2</sub>O(2×50mL)进一步萃取水层。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到褐色油状粗产物。在硅胶(25g)上使用0%环己烷->25%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生褐色固体状产物-1-(1-甲基乙基)-1H-吲哚-2-甲醛(219mg, 1.170mmol, 34.0%产率)。

[0773] LCMS(方法B): Rt=1.16min, MH<sup>+</sup>=188.1

[0774] 中间体43: (2-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙腈

[0775]

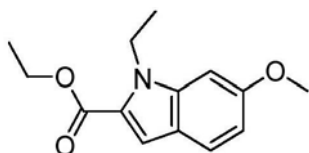


[0776] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(8mL)和1H-吲哚-2-甲醛(502mg, 3.46mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)中添加叔丁醇钾(578mg, 5.15mmol)并将反应混合物在氮气下于室温搅拌1h。向反应混合物中逐滴添加2-氯乙腈(0.44mL, 6.95mmol)并将溶液加热至65℃并保持1h。使反应混合物冷却至室温并在氮气下搅拌1h。将反应物再加热至65℃并在氮气下搅拌1h。向反应混合物中添加2-氯乙腈(1.1mL)并在氮气下于65℃搅拌30min。使反应混合物冷却至室温并在氮气下搅拌过夜。将反应物用水(50mL)淬灭并将产物分离至乙醚(50mL)中。用乙醚(2×50mL)进一步萃取水层。合并有机层并用水(2×50mL)反洗涤。收集有机层,使用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,通过疏水玻料并在真空中浓缩,以产生黑色固体。将粗产物溶解于最小体积的DCM中并在硅胶(25g)上用0-65%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱来纯化。收集适当级分并在真空中浓缩,以产生褐色油-(2-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙腈(92mg, 14%)。产物未经进一步纯化即用于下一反应。

[0777] LCMS(方法B): Rt=0.87min, 于正确m/z处产物未离子化

[0778] 中间体44: 1-乙基-6-(甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0779]

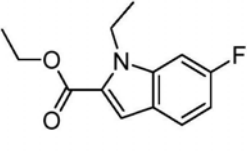


[0780] 在氮气下向含有碳酸钾(1.495g, 10.82mmol)的经搅拌圆底烧瓶中添加于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)中的6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸(502mg, 2.63mmol, 购自例如Amfinecom Inc.)。向反应混合物中添加乙基溴(1mL, 13.40mmol)并于80℃在氮气下搅拌过夜(15h)。随后将混合物加热至100℃并在氮气下搅拌2h。向反应混合物中再添加乙基溴(0.5mL)、碳酸钾(828mg)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)并于100℃搅拌3h。在真空中浓缩

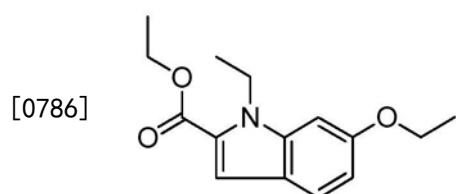
反应混合物,以产生白色固体(约5.2g)。在真空下干燥固体。试样产生>100%产率且假定含有12.5%具有无机杂质的期望产物。未进行纯化且粗产物用于下一反应。

[0781] LCMS(方法A): $R_t=1.30\text{min}$ , $MH^+=248.1$

[0782] 下表中所指示的其他实施例以类似于中间体44的方式制备:

[0783]	中间体	酯	LCMS
	中间体	酯	LCMS
[0784]	<b>45:</b> 1-乙基-6-氟-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲酸乙酯 (自 6-氟-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲酸(购自例如 Apollo Scientific)制备)		LCMS (方法 B): $R_t = 1.32 \text{ min}$ , $MH^+ = 235.9$

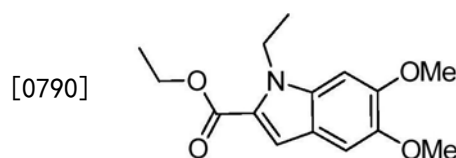
[0785] 中间体46:6-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯



[0787] 在氮气下向碳酸钾(1.461g, 10.570mmol)中添加6-乙氧基-1*H*-吡啶-2-甲酸(434mg, 2.115mmol, 购自例如ACBBlocks)于DMF(5mL)中的溶液。添加乙基溴(0.789mL, 10.570mmol)并将反应混合物于80℃在氮气下搅拌经过整个周末。在减压下蒸发溶剂,以产生灰白色固体状粗产物6-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(4.028g, 15.420mmol)。此未经纯化即粗制用于下一反应。

[0788] LCMS(方法A): $R_t=1.38\text{min}$ , $MH^+=262.11$ 。

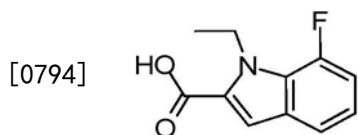
[0789] 中间体47:1-乙基-5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯



[0791] 将5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(300mg, 1.204mmol, 购自例如Alfa Aesar)溶解于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中并将所得溶液在冰水浴中冷却。缓慢添加氢化钠(矿物油中的60%分散物)(58.6mg, 1.465mmol)。将所得溶液在冰浴中搅拌1h,随后添加碘乙烷(0.144mL, 1.805mmol)。使反应物升温至室温过夜。通过添加饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (水溶液)淬灭反应混合物。用水和EtOAc稀释反应混合物。分离有机相并依序用2M NaOH(水溶液),接着用水洗涤。使有机相通过疏水玻料并在真空下移除溶剂,以产生橙色固体状粗产物。在SNAP(20g)硅胶柱上使用SP4柱色谱纯化此产物,用0-50%EtOAc/环己烷(10CV),接着用50%EtOAc(5CV)洗脱该柱。合并适当级分并在真空下移除溶剂,以产生白色固体。将此固体在真空烘箱中干燥过夜,以产生白色固体状标题化合物(305mg)。

[0792] LCMS(方法B): $R_t=1.14\text{min}$ , $MH^+=278.0$ 。

[0793] 中间体48:1-乙基-7-氟-1*H*-吡啶-2-甲酸

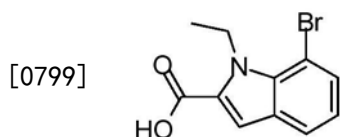


[0795] 向7-氟吲哚羧酸(500mg, 2.79mmol, 购自例如Matrix Scientific)于DMF(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(771mg, 11.2mmol), 之后添加溴乙烷(521 $\mu$ L, 6.98mmol)。将反应混合物于60℃加热2h, 随后再添加溴乙烷(521 $\mu$ L, 6.98mmol)和碳酸钾(771mg, 11.2mmol)。将反应混合物于60℃再加热2h, 随后在减压下浓缩, 以产生约2g米色固体状粗物质。

[0796] 将该物质悬浮于THF(20mL)、水(20mL)和MeOH(5mL)的溶液中, 随后添加LiOH单水合物(401mg, 9.56mmol)。将反应混合物于室温搅拌16h, 随后在减压下浓缩。将所得粗产物用2N HCl(20mL, 水溶液)处理, 且在减压下过滤所得米色固体, 随后用水洗涤, 随后在减压下进一步干燥, 以产生米色固体状标题化合物(436mg, 75%)。

[0797] LCMS(甲酸)  $MH^+ = 208.0$ ,  $R_t = 1.03\text{min}$

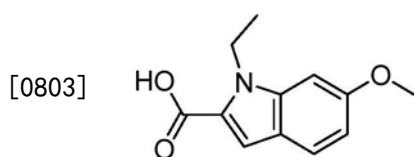
[0798] 中间体49: 7-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-甲酸



[0800] 向7-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(1.11g, 3.73mmol, 购自例如Chem-Implex International Inc.)于DMF(15mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.06g, 14.92mmol), 之后添加溴乙烷(1.4mL, 18.76mmol)。将反应混合物于60℃加热1.5h, 随后在减压下浓缩。向粗产物中添加LiOH(0.844g, 35.2mmol), 接着添加THF(20mL)、水(20mL)和MeOH(5mL)。将所得混合物在氮气下于室温搅拌16hr, 随后在减压下浓缩。向反应混合物中添加2N HCl(水溶液)且在减压下过滤所得固体, 随后用2N HCl、随后水洗涤并在减压下干燥, 以产生白色固体状标题化合物(905mg, 90%)。

[0801] LCMS(甲酸)  $MH^+ = 267.3/270.1$ ,  $R_t = 1.13\text{min}$

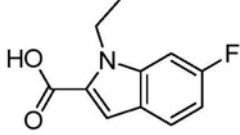
[0802] 中间体50: 1-乙基-6-(甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸



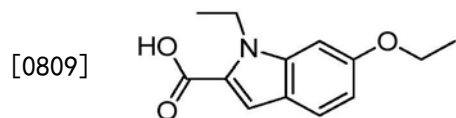
[0804] 向1-乙基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(估计657mg期望起始材料, 约5.2g具有无机物的粗制物, 来自前一步骤)于四氢呋喃(THF)(20mL)、水(20mL)和甲醇(5mL)中的非均质混合物中添加氢氧化锂单水合物(316mg, 13.20mmol)并将混合物于室温搅拌过夜(约18h)。向反应混合物中再添加氢氧化锂单水合物(314.2mg)并搅拌3h。向反应混合物中添加蒸馏水(5mL)和氢氧化锂单水合物(302.3mg)并于室温搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物并添加2M HCl(20mL)。经由过滤收集所得固体并用水洗涤。收集米色固体并在高真空下干燥3h, 以得到1-乙基-6-(甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(429mg, 97%)。

[0805] LCMS(方法B):  $R_t = 0.93\text{min}$ ,  $MH^+ = 220.1$

[0806] 下表中所指示的其他实施例以类似于中间体50的方式制备:

	中间体	酸	LCMS
[0807]	<b>51</b> : 1-乙基-6-氟-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲酸(自 1-乙基-6-氟-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲酸乙酯制备)		LCMS (方法 A): Rt = 0.65 min, [M-H] <sup>-</sup> = 206.1

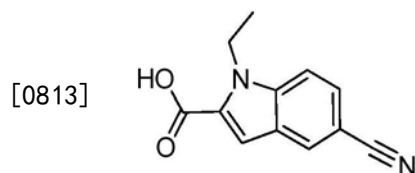
[0808] 中间体52: 6-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸



[0810] 向6-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(4.1g来自前一步骤的粗制物,估计553mg,2.115mmol期望起始材料)于THF(10mL)、水(10mL)和MeOH(2.5mL)中的悬浮液中添加氢氧化锂单水合物(331mg,7.89mmol)。7h搅拌后再添加于水(5mL)中的氢氧化锂单水合物(331mg,7.89mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜并再添加氢氧化锂单水合物(533mg,12.70mmol)。于室温5h搅拌后,将反应混合物于40℃搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物,以产生米色固体。在搅拌下向残余物中添加HCl(14mL 2M溶液)。通过在真空中过滤收集所得固体,用水洗涤且随后在HVAC下干燥,以产生灰白色固体状期望产物6-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸(431mg,1.848mmol,87%产率)。

[0811] LCMS(方法A):Rt=0.67min,MH<sup>+</sup>=234.15

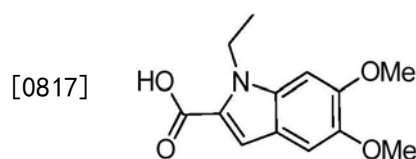
[0812] 中间体53: 5-氰基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸



[0814] 在氮气下向氢氧化钾(471mg,8.40mmol)的烧瓶中添加二甲基亚砜(DMSO)(20mL)并于室温将反应混合物搅拌10min。向反应混合物中添加5-氰基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(500mg,2.334mmol,购自例如ACB Blocks Ltd.)并于室温在氮气下搅拌2.5h。逐滴添加溴乙烷(0.296mL,3.97mmol)并将反应物在氮气下于室温搅拌1h。通过小心添加水(50mL)淬灭反应物。添加Et<sub>2</sub>O(50mL)并分离各层。用Et<sub>2</sub>O(2×50mL)进一步萃取水层并用盐水(1×50mL)洗涤合并的有机物。随后将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到白色蜡状5-氰基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(338mg,1.395mmol,59.8%产率)。使用5.0M HCl将水溶液酸化至pH=4,过滤出白色沉淀并在真空烘箱中过夜,以得到白色粉末-5-氰基-1-乙基-1*H*-吡啶-2-甲酸(328mg,1.531mmol,65.6%产率)。

[0815] LCMS(方法B):Rt 0.86min,MH<sup>+</sup>=214.9。

[0816] 中间体54: 1-乙基-5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲酸

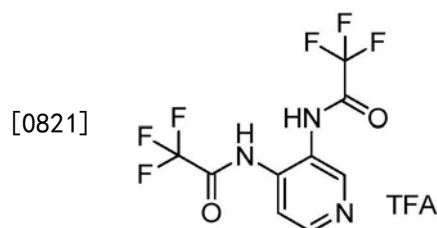


[0818] 将1-乙基-5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(305mg,1.100mmol)溶解于水

(2mL)、甲醇(1mL)和四氢呋喃(THF)(4mL)的混合物中。向此溶液中添加氢氧化锂单水合物(138mg, 3.30mmol)。将溶液搅拌过夜。在真空下移除溶剂并将所得固体重新溶解于THF(4mL)与水(2mL)的混合物中。反应过夜。随后将溶液加热至40℃并保持1h。在真空下移除溶剂并将所得固体在真空烘箱中干燥经过整个周末。此产生浅黄色固体状标题化合物(302mg)。

[0819] LCMS(方法B): Rt 0.80min, MH<sup>+</sup>=249.9。

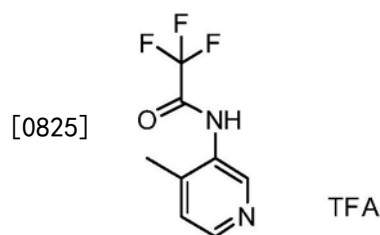
[0820] 中间体55: N,N'-3,4-吡啶二基双(2,2,2-三氟乙酰胺), 三氟乙酸盐



[0822] 于室温向吡啶-3,4-二胺(1g, 9.16mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)于二氯甲烷(DCM)(28mL)中的溶液中逐滴添加TFAA(3.24mL, 22.91mmol)。将反应物于室温搅拌30min。约15min后形成固体的“球”。液体的LCMS分析主要显示产物, 但固体的分析主要显示起始材料。将反应混合物超声处理1h。在超声处理过程期间, 将反应混合物轻微加热(约35℃)且固体消失, 但产生二相混合物。较高相的分析主要显示产物且较低相显示产物、无起始材料、但一些单保护的吡啶。将反应混合物在真空中浓缩并在真空中干燥过夜, 以得到无色粘性油, 其仍含有约20%单保护的吡啶。为推进完成, 将粗产物吸收于二氯甲烷(DCM)(10mL)中并添加TFAA(0.647mL, 4.58mmol)。将反应物超声处理30min并在真空中浓缩, 以得到-N,N'-(吡啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺), 三氟乙酸盐(4.28g, 8.76mmol, 96%产率)。此物质未经进一步纯化即用于后续反应。

[0823] LCMS(方法B): Rt=0.82min, MH<sup>+</sup>=301.9

[0824] 中间体56: 2,2,2-三氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)乙酰胺, 三氟乙酸盐。

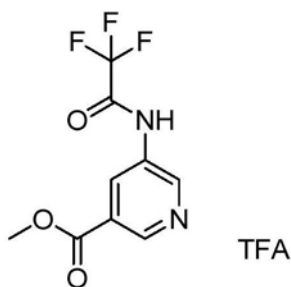


[0826] 向4-甲基吡啶-3-胺(1g, 9.25mmol, 购自例如Atlantic SciTech Group, Inc.)于无水二氯甲烷(10mL)中的溶液中小心添加2,2,2-三氟乙酸酐(1.27mL, 10.2mmol)。将所得溶液于室温搅拌5min。在真空下浓缩反应混合物, 以产生浅褐色固体状期望产物(3.02g, 100%)。

[0827] LCMS(方法B): Rt 0.44min, m/z 204.9 (MH<sup>+</sup>)。

[0828] 中间体57: 5-(2,2,2-三氟乙酰胺基)烟酸甲酯, 三氟乙酸盐

[0829]

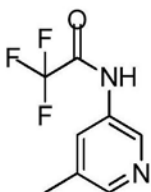


[0830] 以类似于中间体56的方式自5-氨基烟酸甲酯(购自例如Sigma-Aldrich)制备。

[0831] LCMS(方法B):Rt=0.75min,MH<sup>+</sup>=248.9

[0832] 中间体58:2,2,2-三氟-N-(5-甲基吡啶-3-基)乙酰胺

[0833]

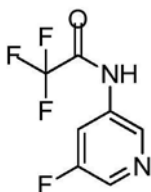


[0834] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的5-甲基吡啶-3-胺(274mg,2.53mmol,购自例如Sigma-Aldrich)中添加氢化钠(304mg,7.60mmol)和TFAA(0.716mL,5.07mmol)并将反应物于室温在氮气下搅拌过夜。添加水并将产物萃取至DCM(×3)中。蒸发合并的有机层,以产生褐色油,将其在高真空下干燥,以产生褐色固体状标题化合物(512mg,79%)。

[0835] LCMS(方法B):Rt=0.50min,MH<sup>+</sup>=205.0。

[0836] 中间体59:2,2,2-三氟-N-(5-氟吡啶-3-基)乙酰胺

[0837]

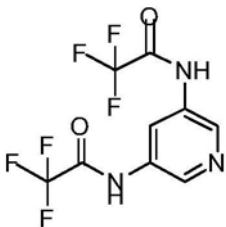


[0838] 向二氯甲烷(DCM)(10mL)中的5-氟吡啶-3-胺(548mg,4.89mmol,购自例如Fluorochem)中添加TFAA(0.898mL,6.35mmol)并将反应物于室温在氮气下搅拌30min。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以产生褐色油状标题化合物(1.595g,产率96%)。

[0839] LCMS(方法B):Rt=0.74min,MH<sup>+</sup>=209.0。

[0840] 中间体60:N,N'-(吡啶-3,5-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)

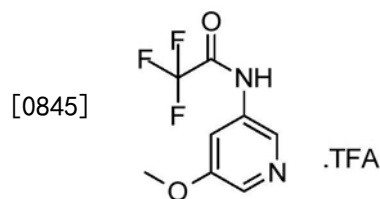
[0841]



[0842] 向二氯甲烷(DCM)(10mL)中的吡啶-3,5-二胺(527mg,4.83mmol,购自例如3B Scientific Corporation)中添加TFAA(1.773mL,12.56mmol)并将反应物于室温在氮气下搅拌过夜。移除溶剂并将残余物用甲醇洗涤并与DCM共沸并在高真空下干燥过夜,以产生粘性褐色固体(2.2g,产率97%)。

[0843] LCMS(方法B):Rt=0.80min,MH<sup>+</sup>=302.0。

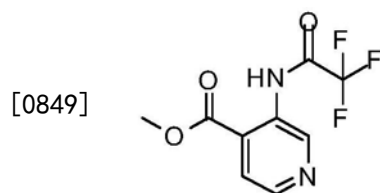
[0844] 中间体61:2,2,2-三氟-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺,三氟乙酸盐



[0846] 向二氯甲烷 (DCM) (5mL) 中的5-甲氧基吡啶-3-胺 (975mg, 7.85mmol, 购自例如J&W Pharmed) 中添加TFAA (1.442mL, 10.21mmol) 并将反应物搅拌经过整个周末。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以产生褐色固体状标题化合物 (2.0g, 产率76%)。

[0847] LCMS (方法B):  $R_t=0.65\text{min}$ ,  $MH^+=220.9$ 。

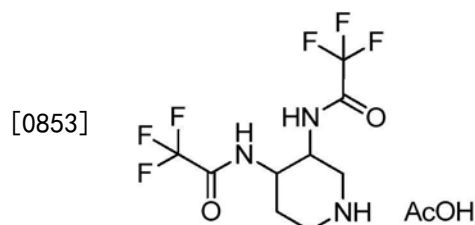
[0848] 中间体62:3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)异烟酸甲酯



[0850] 向二氯甲烷 (DCM) (8mL) 中的3-氨基异烟酸甲酯 (362mg, 2.379mmol, 购自例如Atlantic Research Chemicals) 中添加TFAA (0.437mL, 3.09mmol) 并将反应物于室温在氮气下搅拌30min。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以产生米色固体 (850mg, 产率97%)。

[0851] LCMS (方法B):  $R_t=0.84\text{min}$ ,  $MH^+=248.9$ 。

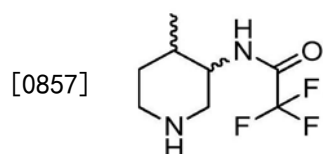
[0852] 中间体63:N,N'-3,4-哌啶二基双(2,2,2-三氟乙酰胺),乙酸盐



[0854] 将N,N'-(吡啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺),三氟乙酸盐 (780mg, 1.879mmol) 溶解于乙酸 (10mL) 中并于100℃和100巴穿过10%Pd/C催化剂柱 (100mg, 0.940mmol) 在H-管 (H-cube) 中氢化过夜 (入口管放置于接收器容器中以使反应混合物连续循环)。LCMS显示无起始吡啶。将反应混合物在真空中浓缩并与甲苯 (2×15mL) 共沸,以得到无色油状期望产物-N,N'-(哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺),乙酸盐 (686mg, 1.868mmol, 99%产率)。此物质未经进一步纯化或表征即用于后续反应。

[0855] LCMS (方法B):  $R_t=0.46\text{min}$ ,  $MH^+=308.0$

[0856] 中间体64:2,2,2-三氟-N-(4-甲基哌啶-3-基)乙酰胺



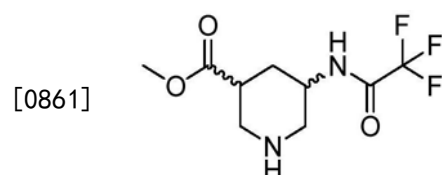
[0858] 于80巴、100℃使用10%Pd/C催化剂柱使2,2,2-三氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)乙酰



胺,三氟乙酸盐(1.5g,4.71mmol)于乙酸(15mL)中的溶液流经H-管器件(流速1mL/min)。使溶液循环穿过机器达6h并在真空下浓缩。将残余物吸收于甲醇中并穿过氨基丙基柱(20g)用甲醇洗脱。将收集的级分在真空下浓缩,以产生无色油状期望产物(549mg,55%)。产物为顺式-异构体和反式-异构体的2:1混合物。

[0859]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.42 (br. s., 1H), 6.88 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.16 (dd,  $J=12.0, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.79 (dd,  $J=11.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.42 (dd,  $J=12.1, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.36-1.18 (m, 1H), 0.98 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 0.87 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H)。

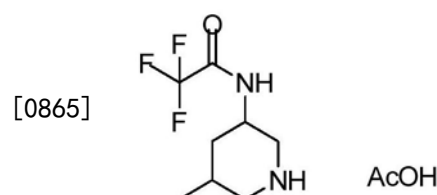
[0860] 中间体65: 5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酸甲酯



[0862] 以类似于中间体64的方式自5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)烟酸甲酯,三氟乙酸盐制备。产物为顺式和反式异构体的1:1混合物。

[0863]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.75 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29-2.45 (m, 10H), 2.27-1.74 (m, 4H)。

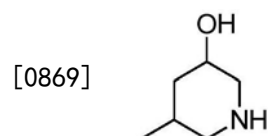
[0864] 中间体66: 2,2,2-三氟-N-(5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺,乙酸盐,非对映异构体混合物



[0866] 将2,2,2-三氟-N-(5-甲基吡啶-3-基)乙酰胺(512mg,2.508mmol)溶解于乙酸(10mL)中并于100℃和100巴穿过10%Pd/C催化剂柱(100mg,0.940mmol)在H-管中氢化过夜。移除溶剂并将残余物与甲苯共沸。将残余物在高真空下干燥1h,以产生褐色油,其粗制用于下一步骤中,(745mg,110%)。

[0867] LCMS (方法B):  $R_t=0.35\text{min}$ ,  $MH^+=211.0$ 。

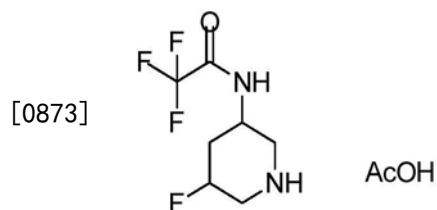
[0868] 中间体67: 5-甲基哌啶-3-醇,非对映异构体混合物



[0870] 使用Pd/C催化剂柱(49.4mg,0.465mmol)作为催化剂及100℃和100巴压力的条件使乙酸(30mL)(约0.15M溶液)中的5-甲基吡啶-3-醇(507mg,4.65mmol,购自例如Alfa Aesar)借助H-管氢化并以1mL/分钟恒定地循环过夜。移除溶剂并将残余物装载至10g SCX-2柱上,用甲醇洗涤且随后用2M甲醇氨洗脱。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以得到黄色油状标题化合物(458mg,86%)。

[0871] LCMS (方法B) :Rt=0.38min,MH+=116.0。

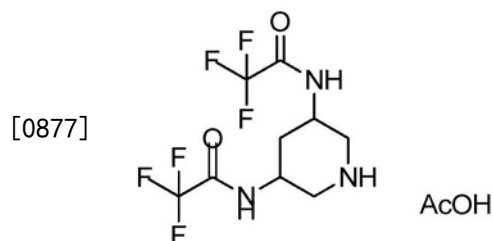
[0872] 中间体68:2,2,2-三氟-N-(5-氟哌啶-3-基)乙酰胺,乙酸盐,非对映异构体混合物



[0874] 将2,2,2-三氟-N-(5-氟吡啶-3-基)乙酰胺(800mg,3.84mmol)溶解于乙酸(10mL)中并于100℃和100巴穿过10%Pd/C催化剂柱(100mg,0.940mmol)在H-管中氢化3h。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜。将残余物再溶解于乙酸中并于100℃和100巴穿过10%Pd/C催化剂柱(100mg,0.940mmol)在H-管中氢化6h。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以得到褐色油(331mg,31%)。

[0875] LCMS (方法B) :Rt=0.29min,MH+=215.0。

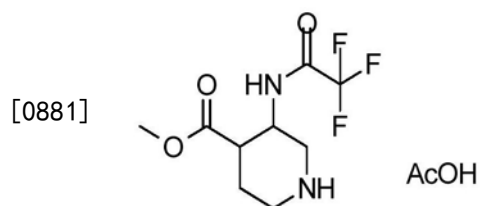
[0876] 中间体69:N,N'-(哌啶-3,5-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺),乙酸盐,非对映异构体混合物



[0878] 使乙酸(15mL)中的N,N'-(吡啶-3,5-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)(2.2g,7.31mmol)在H-管中穿过Pd/C 10%催化剂柱(30mg,0.282mmol)氢化,循环过夜。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以产生灰白色固体,其粗制继续使用(2.023g,68%)。

[0879] LCMS (方法B) :Rt=0.46min,MH+=308.0。

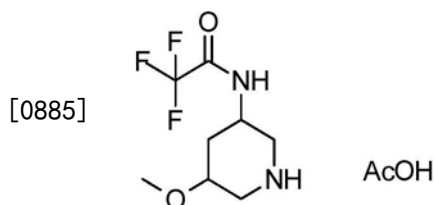
[0880] 中间体70:3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酸甲酯,乙酸盐,非对映异构体混合物



[0882] 以类似于中间体69的方式自3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)异烟酸甲酯,三氟乙酸盐制备

[0883] LCMS (方法B) :Rt=0.34min,MH+=255.0。

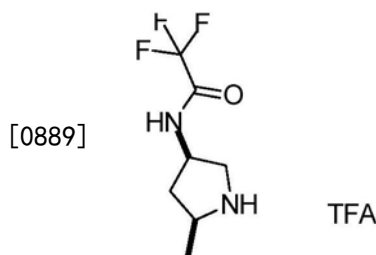
[0884] 中间体71:2,2,2-三氟-N-(5-甲氧基哌啶-3-基)乙酰胺,乙酸盐,非对映异构体混合物



[0886] 将乙酸 (10mL) 中的 2,2,2-三氟-N-(5-甲氧基吡啶-3-基) 乙酰胺, 三氟乙酸盐 (2000mg, 5.98mmol) 于 100℃ 于 100 巴在 H-管中氢化 78h。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥经过整个周末, 以产生褐色油 (1.985g, 116%)。

[0887] LCMS (方法B): Rt=0.37min, MH+=227.2。

[0888] 中间体 72: 2,2,2-三氟-N-((顺式)-5-甲基吡咯烷-3-基) 乙酰胺, 三氟乙酸盐

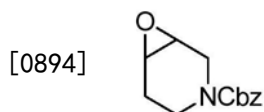


[0890] 向二氯甲烷 (DCM) (2mL) 中的 (顺式)-4-氨基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (120mg, 0.599mmol, 此中间体的制备阐述于以下文献中: ACS Med.Chem.Lett. 2011, 2, 142,) 中添加 Et<sub>3</sub>N (0.167mL, 1.198mmol) 和 TFAA (0.085mL, 0.599mmol) 并将反应物搅拌经过整个周末。将反应混合物分配在 DCM 与水 (×3) 之间。将合并的有机层用水 (×2) 洗涤并移除溶剂, 以产生澄清油, 将其在高真空下干燥过夜, 以得到 (顺式)-2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (118mg)。

[0891] 向二氯甲烷 (DCM) (1mL) 中的 (顺式)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基) 吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (9mg, 0.017mmol) 中添加 TFA (0.5mL, 6.49mmol) 并将反应物搅拌 2h。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜, 以得到褐色油 (120mg), 其未经纯化即用于下一反应。

[0892] LCMS (方法B): Rt=0.30min, MH+=197.1。

[0893] 中间体 73: 7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯

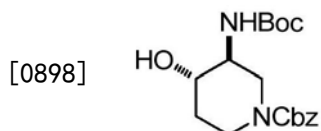


[0895] 在氮气气氛下向使用冰浴冷却的 5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄酯 (15.1g, 69.5mmol) (购自例如 Fluorochem) 于无水二氯甲烷 (DCM) (100mL) 中的搅拌溶液中逐份添加 3-氯过氧苯甲酸 (16.79g, 97mmol)。使所得混合物达到室温并搅拌 18h。向反应混合物中添加水 (100mL) 并分配各层。向经搅拌的 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 水溶液 (200mL) 中逐滴添加有机层。在添加结束时, 将混合物再搅拌 1h, 随后分离各层并用 DCM (50mL × 2) 反萃取水层。合并有机物并用 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (100mL × 3), 接着盐水 (100mL) 洗涤。在此阶段, 过氧化物测试显示有机层中仍存在 25mg/mL 过氧化物。因此, 向经搅拌的 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 溶液 (水溶液) (200mL) 中添加有机物且将所得二相混合物搅拌 1h。现在过氧化物测试显示 <0.5mg/mL 过氧化物。分离各层且进一步用 DCM (2 × 50mL) 洗涤水层。随后将合并的有机物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在真空中浓缩, 以得到浅

金色油状粗产物。通过硅胶色谱(340g Si)用30-80%EtOAc/环己烷洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在真空中浓缩,以得到无色油状标题化合物-7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯(12.75g, 54.7mmol, 79%产率)。

[0896] LCMS(方法B):  $R_t=0.88\text{min}$ ,  $MH^+=234.2$

[0897] 中间体74:反式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯



[0899] 三个单独反应系在下文概述的相同反应条件下实施。若试剂/溶剂量变化,则所用具体量概述于表中。合并来自三个反应的粗物质用于纯化,如所指示:

试剂/溶剂:	反应 1	反应 2	反应 3
7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯(A)	4.37 g, 18.73 mmol	4.45 g, 19.08 mmol	3.94 g, 16.89 mmol
DCM (B)	120 mL	100 mL	100 mL
三乙胺(C)	2.87 mL, 20.61 mmol	2.92 mL, 20.98 mmol	2.59 mL, 18.58 mmol
Boc <sub>2</sub> O (D)	4.35 mL, 18.73 mmol	4.43 mL, 19.08 mmol	3.92 mL, 16.89 mmol

[0901] 于70℃将7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯(A)于25-30%氢氧化铵水溶液(150ml, 3766mmol)和乙醇(100mL)中的溶液在HASTC合金弹中搅拌5h。将反应混合物转移至圆底烧瓶并在真空中浓缩一半(注意,放出大量NH<sub>3</sub>)。将所得溶液用盐水(50mL)稀释并将有机物萃取至DCM(100mL)中。随后,将水层用10%MeOH/DCM(3×50mL)进一步萃取。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以产生黄色油状中间体伯胺。将油性残余物用逐滴添加的二氯甲烷(DCM) (B) 和三乙胺(C) 和Boc<sub>2</sub>O (D) 稀释。使反应物搅拌2h。LCMS显示完全反应成两种具有类似R<sub>t</sub>的区域异构产物。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)(100mL)淬灭并分离各层。用DCM(2×75mL)进一步萃取水层。使合并的有机物穿过疏水玻料干燥并在真空中移除溶剂,以产生白色胶。

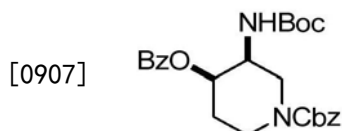
[0902] 将来自三个反应的粗物质合并用于纯化:将合并的残余物溶解于DCM中并分成两份并通过柱色谱在340g硅胶柱上使用0-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生两种主要产物:

[0903] 来自柱的第一洗脱峰:白色固体状反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(10.492g, 29.9mmol, 59%产率)(不期望区域异构体)。

[0904] 来自柱的第二洗脱峰:白色固体状反式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(6.485g, 18.51mmol, 37%产率)(上文所指示的期望区域异构体)。

[0905] LCMS(方法B):  $R_t=0.96\text{min}$ ,  $MH^+=351.2$

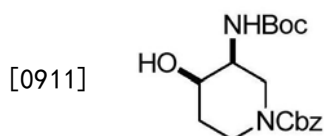
[0906] 中间体75:顺式-4-(苯甲酰基氧基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯



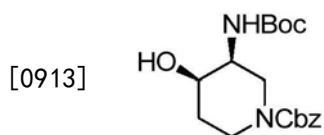
[0908] 向三苯基膦 (5.83g, 22.24mmol) 于四氢呋喃 (THF) (60mL) 中的溶液中添加DIAD (4.38mL, 22.24mmol) 并将混合物在冰水浴中搅拌15min且随后使其升温至室温。向悬浮液中添加反式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 (6.495g, 18.54mmol) 于四氢呋喃 (THF) (75mL) 中的悬浮液, 接着添加苯甲酸 (2.72g, 22.24mmol)。将反应混合物清除成黄色溶液并搅拌2h。LCMS分析显示产物形成, 然而, SM峰由副产物遮蔽, 因此难以确认反应完成。将反应物搅拌过夜 (20h)。在真空下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱纯化残余物。将残余物在DCM中装载于340g硅胶柱上并使用0-40% EtOAc/环己烷梯度纯化。合并适当级分在真空中并蒸发溶剂, 以产生浅黄色油状粗产物顺式-4-(苯甲酰基氧基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯 (8.11g, 17.84mmol, 96%产率)。

[0909] LCMS (方法B):  $R_t = 1.27\text{min}$ ,  $MH^+ = 455.3$ 。

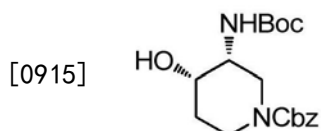
[0910] 中间体76: 顺式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯



[0912] 中间体77: (3S, 4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯



[0914] 中间体78: (3R, 4S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯



[0916] 向顺式-4-(苯甲酰基氧基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯 (8.11g, 17.84mmol) 于乙醇 (160mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (3.70g, 26.8mmol) 于水 (80mL) 中的溶液并将混合物于70℃搅拌20h。将反应混合物在真空中浓缩至1/3体积并将所得悬浮液用水 (50mL) 稀释并使用DCM (3×70mL) 萃取。合并收集的有机物并干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并在真空中浓缩, 以得到无色油状粗产物。随后通过柱色谱在硅胶柱 (340g) 上使用0-100% 乙酸乙酯/环己烷梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发, 以产生白色发泡体状期望产物顺式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 (5.54g, 15.81mmol, 89%产率)。

[0917] LCMS (方法B):  $R_t = 0.98\text{min}$ ,  $MH^+ = 351.2$

[0918] 呈送1g外消旋产物用于使用手性HPLC方法B的手性纯化色谱。成功拆分异构体:

[0919] 获得无色油状异构体1- (3S, 4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 (405mg, 1.156mmol, 6.48%产率)。

[0920] LCMS (方法B):  $R_t = 0.97\text{min}$ ,  $MH^+ = 351.2$

[0921] 手性HPLC (方法A): 100% ee。

[0922] 获得无色油状异构体2- (3R,4S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(411mg,1.173mmol,6.57%产率)。

[0923] LCMS(方法B): $R_t=0.99\text{min}$ , $MH^+=351.2$

[0924] 手性HPLC(方法A):95%ee。

[0925] 还呈送其余4.5g外消旋体用于使用手性HPLC方法C的手性纯化。成功拆分异构体:

[0926] 获得无色油状异构体1- (3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(1.94g,5.54mmol,31.0%产率)。

[0927] LCMS(方法B): $R_t=0.98\text{min}$ , $MH^+=351.2$

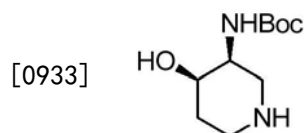
[0928] 手性HPLC(方法A):98.7%ee。

[0929] 获得无色油状异构体2- (3R,4S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(1.92g,5.48mmol,30.7%产率)。

[0930] LCMS(方法B): $R_t=0.97\text{min}$ , $MH^+=351.1$

[0931] 手性HPLC(方法A):96,3%ee。

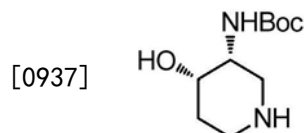
[0932] 中间体79:((3S,4R)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0934] 向含有10%Pd/C(0.059g,0.554mmol)的氢化烧瓶中添加(3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(1.94g,5.54mmol)于乙醇(48mL)中的溶液,该烧瓶经排空且回填 $N_2$ ( $\times 3$ )。将烧瓶再次排空且随后回填 $H_2$ ( $\times 3$ )。随后向滴定管中引入足够 $H_2$ 以容许反应完成且关闭系统并将烧瓶在 $H_2$ 气氛搅拌过夜。经由硅藻土过滤反应混合物并用EtOH( $2 \times 20\text{mL}$ )和乙酸乙酯( $2 \times 20\text{mL}$ )洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩,以得到乳膏油性固体状产物-((3S,4R)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.13g,5.22mmol,94%产率)。

[0935] LCMS(方法B): $R_t=0.40\text{min}$ , $MH^+=217.1$

[0936] 中间体80:((3R,4S)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0938] 使用H-管(设定:25°C,完全 $H_2$ 模式,1mL/min流速)和10%Pd/C CatCart30作为催化剂氢化3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(141mg,0.402mmol)于甲醇(8.05mL)中的溶液。在真空中蒸发洗脱剂,以产生澄清油状期望的(4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(85.1mg,0.393mmol,98%产率)。

[0939]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,393K):5.60(1H,br s,NH),3.77(1H,dt,CH),3.45(1H,ddd,CH),2.80(1H,ddd, $\text{CH}_A\text{H}_B$ ),2.72(1H,dd, $\text{CH}_A\text{H}_B$ ),2.63(1H,dd, $\text{CH}_A\text{H}_B$ ),2.55-2.48(1H,obs, $\text{CH}_A\text{H}_B$ ),1.59-1.53(2H,m, $\text{CH}_2$ ),1.42(9H,s, $3 \times \text{CH}_3$ )。

[0940] 中间体79和80的绝对立体化学的证据

[0941] 使用从头起VCD分析归属中间体79和80的绝对构型。此归属的置信水平估计为>99%。

[0942] 理论分析:

- [0943] • 构象搜索:使用MMFF94x力场的MOE随机搜索
- [0944] • 模型化学:opt freq编号=(noraman,vcd)b3lyp/dgdzvp
- [0945] • 构象分析:使用Boltzmann statistics估计的分数群体
- [0946] • Lorentzian带宽: $6\text{cm}^{-1}$
- [0947] • 频率标度因子:0.975
- [0948] • 置信限的估计:CompareVOA (BioTools, Inc.) 分析
- [0949] 实验:
- [0950] • 光谱仪:于 $4\text{cm}^{-1}$ 处操作的BioTools ChiralIR-2X FT-VCD光谱仪
- [0951] • 频率范围: $2000\text{--}800\text{cm}^{-1}$
- [0952] • PEM校正:于 $1400\text{cm}^{-1}$ 处校正的PEM
- [0953] • PEM延迟设定: $\text{PEM1}=0.250*\lambda$ ;  $\text{PEM2}=0.260*\lambda$
- [0954] • 扫描方法:单一4h扫描;总数= $3120 \times 4=12480$ 扫描) 扫描;t约6h)
- [0955] • 溶剂: $\text{CDCl}_3$
- [0956] • 浓度:约 $10\text{mg}/250\mu\text{L}$
- [0957] • 基线校正方法:经修饰半差异 (VCDE1 (经校正) = VCDE1减去VCDE2; VCDE2 (经校正) = VCDE2减去VCDE1)
- [0958] • 额外处理:Savitsky-Golay 9点平滑
- [0959] 估计可靠性水平
- [0960] 使用CompareVOATM (BioTools, Inc.) (一种用于定量两组光谱数据之间的一致程度的自动化工具) 估计此研究中的置信限。
- [0961] 使用两个参数的绝对值评估可靠性程度(置信限):VCD校正的总邻近类似性 (TNS (VCD)) 和对映异构体类似性指数 (ESI)。
- [0962] 基于CompareVOA分析的可靠性程度如下:

可靠性	*TNS (VCD) (范围)	*ESI (范围)	置信限(CL) (范围)
[0963] 高	$\geq 70$	$\geq 60$	$> 99\%$
中等	60 - 70	50 - 60	95 - 99%
低	50 - 60	40 - 50	90 - 95%
不可靠	$< 50$	$< 40$	$< 90\%$

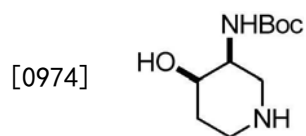
- [0964] \*绝对值
- [0965] CompareVOA结果:光谱范围: $1760\text{--}950\text{cm}^{-1}$
- [0966] 忽略区:无
- [0967] 统计分析的范围(最小 $400\text{cm}^{-1}$ ): $810\text{cm}^{-1}$
- [0968] 三角加权函数的宽度: $20\text{cm}^{-1}$
- [0969] TNS (VCD) :85.1 (绝对值)

[0970] ESI:82.8 (绝对值)

[0971] 最佳化标度因子:0.975

[0972] 估计置信水平:>99%

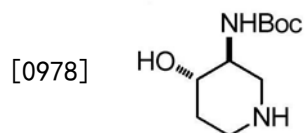
[0973] 中间体81: (+/-) - (顺式-4-羟基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0975] 以类似于中间体80的方式自顺式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯制备。

[0976]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.31 (1H, br s, NH), 4.00–3.75 (2H, m, 2x CH), 3.04–2.89 (2H, m, 2x  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.81 (1H, dd,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.64 (1H, ddd,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 1.83–1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (9H, s, 3x  $\text{CH}_3$ ).

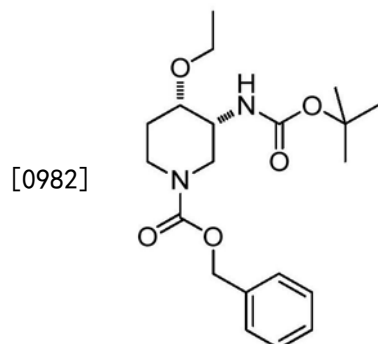
[0977] 中间体82: (+/-) - (反式-4-羟基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0979] 以类似于中间体80的方式自反式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯制备。

[0980]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.74 (1H, br d, NH), 3.48 (1H, ddd, CH), 3.42–3.31 (1H, m, CH), 3.24 (1H, dd,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.04 (1H, dt,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.58 (1H, ddd,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.38 (1H, dd,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.02 (1H, dq,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 1.53–1.40 (10H, m,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ , 3x  $\text{CH}_3$ ).

[0981] 中间体83: (+/-) - (顺式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄酯

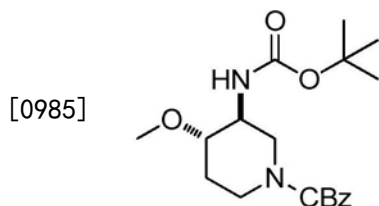


[0983] 将氢化钠 (32.3mg, 1.346mmol) 于 THF (9mL) 中的悬浮液于 0°C 在氮气下在冰水浴中搅拌。添加 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 (393mg, 1.122mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液并将反应混合物于 0°C 搅拌 45min。于 -25°C 将反应混合物放置于冰-NaCl 浴中, 之后逐滴添加三氟甲烷磺酸乙酯 (0.159mL, 1.234mmol)。10min 后, 用冰水浴代替冰-NaCl 浴, 且将反应混合物搅拌 1.5h。随后将反应混合物于室温搅拌 4.5h 并保持在冷冻器中过夜。将反应混合物用冰乙酸 (15滴) 中和并在减压下蒸发溶剂, 以产生澄清油。将残余物溶解于 EtOAc (50mL) 中, 用  $\text{NaHCO}_3$  (3x 70mL) 萃取并用盐水 (70mL) 洗涤。将有机萃取物合并并经由疏水玻料干燥。在减压下蒸发溶剂, 以产生澄清油。将残余物装载至 50g SNAP 硅胶柱上并通过 SP4 纯化, 用环己烷中的 0–50% EtOAc (15CV) 的梯度洗脱。合并适当级分并在减压下



浓缩,以产生澄清油状粗产物3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄酯(60mg, 0.159mmol, 14.14%产率)。此产物未经进一步纯化即用于后续反应。

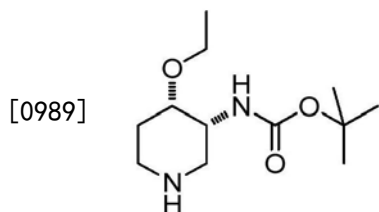
[0984] 中间体84: (+/-)-(反式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苄酯



[0986] 向(反式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(553mg, 1.578mmol)于四氢呋喃(THF)(20mL)中的冰冷溶液中逐份添加氢化钠(60%于矿物油中)(76mg, 1.894mmol)。添加后,将所得混合物于0℃搅拌1h。随后于0℃逐滴添加碘甲烷(0.118mL, 1.894mmol)。添加后,使混合物升温至室温并搅拌20h,随后将混合物在真空中浓缩。将残余物吸收于DCM中并装载至Biotage SNAP柱(100g)上。将此柱用EtOAc/环己烷(0-60%, 20CV)洗脱。一种主要产物和轻微更大极性次要产物-二者均通过TLC利用香草醛喷雾来可视化。收集主要产物,以得到白色固体状期望产物(336.3mg)。

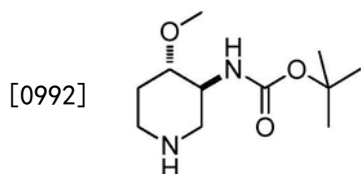
[0987] LCMS(方法B):  $R_t = 1.11\text{min}$ ,  $MH^+ = 365.1$

[0988] 中间体85: (+/-)-(顺式)-(4-乙氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



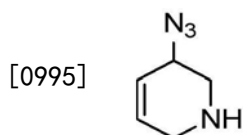
[0990] 使用H-管(设定:25℃,完全H<sub>2</sub>模式,1mL/min流速)和10%Pd/C CatCart30柱氢化3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄酯(54mg, 0.143mmol)于MeOH(3mL)中的溶液。在减压下蒸发溶剂,以产生澄清油状期望产物(4-乙氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.123mmol, 86%产率)。此产物未经纯化即用于后续步骤。

[0991] 中间体86: (+/-)-(反式)-4-甲氧基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯



[0993] 以类似于中间体85的方式自(3S,4S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苄酯制备

[0994] 中间体87: (R)-3-叠氨基-1,2,3,6-四氢吡啶

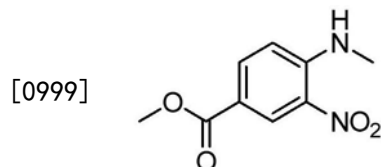


[0996] 在氮气下于室温向5-叠氨基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(此中间体的制备报道于Synlett, 2006, 13, 2109-2113中)(56mg, 0.250mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加三

氟乙酸 (1mL, 12.98mmol)。将混合物搅拌40min,随后在真空中浓缩。将剩余的残余物吸收于DCM中并用NaHCO<sub>3</sub> (饱和) 洗涤。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩至低体积。如此获得的材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0997] LCMS (方法B) :Rt=0.21min, MH<sup>+</sup>=125.0

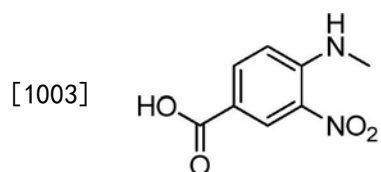
[0998] 中间体88:4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯



[1000] 于室温在氮气下向4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯 (5g, 23.19mmol) (购自例如Lancaster Synthesis Ltd.) 于N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (8mL) 中的溶液中添加甲胺 (2M于THF中) (23.19mL, 46.4mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌过夜。LCMS显示主要峰产物,但反应尚未完成。再添加甲胺 (2M于THF中, 10mL) 并将反应物加热至90℃并保持6h。再添加甲胺 (2M于THF中, 6mL) 并将反应物于室温搅拌1h并于70℃搅拌72h。再添加甲胺 (2M于THF中, 10mL) 并将反应物加热至80℃并保持3h。使反应物冷却至室温且随后通过添加水 (50mL) 使产物沉淀。使所得悬浮液冷却至0℃且随后过滤。将残余物进一步用水 (3×25mL) 洗涤且在滤垫上干燥约15min。收集固体并在真空中干燥,以得到黄色固体状标题化合物 (4.54g, 21.60mmol, 93%产率)。

[1001] LCMS (方法B) :Rt=0.69min, MH<sup>+</sup>=197.2

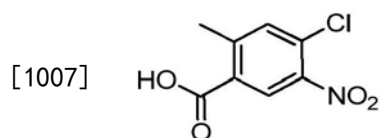
[1002] 中间体89:4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸



[1004] 将4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.82g, 8.66mmol) 溶解于1:1比率的四氢呋喃 (THF) (41.4mL) 和水 (41.4mL) 中。向其中添加氢氧化锂 (1.817g, 43.3mmol) 并将反应物于室温搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃并通过添加5M HCl (约20mL, 直至pH达到约5) 酸化-形成鲜黄色沉淀,过滤浆液并将残余物用蒸馏H<sub>2</sub>O (2×30mL) 洗涤。收集残余物并在真空中于50℃干燥,以得到黄色固体状产物-4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸 (1.43g, 7.29mmol, 84%产率)。此产物未经进一步纯化即用于后续反应中。

[1005] LCMS (甲酸) :Rt=0.69min, MH<sup>+</sup>=197.2。

[1006] 中间体90:4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸

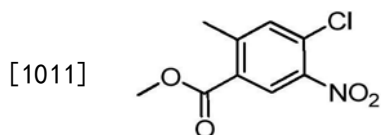


[1008] 向4-氯-2-甲基苯甲酸 (2.4g, 14.07mmol, 购自例如Sigma-Aldrich) 中添加浓硫酸 (12mL, 225mmol) 并将反应混合物冷却至-20℃。于此温度添加发烟硝酸 (0.754mL, 16.88mmol), 随后使反应混合物升温至室温。于室温再继续搅拌2h。将反应混合物分配在水 (50mL) 与乙酸乙酯 (2×50mL) 之间。使乙酸乙酯层静置过夜,之后形成晶体。通过过滤移除

这些晶体,以产生4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸(389mg,1.804mmol,12.83%产率)。

[1009] LCMS(方法C):Rt 0.91min,MH<sup>+</sup>未观察到。

[1010] 中间体91:4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯



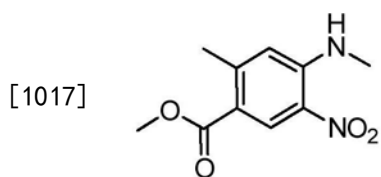
[1012] 向甲醇(10mL)中的4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸(430mg,1.995mmol)中添加2M盐酸水溶液(10mL,20.00mmol)并将反应混合物于80℃加热过夜。添加浓盐酸(200μL),并将反应物于80℃加热1h。将反应混合物冷却至室温。添加水(100mL),并使用2M氢氧化钠水溶液将水层碱化至pH 14并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将这些有机层保持于一侧且稍后使用。

[1013] 将水层用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取且合并这些有机物,使用疏水玻料干燥并在真空下蒸发,以产生回收的起始材料。向甲醇(10mL)中的回收的起始材料中添加2M盐酸水溶液(10mL,20.00mmol)并将反应混合物于80℃搅拌1h,随后于室温静置经过整个周末。将反应混合物冷却至室温。添加水(100mL),并使用2M氢氧化钠水溶液将水层碱化至pH 14并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。

[1014] 合并有机物(这些有机物来自先前添加),使用疏水玻料干燥并在真空下蒸发,以留下4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(326mg,1.420mmol,71.2%产率)。

[1015] LCMS(方法B):Rt 1.11min,MH<sup>+</sup>未观察到。

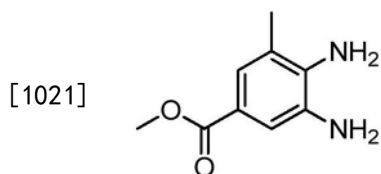
[1016] 中间体92:2-甲基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯



[1018] 向N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的4-氯-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(321mg,1.398mmol)中添加于THF中的2M甲胺(2.80mL,5.59mmol)并将反应混合物于80℃搅拌过夜。在氮气流下吹扫反应混合物。添加甲醇(5mL)和水(5mL),并通过过滤移除所形成固体并在真空烘箱中干燥,以产生黄色固体状2-甲基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(264mg,1.177mmol,84%产率)。

[1019] LCMS(方法B):Rt 1.02min,MH<sup>+</sup>=225。

[1020] 中间体93:3,4-二氨基-5-甲基苯甲酸甲酯

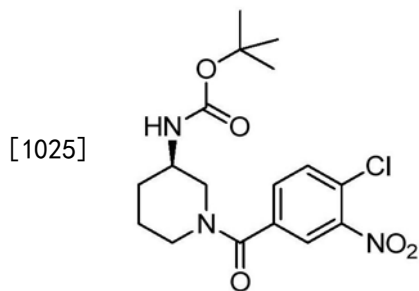


[1022] 向甲醇(30mL)中的3,4-二氨基-5-甲基苯甲酸(1g,6.02mmol)(购自例如Parkway Scientific LLC)中添加2M盐酸水溶液(30.1mL,60.2mmol)并将反应混合物于65℃加热两夜。将反应混合物在减压下浓缩,且施加至2×2g Isolute Sorbent 103柱。将柱用水洗涤并使用甲醇洗脱。在减压下蒸发甲醇级分。将残余物装载于二氯甲烷/甲醇中并通过SPE(氨基丙基,20g)纯化,并使用10%甲醇/二氯甲烷洗脱。合并适当级分并在减压下蒸发,以产生

灰白色固体状期望产物3,4-二氨基-5-甲基苯甲酸甲酯(620mg,3.44mmol,57.2%产率)。

[1023] LCMS(方法B):Rt 0.50min,MH+181。

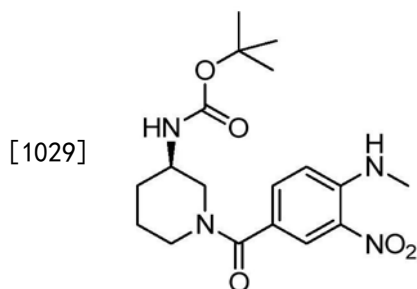
[1024] 中间体94:(R)-(1-(4-溴吡啶-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1026] 将4-氯-3-硝基苯甲酸(30g,149mmol,购自例如Apollo Scientific)与SOCl<sub>2</sub>(200mL,2756mmol)混合并于80℃搅拌2h。添加甲苯(500mL)。在蒸发溶剂后,含有产物的溶液直接用于下一步骤中。在N<sub>2</sub>下于0℃至20℃将4-氯-3-硝基苯甲酰氯(29g,132mmol)、(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(25g,124mmol)和DIPEA(66g,512mmol)在DCM(300mL)中搅拌3h。将反应物淬灭至冰/H<sub>2</sub>O(约100g)中并添加HCl(至pH 1)。将有机相用NaHCO<sub>3</sub>(水溶液,100mL,至pH 8)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中蒸发。通过硅胶色谱用DCM/MeOH=80:1洗脱来纯化粗产物。此得到标题化合物(30g)。

[1027] LCMS(方法B):Rt=1.06min,M+H<sup>+</sup>=384.1

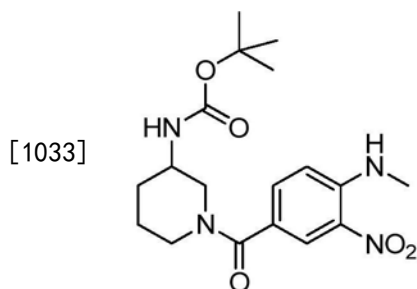
[1028] 中间体95:((3R)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1030] 向(3R)-3-哌啶基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(1.460g,7.29mmol,购自例如Apollo Scientific Ltd.)、4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸(1.43g,7.29mmol)和HATU(2.77g,7.29mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(50mL)中的溶液中添加DIPEA(2.55mL,14.58mmol)并将反应物于室温搅拌16h。添加水(200mL)和Et<sub>2</sub>O(200mL)并分离各层。将水层进一步用Et<sub>2</sub>O(2×200mL)萃取并将合并的有机物用水(2×50mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到鲜黄色油。在硅胶(100g)上使用40%EtOAc/环己烷→100%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生橙金色固体状产物-((3R)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(2.76g,7.29mmol,100%产率)。

[1031] LCMS(方法B):Rt=0.96min,MH<sup>+</sup>=379.3

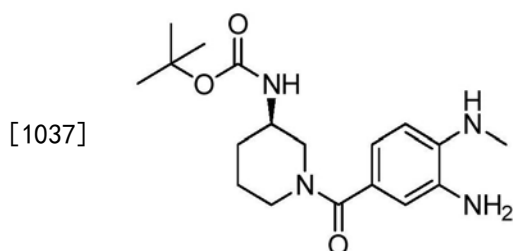
[1032] 中间体96:(1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1034] 以类似于中间体95的方式自(+/-)-3-哌啶基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(1.460g,7.29mmol,购自例如Apollo Scientific Ltd.)和4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸以57%产率制备

[1035] LCMS(方法B): $R_t=0.96\text{min}$ , $MH^+=379.2$

[1036] 中间体97:(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1038] 此中间体根据以下方法A或B中的一者制备:

[1039] 方法A:

[1040] 将(R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg)溶解于甲醇(约18mL)中并将溶液在5%碳载钯CatCart或10%碳载钯Catcart上使用流动氢化器件(H-管,设定:全氢,大气压,环境温度)以一轮或两轮氢化。将溶液进一步用甲醇(60mL)彻底洗涤并将溶液在真空中减少至干,以产生灰褐色胶状(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg)。

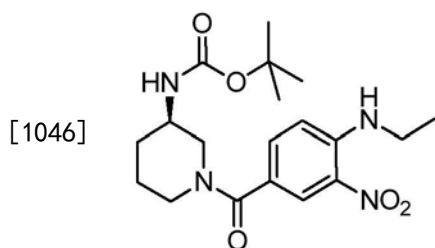
[1041] LCMS(方法B): $R_t=0.71\text{min}$ , $MH^+=349$

[1042] 方法B:

[1043] 向含有碳载钯(0.400g,3.76mmol)的经冲洗氢化烧瓶中添加于乙醇(30mL)中的(R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,5.29mmol),将所得混合物用氮气/真空冲洗三次,随后在氢气气氛搅拌44h。将反应混合物自氢气气氛利用氮气/真空冲洗三次,且在预填装10g硅藻土上过滤(获得深绿色溶液)。在减压下浓缩适当级分,以得到1.955g深绿色固体。将残余物溶解于DCM中并通过硅胶色谱用0%至6%2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{DCM}$ 梯度在24CV内洗脱来纯化。合并相关级分并在真空中浓缩,之后共沸,以产生1.916g灰色固体状期望产物。

[1044] LCMS(方法A): $R_t=0.85\text{min}$ , $MH^+=349$

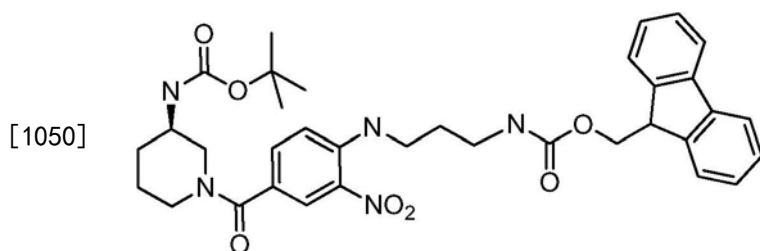
[1045] 中间体98:(R)-(1-(4-(乙基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1047] 向N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的{(3R)-1-[(4-氯-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(500mg,1.303mmol)中添加THF中的2M乙胺(5.21mL,10.42mmol)并在氮气下于80℃搅拌反应物。30min后,再添加2M乙胺/THF(5.21mL,10.42mmol)并将反应物在氮气下于80℃搅拌24h。将反应混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液(70mL)与DCM(3×70mL)之间。合并有机物,使用疏水玻料干燥并在氮气流下干燥。将试样装载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4色谱(SNAP 100g硅胶)使用0-100%环己烷-乙酸乙酯的梯度纯化。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生鲜黄色玻璃状期望产物(R)-(1-(4-(乙基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(225mg,0.573mmol,44.0%产率)。

[1048] LCMS(方法B):Rt=1.04min,MH+393。

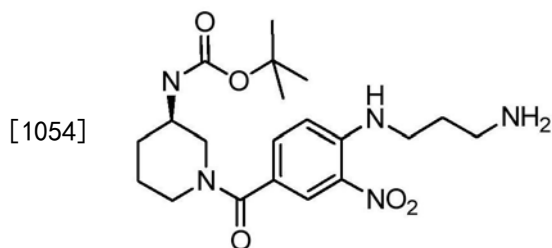
[1049] 中间体99: {(3R)-1-[(4-{[3-({[(9H-芴-9-基甲基)氧基]羰基}氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1051] 在搅拌和冰浴冷却下经30min的时段向(R)-(1-(4-((3-氨基丙基)氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.1g,4.98mmol)、DIPEA(1.740mL,9.96mmol)和DCM(20mL)的混合物中添加DCM(10mL)中的氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(1.289g,4.98mmol)。随后将反应物在氮气下于环境温度搅拌15min。将反应混合物用DCM(50mL)稀释,用2M盐酸水溶液(40mL),接着饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(40mL)洗涤,之后利用疏水玻料干燥并在真空下蒸发。将试样装载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4(2×SNAP100g硅胶)使用0-100%环己烷-乙酸乙酯的梯度经10柱体积,接着于100%环己烷-乙酸乙酯保持5柱体积来纯化。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生黄色发泡体状期望产物{(3R)-1-[(4-{[3-({[(9H-芴-9-基甲基)氧基]羰基}氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(3.09g,4.80mmol,96%产率)。

[1052] LCMS(方法B):Rt 1.27min,MH+644。

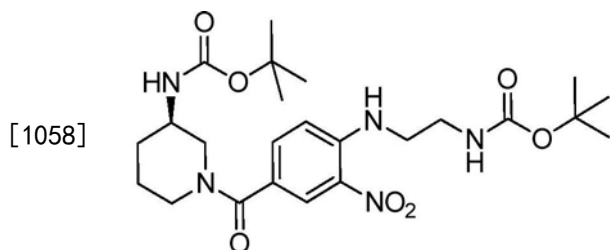
[1053] 中间体100: (R)-(1-(4-((3-氨基丙基)氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1055] 向{(3R)-1-[(4-氯-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(2g, 5.21mmol)中添加丙烷-1,3-二胺(10.97mL, 130mmol)并将混合物在氮气下搅拌的同时于100℃加热1h。在真空中浓缩反应混合物。随后通过添加2M盐酸将试样酸化至pH 6, 溶解于水(40mL)中并利用2M氢氧化钠碱化至pH 12。随后用DCM(3×50mL)萃取混合物。合并有机物, 使用疏水玻料干燥并在真空下蒸发, 以留下(R)-(1-(4-((3-氨基丙基)氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.18g, 5.17mmol, 99%产率)。

[1056] LCMS(方法B): Rt 0.71min, MH<sup>+</sup>422

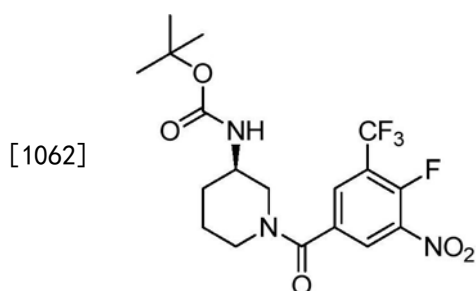
[1057] 中间体101: {(3R)-1-[(4-{[2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)乙基]氨基}-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1059] 向{(3R)-1-[(4-氯-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(500mg, 1.30mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.06mL, 13.03mmol)。于100℃搅拌21h后, 将反应混合物在减压下浓缩, 以产生深橙色油状粗产物。将残余物在DCM中装载至100g SNAP硅胶柱上并通过用0-5% MeOH/DCM的梯度(15CV)洗脱的SP4来纯化。合并适当级分并在减压下蒸发, 以产生深黄色固体状粗产物{(3R)-1-[(4-{[2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)乙基]氨基}-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(682.4mg, 1.344mmol, 103%产率)。此产物未经进一步纯化即用于后续反应中。

[1060] LCMS(方法B): Rt=1.06min, MH<sup>+</sup>=508.3

[1061] 中间体102: (R)-(1-(4-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

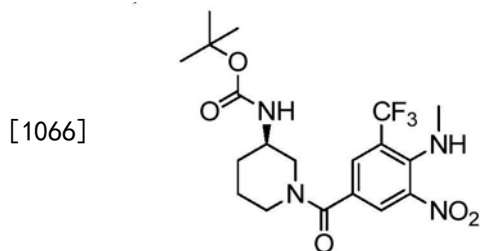


[1063] 将4-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(300mg, 1.185mmol, 购自例如Fluorochem)

于DCM (12mL) 中的溶液排空9次,之后逐滴添加草酰氯 (0.208mL, 2.371mmol),之后添加DMF (0.075mL, 0.968mmol)。观察到反应混合物最初鼓泡。在氮气下搅拌4.5h后,向反应混合物中添加草酰氯 (0.052mL, 0.593mmol),之后添加DMF (18μL, 0.232mmol)。于室温搅拌2h后,在减压下浓缩反应混合物,以产生灰白色固体。将残余物溶解于DCM (12mL) 中并添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (261mg, 1.304mmol, 购自例如Apollo Scientific) 和DIPEA (0.414mL, 2.370mmol)。于室温搅拌18h后,向反应混合物中添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (119mg, 0.593mmol),之后添加DIPEA (0.104mL, 0.593mmol)。于室温搅拌1h后,将反应混合物用DCM (20mL) 稀释,添加碳酸氢钠 (50mL) 并分离各层。将有机层用碳酸氢钠 (3×50mL) 洗涤,使其通过疏水玻料并在减压下蒸发溶剂,以产生深橙色油。将残余物在DCM中装载至25g SNAP硅胶柱上并通过用0-50%EtOAc/环己烷的梯度 (15CV) 洗脱的SP4来纯化。合并适当级分并在减压下蒸发,以产生黄色固体状期望产物(R)-(1-(4-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (419mg, 0.962mmol, 81%产率)。

[1064] LCMS (方法A):  $R_t=1.21\text{min}$ ,  $MH^+=436.0$

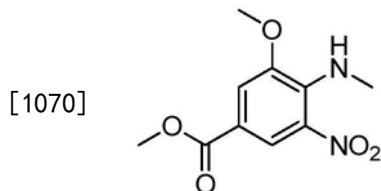
[1065] 中间体103: (R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1067] 向(R)-(1-(4-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (419mg, 0.96mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加甲胺 (1.925mL THF中的2M溶液, 3.85mmol)。于80℃搅拌2h后,使溶液冷却至室温。在减压下浓缩反应混合物且将残余物吸收于水 (50mL) 中。添加EtOAc (50mL) 并分离各层。用EtOAc (4×50mL) 进一步萃取水层。合并有机萃取物,使其通过疏水玻料并在减压下移除溶剂。将残余物在DCM中装载至50g SNAP硅胶柱上并通过用0-50%EtOAc/环己烷的梯度 (15CV) 洗脱SP4的来纯化。合并适当级分并在减压下蒸发,以产生黄色固体状期望产物(R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 0.90mmol, 93%产率)。

[1068] LCMS (方法A):  $R_t=1.15\text{min}$ ,  $MH^+=447.05$ 。

[1069] 中间体104: 3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯



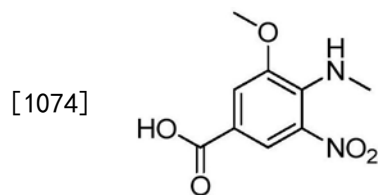
[1071] 将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯 (购自例如Apollo Scientific Ltd) (14g, 57.0mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (140mL) 中并在冰/水浴中冷却至约0℃。在剧烈搅拌下使用滴液漏斗逐滴添加甲胺 (2M于THF中) (114mL, 228mmol) 并将混合物用氮气冲洗并于80℃加热3h。使混合物冷却至室温经过整个周末。将反应混合物用水 (500mL) 稀释,并



在真空下过滤,以产生橙色固体状标题化合物(13.69g)。

[1072] LCMS(方法A): $R_t=1.04\text{min}$ , $MH^+=241.05$

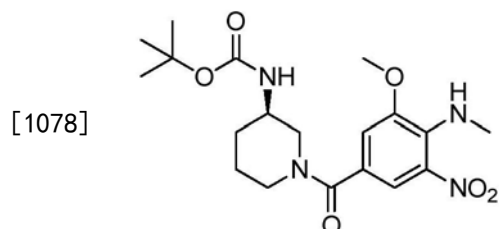
[1073] 中间体105:3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸



[1075] 向3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(13.69g,57.0mmol)于四氢呋喃(THF)(100mL)和水(50.0mL)中的溶液中添加单一份的氢氧化锂(4.09g,171mmol)。将所得悬浮液于室温搅拌19h。将反应物用2N HCl水溶液(约50mL)酸化,直至pH达到约4。过滤所得悬浮液并将橙色固体在高真空管线上干燥过夜,以产生橙色固体状标题化合物(11.09g)。

[1076] LCMS(方法A): $R_t=0.51\text{min}$ , $MH^+=227.0$

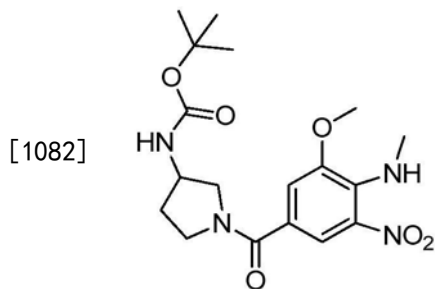
[1077] 中间体106:(R)-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1079] 向3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸(11.09g,49.0mmol)和HATU(18.64g,49.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(300mL)中的溶液中添加DIPEA(17.13mL,98mmol)并将混合物搅拌30min。在添加DIPEA时,在搅拌下约1min后,混合物变浑浊。随后添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(9.82g,49.0mmol)并搅拌1.5h,之后LCMS显示反应完全。向5mL反应混合物中添加饱和LiCl水溶液(5mL)和Et<sub>2</sub>O(10mL)并分离各层。将水层用Et<sub>2</sub>O(2×10mL)再萃取,将合并的有机物用水(10mL)反洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生橙色胶状粗产物。将胶溶解于最少量的DCM中并通过Si SNAP 25g柱使用50-100%乙酸乙酯/环己烷纯化。合并适当级分并在真空中蒸发,之后与环己烷共沸并在真空中干燥,以产生281mg橙色固体状期望产物。在真空中浓缩其余反应混合物以移除一些DMF。添加饱和LiCl水溶液(300mL)和Et<sub>2</sub>O(700mL)并分离混合物。将水层用Et<sub>2</sub>O(2×700mL)再萃取,将合并的有机层用水(1L)反洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生橙色胶状粗产物。将此产物在340g SNAP硅胶柱上用30%-60%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化。合并适当级分并在真空中浓缩,以产生橙色固体状标题化合物(19.4g)。

[1080] LCMS:(方法B): $R_t=1.02\text{min}$ , $MH^+=409.1$

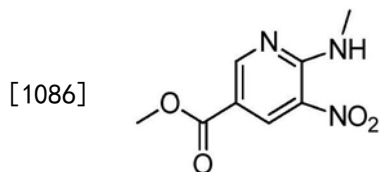
[1081] 中间体107:(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1083] 以类似于中间体106的方式自3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸和吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(购自例如TCI Europe)制备。

[1084] LCMS(方法B):  $R_t=0.98\text{min}$ ,  $MH^+=395.2$ 。

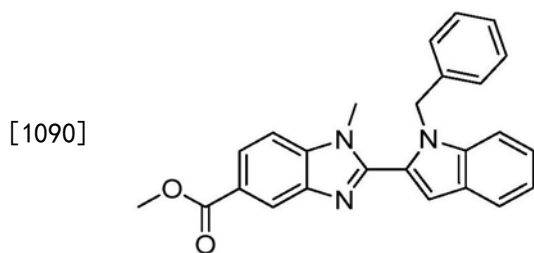
[1085] 中间体108: 6-(甲基氨基)-5-硝基烟酸甲酯



[1087] 将6-氯-5-硝基烟酸甲酯(500mg, 2.309mmol, 购自例如ButtPark)于无水DMF(2.5mL)中的溶液用甲胺(2M于THF中, 2.5mL, 5mmol)处理-瞬间深黄色、升温并沉淀(ppt)。将反应物于环境温度(空气气氛-松盖的小瓶)约20min。再添加一份甲胺(2M于THF中, 1.0mL, 2mmol)并继续搅拌约40min。在氮气流下蒸发大部分溶剂并将残余物(半固体)用水稀释并用DIPEA(约2mL)处理。将混合物用乙酸乙酯重复萃取(固体尤其不可溶于乙酸乙酯中)。合并有机萃取物, 干燥(疏水玻料)并在氮气流下减少至干, 以产生黄色结晶固体(436mg)。

[1088] LCMS(方法B):  $R_t=0.84\text{min}$ ,  $MH^+=212.1$ 。

[1089] 中间体109: 1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

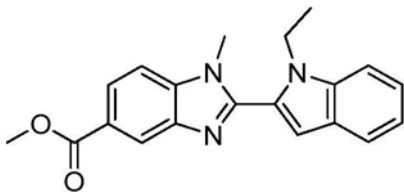


[1091] 于室温在氮气下向4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯(800mg, 3.81mmol)和1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛(896mg, 3.81mmol)于乙醇(8mL)中的溶液中添加溶解于水(4.0mL)中的连二亚硫酸钠(sodium hydrosulfite)(2339mg, 11.42mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌过夜。将反应物冷却至室温。添加水(50mL)和DCM(50mL), 因此产生不可分离的悬浮液, 添加1N HCl(20mL)并分离各层。将水层用10%MeOH/DCM(2×25mL)进一步萃取并将合并的有机物用MeOH(20mL)稀释, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩, 以得到橙色固体状粗产物。在硅胶(100g)上使用环己烷→50%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空下蒸发, 以产生黄色固体状产物-1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(621mg, 1.570mmol, 41.3%产率)。

[1092] LCMS(方法B):  $R_t=1.30\text{min}$ ,  $MH^+=396.2$

[1093] 中间体110:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[1094]

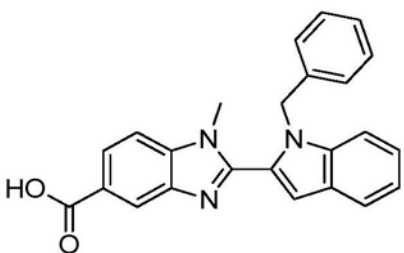


[1095] 以类似于中间体109的方式自1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛和4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯(8g, 38.1mmol)制备

[1096] LCMS(方法B): Rt: 1.20min, MH<sup>+</sup> 334。

[1097] 中间体111: 1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸

[1098]

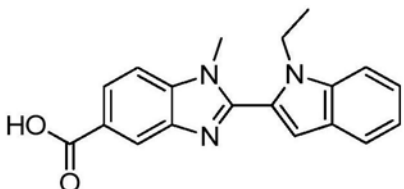


[1099] 将1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(621mg, 1.570mmol)溶解于1:1比率的四氢呋喃(THF)(7.5mL)和水(7.5mL)中。向其中添加氢氧化锂(329mg, 7.85mmol)并将反应物于室温搅拌1h。于室温将反应物再搅拌16h。通过添加2M HCl(20mL)酸化反应混合物并将有机物萃取至10%MeOH/DCM(20mL)中。将水层用10%MeOH/DCM(2×20mL)洗涤并将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到黄色固体1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(607mg, 1.591mmol, 101%产率)。此产物未经进一步纯化即用于后续反应中。

[1100] LCMS(方法B): Rt=1.13min, MH<sup>+</sup>=382.2

[1101] 中间体112: 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[1102]

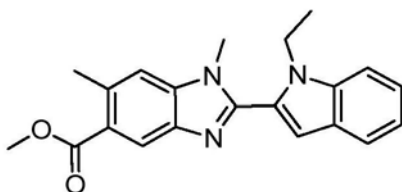


[1103] 向2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(8g, 24.00mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加氢氧化锂单水合物(5g, 119mmol),随后添加水(50mL)。将混合物于室温在加塞容器中搅拌16h。随后将反应混合物于80℃搅拌8h。使反应混合物冷却至室温并在真空下蒸发挥发物。用2M HCl(水溶液)将其余少量悬浮液酸化至pH=1。过滤所形成沉淀并将固体用水(400mL)洗涤。将固体在真空烘箱中干燥,以产生灰色固体状标题化合物(7.4g, 23.17mmol, 97%)。

[1104] LCMS(方法B): Rt 1.02min; MH<sup>+</sup> 320。

[1105] 中间体113: 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[1106]

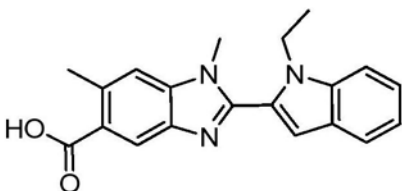


[1107] 将2-甲基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(260mg, 1.160mmol)、1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛(201mg, 1.160mmol)和连二亚硫酸钠(606mg, 3.48mmol)在乙醇(3mL)和水(1.5mL)中合并并将反应混合物于80℃加热2h。将反应混合物分配在饱和氯化铵水溶液(75mL)与乙酸乙酯(3×75mL)之间。合并有机物,使用疏水玻料干燥并在真空下蒸发。将试样装载于甲醇/二氯甲烷中(且在真空烘箱中干燥柱)并通过SPE(硅胶, 50g)使用0-50%乙酸乙酯/环己烷纯化。合并适当级分并在氮气流下干燥,以产生黄色固体状期望产物2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(249mg, 0.717mmol, 61.8%产率)。

[1108] LCMS(方法B): Rt 1.25min, MH<sup>+</sup>=348。

[1109] 中间体114: 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[1110]

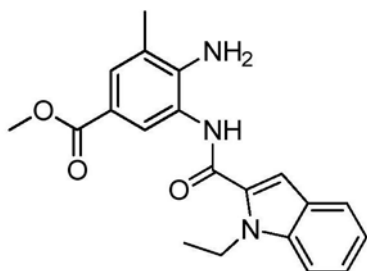


[1111] 将2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(245mg, 0.705mmol)和氢氧化锂单水合物(34mg)在甲醇(2mL)和水(1mL)中于室温搅拌过夜。再添加氢氧化锂单水合物(34mg)并将反应混合物于70℃加热2.5天。将反应混合物分配在饱和氯化铵水溶液(15mL)与二氯甲烷(3×15mL)之间。合并有机物,使用疏水玻料干燥并在氮气流下干燥,以产生2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸(242mg, 0.726mmol, 103%产率)。

[1112] LCMS(方法B): Rt 1.05min, MH<sup>+</sup>=334。

[1113] 中间体115: 4-氨基-3-(1-乙基-1H-吡啶-2-甲酰氨基)-5-甲基苯甲酸甲酯

[1114]

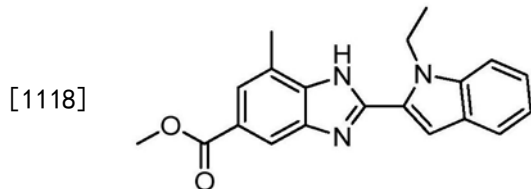


[1115] 向1-乙基-1H-吡啶-2-甲酸(358mg, 1.892mmol, 购自例如Enamine building blocks)和HATU(785mg, 2.064mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的混合物中添加DIPEA(0.901mL, 5.16mmol)并将反应混合物于室温搅拌15min。添加3,4-二氨基-5-甲基苯甲酸甲酯(310mg, 1.720mmol)并再继续搅拌2h。将反应混合物在氮气流下吹扫并将残余物装载于二氯甲烷中并通过使用10%甲醇/二氯甲烷洗脱的SPE(氨基丙基, 20g)来纯化。合并适当级分并在氮气流下干燥。将试样装载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4(SNAP100g)硅

胶)使用0-10%2M氨/甲醇-二氯甲烷的梯度来纯化。合并适当级分并在减压下蒸发,以产生褐色固体状期望产物4-氨基-3-(1-乙基-1H-吡啶-2-甲酰氨基)-5-甲基苯甲酸甲酯(379mg,1.079mmol,62.7%产率)。

[1116] LCMS(方法B):Rt 1.10min,MH+352。

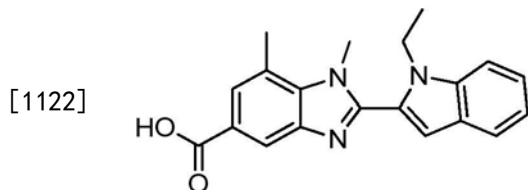
[1117] 中间体116:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1119] 将4-氨基-3-(1-乙基-1H-吡啶-2-甲酰氨基)-5-甲基苯甲酸甲酯(375mg,1.067mmol)和对甲苯磺酸单水合物(223mg,1.174mmol)在甲苯(30mL)中合并并将反应混合物于100℃加热过夜。在真空下蒸发反应混合物并将残余物装载于甲醇/二氯甲烷中(且在真空烘箱中干燥柱)并通过Biotage SP4(SNAP50g硅胶)使用0-100%环己烷-乙酸乙酯的梯度历经10柱体积,接着于100%环己烷-乙酸乙酯保持5柱体积来纯化。合并适当级分并在减压下蒸发,以产生黄色固体状期望产物2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(105mg,0.315mmol,29.5%产率)。

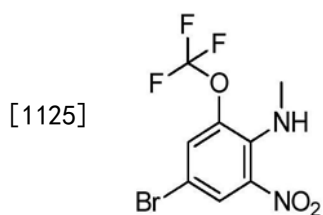
[1120] LCMS(方法B):Rt 1.27min,MH+334。

[1121] 中间体117:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸



[1123] 向N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(101mg,0.303mmol)中添加矿物油中的60%氢化钠(18.18mg,0.454mmol),将反应混合物在冰/水浴中冷却,并搅拌90min。添加碘甲烷(0.022mL,0.348mmol)并使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。再添加矿物油中的60%氢化钠(18.18mg,0.454mmol),之后添加碘甲烷(0.022mL,0.348mmol),并将反应混合物搅拌过夜。添加氢氧化锂(14.51mg,0.606mmol)和水(0.5mL),并将反应混合物搅拌过夜。在氮气流下吹扫反应混合物。向所得固体中添加HATU(173mg,0.454mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL),之后添加DIPEA(0.159mL,0.909mmol)和随后于室温搅拌10min后添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.454mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将反应混合物在氮气流下吹扫并分配在饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)与乙酸乙酯(3×10mL)之间。合并有机层,使用疏水玻璃干燥并在氮气流下干燥。未形成酰胺,相反,分离期望羧酸产物及其烷基化苯并咪唑区域异构体:因此,将残余物溶解于DMSO(2×1mL)中并通过MDAP(方法B)纯化。在氮气流下干燥溶剂,以产生期望产物(6mg)和区域异构体产物(26mg)。期望产物在此阶段未经进一步分析即用于后续反应。

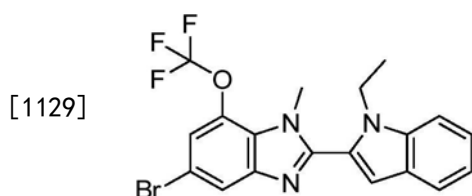
[1124] 中间体118:4-溴-N-甲基-2-硝基-6-(三氟甲氧基)苯胺



[1126] 将4-溴-2-硝基-6-(三氟甲氧基)苯胺(1g, 3.32mmol, 购自例如Apollo Scientific)于DMF(40mL)中的溶液使用冰/水浴冷却10min, 随后添加碳酸铯(2.17g, 6.64mmol)。将反应混合物搅拌10min, 随后添加碘甲烷(0.208mL, 3.32mmol)并在氮气下经67h使混合物升温至室温。向反应混合物中再添加碘甲烷(0.208mL, 3.32mmol), 再搅拌6h, 随后使用EtOAc和水(各自200mL)分配。将水层用EtOAc(2×200mL)再萃取, 随后将合并的有机物用水(200mL)洗涤, 随后使其通过疏水玻料并在减压下浓缩, 以产生褐色胶状粗产物。通过用DCM/环己烷溶剂系统(0至30%)洗脱的硅胶柱色谱纯化该物质, 以产生橙色固体状标题产物(404mg, 39%产率)。

[1127] LCMS(方法A):  $R_t = 1.33\text{min}$ ,  $M + \text{NH}_4^+ = 332.7$

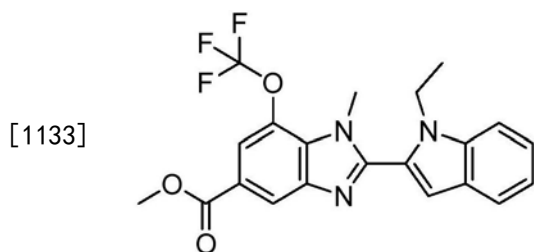
[1128] 中间体119: 5-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑



[1130] 向配备有搅拌器和4-溴-N-甲基-2-硝基-6-(三氟甲氧基)苯胺(400mg, 1.27mmol)和1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛(220mg, 1.270mmol)于EtOH(12mL)中的溶液的微波小瓶中添加连二硫酸钠(780mg, 3.81mmol)于水(6.0mL)中的溶液。将反应容器密封并使用微波加热至100℃并保持5h, 随后使其冷却。将反应混合物用DCM(40mL)稀释, 随后添加硫酸钠并过滤混合物, 随后在减压下浓缩。使用以DCM/环己烷溶剂系统(40%至100%)洗脱硅胶的柱色谱来纯化所得粗产物, 以产生无色胶状标题化合物(309mg, 56%产率)。

[1131] LCMS(方法A):  $R_t = 1.58\text{min}$ ,  $\text{MH}^+ = 438.1/440.1$

[1132] 中间体120: 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

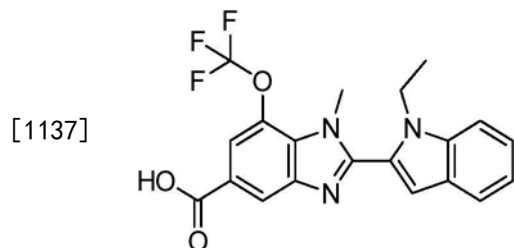


[1134] 在微波小瓶中将5-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(149mg, 0.34mmol)、MeOH(0.206mL, 5.10mmol)、DIPEA(0.119mL, 0.680mmol)、DMAP(83mg, 0.680mmol)、六羰基钼(47mg, 0.178mmol)和乙酰氧基(2-(二-邻甲苯基膦基)苄基)钯(17mg, 0.018mmol)溶解于1,4-二噁烷(12mL)中。将反应容器密封并使用微波加热至

180℃并保持3h,随后使其冷却。在减压下浓缩反应混合物,以产生粗制标题化合物(210mg, >99%产率)。

[1135] LCMS(方法A): $R_t=1.46\text{min}$ ,  $MH^+=418.2$

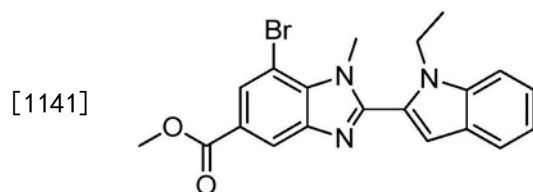
[1136] 中间体121:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



[1138] 向2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(444mg, 1.06mmol)于THF(12mL)和水(6mL)的混合物中的搅拌溶液中添加氢氧化锂(76mg, 3.19mmol)。将混合物于室温在氮气下搅拌68h,随后经由疏水玻料过滤并使用HCl(2N)酸化至约pH 4。将反应混合物分配在EtOAc(50mL)与水(50mL)之间,分离各层且用EtOAc(2×50mL)再萃取水层。使合并的有机物通过疏水玻料并在减压下浓缩,以产生粗产物。将该物质在IPA中装载至先后用IPA和10%HCl/IPA洗脱的10g氨基丙基SPE柱上。合并含有产物的级分,随后在减压下浓缩,以产生褐色固体状粗制标题化合物(121mg, 28%产率)。

[1139] LCMS(方法A): $R_t=0.93\text{min}$ ,  $MH^+=404.1$

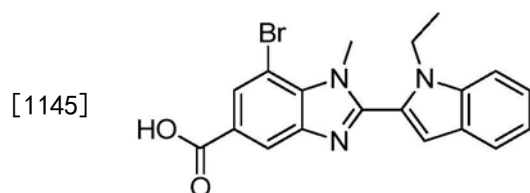
[1140] 中间体122:7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1142] 向3-溴-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(2.65g, 9.17mmol, 制备阐述于PCT国际申请W02010034796A1中)和1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛(2.16g, 12.5mmol, 购自例如Sigma Aldrich)于EtOH(70mL)中的溶液中逐滴添加连二亚硫酸钠(3.4g, 16.6mmol)于水(35.0mL)中的溶液。将混合物用氮气冲洗,随后于100℃加热过夜达16h。将反应混合物在减压下浓缩,随后分配在DCM(100mL)与水(100mL)之间。在使各层分离约1h后,分离有机层,随后用DCM(3×100mL)再萃取水层。合并有机层,经硫酸钠干燥,经由疏水玻料过滤且随后在减压下浓缩。通过用EtOAc/环己烷溶剂系统(0至20%)洗脱的硅胶柱色谱来纯化所得褐色固体,以产生黄色固体状标题化合物(1.2g, 32%产率)。

[1143] LCMS(方法B): $R_t=1.40\text{min}$ ,  $MH^+=412.0/414.0$

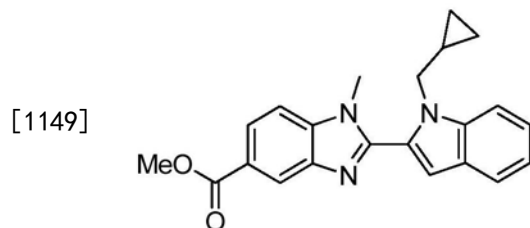
[1144] 中间体123:7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



[1146] 向7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(1.97g, 4.78mmol)于THF(40mL)和水(20mL)的混合物中的搅拌悬浮液中添加氢氧化锂(229mg, 9.56mmol)。将混合物于室温搅拌经过整个周末,随后通过添加HCl(2M, 40mL)酸化。将混合物利用10%MeOH/90%DCM(50mL)分配,随后将水层用10%MeOH/90%DCM(50mL)再萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥,随后使其通过疏水玻料并在减压下浓缩,以产生黄色/白色固体状标题化合物(1.67g, 88%产率)。

[1147] LCMS(方法B):  $R_t=1.20\text{min}$ ,  $MH^+=398.0/400.1$

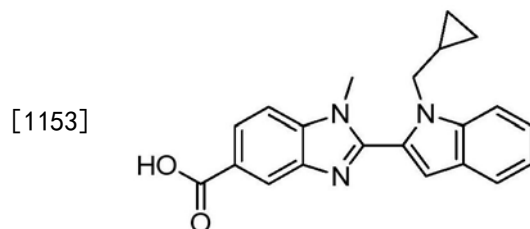
[1148] 中间体124: 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1150] 向4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯(6.6g, 31.4mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛(7.0g, 35.2mmol)于EtOH/H<sub>2</sub>O(100mL/50mL)中的溶液中添加Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(16.4g, 94.2mmol),将混合物于80℃在N<sub>2</sub>搅拌过夜,通过LCMS监测混合物,其显示4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯已完全消耗。添加水和DCM,并将所得有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且随后通过硅胶色谱用石油醚/乙酸乙酯=5:1洗脱来纯化。此产生标题化合物(7.0g, 62%)

[1151] LCMS(方法D):  $R_t=1.78\text{min}$ ,  $MH^+=360.2$

[1152] 中间体125: 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



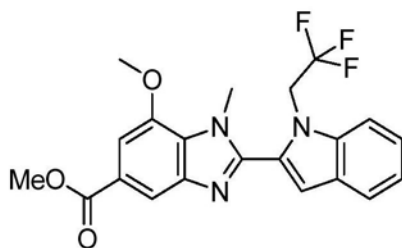
[1154] 向2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(7.0g, 19.5mmol)于THF/水(150mL/150mL)中的溶液中添加LiOH(4.10g, 97.5mmol)。将混合物于50℃搅拌过夜,随后浓缩并添加水(10mL)。将混合物用2N HCl(50mL)中和,过滤并用水和Et<sub>2</sub>O洗涤。干燥固体以产生标题化合物(5.2g, 78%)

[1155] LCMS(方法D):  $R_t=1.62\text{min}$ ,  $MH^+=346.2$ 。

[1156] 中间体126: 7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1157]



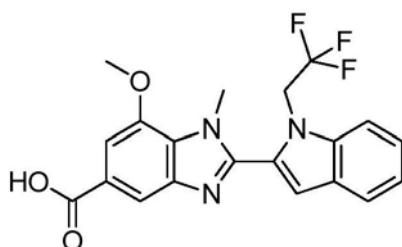
[1158] 在5mL微波小瓶中向3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(235mg, 0.978mmol)和1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-甲醛(200mg, 0.880mmol)于乙醇(3.5mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(541mg, 2.64mmol)于水(1.5mL)中的悬浮液。将反应混合物于100℃在微波中加热5h。在真空中浓缩反应混合物。将浅黄色残余物吸收于乙醚中。在真空中过滤所得悬浮液。所收集固体的NMR和LCMS分析显示产物作为主要组分。将固体在真空管线上干燥过夜,以产生灰白色固体状粗产物-7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(700mg, 0.755mmol, 86%产率),其适于后续反应。

[1159] 然而,滤液液体的LCMS和NMR显示存在一些产物和杂质。在真空中浓缩滤液。将残余物装载于二氯甲烷中并通过柱色谱在硅胶(10g)上使用0-30%乙酸乙酯/环己烷梯度纯化。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生黄色固体状期望产物-7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(49mg, 0.117mmol, 13.35%产率)。

[1160] LCMS(方法B):  $R_t = 1.29\text{min}$ ,  $MH^+ = 418.1$

[1161] 中间体127: 7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[1162]



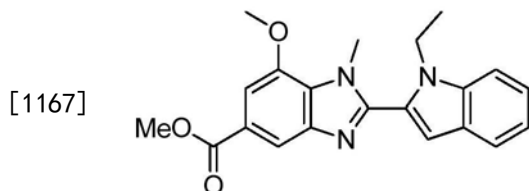
[1163] 将7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(318mg, 0.762mmol)和氢氧化锂单水合物(63.9mg, 1.524mmol)于四氢呋喃(THF)(5mL)和水(3mL)中的混合物于室温搅拌2h。LCMS分析显示不形成产物。因此,添加氢氧化锂单水合物(63.9mg, 1.524mmol)并将反应混合物再搅拌2h。如通过LCMS所显示,不形成产物。因此,向反应混合物中再添加氢氧化锂单水合物(128mg, 3.05mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。LCMS分析显示反应未进行。因此,浓缩反应混合物并将残余物吸收于水(40mL)中。使用DCM(4×40mL)萃取有机物。使用10%MeOH/DCM溶液(3×30mL)进一步萃取水层。个别地浓缩合并的所收集DCM层和MeOH/DCM层。NMR分析显示DCM和10%MeOH/DCM批料均含有未反应的起始材料酯作为主要组分。合并两个批料并在真空烘箱中干燥经过整个周末。

[1164] 重新开始水解反应: 将7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(230mg, 0.551mmol)和氢氧化锂单水合物(46.2mg,

1.102mmol) 于四氢呋喃 (THF) (4mL) 和水 (3mL) 中的混合物于室温搅拌过夜达24h。LCMS分析显示反应完成。在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶解于水 (7mL) 中并逐滴添加2M HCl (水溶液) 直至pH 2。通过在真空中过滤收集所得固体,用水洗涤且随后在真空烘箱中干燥,以产生灰白色固体状期望产物-7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 (210.5mg, 0.522mmol, 68.5% 产率)。

[1165] LCMS (方法B) :Rt=1.13min, MH<sup>+</sup>=404.1。

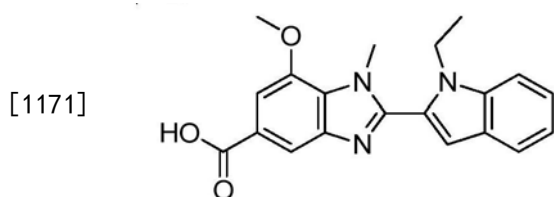
[1166] 中间体128:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1168] 在10-20mL微波小瓶中向3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (610mg, 2.54mmol) 和1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛 (440mg, 2.54mmol) 于乙醇 (12mL) 中的悬浮液中添加连二亚硫酸钠 (1.56g, 7.62mmol) 于水 (6mL) 中的溶液。将反应混合物加热至100℃并保持5h。将反应混合物用DCM (50mL) 稀释,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并在真空中浓缩,以得到灰白色固体状粗产物。通过快速色谱在硅胶 (100g) 上用60%-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化粗产物。产物最初在溶剂前沿附近洗脱且然后拖尾穿过多个级分,此表明低溶解性。利用50% (20%MeOH/DCM) /DCM进一步洗脱提供更多含有产物的级分。将两个柱的适当级分合并在一起并在真空中浓缩,以得到灰白色固体状产物-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 (761mg, 2.094mmol, 82% 产率),此未经进一步纯化即使用。

[1169] LCMS (方法B) :Rt=1.26min, MH<sup>+</sup>=364.3。

[1170] 中间体129:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

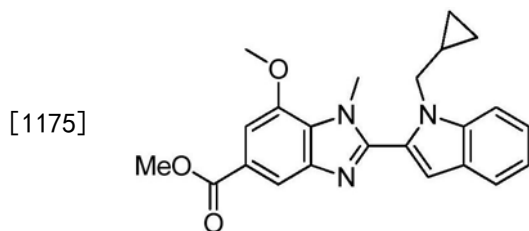


[1172] 将2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 (761mg, 2.094mmol) 溶解于1:1比率的四氢呋喃 (THF) (12mL) 和水 (12mL) 中。向其中添加氢氧化锂 (60.2mg, 2.51mmol) 并将反应物于室温搅拌16h。LCMS显示仅少量转化。再添加氢氧化锂 (60.2mg, 2.51mmol) 并将反应物再搅拌24h。反应缓慢进行。再添加一份氢氧化锂 (180mg, 7.53mmol) 并将反应物再搅拌24h。反应仍尚未完成,因此,再添加一份氢氧化锂 (180mg, 7.53mmol) 并将反应混合物搅拌经过整个周末-现通过LCMS显示反应完成。通过添加2M HCl (约20mL) 将反应混合物酸化 (至pH约5) 并将有机物萃取至10%MeOH/DCM (20mL) 中。将水层用10%MeOH/DCM (2×20mL) 洗涤并将合并的有机物 (呈悬浮液形式) 在真空中浓缩,以得到黄色固体-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲

酸 (728mg, 2.084mmol, 100% 产率)。此产物未经进一步纯化即用于后续反应中。

[1173] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.08\text{min}$ ,  $MH^+ = 350.3$ 。

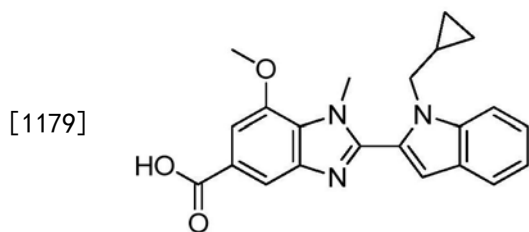
[1174] 中间体130: 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1176] 向3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (2.06g, 8.58mmol) 和1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛 (1.709g, 8.58mmol) 于乙醇 (65mL) 中的悬浮液中添加连二亚硫酸钠 (5.27g, 25.7mmol) 于水 (32.5mL) 中的溶液。将反应混合物加热回流16h。将反应混合物用DCM (100mL) 稀释, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并在真空中浓缩, 以得到橙色固体状粗产物。通过柱色谱在硅胶柱 (100g) 上使用60% EtOAc/环己烷->100% EtOAc/环己烷的梯度来纯化粗产物。产物洗脱极快且随后拖尾穿过多个级分, 此表明在EtOAc/环己烷混合物中的溶解性较差。合并适当级分并在真空中蒸发, 以产生橙色固体状产物, 其仍不纯。随后通过柱色谱在硅胶柱 (100g) 上使用0% EtOAc/DCM->10% EtOAc/DCM的梯度纯化粗产物。收集适当级分并在真空中浓缩, 以得到乳膏固体状期望产物-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 (2.185g, 5.61mmol, 65.4% 产率)。

[1177] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.29\text{min}$ ,  $MH^+ = 390.1$ 。

[1178] 中间体131: 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

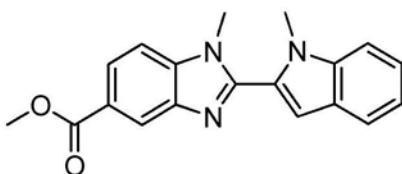


[1180] 将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 (2.185g, 5.61mmol) 溶解于1:1比率的四氢呋喃 (THF) (32mL) 和水 (32.0mL) 中。向其中添加无水氢氧化锂 (1.177g, 28.1mmol) 并将反应物于室温搅拌16h。通过添加2M HCl (水溶液) (50mL) 酸化反应混合物并将有机物萃取至10% MeOH/DCM (20mL) 中。将水层用10% MeOH/DCM (2×20mL) 洗涤并将合并的有机物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并在真空中浓缩。LCMS确认存在产物。水层中保留大量不可溶材料且将此过滤并分析残余物。通过LCMS, 此也是纯产物。合并两个批料以得到灰白色固体状产物-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 (1.86g, 4.95mmol, 88% 产率)。

[1181] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.12\text{min}$ ,  $MH^+ = 376.1$

[1182] 中间体132: 1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[1183]

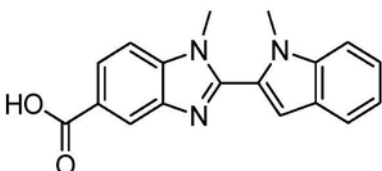


[1184] 于室温在氮气下向4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯(200mg,0.952mmol)和1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛(151mg,0.952mmol,购自例如Sigma-Aldrich)于乙醇(2mL)中的溶液中添加溶解于水(1mL)中的连二亚硫酸钠(585mg,2.85mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌过夜。将反应物冷却至室温。添加水(50mL)和DCM(50mL)并分离各层。将水层用DCM(2×25mL)进一步萃取并将合并的有机物干燥(MgSO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到黄色固体状粗产物。通过Biotage SP4快速色谱在SNAP 25g硅胶柱上使用环己烷->50%乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生黄色固体状产物-1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(133mg,0.416mmol,43.8%产率)。

[1185] LCMS(方法B):Rt=1.12min,MH<sup>+</sup>=320.1。

[1186] 中间体133:1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[1187]

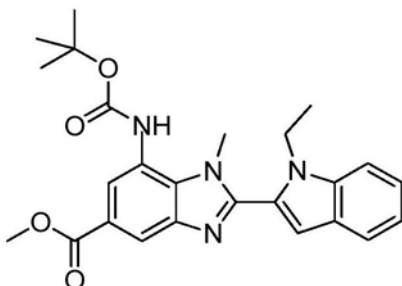


[1188] 将1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(133mg,0.416mmol)溶解于1:1比率的四氢呋喃(THF)(2mL)和水(2mL)中。向其中添加氢氧化锂(87mg,2.082mmol)并将反应物于室温搅拌1h。LCMS显示大部分起始材料。于室温将反应物再搅拌16h。通过添加2M HCl(20mL)酸化反应混合物并将有机物萃取至EtOAc(20mL)中。期望产物似乎微溶于EtOAc中且收集层作为悬浮液。将水层用DCM(2×20mL)洗涤并将合并的有机物(呈悬浮液形式)在真空中浓缩,以得到黄色固体-1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸(148mg,0.485mmol,116%产率)。此产物未经进一步纯化即用于后续反应中。

[1189] LCMS(方法B):Rt=0.94min,MH<sup>+</sup>=306.1。

[1190] 中间体134:7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[1191]

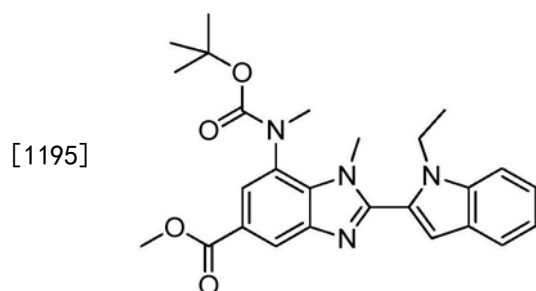


[1192] 向配备有隔片的微波小瓶中添加7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.213mmol)、氨基甲酸叔丁酯(170mg,1.455mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(44.4mg,0.049mmol)、Xantphos(112mg,0.194mmol)和碳酸铯(553mg,1.698mmol)。

添加1,4-二噁烷(5mL)并N<sub>2</sub>鼓泡通过所得悬浮液2min。将小瓶密封并于110℃在微波中加热5h。通过添加H<sub>2</sub>O(50mL)淬灭反应。添加EtOAc(40mL)并分离各层。将水层用EtOAc(2×40mL)进一步萃取并将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到橙色油状粗产物。通过Biotage SP4快速色谱在SNAP 25g硅胶柱上使用0%EtOAc/环己烷→30%乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生乳膏发泡体状产物-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(398mg,0.887mmol,73.2%产率)。

[1193] LCMS(方法B):Rt=1.27min,MH<sup>+</sup>=449.3

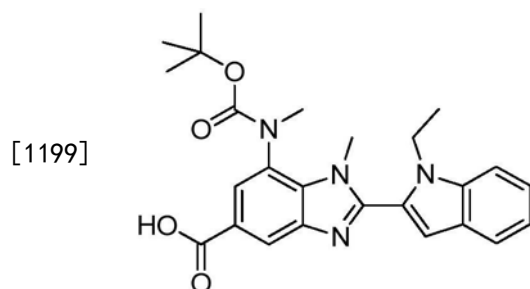
[1194] 中间体135:7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1196] 向干燥烧瓶中添加N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(398mg,0.887mmol)并将反应混合物冷却至0℃。添加氢化钠(矿物油中的60%分散物)(39.0mg,0.976mmol)并将所得悬浮液于0℃搅拌30min且于室温搅拌30min。将溶液重新冷却至0℃并添加碘甲烷(0.083mL,1.331mmol)。使反应物升温至室温并搅拌约1h。再添加MeI(40μL)并将反应物再搅拌15min。再添加一份NaH(10mg,油中的60%分散物)并将反应物再搅拌15min。通过添加水(10mL)淬灭反应并将有机物萃取至Et<sub>2</sub>O(20mL)中。将水层进一步用Et<sub>2</sub>O(2×20mL)洗涤并随后将合并的有机物用水(2×20mL)反萃取。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到灰白色玻璃状粗产物。通过Biotage SP4快速色谱在SNAP 25g硅胶柱上使用0%EtOAc/环己烷→30%乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生白色发泡体状产物-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(324mg,0.700mmol,79%产率)。

[1197] LCMS(方法B):Rt=1.37min,MH<sup>+</sup>=463.3

[1198] 中间体136:7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

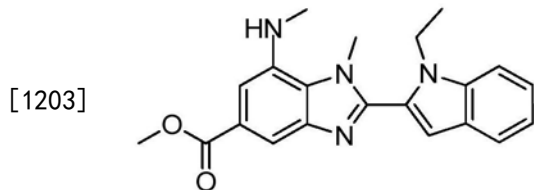


[1200] 向7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并

[d]咪唑-5-甲酸甲酯(170mg, 0.368mmol)于四氢呋喃(THF) (2mL) /水(1mL)中的搅拌悬浮液中添加氢氧化锂(17.60mg, 0.735mmol)并将反应物于室温搅拌过夜。通过添加2M HCl (5mL)酸化反应混合物并将有机物萃取至10% MeOH/DCM(10mL)中。将水层用10% MeOH/DCM (2×10mL)洗涤并将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(162mg, 0.361mmol, 98%产率)。

[1201] LCMS(方法B): Rt=1.22min, MH<sup>+</sup>=449.2。

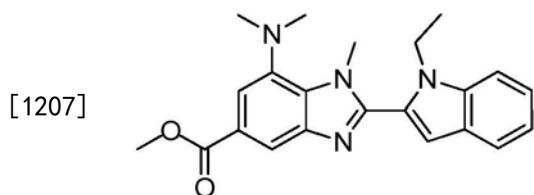
[1202] 中间体137: 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[1204] 向含有二氯甲烷(DCM) (2mL)中的7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(154mg, 0.333mmol)的烧瓶中添加TFA (0.410mL, 5.33mmol)并将反应物搅拌30min。将反应物再搅拌1.5h。通过将反应混合物小心添加至搅拌NaHCO<sub>3</sub>溶液(50mL)中淬灭反应。添加DCM(30mL)并分离各层。将水层用DCM (2×30mL)进一步萃取并将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到白色固体状粗产物。通过Biotage SP4快速色谱在SNAP 25g硅胶柱上使用5% EtOAc/环己烷->40% 乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生乳膏固体状产物-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(120mg, 0.331mmol, 99%产率)。

[1205] LCMS(方法B): Rt=1.13min, MH<sup>+</sup>=363.2。

[1206] 中间体138: 7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

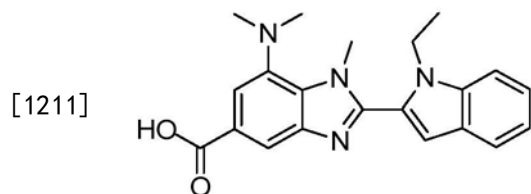


[1208] 在干燥烧瓶中制备MeI (58μL, 0.93mmol)于DMF (1mL)中的原液。于室温向第二干燥烧瓶中添加N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (0.7mL)中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(30.5mg, 0.084mmol)。添加氢化钠(矿物油中的60%分散物) (6.73mg, 0.168mmol)并将所得橙色溶液于室温搅拌20min直至溶液变为褐色。添加MeI原液的等分试样(100μL, 0.093mmol)并将反应混合物搅拌1h。再添加MeI原液的等分试样(20μL)并将反应混合物再搅拌30min。添加少量NaH(2mg)并将反应物再搅拌1h。通过添加水(10mL)淬灭反应并将有机物萃取至Et<sub>2</sub>O (20mL)中。将水层进一步用Et<sub>2</sub>O (2×20mL)洗涤并随后将合并的有机物用水(2×20mL)反萃取。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到白色固体状粗产物。将此与来自不同实验的第二批相同化合物合并用于纯化:通过

Biotage SP4快速色谱在SNAP 10g硅胶柱上使用5%EtOAc/环己烷->60%乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化合并的粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发且得到白色固体状期望产物-7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(38mg, 0.101mmol)。基于两个反应的产率=67%。

[1209] LCMS(方法B):Rt=1.32min,MH+=377.2。

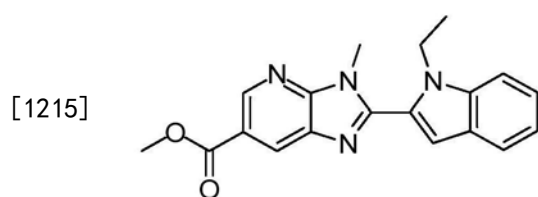
[1210] 中间体139:7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



[1212] 向7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(49mg, 0.130mmol)于四氢呋喃(THF)(1mL)/水(0.5mL)中的搅拌悬浮液中添加氢氧化锂(6.23mg, 0.260mmol)并将反应物于室温搅拌过夜。随后使反应混合物静置72h,在此期间一些THF蒸发。添加2M HCl(水溶液)(10mL)和10%MeOH/DCM(10mL)并分离各层。用10%MeOH/DCM(2×20mL)进一步萃取水层。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩。LCMS显示仅30%产物和70%SM。将粗产物重新溶解于四氢呋喃(THF)(1mL)/水(0.5mL)中并添加氢氧化锂(6.23mg, 0.260mmol)并将所得悬浮液搅拌3h。将反应物搅拌过夜且随后LCMS显示仅剩余7%SM。通过添加2M HCl(水溶液)(10mL)淬灭反应并将有机物萃取至10%MeOH/DCM(3×20mL)中。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到浅黄色固体状产物-7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(48mg, 0.132mmol, 102%产率)。

[1213] LCMS(方法B):Rt=1.13min,MH+=363.2。

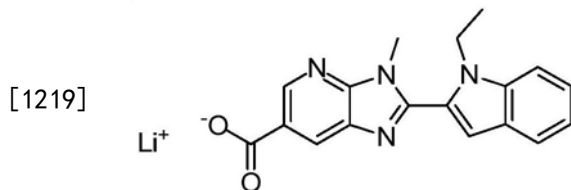
[1214] 中间体140:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸甲酯



[1216] 将6-(甲基氨基)-5-硝基-3-吡啶甲酸甲酯(400mg, 1.894mmol)和1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛(328mg, 1.894mmol)悬浮于乙醇(4.0mL)中。将悬浮液用连二亚硫酸钠(1.16g, 5.66mmol)和水(2.0mL)处理并将所得悬浮液于80℃(热,空气气氛)下加热约48h。将反应物冷却,并分配在水与DCM之间。用DCM(×2)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥(疏水玻料)并在氮气流下减少至干,以产生橙色油状粗产物。将此产物与乙醚一起研磨并通过过滤分离固体(仍粘性)。将固体与乙酸乙酯一起重新研磨。通过LCMS,所有三个级分(醚溶液、固体和乙酸乙酯溶液)均含有期望产物。因此,将这些级分溶解于乙酸乙酯/丙酮中并在真空中吸收至硅胶上。将硅胶施加至1×20g硅胶柱并用乙酸乙酯/环己烷梯度(0-16%)洗脱。合并产物级分并在真空中减少至干,以产生乳膏固体状期望产物(110mg)。

[1217] LCMS (方法B) :Rt=1.21min, MH<sup>+</sup>=335.1。

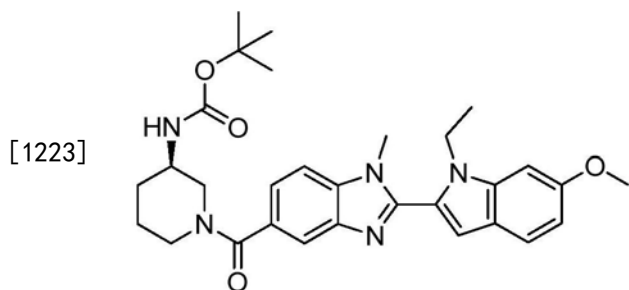
[1218] 中间体141: 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸, 锂盐



[1220] 将3-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸甲酯(275mg, 0.822mmol)和氢氧化锂·H<sub>2</sub>O(20mg, 0.477mmol)在THF(10.0mL)和水(3.0mL)中合并, 将所得悬浮液于环境温度(空气气氛)搅拌约4h-通过LCMS 50%反应-自2.5h试样无改变。再添加一份氢氧化锂·H<sub>2</sub>O(20mg, 0.477mmol)并继续搅拌约2h(通过LCMS为87%)。在氮气流下蒸发溶剂, 以产生浅黄色固体状标题化合物(314mg)。

[1221] LCMS (方法B) :Rt=1.02min, MH<sup>+</sup>=321.1。

[1222] 中间体142: [(3R)-1-({2-[1-乙基-6-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1224] 向1-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸(201.8mg, 0.792mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)中的溶液中添加HATU(860mg, 1.397mmol)并于室温搅拌5min。向反应混合物中添加DIPEA(0.41mL, 2.354mmol)和(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(457.5mg, 1.313mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)中的溶液并在氮气下于室温搅拌过夜(16h)。向反应混合物中添加(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(148.3mg)并于室温在氮气下搅拌2h。向反应混合物中添加DIPEA(0.5mL)并在氮气下于室温搅拌1.5h。将反应混合物于室温在氮气下搅拌过夜。向反应混合物中添加蒸馏水(40mL)并使用Et<sub>2</sub>O(40mL)萃取有机产物并分离各层。用Et<sub>2</sub>O(2×40mL)进一步萃取水层。收集有机层并使用水(2×30mL)反萃取。收集有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 使其通过疏水玻料并在真空下浓缩, 以产生蓝色固体。将蓝色固体在高真空下干燥过夜以提供期望酰胺中间体。

[1225] LCMS (方法A) Rt=1.20min, MH<sup>+</sup>=550.3。

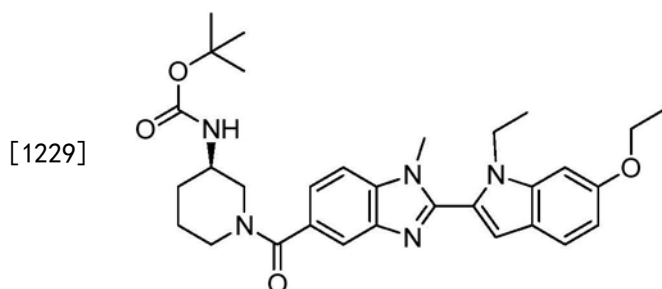
[1226] 将酰胺中间体溶解于甲苯(10mL)中。向溶液中添加乙酸(0.04mL, 0.699mmol)并回流1.5h。向反应混合物中添加碳酸氢钠(40mL)并分离各层。用甲苯(3×30mL)进一步萃取水层。收集有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 使其通过疏水玻料并在真空下浓缩。在硅胶(25g)上纯化产物。将柱用60-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱。收集适当级分并在真空下浓缩, 以得到-[(3R)-1-({2-[1-乙基-6-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-



3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(102mg, 24%)。

[1227] LCMS (方法B):  $R_t=1.10\text{min}$ ,  $MH^+=532.3$

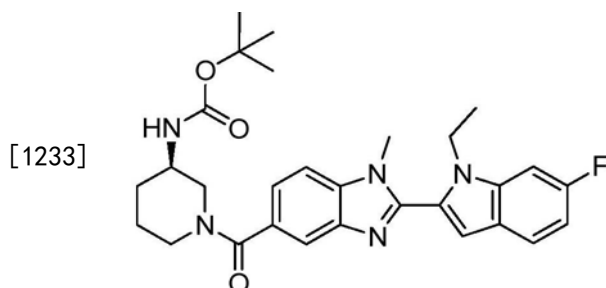
[1228] 中间体143: (R)-(1-(2-(6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1230] 以类似于中间体142的方式自6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-甲酸和(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1231] LCMS (方法B):  $R_t=1.17\text{min}$ ,  $MH^+=546.4$

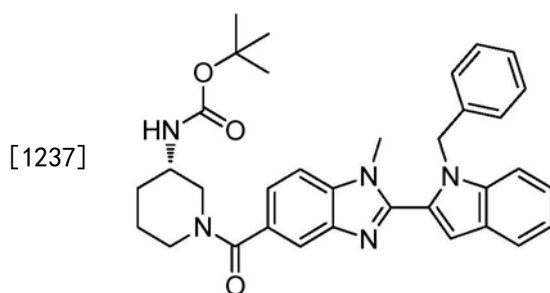
[1232] 中间体144: ((3R)-1-([2-(1-乙基-6-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1234] 以类似于中间体142的方式自1-乙基-6-氟-1H-吡啶-2-甲酸和(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1235] LCMS (方法A):  $R_t=1.23\text{min}$ ,  $MH^+=520.2$

[1236] 中间体145: [(3S)-1-([1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



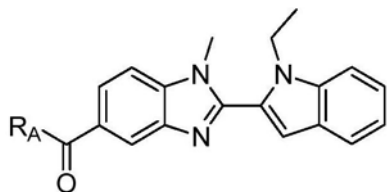
[1238] 向(S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(47.3mg, 0.236mmol, 购自例如Sigma-Aldrich)、1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(90mg, 0.236mmol)和HATU(90mg, 0.236mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的溶液中添加DIPEA(0.082mL, 0.472mmol)并将反应物于室温搅拌16h。添加水(20mL)和EtOAc(20mL)并分离各层。将水层进一步用EtOAc(2×20mL)萃取并将合并的有机物用水(2×20mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到黄色油。在硅胶(25g)上使用40%EtOAc/环己烷→100%乙

酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生黄色油状产物-[ (3S)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(115mg,0.204mmol,86%产率)。

[1239] LCMS (方法B):  $R_t=1.25\text{min}$ ,  $MH^+=564.3$

[1240] 下表中所指示的其他实施例以类似于中间体145的方式制备:

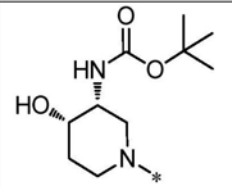
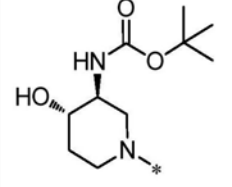
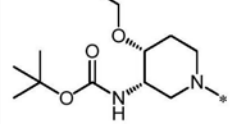
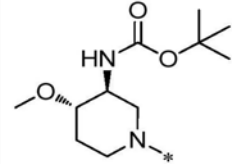
[1241]



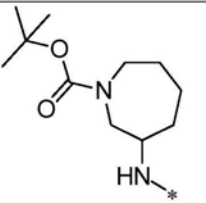
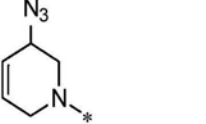
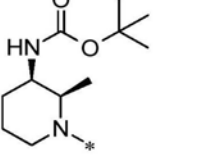
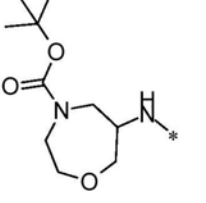
[1242]

中间体	$R_A$	产 率 /%	LCMS
<b>146:</b> ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-{[2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自(1 <i>R</i> )-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基氨基甲酸叔丁酯(购自例如 Chemstep)和 2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-甲酸制备)		96	LCMS (方法 B): $R_t = 1.14\text{ min}$ , $MH^+ = 500.3$
<b>147:</b> 反式(+/-)(1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲酸和反式-(+/-)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(此中间体于以下专利中制备: Fink, B. E.等人 WO 2005/066176)制备)		43	LCMS (方法 B): $R_t: 1.15\text{ min}$ $MH^+ 520.$

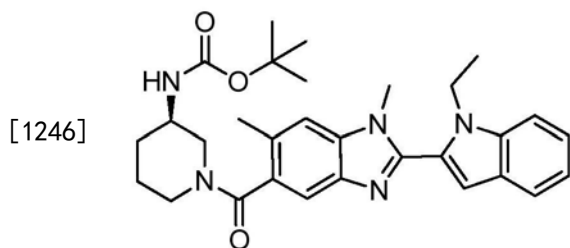
[1243]

<b>148:</b> 顺式(+/-)-(1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲酸和顺式(+/-)氨基甲酸叔丁基-4-羟基哌啶-3-基酯制备)		74	LCMS (方法 B): Rt: 1.03 min, MH <sup>+</sup> 518.
<b>149:</b> (反式(+/-))-1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲酸和反式(+/-)氨基甲酸叔丁基-4-羟基哌啶-3-基酯制备)		100	LCMS (方法 B): Rt = 1.02 min, MH <sup>+</sup> = 518.4
<b>150:</b> 顺式(+/-)-(4-乙氧基-1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-甲酸和(+/-)-((反式)-4-乙氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		45	LCMS (方法 B): Rt = 1.23 min, MH <sup>+</sup> = 546.4
<b>151:</b> (+/-)-((反式)-1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-甲酸和(+/-)-((反式)-4-甲氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		54	LCMS (方法 B): Rt = 1.14 min, MH <sup>+</sup> = 532.32

[1244]

<b>152:</b> 3-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和 3-氨基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(购自例如 Ark Pharm Inc)制备)		64	LCMS (方法 A): Rt = 1.36 min, MH <sup>+</sup> = 516.34.
<b>153:</b> (R)-(5-叠氮基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(自 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-3-叠氮基-1,2,3,6-四氢吡啶制备)		38	LCMS (方法 B): Rt = 1.12 min, MH <sup>+</sup> = 426.1
<b>154:</b> 顺式-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯, 具有已知相对立体化学的单一未知对映异构体(自 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(2-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备, 购自例如 ISPharm).		5	LCMS (方法 B): Rt=1.17 min, MH <sup>+</sup> =516.3.
<b>155:</b> 6-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(自 2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和 6-氨基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯制备, 购自例如 Amatek Chemical).		82	LCMS (方法 B): MH <sup>+</sup> = Rt=1.17 min, 518.4.

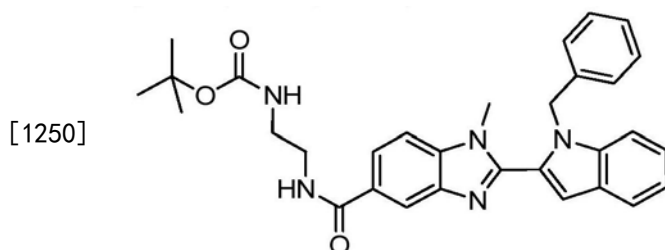
[1245] 中间体156: (R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1247] 以类似于中间体145的方式自2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯制备。

[1248] LCMS (方法B):  $R_t$  1.15min,  $MH^+ = 516.4$

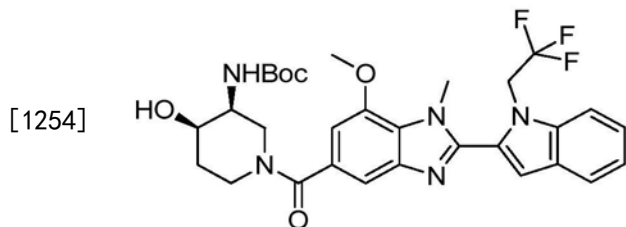
[1249] 中间体157: {2-[(1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基)羰基)氨基]乙基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



[1251] 以类似于中间体145的方式自1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸和(2-氨基乙基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(购自例如Sigma-Aldrich)制备

[1252] LCMS (方法B):  $R_t$  1.20min,  $MH^+ 524$

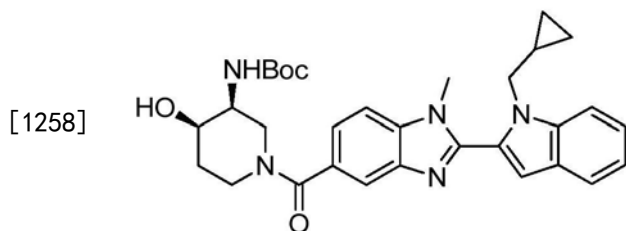
[1253] 中间体158: ((3S,4R)-4-羟基-1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1255] 以类似于中间体145的方式自7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和((3S,4R)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1256] LCMS (方法B):  $R_t = 1.15$ min,  $MH^+ = 602.5$ 。

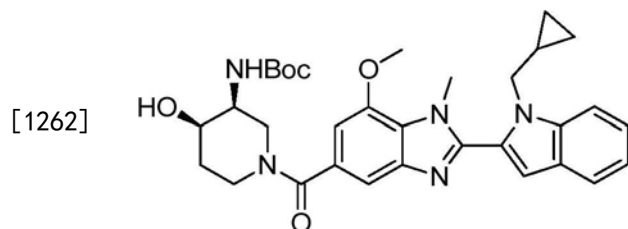
[1257] 中间体159: ((3S,4R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1259] 以类似于中间体145的方式自2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和((3S,4R)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1260] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.07 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 544.2$

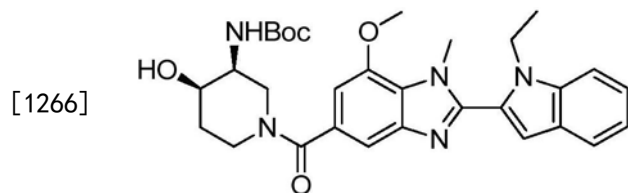
[1261] 中间体160: ((3S, 4R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1263] 以类似于中间体145的方式自2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和((3S, 4R)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1264] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.13 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 574.2$

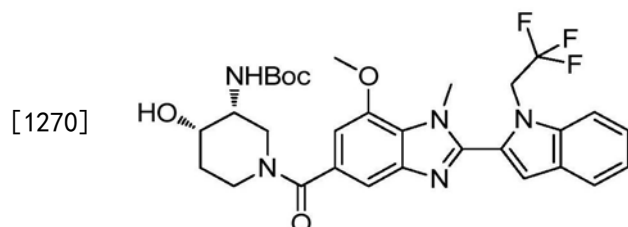
[1265] 中间体161: ((3S, 4R)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1267] 以类似于中间体145的方式自2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和((3S, 4R)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1268] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.09 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 548.4$

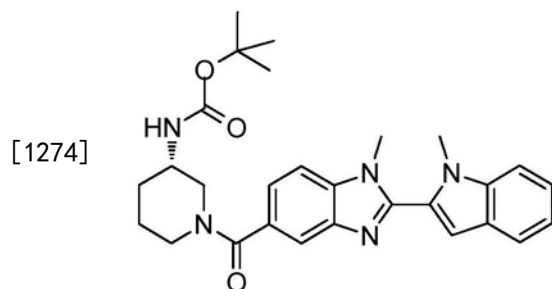
[1269] 中间体162: ((3R, 4S)-4-羟基-1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。



[1271] 以类似于中间体145的方式自7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1272] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.15 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 602.5$

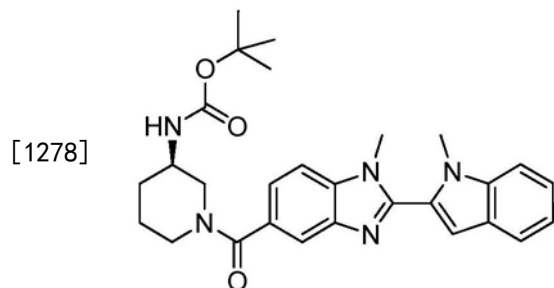
[1273] 中间体163: (S)-1-(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1275] 以类似于中间体145的方式自(S)-3-(Boc-氨基)-哌啶(购自例如Acros Organics)和1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸制备。

[1276] LCMS(方法B):Rt=1.08min,MH+=488.4

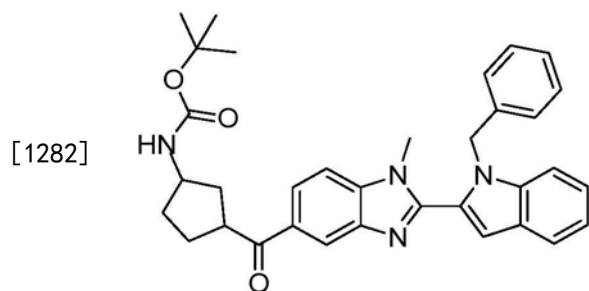
[1277] 中间体164:(R)-(1-(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1279] 以类似于中间体145的方式自(3R)-3-哌啶基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(购自例如Apollo Scientific)和1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸制备。

[1280] LCMS(方法B):Rt=1.04min,MH+=488.4

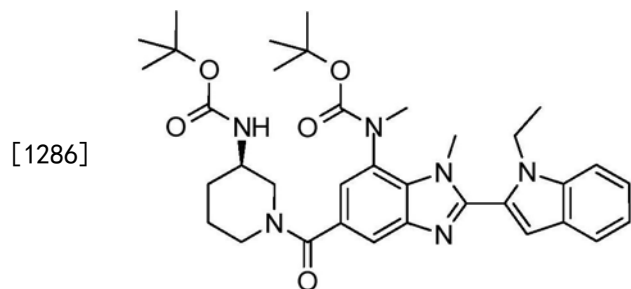
[1281] 中间体165:(3-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯。



[1283] 以类似于中间体145的方式自3-吡咯烷基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(购自例如Sigma-Aldrich)和1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸制备。

[1284] LCMS(方法B):Rt=1.22 min,MH+=550.6。

[1285] 中间体166:(R)-(5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

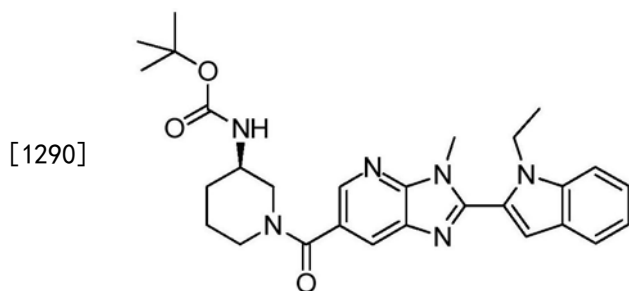


[1287] 以类似于中间体145的方式自7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(购自例如Apollo Scientific)制备。

[1288] LCMS(方法B):Rt=1.30 min,MH+=631.5

[1289] 中间体167:(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡

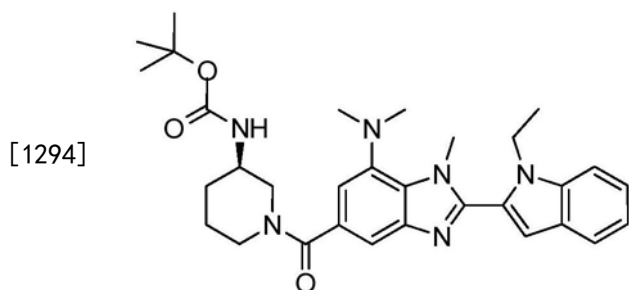
啉-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1291] 以类似于中间体145的方式自2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸锂盐和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(购自例如ApolloScientific)制备。

[1292] LCMS(方法B): $R_t=1.16$  min, $MH^+=503.3$ 。

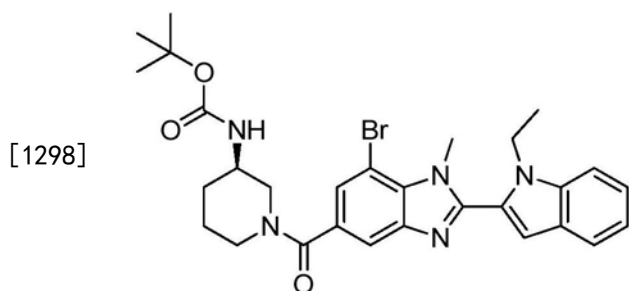
[1293] 中间体168:(R)-(1-(7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1295] 以类似于中间体145的方式自7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(购自例如ApolloScientific)制备。

[1296] LCMS(方法B): $R_t=1.25$ min, $MH^+=545.5$ 。

[1297] 中间体169:(R)-(1-(7-溴-2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



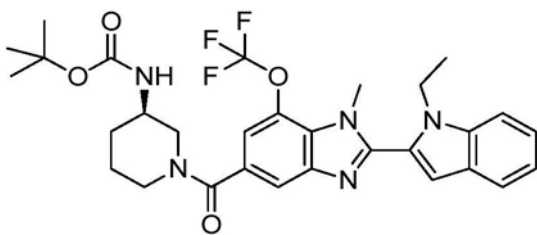
[1299] 以类似于中间体145的方式自7-溴-2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯制备。

[1300] LCMS(方法B): $R_t=1.32$ min, $MH^+=580.3/582.3$

[1301] 中间体170:(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1302]

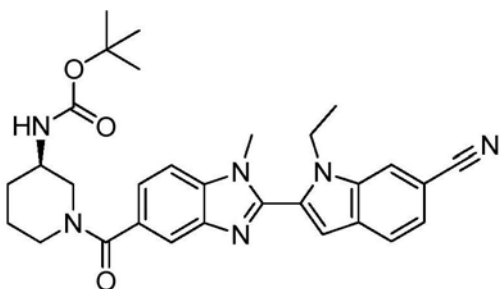


[1303] 以类似于中间体145的方式自2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯制备。

[1304] LCMS (方法A) :  $R_t = 1.40 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 586.4$

[1305] 中间体171: ((3R)-1-{[2-(6-氰基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

[1306]

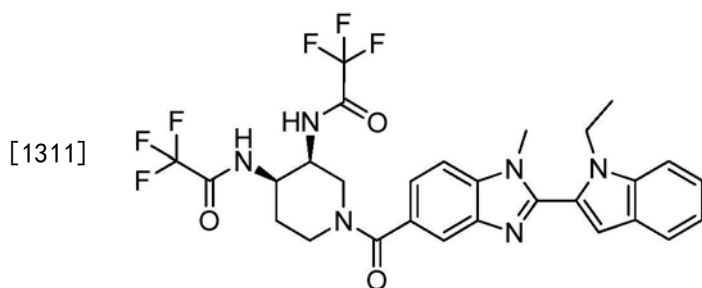


[1307] 在干燥2mL微波小瓶中在氮气下向(R)-(1-(2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50.2mg, 0.086mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (1mL)中的搅拌溶液中添加氰化锌(9.1mg, 0.078mmol)并搅拌20min。向反应混合物中添加四钯(palladium tetrakis) (5.6mg, 4.85μmol)并于95℃将小瓶在微波中加热1h。将反应混合物在微波中加热至105℃并保持1h。向反应混合物中再添加氰化锌(10.5mg)且随后将此在氮气下搅拌15min。添加四钯(10.2mg)并于95℃将反应物在微波中加热。

[1308] 在微波中将反应物再加热至95℃并再保持2h。将反应混合物倾倒至饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(50mL)中并用EtOAc(50mL)萃取。用EtOAc(2×50mL)进一步萃取水层。将合并的有机级分用水(50mL)和随后盐水(50mL)洗涤。使用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥经洗涤有机级分并使其通过疏水玻璃料。将合并的有机物在真空下浓缩,以产生黄色油。在硅胶(25g)上纯化粗产物。将柱用50-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度洗脱。收集适当级分并在真空下浓缩,以得到作为两个批料的期望产物,二者仍不纯。使用MDAP(方法A)进一步纯化这些产物。收集产物级分并在真空下浓缩,以得到((3R)-1-{[2-(6-氰基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(19.2mg, 42%),通过NMR其仍不纯且原样用于后续反应。

[1309] LCMS (方法B) :  $R_t = 1.12 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 527.3$

[1310] 中间体172: N,N'-((3,4-顺式)-1-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3,4-哌啶二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)



[1312] 向2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(200mg, 0.626mmol)和HATU(238mg, 0.626mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的溶液中添加DIPEA(0.547mL, 3.13mmol)并将反应物于室温搅拌30min。添加N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的N,N'-(哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺),乙酸盐(402mg, 1.096mmol)并将反应物于室温搅拌1h。将反应物搅拌过夜。添加水(50mL)和Et<sub>2</sub>O(50mL)并分离各层。将水层进一步用Et<sub>2</sub>O(2×30mL)萃取并将合并的有机物用水(2×20mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩,以得到褐色油。在硅胶(100g)上使用0%EtOAc/环己烷→100%乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。观察到非对映异构体之一一定分离。收集三组级分并在真空中浓缩以得到:反式-非对映异构体(外消旋)-(20.4mg, 5%);非对映异构体混合物-(119mg, 31%);顺式-非对映异构体(外消旋)-(55.3mg, 14%)。

[1313] 呈送未分离的非对映异构体混合物(119mg)用于制备型手性HPLC(方法E)以拆分4种组分。此得到:

[1314] N,N'-((3,4-反式)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)(11mg, 0.018mmol, 2.89%产率);单一对映异构体,反式-非对映异构体;

[1315] 手性HPLC(方法D):R<sub>t</sub>=6.55min。

[1316] N,N'-((3,4-反式)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)(10mg, 0.016mmol, 2.62%产率);

[1317] 单一对映异构体,反式-非对映异构体;

[1318] 手性HPLC(方法D):R<sub>t</sub>=8.58min。

[1319] N,N'-((3,4-顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)(37mg, 0.061mmol, 9.71%产率);

[1320] 单一对映异构体,顺式-非对映异构体;

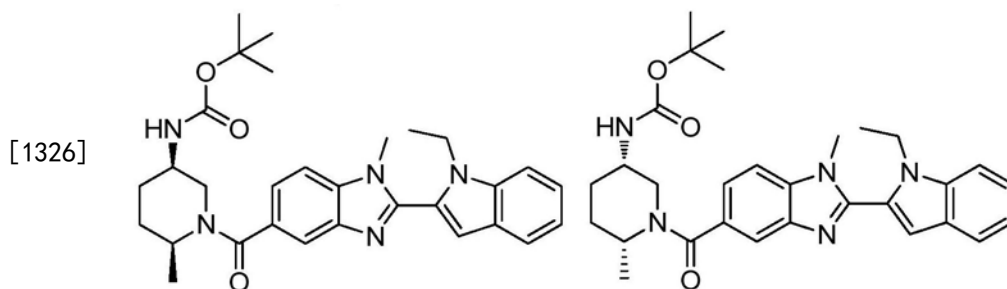
[1321] 手性HPLC(方法D):R<sub>t</sub>=14.24min。

[1322] N,N'-((3,4-顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)(37mg, 0.061mmol, 9.71%产率);

[1323] 单一对映异构体,顺式-非对映异构体;

[1324] 手性HPLC(方法D):R<sub>t</sub>=23.14min。

[1325] 中间体173和174:((顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯,具有已知相对立体化学的单一未知对映异构体

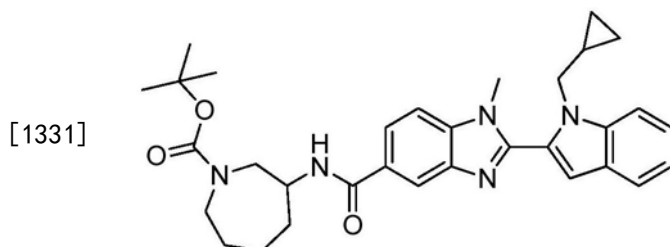


[1327] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(10mL)中的(6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(512mg, 2.389mmol, 购自例如ISPharm)和2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(763mg, 2.389mmol)中添加HATU(908mg, 2.389mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.666mL, 4.78mmol)并将反应物于环境温度搅拌48h。随后将反应物于60℃在微波中加热1h。随后添加额外HATU(908mg, 2.389mmol)并将反应物于60℃微波处理1h, 接着于100℃微波处理1h。将反应混合物分配在DCM与水(×3)之间并将合并的有机物用水洗涤且随后蒸发。将残余物重新溶解于DCM中并装载至25g硅胶SNAP柱上并在SP4上用0-10%甲醇/DCM洗脱来纯化。在蒸发后, 通过MDAP(方法B)使材料经受额外纯化。合并适当级分并移除溶剂。将残余物在高真空下干燥过夜, 以产生黄色膜, 随后通过手性制备型HPLC(方法F)将其分离, 以产生标题化合物。

[1328] 中间体173:LCMS(方法B):Rt=1.20min, MH<sup>+</sup>=516.3。

[1329] 中间体174:LCMS(方法B):Rt=1.19min, MH<sup>+</sup>=516.3。

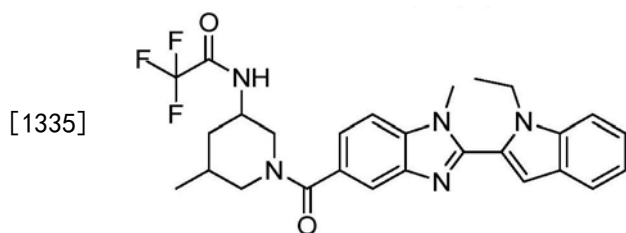
[1330] 中间体175:3-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1332] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)中的2-(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(200mg, 0.579mmol)中添加3-氨基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(124mg, 0.579mmol, 购自例如J&W Pharmed)和HATU(264mg, 0.695mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.242mL, 1.737mmol)并将反应物于室温搅拌经过整个周末。添加额外3-氨基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.23mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.2mL, 1.44mmol)和HATU(200mg, 0.53mmol)并将反应物搅拌4h。将反应混合物分配在DCM与水(×3)之间, 随后将合并的有机层用水(×2)洗涤并移除溶剂。将残余物溶解于DCM中并装载至25g硅胶SNAP柱上并通过快速色谱在SP4上用0-50%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化。合并适当级分并移除溶剂, 以产生澄清膜残余物(123mg, 39%)。

[1333] LCMS(方法B):Rt=0.84min, MH<sup>+</sup>=442.3。

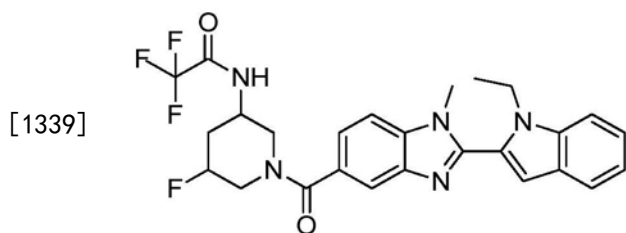
[1334] 中间体176:N-(1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺, 非对映异构体混合物



[1336] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(185mg,0.579mmol)中添加HATU(264mg,0.695mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.404mL,2.90mmol),之后添加2,2,2-三氟-N-(5-甲基吡啶-3-基)乙酰胺乙酸盐(220mg,0.814mmol)并将反应物于室温在氮气下搅拌过夜。添加额外Et<sub>3</sub>N(1mL)以及DMF(1mL)中的2,2,2-三氟-N-(5-甲基吡啶-3-基)乙酰胺(220mg,1.047mmol)并将反应物搅拌1h。添加额外HATU(264mg,0.695mmol)并将反应物搅拌90min。随后添加2,2,2-三氟-N-(5-甲基吡啶-3-基)乙酰胺(约100mg)并使反应物过夜。移除溶剂并将残余物在高真空下干燥1h。添加HATU(1g)、Et<sub>3</sub>N(1mL)和DMF(6mL)并将反应物搅拌过夜。添加水并将有机物萃取至DCM(×3)中。将合并的有机层用水洗涤并移除溶剂。将残余物溶解于DCM中并在硅胶上用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化。合并适当级分并移除溶剂,以产生褐色油状标题化合物(42mg,11%)。

[1337] LCMS(方法B):Rt=1.14min,MH<sup>+</sup>=512.2。

[1338] 中间体177:N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺,非对映异构体混合物

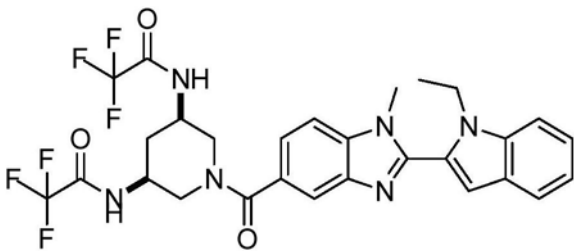


[1340] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(12mL)中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(522mg,1.636mmol)中添加HATU(745mg,1.961mmol)和Et<sub>3</sub>N(1.139mL,8.20mmol)。反应15min。随后添加2,2,2-三氟-N-(5-氟吡啶-3-基)乙酰胺乙酸盐(567mg,2.07mmol)并将反应混合物于室温在氮气下搅拌过夜。添加水并将混合物分配在DCM与水(×3)之间。蒸发合并的有机层,以产生米色固体,将其溶解于DCM/MeOH中并装载至硅胶上并在真空烘箱中干燥1h,之后用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱。合并适当级分并移除溶剂,以产生米色固体,将其悬浮于甲醇(2mL)中并过滤出沉淀。通过MDAP(方法B)纯化液剂-合并适当级分并移除溶剂,以产生白色固体,将其在高真空下干燥3h,以得到标题化合物(11mg,1%)。

[1341] LCMS(方法B):Rt=1.10min,MH<sup>+</sup>=516.2。

[1342] 中间体178:顺式-N,N'-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)吡啶-3,5-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)

[1343]

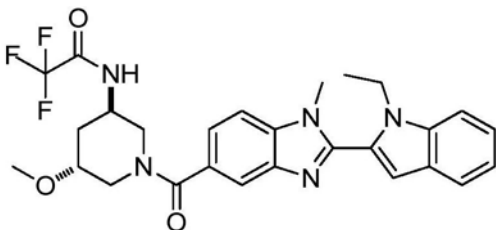


[1344] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)中的2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(0.870g,2.72mmol)中添加HATU(1.242g,3.27mmol)和Et<sub>3</sub>N(1.898mL,13.61mmol)并将反应物搅拌1h。添加N,N'-(哌啶-3,5-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)乙酸盐(1g,2.72mmol)并将反应物搅拌过夜。将溶液分配在DCM与水(×3)之间,并将合并的有机层用水(×2)洗涤并移除溶剂。在硅胶上用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并移除溶剂,以产生黄色油,将其在高真空下干燥过夜,随后通过手性制备型HPLC(方法G)分离,以产生白色固体状标题化合物(413mg,24%)。

[1345] LCMS(方法B):Rt=1.11min,MH<sup>+</sup>=609.4。

[1346] 中间体179:(+/-)-N-((反式)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲氧基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[1347]

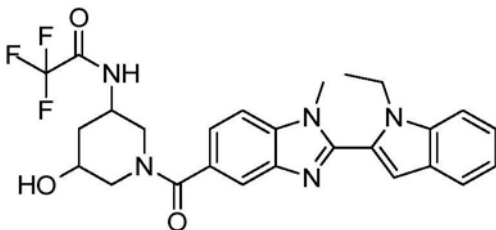


[1348] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)中的2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(1116mg,3.49mmol)中添加HATU(1594mg,4.19mmol)和Et<sub>3</sub>N(2.435mL,17.47mmol)并将反应物搅拌1h。添加2,2,2-三氟-N-(5-甲氧基哌啶-3-基)乙酰胺乙酸盐(1000mg,3.49mmol)并将反应物搅拌过夜。将残余物分配在DCM与水(×3)之间并将合并的有机层用水(×2)洗涤。移除溶剂并将残余物溶解于DCM中并装载至硅胶上并用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱。合并适当级分并移除溶剂。通过MDAP(方法B)达成进一步纯化。合并适当级分并移除溶剂。将残余物在高真空下干燥过夜,以得到黄色膜状产物(13mg,1%)(及副产物,中间体180)。

[1349] LCMS(方法B):Rt=1.05min,MH<sup>+</sup>=528.3。

[1350] 中间体180:N-(1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-羟基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

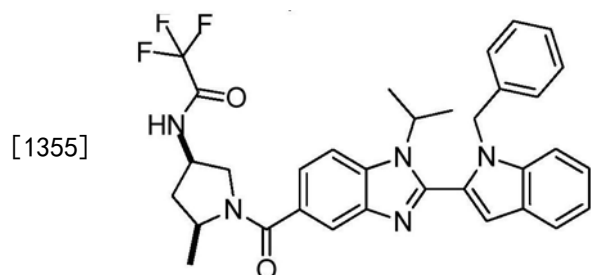
[1351]



[1352] 在中间体179的制备中制备为副产物(6mg,0.3%)。

[1353] LCMS(方法B):Rt=0.99min,MH<sup>+</sup>=514.3。

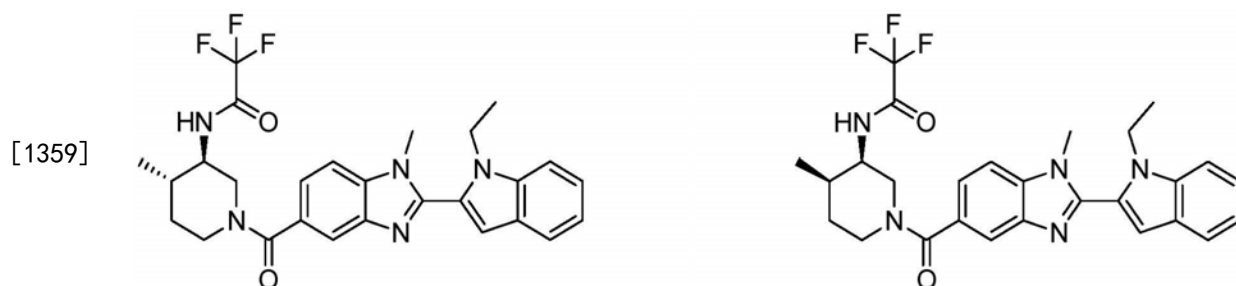
[1354] 中间体181: (+/-)-N-((顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲基吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1356] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(98mg,0.307mmol)和2,2,2-三氟-N-((顺式)-5-甲基吡咯烷-3-基)乙酰胺三氟乙酸盐(60mg,0.193mmol)中添加HATU(140mg,0.368mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.128mL,0.919mmol)并将反应物在氮气下搅拌经过整个周末。随后将反应物分配在DCM与水(×3)之间,将合并的有机层用水(×2)洗涤并移除溶剂。将残余物溶解于DCM中并装载至10g硅胶SNAP柱上并通过SP4快速色谱用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化。合并适当级分,移除溶剂并将残余物在高真空下干燥过夜,以得到澄清油(33mg)。

[1357] LCMS(方法B):R<sub>t</sub>=1.07min,MH<sup>+</sup>=498.2。

[1358] 中间体182和中间体183:N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺反式和顺式异构体



[1360] 向2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(400mg,1.25mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加T3P(1.12mL,1.88mmol,50%于乙酸乙酯中)和DIPEA(0.436mL,2.51mmol)。5min后,添加2,2,2-三氟-N-(4-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(263mg,1.25mmol)并将所得混合物于室温搅拌4h。再添加1当量的T3P(0.746mL,1.25mmol,50%于乙酸乙酯中)和DIPEA(0.218mL,1.25mmol)并于室温反应过夜。重复两次添加T3P和DIPEA且48h后停止反应。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间并将水层用乙酸乙酯进一步萃取。合并有机物,使其通过疏水柱并在真空下浓缩。通过Biotage SP4色谱在25g硅胶SNAP柱上用0至3%甲醇/DCM历经20柱体积洗脱来纯化残余物。

[1361] 合并较早级分并在真空下浓缩,以产生N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺:

[1362] 中间体182:浅黄色油状反式-异构体(143mg,22%)。

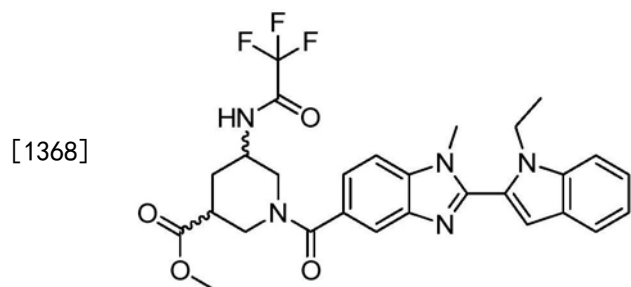
[1363] LCMS(方法B):R<sub>t</sub> 1.12min,m/z 512.2(MH<sup>+</sup>)。

[1364] 合并稍后级分并在真空下浓缩,以产生N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。

[1365] 中间体183:黄色油状顺式-异构体(524mg,82%)。

[1366] LCMS (方法B): Rt 1.14min, m/z 512.2 (MH<sup>+</sup>)。

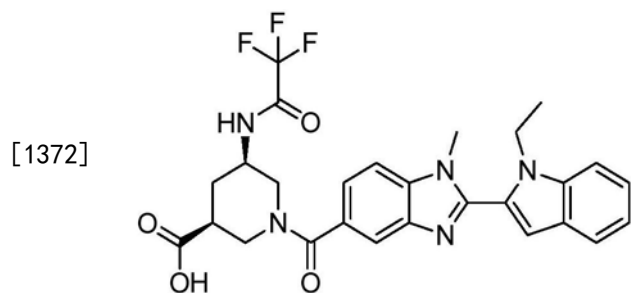
[1367] 中间体184: 1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酸甲酯



[1369] 以类似于中间体182的方式自5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酸甲酯和2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸制备。

[1370] LCMS (方法B): Rt=1.09min, MH<sup>+</sup>=556.2

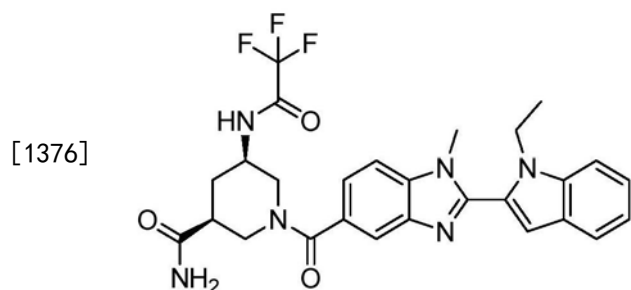
[1371] 中间体185: (+/-)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酸, 顺式-异构体。



[1373] 于40℃将1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)(1.61g, 2.90mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(5mL)中与氢氧化锂(0.083g, 3.48mmol)一起搅拌70h。将混合物在真空下浓缩并通过biotage SP4色谱在100g硅胶SNAP柱上用DCM中的0至20% 2M NH<sub>3</sub>/MeOH历经20柱体积, 随后利用DCM中的20% 2M NH<sub>3</sub>/MeOH历经10柱体积洗脱来纯化残余物, 以得到无色油状期望顺式-产物(237mg, 15%)。

[1374] LCMS (方法B): Rt 1.00min, m/z 542.2 (MH<sup>+</sup>)

[1375] 中间体186: (+/-)-顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酰胺。

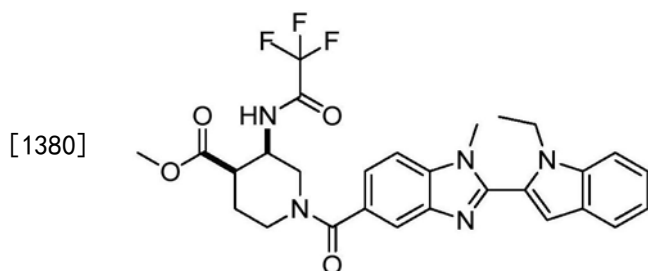


[1377] 向顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酸(230mg, 0.425mmol)于1,4-二噁烷(3mL)与T3P(0.506mL, 0.85mmol, 50%于乙酸乙酯中)中的悬浮液中添加DIPEA(0.222mL, 1.274mmol)和氨

(2.55mL, 1.27mmol, 0.5M于1,4-二噁烷中)。将所得混合物于70℃搅拌2h,随后添加额外当量的DIPEA (0.074mL, 0.425mmol) 和乙酸乙酯中的50%T3P (0.253mL, 0.425mmol)。1h后,重复添加DIPEA和T3P并于70℃反应20h。冷却反应物并将混合物分配在乙酸乙酯与水之间。用乙酸乙酯进一步萃取水层。合并有机物,用盐水洗涤,使其通过疏水柱并在真空下浓缩。通过Biotage SP4色谱在25g硅胶SNAP柱上用DCM中的0至20% 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  历经15柱体积,随后利用DCM中的20% 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  历经5柱体积洗脱来纯化残余物,以得到浅黄色油状期望产物 (128mg, 56%)。

[1378] LCMS (方法B):  $R_t$  0.95min,  $m/z$  541.3 ( $\text{MH}^+$ )

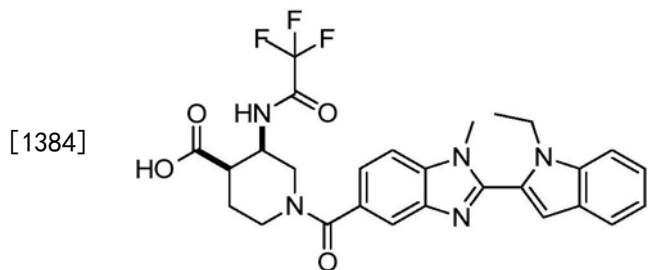
[1379] 中间体187: 顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酸甲酯, 单一未知对映异构体



[1381] 向N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (10mL) 中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 (900mg, 2.821mmol) 中添加HATU (1286mg, 3.384mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.964mL, 14.1mmol)。将反应物搅拌15min。添加3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酸甲酯乙酸盐 (850mg, 2.707mmol) 并将反应物在氮气下搅拌3h。添加水并过滤出乳膏沉淀并用水洗涤并在高真空下干燥过夜 (在静置时, 浅黄色固体变为金褐色油)。将此溶解于DCM中并装载至硅胶上并用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱。合并适当级分并移除溶剂, 以产生澄清膜, 将其在高真空下干燥过夜。通过手性制备型HPLC (方法H1/H2) 分离4种组分, 以产生标题化合物 (239mg, 16%)。

[1382] LCMS (方法B):  $R_t$  = 1.10min,  $\text{MH}^+$  = 556.4。

[1383] 中间体188: 顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酸, 单一未知对映异构体

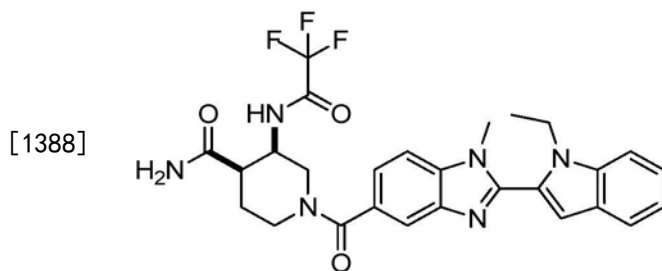


[1385] 向四氢呋喃 (THF) (2mL) 和水 (1mL) 中的顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酸甲酯 (160mg, 0.288mmol) 中添加 $\text{LiOH}$  (6.90mg, 0.288mmol) 并将反应物于室温搅拌过夜。移除溶剂并将残余物溶解于DCM/MeOH中并装载至硅胶上, 用0-20% 甲醇/DCM、随后20-50% 甲醇/DCM洗脱。合并适当级分并移除溶剂, 以产生澄清膜, 将其在高真空下干燥过夜, 以得到灰白色固体 (46mg, 30%)。



[1386] LCMS (方法B) :Rt=0.99min,MH+=542.4。

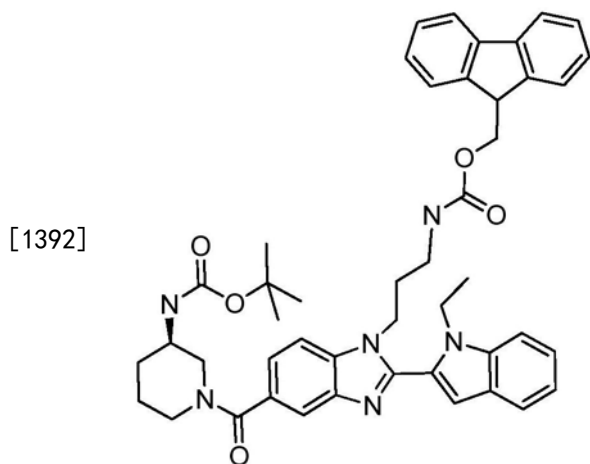
[1387] 中间体189:顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酰胺,单一未知对映异构体



[1389] 向1,4-二噁烷(1mL)中的顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酸(46mg,0.085mmol)和HATU(38.8mg,0.102mmol)中添加Et<sub>3</sub>N(0.036mL,0.255mmol)和随后0.5M氨/二噁烷(1mL,0.500mmol)并将反应物搅拌过夜。添加额外HATU(38.8mg,0.102mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.036mL,0.255mmol)和0.5M氨/二噁烷(1mL,0.500mmol)并将反应物于70℃搅拌过夜。添加额外HATU(38.8mg,0.102mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.036mL,0.255mmol)和0.5M氨/二噁烷(1mL,0.500mmol)并将反应物于70℃搅拌过夜。冷却反应混合物并移除溶剂。将粗产物分配在乙酸乙酯与水(×3)之间并将合并的有机层用水(×2)洗涤。移除溶剂并将残余物溶解于DCM中并装载至硅胶上用0-10%2M甲醇氨/DCM洗脱。合并适当级分并移除溶剂。将残余物在高真空下干燥3h,以产生白色固体(8mg,17%)。

[1390] LCMS (方法B) :Rt=0.94min,MH+=541.3。

[1391] 中间体190:[(3R)-1-({2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-[3-({[(9H-芴-9-基甲基)氧基]羰基}氨基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

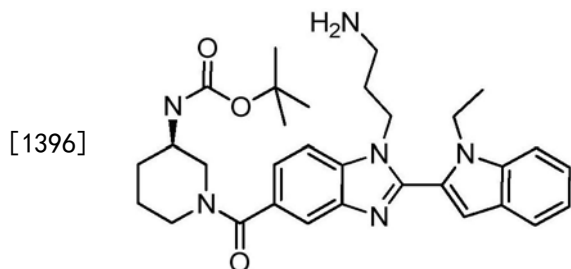


[1393] 在两个相等批料中,将{[(3R)-1-[4-({3-({[(9H-芴-9-基甲基)氧基]羰基}氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(6g,9.32mmol)、1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛(7.844g,27.96mmol)和连二亚硫酸钠(4.868g,27.96mmol)在乙醇(40mL)和水(20mL)中合并并在Biotage Initiator微波中使用初始高吸收设定加热至100℃并保持6h。合并反应混合物且随后分配在DCM(150mL)与水(150mL)之间。来自反应混合物的乙醇导致两个层的分离较差,因此,在真空下蒸发整个混合物-至假定蒸发大部分乙醇且仅剩余水层的时刻。随后用DCM(3×100mL)萃取水层。合并有机物,使用疏水玻料干燥并在

真空下蒸发。将试样装载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4 (2×SNAP 100g二氧化硅) 使用50-100%环己烷-乙酸乙酯的梯度来纯化。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生灰白色发泡体状期望产物[(3R)-1-({2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-[3-({[(9H-芴-9-基甲基)氧基]羰基}氨基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(1.83g,2.386mmol,51.2%产率)。

[1394] LCMS (方法B): Rt 1.37min, MH+767。

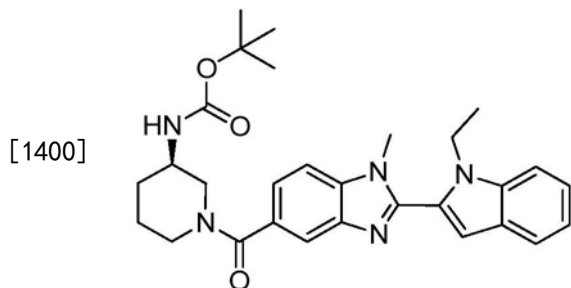
[1395] 中间体191: (R)-(1-(1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1397] 将[(3R)-1-({2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-[3-({[(9H-芴-9-基甲基)氧基]羰基}氨基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(112mg,0.146mmol)和哌啶(0.289mL,2.92mmol)在二氯甲烷(2mL)中合并且于环境温度搅拌20min。将反应混合物在真空下蒸发至干。在确保所有哌啶均蒸发后,将试样装载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4 (SNAP 25g硅胶) 使用0-5%2M氨/甲醇-二氯甲烷的梯度历经10柱体积,接着于5%2M氨/甲醇-二氯甲烷保持5柱体积来纯化。产物保留于柱上,因此,使用0-20%2M氨/甲醇-二氯甲烷的梯度历经10柱体积,接着于20%2M氨/甲醇-二氯甲烷保持5柱体积来洗涤柱。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生无色玻璃状期望产物(R)-(1-(1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(79mg,0.145mmol,99%产率)。

[1398] LCMS (方法B): Rt 0.83min, MH+545。

[1399] 中间体192: ((3R)-1-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯。

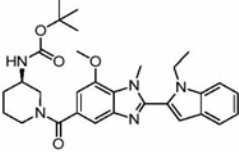


[1401] 以逐滴方式向((3R)-1-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(26.56g,70.2mmol)和1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛(13.51g,70.2mmol)于EtOH(487mL)中的非均相混合物中添加硫酸氢钠(14.38g,70.2mmol)于水(244mL)中的溶液。将混合物用氮气冲洗,随后于90℃加热16h。一次性再添加硫酸氢钠(8g,39.1mmol)并将反应混合物于100℃再加热16h。将混合物冷却,随后在减压下浓缩并用DCM(1L)稀释并利用水(1L)分配,随后经由短的硅藻土垫过滤。分离有机层,随后经硫酸钠干燥。将水相用DCM

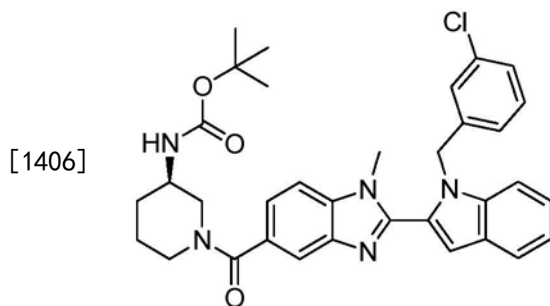
(1L×2) 进一步萃取并将有机层经硫酸钠个别地干燥。将合并的有机层在减压下浓缩至原始体积的约一半,此时两个液相仍明显。再次分离有机层,随后将水层用DCM (2×600mL) 重新萃取。将硅藻土垫用MeOH洗涤直至不再洗脱UV活性材料并在减压下浓缩洗涤物。将所得残余物重新溶解于DCM (500mL) 中,随后与先前分离的DCM有机层合并,经硫酸钠干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以产生米色固体状粗产物 (36g)。利用柱色谱 (用0至100% 环己烷和EtOAc洗脱) 纯化粗物质,以产生浅黄色固体状标题化合物 (14g)。利用柱色谱 (用0至100% 环己烷和EtOAc洗脱) 重新纯化该材料,以产生浅黄色固体状标题化合物 (11.7g, 33%)。

[1402] LCMS (方法B):  $R_t=1.15\text{min}$ ,  $MH^+=502.3$ 。

[1403] 以下中间体以类似于中间体192的方式制备:

中间体	结构	产率/%	LCMS
<p>[1404] <b>193:</b> ((3<i>R</i>)-1-{[2-(1-乙基-1<i>H</i>-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基氧基)-1<i>H</i>-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 (<i>R</i>)-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-乙基-1<i>H</i>-吡啶-2-甲醛制备)</p>		100	LCMS (方法 B): $R_t = 1.21\text{ min}$ , $MH^+ = 532.5$

[1405] 中间体194: { (3*R*)-1-[ (2-{1-[ (3-氯苯基) 甲基]-1*H*-吡啶-2-基}-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基) 羰基]-3-哌啶基} 氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯。

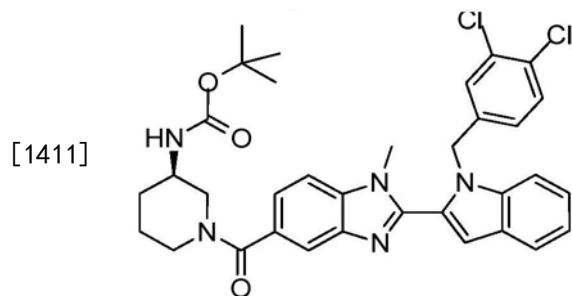


[1407] 于室温在氮气下在9mL Reacti-小瓶中向 ((3*R*)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基) 氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯 (150mg, 0.396mmol) 和1-[ (3-氯苯基) 甲基]-1*H*-吡啶-2-甲醛 (107mg, 0.396mmol) 于乙醇 (4mL) 中的溶液中添加溶解于水 (2mL) 中的连二亚硫酸钠 (162mg, 0.793mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌过夜 (18h)。向反应混合物中添加甲醇,随后将其用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。随后经由重力穿过疏水玻料过滤反应混合物并在真空下浓缩。

[1408] 对于纯化,将反应混合物溶解于1:1DMSO/甲醇中并使用MDAP(方法A)纯化。收集产物级分并在真空下浓缩以产生白色固体-{(3R)-1-[2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(97mg, 41%)。

[1409] LCMS(方法B): $R_t=1.30\text{min}$ ,  $MH^+=598.5$

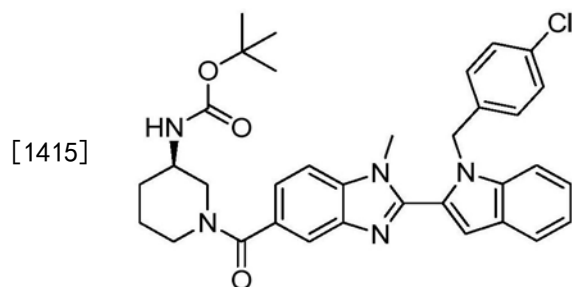
[1410] 中间体195: (R)-1-(1-(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。



[1412] 以类似于中间体194的方式自((3R)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯和1-[3,4-二氯苄基]-1H-吡啶-2-甲醛制备

[1413] LCMS(方法B): $R_t=1.38\text{min}$ ,  $MH^+=632.5$ 。

[1414] 中间体196: {(3R)-1-[2-{1-[(4-氯苄基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

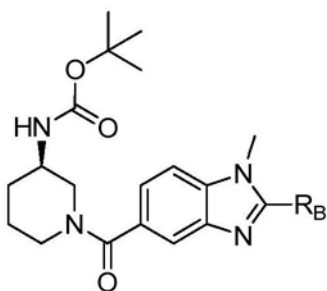


[1416] 于室温在氮气下向((3R)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(100mg, 0.264mmol)和1-[4-氯苄基]-1H-吡啶-2-甲醛(0.105mL, 0.396mmol)于乙醇(2.7mL)中的溶液中添加溶解于水(1.35mL)中的连二亚硫酸钠(162mg, 0.793mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌过夜。将反应物再加热4h且随后冷却至室温。将反应混合物用MeOH(20mL)稀释,添加Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>并过滤所得悬浮液并在真空中浓缩,以产生黄色油状粗产物。在硅胶(25g)上使用50%乙酸乙酯/环己烷→100%乙酸乙酯/环己烷的梯度来纯化粗产物。合并适当级分并在真空下蒸发,以产生仍不纯的产物。通过MDAP(方法B)分两批进一步纯化产物。合并适当级分,以得到白色固体状期望产物-{(3R)-1-[2-{1-[(4-氯苄基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(61mg, 0.102mmol, 38.6%产率)。

[1417] LCMS(方法B): $R_t=1.31\text{min}$ ,  $MH^+=598.5$

[1418] 下表中所指示的其他中间体以类似于中间体196的方式制备。

[1419]



[1420]

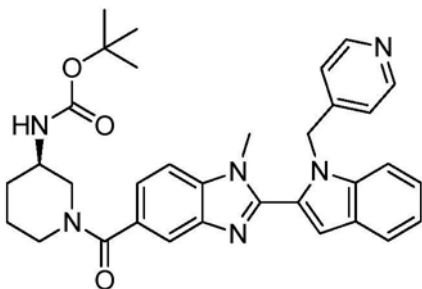
中间体	R <sub>B</sub>	产率 /%	<sup>1</sup> H NMR
-----	----------------	----------	--------------------

[1421]

中间体	R <sub>B</sub>	产率 /%	<sup>1</sup> H NMR
<b>197</b> : {(3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3R)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醛制备)		35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) CDCl <sub>3</sub> δ 7.82 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.40-7.35 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.22 (1H, dt), 7.12 (1H, dt), 6.86-6.81 (3H, m), 6.67 (2H, d), 5.69 (2H, s), 4.80-4.40 (1H, m), 3.88-3.20 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.97-1.45 (4H, m), 1.34 (9H, br s)

[1422] 中间体198: [(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯。

[1423]

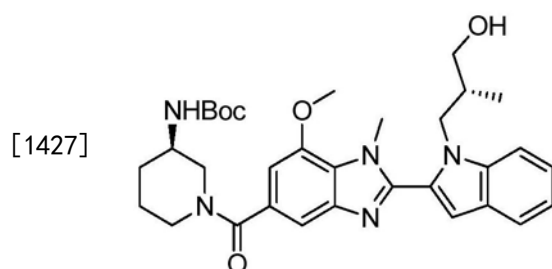


[1424] 于室温在氮气下向 ((3R)-1-{{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯 (150mg, 0.396mmol) 和 1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛 (103mg, 0.436mmol) 于乙醇 (4mL) 中的溶液中添加溶解于水 (2.0mL) 中的连二亚硫酸钠 (162mg, 0.793mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌过夜。再添加一份水 (2.0mL) 中的连二亚硫酸钠 (162mg, 0.793mmol) 并将反应物加热至85℃并再保持约3h。随后将反应物于95℃再加热

约3h。再添加一定量的连二亚硫酸钠(81mg, 0.396mmol)并将反应物于95℃加热过夜。将反应混合物用MeOH(20mL)稀释,添加Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>并过滤所得悬浮液并在真空中浓缩,以产生黄色油状粗产物。通过Biotage SP4在硅胶(10g)上使用0% (20%MeOH/DCM)/DCM->100% (20%MeOH/DCM)/DCM的梯度纯化粗产物。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生仍不纯的产物。通过MDAP(方法B)分两批进一步纯化产物。合并适当级分以得到白色固体状期望产物-[ (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(107mg, 0.189mmol, 47.8%产率)。

[1425] LCMS(方法B):Rt=0.91min, MH<sup>+</sup>=565.5

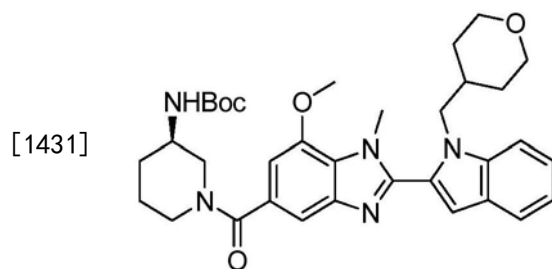
[1426] 中间体199: ((R)-1-(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1428] 向(R)-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-甲醛(210mg, 0.967mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加(R)-1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(395mg, 0.967mmol),接着添加连二亚硫酸钠(sodium dithionite)(269mg, 1.547mmol)于水(5.00mL)中的溶液。将此于95℃加热18h。使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将水层用乙酸乙酯重新萃取并使合并的有机物通过疏水玻料。在真空中浓缩有机物,以产生粗产物。将此溶解于DCM中并经由硅胶(20g)用0-100%乙酸乙酯/DCM的梯度洗脱来纯化。合并适当级分并在真空中浓缩,以产生乳膏胶状标题化合物,其在静置时固化(310mg)。

[1429] LCMS(方法B):Rt 1.13min, MH<sup>+</sup>=576.3。

[1430] 中间体200: (R)-1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

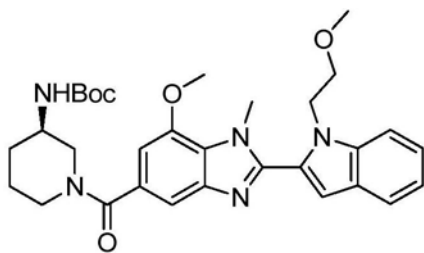


[1432] 以类似于中间体199的方式自(R)-1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲醛制备。

[1433] LCMS(方法B):Rt 1.16min, MH<sup>+</sup>=602.3。

[1434] 中间体201: (R)-1-(7-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1435]

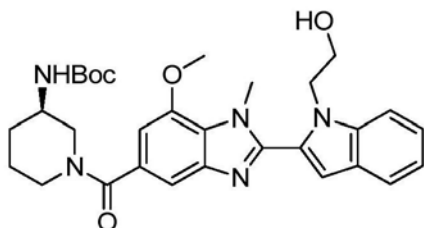


[1436] 以类似于中间体199的方式自(R)-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-2-甲醛制备。

[1437] LCMS(方法B):Rt 1.15min,MH<sup>+</sup>=562.3。

[1438] 中间体202:(R)-(1-(2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1439]

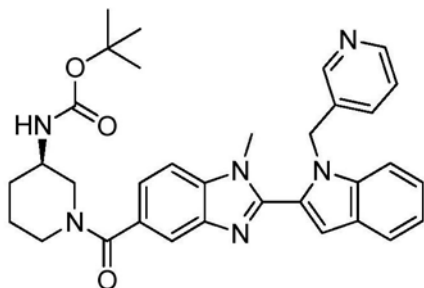


[1440] 以类似于中间体199的方式自(R)-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-甲醛制备。

[1441] LCMS(方法B):Rt 1.02min,MH<sup>+</sup>=548.3。

[1442] 中间体203:[(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

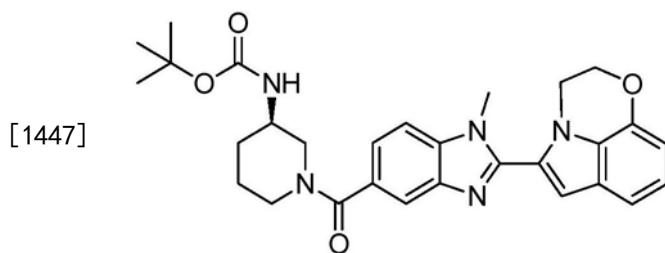
[1443]



[1444] 于室温在5mL微波小瓶中向((3R)-1-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(148.6mg,0.393mmol)和1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛(159.2mg,0.404mmol)于乙醇(3.5mL)中的搅拌溶液中添加溶解于水(1.5mL)中的连二亚硫酸钠(244.3mg,1.193mmol)。随后将反应混合物于85℃在微波中加热2h。将反应混合物于90℃在微波中重新加热1h。向反应混合物中再添加连二亚硫酸钠(80mg,0.393mmol)并于100℃在微波中加热45min。向反应混合物中添加甲醇,随后将其用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。随后经由疏水玻料过滤反应混合物并在真空下浓缩。在硅胶(25g)上使用40-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度纯化浓缩的反应混合物。由于产物的极性,随后用0-100%(DCM中的20%甲醇)/DCM的梯度洗脱柱。收集来自第二纯化的适当级分并在真空下浓缩,以产生黄色/白色固体-[(3R)-1-({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(133mg,60%)。

[1445] LCMS(方法B):Rt=0.96min,MH<sup>+</sup>=565.3

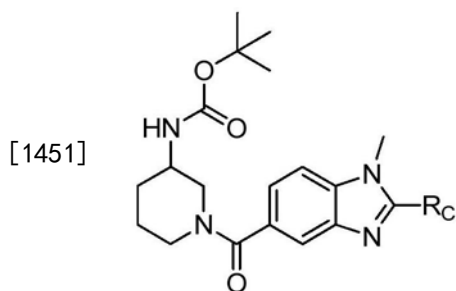
[1446] 中间体204: ((3R)-1-{{2-((2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯



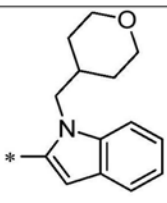
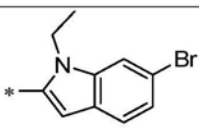
[1448] 将亚硫酸氢钠 (657mg, 3.21mmol) 溶解于水 (3mL) 中, 随后于室温添加至 ((3R)-1-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯 (404mg, 1.07mmol) 和2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶-5-甲醛 (200mg, 1.07mmol) 于EtOH (12mL) 中的溶液中。使用微波将反应混合物于100℃加热5h, 随后使其冷却至室温。随后将反应混合物用DCM (40mL) 稀释, 随后经硫酸镁干燥并在减压下浓缩, 以产生610mg黄色固体状粗产物。利用柱色谱 (用40%至100%环己烷和EtOAc洗脱) 纯化粗物质, 以产生浅黄色固体状标题化合物 (286mg, 52%)。

[1449] LCMS (方法B): Rt=1.10min, MH+=516.5。

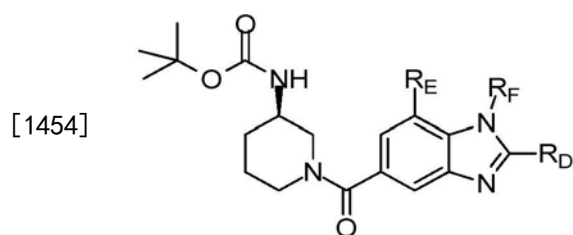
[1450] 下表中指示的其他外消旋中间体以类似于中间体204的方式制备。





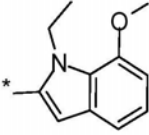
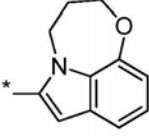
中间体	R <sub>C</sub>	产 率 /%	LCMS
<p><b>205:</b> [1-({1-甲基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吡啶-2-甲醛制备)</p>		64	LCMS (方法 B): Rt = 1.15 min, MH <sup>+</sup> = 572.5
<p><b>206:</b> (1-{{2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛制备)</p>		32	LCMS (方法 B): Rt = 1.36 min, MH <sup>+</sup> = 582.4

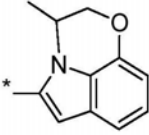
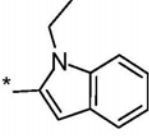
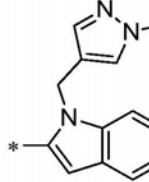
[1453] 下表中的其他中间体以类似于中间体204的方式制备:



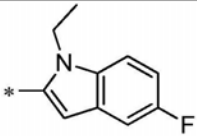
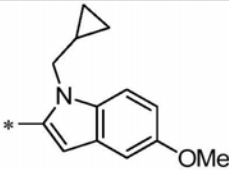
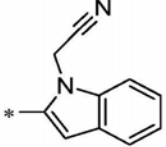
[1455]	中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
--------	-----	----------------	----------------	----------------	------

[1456]

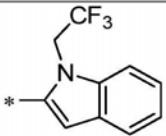
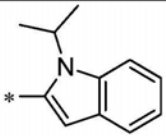
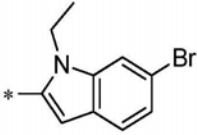
中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>207:</b> [(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-乙基-7-(甲基氧基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-乙基-7-(甲基氧基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	. LCMS (方法 A) Rt = 1.24 min, MH+ = 532.3
<b>208:</b> ((3 <i>R</i> )-1-{[2-(3,4-二氢-2 <i>H</i> -[1,4]氧氮杂草并[2,3,4- <i>hi</i> ]吡啶-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自( <i>R</i> )-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 3,4-二氢-2 <i>H</i> -[1,4]氧氮杂草并[2,3,4- <i>hi</i> ]吡啶-6-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.16 min, MH+ = 530.2

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>209:</b> ((3 <i>R</i> )-1-{[1-甲基-2-(3-甲基-2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4- <i>hi</i> ]吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自( <i>R</i> )-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 3-甲基-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4- <i>hi</i> ]吡啶-5-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.17 min, MH <sup>+</sup> = 530.3
<b>210:</b> ( <i>R</i> )-(1-(1-乙基-2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自( <i>R</i> )-(1-(4-(乙基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Et	LCMS (方法 B): Rt = 1.21 min, MH <sup>+</sup> = 516.
<b>211:</b> {(3 <i>R</i> )-1-[(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)甲基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-基}-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自( <i>R</i> )-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-[(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)甲基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS: (方法 B) Rt = 1.03 min, MH <sup>+</sup> = 568.3

[1457]

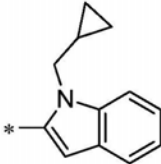
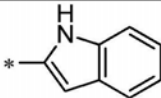
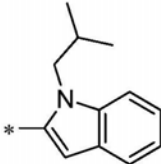
中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>212:</b> (R)-(1-(2-(1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自(R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS: (方法 B) Rt = 1.17 min, MH <sup>+</sup> = 520.3
<b>213:</b> [(3R)-1-({2-[1-(环丙基甲基)-5-(甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自(R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-(环丙基甲基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B) Rt = 1.16 min, MH <sup>+</sup> = 558.3
<b>214:</b> [(3R)-1-({2-[1-(氰基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自(R)-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 2-(2-甲酰基-1H-吡啶-1-基)乙腈制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.09 min, MH <sup>+</sup> = 513.2

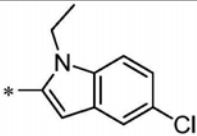
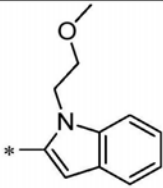
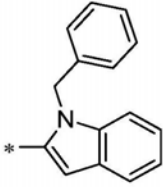
[1458]

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>215</b> : [(3 <i>R</i> )-1-({1- 甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.20 min, MH <sup>+</sup> = 556.2
<b>216</b> : [(3 <i>R</i> )-1-({1- 甲基-2-[1-(1-甲基乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(1-甲基乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.18 min, MH <sup>+</sup> = 516.4
<b>217</b> : ((3 <i>R</i> )-1-{[2-(6-溴-1-乙基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 6-溴-1-乙基-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.26 min, MH <sup>+</sup> = 582.2

[1459]

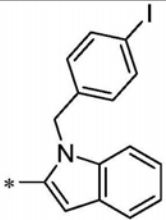
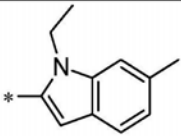
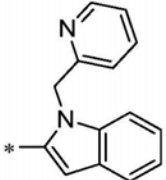
[1460]

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>218:</b> [(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.19 min, MH <sup>+</sup> = 528.4
<b>219:</b> ((3 <i>R</i> )-1-{{2-(1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛(购自例如 Sigma-Aldrich)制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.01 min, MH <sup>+</sup> = 474.2
<b>220 :</b> [(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-异丁基-1 <i>H</i> -吲哚-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.27 min, MH <sup>+</sup> = 530.3

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>221:</b> ((3 <i>R</i> )-1-{[2-(5-氯-1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 5-氯-1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.30 min, MH <sup>+</sup> = 536.2
<b>222 :</b> {(3 <i>R</i> )-1-[(1-甲基-2-{1-[2-(甲基氧基)乙基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-基}-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-[2-(甲基氧基)乙基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.07 min, MH <sup>+</sup> = 532.4
<b>223 :</b> [(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(苯基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.30 min, MH <sup>+</sup> = 564.4

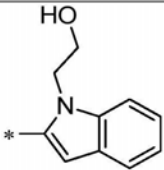
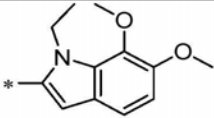
[1461]

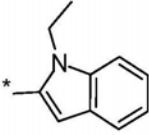
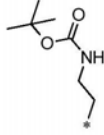
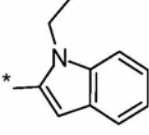
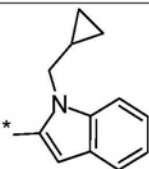
[1462]

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>224:</b> {(3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[(4-碘苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(4-碘苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.35 min, MH <sup>+</sup> = 690.4
<b>225:</b> ((3 <i>R</i> )-1-{[2-(1-乙基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-乙基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.21 min, MH <sup>+</sup> = 516.3
<b>226 :</b> [(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(2-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(2-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.01 min, MH <sup>+</sup> = 565.6

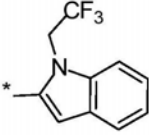
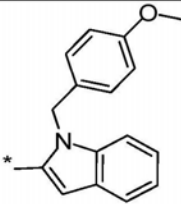
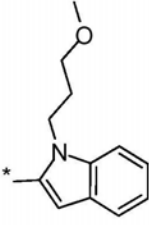


[1463]

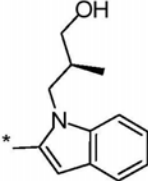
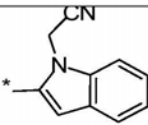
中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>227:</b> [(3 <i>R</i> )-1-(2-[1-(2-羟基乙基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (自 ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-(2-羟基乙基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 0.98 min, MH <sup>+</sup> = 518.5
<b>228:</b> ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-6,7-二甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (自 ( <i>R</i> )-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-乙基-6,7-二甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.21 min, MH <sup>+</sup> = 562.33

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>229:</b> ((3 <i>R</i> )-1-{[1-[2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)乙基]-2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(自{(3 <i>R</i> )-1-[4-{2-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)乙基]氨基}-3-硝基苯基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		H		LCMS (方法 B): Rt = 1.23 min, MH <sup>+</sup> = 631.5.
<b>230:</b> ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自( <i>R</i> )-(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		CF <sub>3</sub>	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.35 min, MH <sup>+</sup> = 570.5.
<b>231:</b> ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自( <i>R</i> )-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醛制备)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.51 min, MH <sup>+</sup> = 558.4

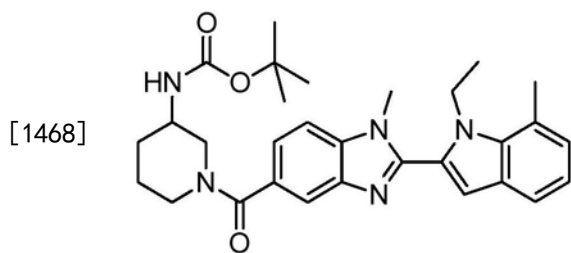
[1464]

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>232:</b> (R)-(1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自(R)-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-甲醛制备)		OMe	Me	LCMS (方法B): Rt = 1.51 min, MH <sup>+</sup> = 586
<b>233:</b> (R)-(1-(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自((3R)-1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和 1-{[4-(甲基氧基)苄基]甲基}-1H-吲哚-2-甲醛制备)		H	Me	LCMS (方法B): Rt = 1.22 min, MH <sup>+</sup> = 594.5.
<b>234:</b> (R)-(1-(7-甲氧基-2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自(R)-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 1-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-2-甲醛制备)		OMe	Me	LCMS (方法B): Rt = 1.18 min, MH <sup>+</sup> = 576.3.

[1465]

中间体	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>235:</b> (( <i>R</i> )-1-(2-(1-(( <i>S</i> )-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自( <i>R</i> )-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和( <i>S</i> )-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-甲醛制备)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.13 min, MH <sup>+</sup> = 576.4.
<b>236:</b> ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-(氰基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(自( <i>R</i> )-(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和 2-(2-甲酰基-1H-吡啶-1-基)乙腈制备)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.16 min, MH <sup>+</sup> = 543.3.

[1467] 中间体237: (1-{[2-(1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

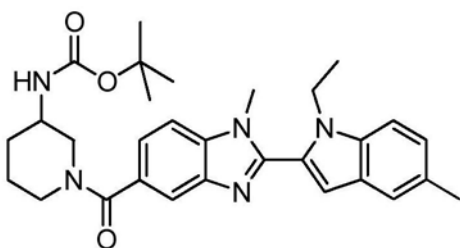


[1469] 以类似于中间体204的方式自(1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯和1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-甲醛制备

[1470] VT <sup>1</sup>H NMR (400MHz): (DMSO-d<sub>6</sub>): δH 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.52 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.05-7.01 (2H, m), 6.97 (1H, s), 6.28 (1H, bd), 4.66 (2H, q), 4.01 (1H, dd), 3.91 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.78 (3H, s), 1.93 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.22 (3H, t)。

[1471] 中间体238: (1-{[2-(1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯。

[1472]

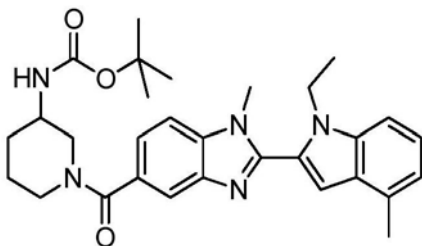


[1473] 以类似于中间体204的方式自(1-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-甲醛制备。

[1474] LCMS (方法B):  $R_t = 1.22 \text{ min}$ ,  $MH^+ 516$

[1475] 中间体239: (1-{[2-(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯。

[1476]

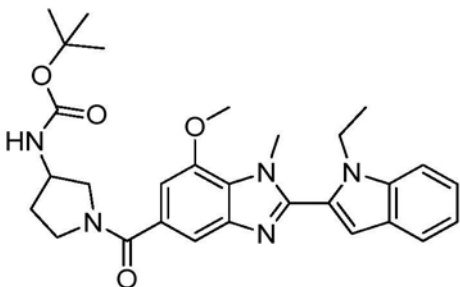


[1477] 以类似于中间体204的方式自(1-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯和1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲醛制备

[1478] LCMS (方法B):  $R_t = 1.21 \text{ min}$ ,  $MH^+ 516$

[1479] 中间体240: (1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1480]

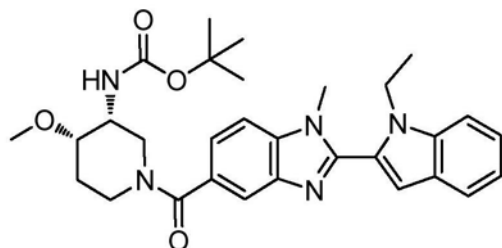


[1481] 以类似于中间体204的方式自(1-(3-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-乙基-1H-吡啶-2-甲醛制备。

[1482] LCMS (方法B):  $R_t = 1.17 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 518.3$ 。

[1483] 中间体241: 顺式(+/-)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1484]

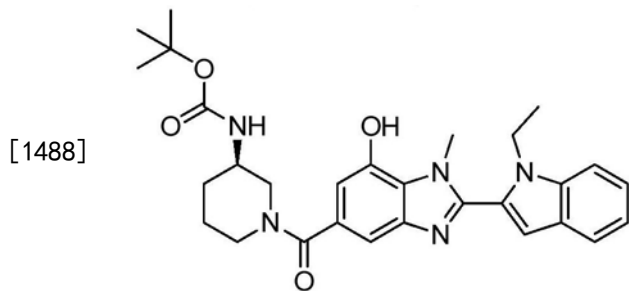


[1485] 在氮气下于室温向顺式(+/-)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并

[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(53mg, 0.102mmol)于无水DMF(0.4mL)中的搅拌溶液中添加矿物油中的60%NaH(7.17mg, 0.179mmol)。在添加碘甲烷(7 $\mu$ L, 0.112mmol)时,将混合物搅拌10min。将混合物继续搅拌2h。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)(1mL)和EtOAc(1mL)稀释。分离有机层并用水(2 $\times$ 1mL)洗涤。经由疏水玻料干燥有机层并在真空下移除溶剂。通过MDAP(方法B)纯化残余物。合并适当级分并在氮气流下蒸发溶剂,以产生无色胶状标题化合物(27mg, 0.051mmol, 50%)。

[1486] LCMS(方法B):Rt:1.17min, MH<sup>+</sup>532。

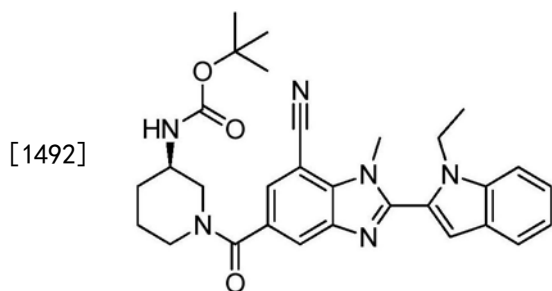
[1487] 中间体242: (R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1489] 向配备有搅拌器的圆底烧瓶中添加(R)-(1-(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 0.861mmol),接着添加二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(30mg, 0.071mmol),接着添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(35mg, 0.044mmol)和KOH(29mg, 2.58mmol)。将混合物溶解于1,4-二噁烷(5mL)中且随后添加水(5mL)并将混合物用氮冲洗,随后于100℃加热16h。将混合物在减压下浓缩,随后利用水(10mL)和EtOAc(20mL)分配,随后分离有机层。将水层用EtOAc(2 $\times$ 20mL)再萃取,随后使合并的有机层通过疏水玻料,随后在减压下浓缩,以产生橙色胶状粗物质。通过硅胶柱色谱用丙酮/环己烷溶剂系统(0至60%)洗脱纯化该物质,以产生白色固体状标题化合物(250mg, 56%产率)。

[1490] LCMS(方法B):Rt=1.07min, MH<sup>+</sup>=518.4

[1491] 中间体243: (R)-(1-(7-氰基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

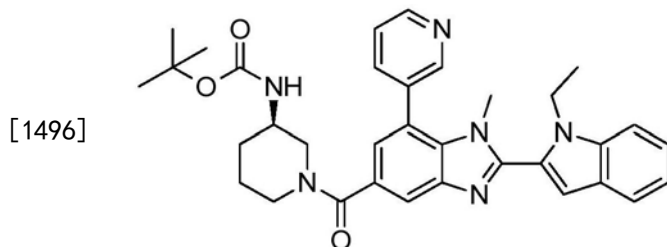


[1493] 于150℃在Biotage Initiator微波反应器中将(R)-(1-(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.086mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中与四钯(4.98mg, 4.31 $\mu$ mol)和二氰基锌(10.11mg, 0.086mmol)搅拌4hr15。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。用乙酸乙酯( $\times$ 2)进一步萃取水层。合并有机物,用盐水洗涤,使其通过疏水柱并在真空下浓缩,以产生浅黄色油。通

过Biotage SP4色谱在10g硅胶SNAP柱上用0至50%乙酸乙酯/环己烷历经10柱体积,随后利用50%乙酸乙酯/环己烷历经5柱体积洗脱来纯化油。合并相关级分并在真空下浓缩,以产生无色油状标题产物(40mg,88%)。

[1494] LCMS(方法B): $R_t=1.24\text{min}$ , $MH^+=527.4$

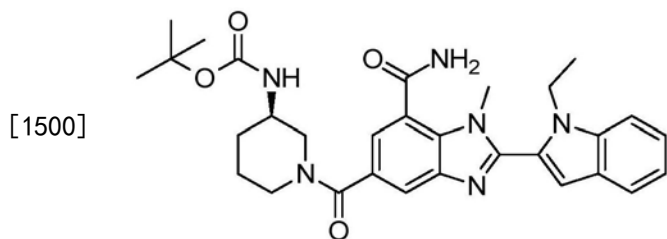
[1495] 中间体244:(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1497] 于100℃在Biotage Initiator微波中将(R)-(1-(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.086mmol)在1,4-二噁烷(0.9mL)和水(0.3mL)中与吡啶-3-基硼酸(11.65mg,0.095mmol)、四钨(9.95mg,8.61μmol)和碳酸钾(23.81mg,0.172mmol)搅拌30min。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。将水层用乙酸乙酯(×2)进一步萃取,使其通过疏水柱并在减压下浓缩。通过Biotage SP4色谱在10g硅胶SNAP柱上用0至7%甲醇/DCM历经15柱体积洗脱来纯化残余物。合并相关级分并在真空下浓缩,以产生无色油状标题产物(45mg,90%)。

[1498] LCMS(方法B): $R_t=1.09\text{min}$ , $MH^+=579.5$

[1499] 中间体245:(R)-(1-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

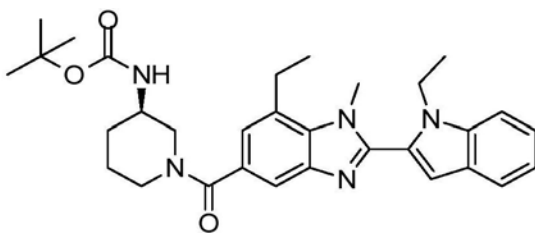


[1501] 在氮气下向(R)-(1-(7-氰基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.076mmol)和碳酸钾(20.99mg,0.152mmol)于二甲基亚砜(3mL)中且利用冰水浴冷却的搅拌悬浮液中逐滴添加过氧化氢(0.067mL,0.760mmol,35%于水中)。使混合物达到室温并于室温在氮气下搅拌1h。将反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。将水层用乙酸乙酯(×2)进一步萃取,通过疏水柱并在减压下浓缩,以产生浅黄色油状标题产物(48mg)。

[1502] LCMS(方法B): $R_t=1.05\text{min}$ , $MH^+=545.4$

[1503] 中间体246:(R)-(1-(7-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1504]

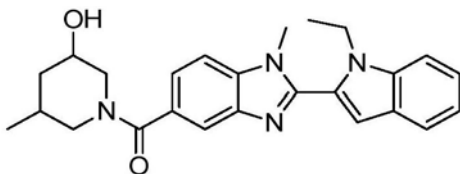


[1505] 在氮气气氛下向(R)-(1-(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.258mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(5.28mg, 6.46 μmol)和碳酸铯(253mg, 0.775mmol)的混合物中添加无水四氢呋喃(THF)(4mL)。向搅拌悬浮液中一次性添加三乙基硼烷(1M于THF中的溶液)(0.8mL, 0.800mmol), 且将混合物回流2h。将反应物冷却至室温并添加50%乙酸水溶液(4mL)。将溶液回流1h并于室温静置过夜。用乙醚(×2)萃取溶液。将合并的有机物用盐水洗涤, 使用疏水玻料干燥并在真空中蒸发, 以产生橙色油(149mg)。将残余物装载于二氯甲烷中并在Biotage SP4硅胶(Si) SNAP 10g柱上使用0-5%二氯甲烷-甲醇梯度历经17CV来纯化。合并大的UV峰的级分并蒸发, 以产生黄色油(136mg)。

[1506] LCMS(方法B): Rt=1.21min, MH<sup>+</sup>=530.3。

[1507] 中间体247: (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)甲酮, 非对映异构体混合物

[1508]

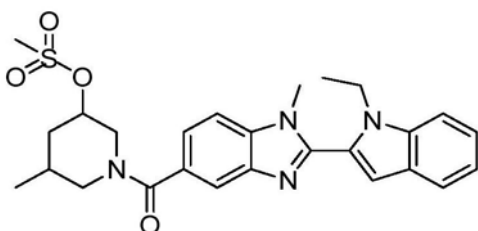


[1509] 向N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(200mg, 0.626mmol)中添加HATU(238mg, 0.626mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.175mL, 1.253mmol), 接着添加5-甲基哌啶-3-醇(72.1mg, 0.626mmol)并将反应混合物搅拌过夜。将混合物分配在DCM与饱和柠檬酸溶液(×3)之间。将合并的有机层用柠檬酸(×2)洗涤并移除溶剂。将残余物溶解于DCM中并装载至硅胶上用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱。合并适当级分并移除溶剂, 以产生残余物, 将其在高真空下干燥经过整个周末, 以产生白色发泡体(94mg, 35%)。

[1510] LCMS(方法B): Rt=0.97min, MH<sup>+</sup>=417.2。

[1511] 中间体248: 甲烷磺酸1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲基哌啶-3-基酯, 非对映异构体混合物

[1512]



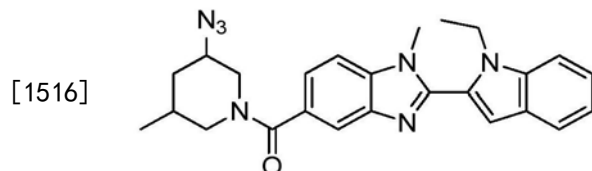
[1513] 向二氯甲烷(DCM)(10mL)中的(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)甲酮(92mg, 0.221mmol)中添加甲磺酰氯(0.021mL, 0.265mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.037mL, 0.265mmol)并将反应物在氮气下搅拌过夜。添加额外Et<sub>3</sub>N



(0.037mL, 0.265mmol) 和甲磺酰氯 (0.021mL, 0.265mmol) 并反应3h。将残余物分配在DCM与水( $\times 3$ )之间。将合并的有机层用水洗涤并移除溶剂。将残余物在高真空下干燥1h, 以得到黄色油性固体状产物(148mg, 127%), 其粗制继续使用。

[1514] LCMS (方法B):  $R_t = 1.11\text{min}$ ,  $MH^+ = 495.2$ 。

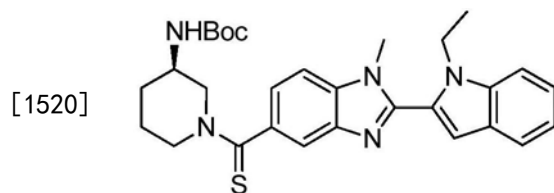
[1515] 中间体249: (3-叠氮基-5-甲基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮, 非对映异构体混合物



[1517] 向N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) (5mL) 中的甲磺酸1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲基哌啶-3-基酯(109mg, 0.221mmol) 中添加叠氮化钠(28.7mg, 0.442mmol) 并将反应物于90℃在氮气下搅拌过夜。添加额外NaN<sub>3</sub> (20mg) 并反应过夜。将溶液分配在乙酸乙酯与水( $\times 3$ )之间并将合并的有机层用水洗涤并移除溶剂。将残余物溶解于DCM中并装载至硅胶上用0-50%乙酸乙酯/环己烷洗脱。合并适当级分并移除溶剂, 以产生白色针状物, 将其在高真空下干燥2h, 以产生白色固体状期望产物(104mg, 107%), 其粗制继续使用。

[1518] LCMS (方法B):  $R_t = 1.19\text{min}$ ,  $MH^+ = 442.1$ 。

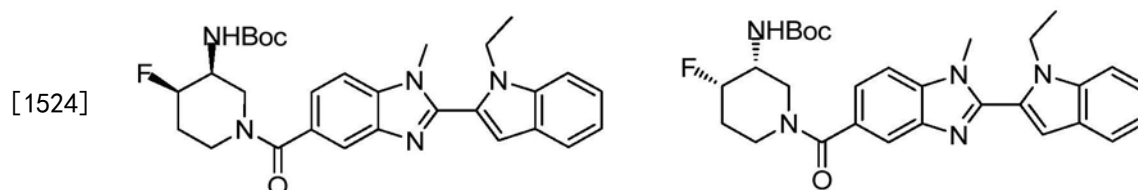
[1519] 中间体250: (R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-硫代甲酰基(carbonothioyl))哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[1521] 向((3R)-1-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基) 氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(36mg, 0.072mmol) 的溶液中连续添加Lawesson试剂(17.42mg, 0.043mmol)。将反应混合物加热回流1h。使反应混合物冷却至室温, 在真空中浓缩并直接用于后续反应。

[1522] LCMS (方法B):  $R_t = 1.24\text{min}$ ,  $MH^+ = 518.3$ 。

[1523] 中间体251和252: ((3S, 4R)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-氟哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯和((3R, 4S)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-氟哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯单一未知对映异构体



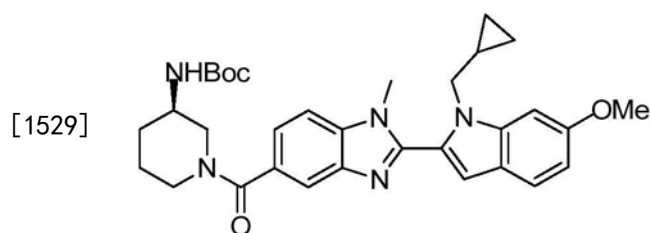
[1525] 向(顺式-(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-

1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(85.2mg, 0.203mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加一缩二碳酸二叔丁酯(48.8mg, 0.223mmol), 之后添加DIPEA(0.043mL, 0.244mmol)。将所得悬浮液于室温搅拌3h, 随后静置16h(过夜)。通过硅胶色谱在Biotage SP4上使用10g Si SNAP柱且用1-100%EtOAc/环己烷的梯度历经10CV洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在减压下移除挥发物, 以得到粗制外消旋产物(110mg)。对混合物进行手性分离(方法N)。单独分离异构体1(45mg)和异构体2(36mg)。

[1526] 异构体1:LCMS(方法B):Rt=1.16min, MH+=520.3。

[1527] 异构体2:LCMS(方法B):Rt=1.17min, MH+=520.3。

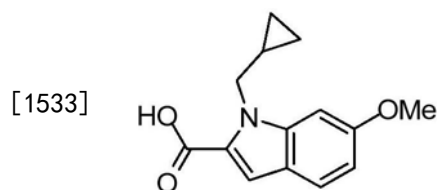
[1528] 中间体253:(R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1530] 将1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸(169mg, 0.517mmol)溶解于DMF(2mL)中并向此溶液中添加HATU(216mg, 0.568mmol)和DIPEA(0.271mL, 1.550mmol)。将反应物于室温搅拌30min, 随后添加(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.517mmol)。将反应物于45℃搅拌5.5h。冷却反应混合物并利用添加水(10mL)淬灭, 随后利用EtOAc(10mL)分配。将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取并合并有机物并用NaHCO<sub>3</sub>、随后盐水洗涤, 干燥并浓缩, 以产生(324mg)深蓝色粗产物。通过硅胶色谱在Biotage SP4上使用25g Si SNAP柱并用0-100%EtOAc/环己烷的梯度历经15CV洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在减压下移除挥发物, 以得到207mg浅橙色油状期望中间体。将此溶解于甲苯(10mL)中并添加乙酸(0.030mL, 0.517mmol)并将溶液回流4h, 随后使其陈化16h, 随后再回流24h。添加另一30μL乙酸并将混合物再回流1小时。冷却反应混合物并在减压下移除挥发物, 以得到180mg鲜橙色油状粗产物。通过硅胶色谱在Biotage SP4上使用10g Si SNAP柱且用0-100%EtOAc/环己烷的梯度历经10CV洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在减压下移除挥发物, 以得到橙色油状(R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(147mg, 0.264mmol, 51.0%产率)。

[1531] LCMS(方法B):Rt=1.16min, MH+=558.4。

[1532] 中间体254:1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸

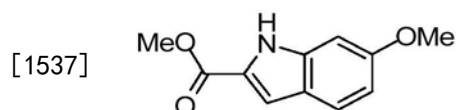


[1534] 将6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(243mg, 1.101mmol)溶解于DMF(4mL)中, 向此溶液中添加氢化钠(44.0mg, 1.101mmol, 矿物油中的60%分散物)。将反应物搅拌5min且随后

添加(溴甲基)环丙烷(0.107mL, 1.101mmol)。40min后, LCMS显示53%起始材料与28%期望产物的甲酯。将反应物搅拌经过整个周末。LCMS显示期望产物的甲酯增加。再添加(溴甲基)环丙烷(0.5mL, 5.16mmol)并将反应物再搅拌40min。LCMS显示产物的甲酯(39%)增加。将反应物再搅拌3h。LCMS显示极少变化。再添加氢化钠的等分试样并将反应物搅拌1h。添加溴甲基环丙烷的又一等分试样。再添加氢化钠(44.0mg, 1.101mmol)并将反应物搅拌过夜。向反应混合物中添加溴甲基环丙烷的又一等分试样(0.5mL, 5.16mmol)。将溶液再搅拌2.5h。向溶液中再添加氢化钠(44.0mg, 1.101mmol)并将反应物于室温搅拌过夜。向反应混合物中添加溴甲基环丙烷的又一等分试样(0.5mL, 5.16mmol)并将溶液搅拌1h。LCMS显示13%起始材料、33%期望产物的甲酯和39%期望产物。向反应混合物中添加溴甲基环丙烷的又一等分试样(0.5mL, 5.16mmol)并将溶液搅拌4h。向反应物中添加氢化钠(44mg, 1.101mmol)并将溶液搅拌30min。LCMS显示64%转化成期望产物。向反应物中小心添加NaOH(1mL, 2mmol, 2M), 并将溶液搅拌1.5h。向反应物中添加NaOH的又一等分试样(1mL, 2mmol)并将溶液再搅拌30min。LCMS显示78%转化成期望产物。将水层用NH<sub>4</sub>Cl(饱和)酸化并用3×EtOAc萃取。合并有机层, 使其通过疏水玻料并在真空下移除溶剂, 以产生褐色固体状粗产物(366mg)。此产物粗制用于后续反应。

[1535] LCMS(方法B): Rt=1.01min, MH<sup>+</sup>=246.0。

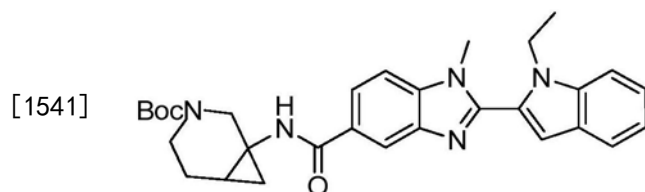
[1536] 中间体255: 6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯



[1538] 将6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸(1g, 5.23mmol, 购自例如Amfinecom Inc.)溶解于甲醇(16mL)中, 向此溶液中添加HCl(12.39M, 1.689mL, 20.92mmol)。将反应物于65℃在氮气下搅拌3h。将反应物于65℃在氮气下搅拌过夜, LCMS显示43%转化成期望产物。将反应物于65℃在氮气下再搅拌4.5h。随后使溶液冷却并使用NaOH(2M)达到pH14。过滤出期望产物, 以产生褐色固体状期望产物(328mg)。

[1539] LCMS(方法B): Rt=0.92min, MH<sup>+</sup>=442.1。

[1540] 中间体256: 1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

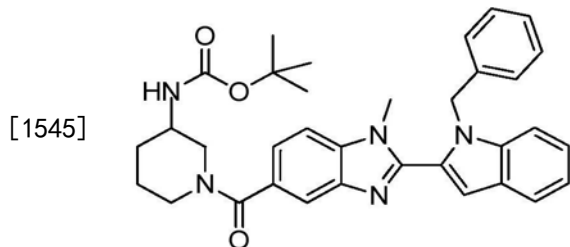


[1542] 向三乙胺(0.191mL, 1.399mmol)和1-氨基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(99mg, 0.466mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(149mg, 0.466mmol)和HATU(213mg, 0.560mmol)。随后将反应物于室温在氮气下搅拌4h。将反应混合物分配在DCM与水(×3)之间, 且合并所得有机层并用水(×2)洗涤。随后蒸发溶剂以留下褐色油且LCMS显示反应混合物中留下2种主要组分且保留时间为1.22和1.26。使用25g硅胶柱利用0-50%乙酸乙酯/环己烷部分成功分离。重新合并含有产物的适当级分, 以产生更纯产物。在干燥后, 产生白色固体1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-

2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(144mg, 0.255mmol, 54.7%), 其未经进一步纯化即用于后续化学中。

[1543] LCMS (方法B):  $R_t=1.22\text{min}$ ,  $MH^+=514.4$ 。

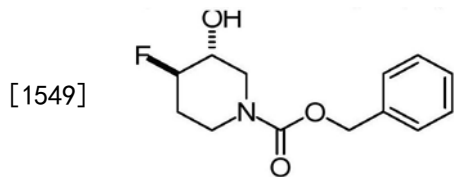
[1544] 中间体257: (1-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1546] 以与中间体145类似的方式自1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸和哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯制备。

[1547]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 393K)  $\delta_{\text{ppm}}$  7.76-7.69 (m, 2H) 7.59 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (dd,  $J=8.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.19-7.08 (m, 5H) 7.00-6.93 (m, 2H) 6.17 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) 5.84 (s, 2H) 3.99 (dd,  $J=12.7, 3.9\text{Hz}$ , 1H) 3.87-3.74 (m, 4H) 3.52-3.39 (m, 1H) 3.12 (ddd,  $J=13.2, 9.9, 3.1\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=12.7, 8.9\text{Hz}$ , 1H) 1.97-1.89 (m, 1H) 1.79-1.71 (m, 1H) 1.59-1.46 (m, 2H) 1.35 (s, 9H)。

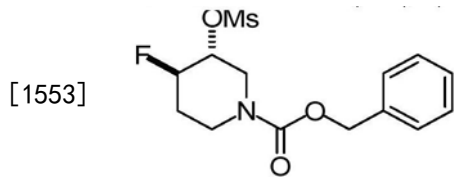
[1548] 中间体258: (+/-)-(反式)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯



[1550] 将三乙胺氢氟酸盐(2.502mL, 15.35mmol)自夹紧瓶递送至PTFE管中, 其中先前转移7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯(3.58g, 15.35mmol)。将所得混合物于100℃加热。4h后, 冷却混合物。将混合物(澄清浅黄色油)于100℃再重新加热90min, 随后使其达到室温并陈化14h。通过小心逐滴添加 $\text{NaHCO}_3$ 的搅拌饱和水溶液(25mL)淬灭混合物(澄清浅黄色油), 随后用DCM(50mL $\times$ 3)萃取。合并有机物并用盐水洗涤, 在疏水玻料上干燥并浓缩, 以产生4.35g浅橙色油(112%)。通过硅胶色谱(100g Si SNAP柱)在Biotage SP4上用0至50%EtOAc/环己烷的梯度历经30CV洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在减压下移除挥发物, 以得到标题化合物(2.78g, 10.98mmol, 71.5%产率)。

[1551] LCMS (方法B):  $R_t=0.85\text{min}$ ,  $MH^+=254$

[1552] 中间体259: (+/-)-(反式)-4-氟-3-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯

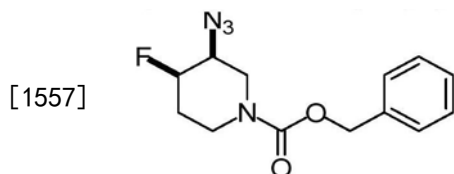


[1554] 在氮气下向(+/-)-(反式)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(2.78g, 10.98mmol)和三乙胺(3.82mL, 27.4mmol)于无水DCM(40mL)中且使用冰浴冷却的搅拌溶液中逐滴添加甲

烷磺酸酐 (3.82g, 21.95mmol) 于无水DCM (20mL) 的溶液 (注意小的放热3-4℃)。在添加结束时, 使混合物达到室温并搅拌1h。将反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液 (水溶液) (50mL) 和盐水 (50mL) 处理。将有机层经由疏水玻料干燥并在真空中浓缩, 以产生深橙色油状标题化合物。(4.51g, 124%)

[1555] LCMS (方法B) : Rt=0.97min, MH<sup>+</sup>=332

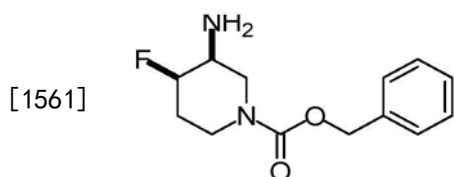
[1556] 中间体260: (+/-)-(顺式)-3-叠氮基-4-氟哌啶-1-甲酸苄酯



[1558] 在氮气下向 (+/-)-(顺式)-4-氟-3-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (2.9g, 8.75mmol) 于无水DMF (11mL) 中的搅拌溶液中添加叠氮化钠 (2.086g, 32.1mmol)。将所得混合物于90℃加热, 随后陈化经过整个周末 (57小时)。LCMS显示起始材料。将所得混合物于120℃加热20h, 冷却混合物, 利用添加水 (30mL) 淬灭并用EtOAc (3×60mL) 萃取。合并有机物并用盐水 (3×60mL) 洗涤, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并在减压下移除挥发物, 以得到1.9g粗产物。通过硅胶色谱 (100g Si SNAP柱) 在Biotage SP4上用0-50% EtOAc/环己烷的梯度历经20CV洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在减压下移除挥发物, 在高真空管线上过夜后得到浅黄色油状标题化合物 (888mg, 3.19mmol, 36.5%产率)。

[1559] LCMS (方法B) : Rt=1.07min, MH<sup>+</sup>=279

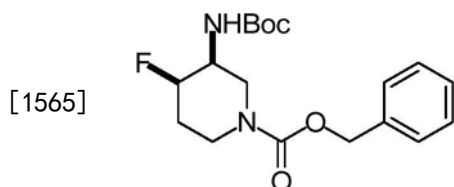
[1560] 中间体261: (+/-)-(顺式)-3-氨基-4-氟哌啶-1-甲酸苄酯



[1562] 在氮气下向 (+/-)-(顺式)-3-叠氮基-4-氟哌啶-1-甲酸苄酯 (888mg, 3.19mmol) 于四氢呋喃 (THF) (25mL) 和水 (0.625mL) 中的搅拌溶液中添加三苯基膦 (1256mg, 4.79mmol)。将所得混合物于35℃加热2h, 随后于50℃再加热2h, 随后于室温陈化16h。将混合物装载于10g预平衡的SCX柱上, 用MeOH (3CV), 接着MeOH中的2M NH<sub>3</sub> (3CV) 洗脱。合并碱性级分并在减压下移除挥发物, 以得到具有期望产物和三苯基氧膦的粗制混合物。将混合物用10% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液稀释并测量pH, 再添加固体KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>以达到pH=4 (直至溶解性限度)。在溶液pH保持在5下时, 将溶液用固体NaHCO<sub>3</sub>再次中和 (泡腾!) 并使用10% 水中的柠檬酸以试图酸化至pH=4。不成功且pH保持在pH=5。将所得溶液用EtOAc萃取, 分析显示期望产物与三苯基氧膦之间未分离。在第二萃取时, 无意地使用甲醇代替EtOAc。在真空中减少水性+甲醇溶液, 并与有机层合并, 随后在真空中减少。使用1.0M HCl将所得混合物酸化至pH=2并用EtOAc (×3) 萃取, 随后用粉末化NaHCO<sub>3</sub>中和 (小心泡腾!)。将中和水层用EtOAc (×3) 萃取, 合并有机物, 用盐水洗涤, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并在减压下移除挥发物, 以得到灰白色固体状标题化合物 (523mg, 2.074mmol, 65.0%产率)。

[1563] LCMS (方法B) : Rt=0.53min, MH<sup>+</sup>=253.1

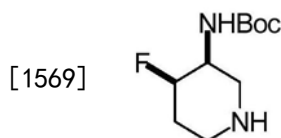
[1564] 中间体262: (+/-)-(顺式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄酯



[1566] 在氮气下向 (+/-)-(顺式)-3-氨基-4-氟哌啶-1-甲酸苄酯 (523mg, 2.074mmol) 于氯仿 (6mL) 和三乙胺 (0.347mL, 2.489mmol) 中的搅拌溶液中添加一缩二碳酸二叔丁酯 (498mg, 2.282mmol)。将所得混合物搅拌3小时。随后将混合物利用添加DCM稀释并用NaHCO<sub>3</sub> (3×60mL) 萃取,在疏水玻料上干燥并在减压下移除挥发物,以得到0.87g粗产物。通过硅胶色谱 (25g SNAP Si柱) 使用Biotage SP4并用0-50%EtOAc/环己烷的梯度历经10CV洗脱来纯化粗产物。合并适当级分并在减压下移除挥发物,在高真空管线上2h后得到无色油状标题化合物 (700mg, 1.986mmol, 96%)。

[1567] LCMS (方法B): Rt=1.14min, .MH<sup>+</sup>=353

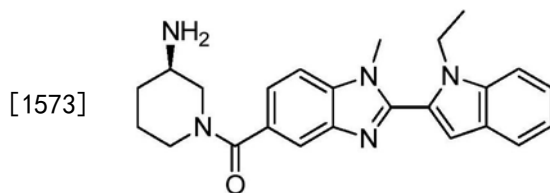
[1568] 中间体263: (+/-)-((顺式)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1570] 使用流动器件 (H-管, 设定, 流速1mL/min, 全氢, 1个大气压, 环境温度) 氢化 (+/-)-(顺式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄酯 (700mg, 1.986mmol) 于甲醇 (40mL)。10min后, 试样的TLC和NMR显示完全转化。在减压下移除挥发物, 以得到白色粉末状标题化合物 (457mg, 2.094mmol, 105%产率)。

[1571] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 393K, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 5.90 (br. s., 1H) 4.76 (ddt, J=50.1, 6.0, 2.9, 2.9Hz, 1H) 3.54-3.68 (m, 1H) 2.58-2.79 (m, 4H) 1.60-1.89 (m, 2H) 1.42 (s, 9H)

[1572] 实施例1a: (3R)-1-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺



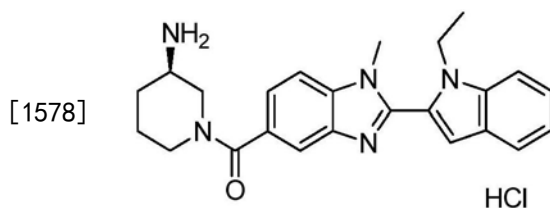
[1574] 向 (R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (874mg, 1.742mmol) 于二氯甲烷 (DCM) (7mL) 中的溶液中添加TFA (1.879mL, 24.39mmol) 并将反应物于室温搅拌2h。在真空中浓缩反应混合物, 以得到黄色油。将此溶解于甲醇中并装载至SCX柱 (10g) 上。将其用甲醇 (3柱体积) 洗脱并利用2M氨/甲醇将产物洗脱为游离碱。将来自氨级分的滤液在真空中浓缩, 以产生黄色固体-(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (652mg, 1.624mmol, 93%产率)。

[1575] LCMS (甲酸): Rt=0.79mins, MH<sup>+</sup>=402.2

[1576] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 7.78-7.69 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.61 (q, 2H), 4.35-4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75-

3.35 (m, 1H), 3.02–2.87 (m, 1H), 2.79–2.58 (m, 2H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.79–1.54 (m, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.28 (t, 3H)。

[1577] 实施例1b: (3R)-1-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺, 盐酸盐

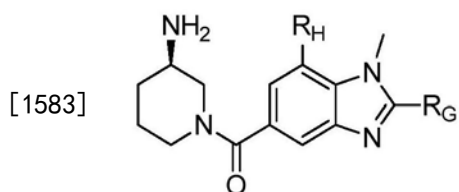


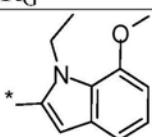
[1579] 在20mL小瓶中向 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (214mg, 0.533mmol) 于二氯甲烷 (DCM) (5mL) 中的溶液中添加 HCl (1.0M 于 Et<sub>2</sub>O 中) (0.533mL, 0.533mmol) 并将反应物于室温搅拌15min。在添加HCl时出现最初沉淀,但在搅动时此消失。在氮气的正压力下移除溶剂并将试样在真空中干燥,以得到浅黄色固体状产物-(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐 (231mg, 0.527mmol, 99% 产率)。

[1580] LCMS (甲酸): Rt=0.78mins, MH<sup>+</sup>=402.2

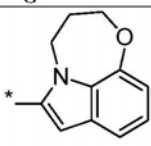
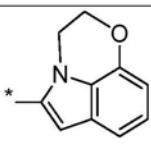
[1581] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.28 (br. s, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.32–4.05 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75–3.35 (m, 1H), 3.35–3.03 (m, 3H), 2.12–2.01 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.73–1.61 (m, 1H), 1.61–1.47 (m, 1H), 1.27 (t, 3H)。

[1582] 下表中指示的其他实施例类似于实施例1a制备。在一些情形下,需要使用标准操作通过质量定向自动制备 (Mass Directed Autoprep) 进一步纯化。



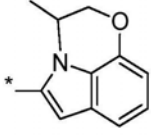
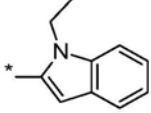
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<p>2:</p> <p>(3R)-1-({2-[1-乙基-7-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (自(R)-(1-(2-(1-乙基-7-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)</p>		H	LCMS (方法 A) Rt = 1.00 min, MH <sup>+</sup> = 432.2

[1585]

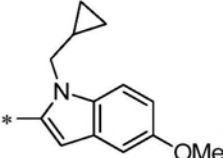
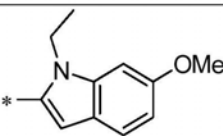
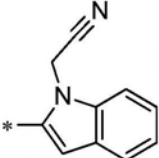
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>3:</b> (3 <i>R</i> )-1-{[2-(3,4-二氢-2 <i>H</i> -[1,4]氧氮杂草并[2,3,4- <i>hi</i> ]吲哚-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺(自( <i>R</i> )-(1-(2-(3,4-二氢-2 <i>H</i> -[1,4]氧氮杂草并[2,3,4- <i>hi</i> ]吲哚-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.91 min, MH <sup>+</sup> = 430.2
<b>4:</b> (3 <i>R</i> )-1-{[2-(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4- <i>hi</i> ]吲哚-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺(自((3 <i>R</i> )-1-{[2-(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4- <i>hi</i> ]吲哚-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): MH <sup>+</sup> = 416.3, Rt = 0.74 min



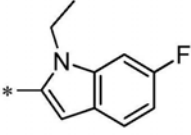
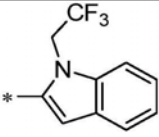
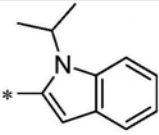
[1586]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>5:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{1-甲基-2-(3-甲基-2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4- <i>hi</i> ]吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺(自((3 <i>R</i> )-1-(1-甲基-2-(3-甲基-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4- <i>hi</i> ]吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.77 min, MH <sup>+</sup> = 430.1
<b>6a:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲氧基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺(自( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		OMe	LCMS (方法 A): Rt = 1.07 min, MH <sup>+</sup> = 432.1

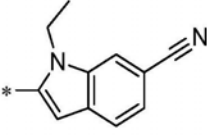
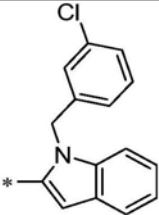
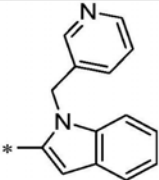
[1587]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>7:</b> (3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(环丙基甲基)-5-(甲基氧基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (自 ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-5-甲氧基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.83 min, MH <sup>+</sup> = 458.3
<b>8:</b> (3 <i>R</i> )-1-({2-[1-乙基-6-(甲基氧基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (自 ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-6-甲氧基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.95 min, MH <sup>+</sup> = 432.2
<b>9:</b> [2-(5-{{(3 <i>R</i> )-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吲哚-1-基]乙腈 (自 ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-(氰基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.90 min, MH <sup>+</sup> = 413.2

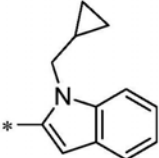
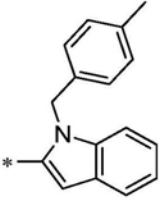
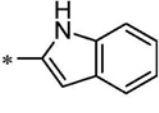
[1588]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>10:</b> (3 <i>R</i> )-1-([2-(1-乙基-6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶胺(自( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.99 min, MH <sup>+</sup> = 420.2
<b>11a:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺(自[(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.85 min, MH <sup>+</sup> = 456.4
<b>12:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(1-甲基乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺(自[(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(1-甲基乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.82 min, MH <sup>+</sup> = 416.4

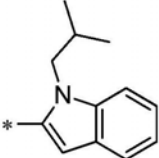
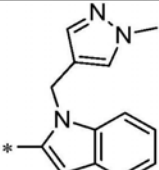
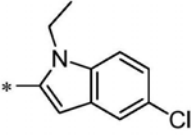
[1589]

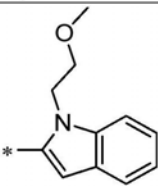
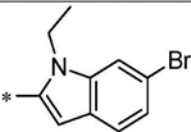
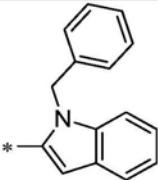
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>13:</b> 2-(5-{[(3 <i>R</i> )-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲腈 (自(R)-(1-(2-(6-氰基-1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.91 min, MH <sup>+</sup> = 427.2
<b>14:</b> (3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺 (自{(3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.94 min, MH <sup>+</sup> = 498.4
<b>15:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺(自[(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(3-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.90 min, MH <sup>+</sup> = 465.2

[1590]

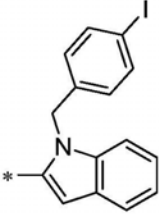
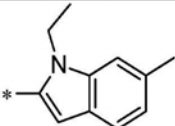
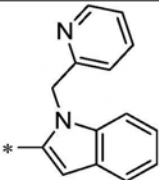
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>16:</b> (3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (自[(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.83 min, MH <sup>+</sup> = 428.2
<b>17 :</b> (3 <i>R</i> )-1-[(1-甲基-2-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-基}-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺(自{(3 <i>R</i> )-1-[(1-甲基-2-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-基}-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.94 min, MH <sup>+</sup> = 478.4
<b>18:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{2-(1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺(自( <i>R</i> )-(1-(2-(1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.89 min, MH <sup>+</sup> = 374.2

[1591]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>19</b> : (3 <i>R</i> )-1-({1- 甲基-2-[1-(2- 甲基丙基)-1 <i>H</i> - 吡啶-2-基]-1 <i>H</i> - 苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (自 (R)-(1-(2-(1- 异丁基-1 <i>H</i> - 吡啶-2-基)-1- 甲基-1 <i>H</i> - 苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 1.08 min, MH <sup>+</sup> = 430.4
<b>20a</b> : (3 <i>R</i> )-1-[(1- 甲基-2-{1-[(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基]-1 <i>H</i> - 吡啶-2-基}-1 <i>H</i> - 苯并咪唑-5-基)羰基]-3- 哌啶胺 (自 (R)-(1-(1- 甲基-2-(1-((1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-1 <i>H</i> - 吡啶-2-基)-1 <i>H</i> - 苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.86 min, MH <sup>+</sup> = 468.2
<b>21</b> : (3 <i>R</i> )-1-{{2-(5- 氯-1- 乙基-1 <i>H</i> - 吡啶-2-基)-1- 甲基-1 <i>H</i> - 苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺(自 (R)-(1-(2-(5- 氯-1- 乙基-1 <i>H</i> - 吡啶-2-基)-1- 甲基-1 <i>H</i> - 苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 1.07 min, MH <sup>+</sup> = 436.2

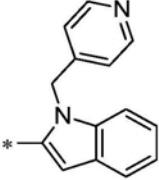
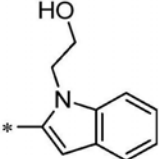
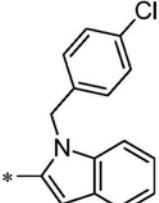
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
22 : (3 <i>R</i> )-1-[(1- 甲基-2-{1-[2-( 甲基氧基) 乙基]-1 <i>H</i> - 吲哚-2-基}-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺(自 {(3 <i>R</i> )-1-[(1-甲基-2-{1-[2-( 甲基氧基) 乙基]-1 <i>H</i> - 吲哚-2-基}-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.94 min, MH <sup>+</sup> = 432.1
23: (3 <i>R</i> )-1-{{2-(6-溴-1-乙基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺(自 ( <i>R</i> )-(1-(2-(6-溴-1-乙基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 1.10 min, MH <sup>+</sup> = 482.2
24 : (3 <i>R</i> )-1-({1- 甲基-2-[1-( 苯基甲基)-1 <i>H</i> - 吲哚-2-基]-1 <i>H</i> - 苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 ( 自 [(3 <i>R</i> )-1-({1- 甲基-2-[1-( 苯基甲基)-1 <i>H</i> - 吲哚-2-基]-1 <i>H</i> - 苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.92 min, MH <sup>+</sup> = 464.3

[1593]

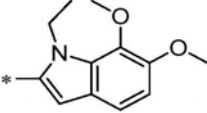
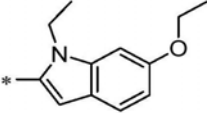
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>25:</b> (3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[(4-碘苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺 (自 ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-(4-碘苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 1.00 min, MH <sup>+</sup> = 590.3
<b>26:</b> (3 <i>R</i> )-1-{[2-(1-乙基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺 (自 ( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.84 min, MH <sup>+</sup> = 416.1
<b>27:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(2-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (自 [(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(2-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.72 min, MH <sup>+</sup> = 465.2



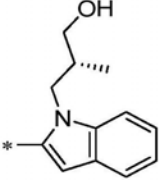
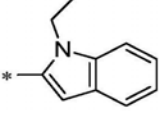
[1594]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>28</b> : (3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺(自[(3 <i>R</i> )-1-({1-甲基-2-[1-(4-吡啶基甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.61 min, MH <sup>+</sup> = 465.2
<b>29</b> : 2-[2-(5-{{(3 <i>R</i> )-3-氨基-1-哌啶基}羰基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吲哚-1-基]乙醇(自[(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(2-羟基乙基)-1 <i>H</i> -吲哚-2-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.67 min, MH <sup>+</sup> = 418.2
<b>30</b> : (3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[1-(4-氯苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺(自{(3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[1-(4-氯苯基)甲基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.96 min, MH <sup>+</sup> = 498.4

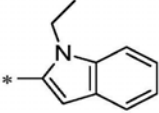
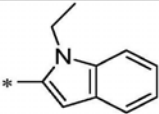
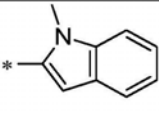
[1595]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>31:</b> (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(自(R)-(1-(2-(1-乙基-6,7-二甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.97 min, MH <sup>+</sup> = 462.29
<b>32:</b> (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(自(R)-(1-(2-(6-乙氧基-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.83 min, MH <sup>+</sup> = 446.25

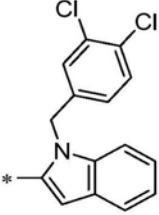
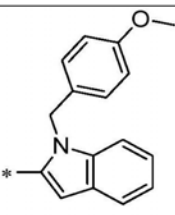
[1596]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>33a:</b> (( <i>R</i> )-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(( <i>R</i> )-3-羟基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (自(( <i>R</i> )-1-(2-(1-(( <i>R</i> )-3-羟基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羧基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		OMe	LCMS (方法 B) Rt 0.79 min, MH <sup>+</sup> = 476.3.
<b>34:</b> ( <i>R</i> )-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (自( <i>R</i> )-(1-(2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲氧基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-羧基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		OCF <sub>3</sub>	LCMS (方法 A): Rt = 1.17 min, MH <sup>+</sup> = 486.3

[1597]

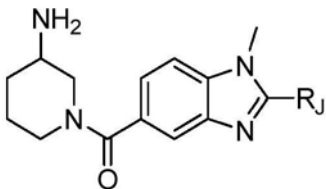
实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>35:</b> (R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈, 盐酸盐 (自 (R)-(1-(7-氰基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		CN	LCMS (方法 B): Rt = 0.84 min, MH <sup>+</sup> = 427.2
<b>36:</b> (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (自 (R)-(1-(7-溴-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		Br	LCMS (方法 B): Rt = 0.88 min, MH <sup>+</sup> = 480.2
<b>37:</b> (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (自 ((3R)-1-{[1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.69 min, MH <sup>+</sup> = 388.2

[1598]

实施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>38:</b> (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(自{(3R)-1-[(2-{1-[(3,4-二氯苄基)甲基]-1H-吡啶-2-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 1.00 min, MH <sup>+</sup> = 532.2.
<b>39:</b> (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(自((3R)-1-{[1-甲基-2-(1-{[4-(甲氧基)苄基]甲基}-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯制备)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.89 min, MH <sup>+</sup> = 494.4

[1599] 下表中指示的实施例类似于实施例1a制备。在一些情形下,通过质量定向自动制备进一步纯化。

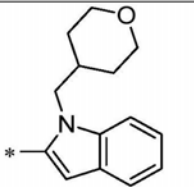
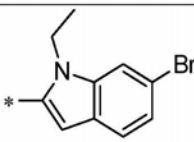
[1600]



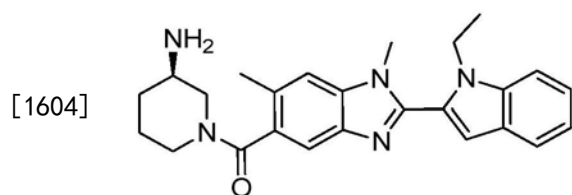
[1601]

实施例	R <sub>J</sub>	产率 /%	
-----	----------------	----------	--

[1602]

<b>40:</b> 1-({1-甲基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺(自(1-(1-甲基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		89	LCMS (方法 B) Rt = 0.81 min, MH <sup>+</sup> = 472.4
<b>41:</b> 1-{[2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺(自(1-(2-(6-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备)		95	LCMS (方法 A) Rt = 1.11 min, MH <sup>+</sup> = 480.1

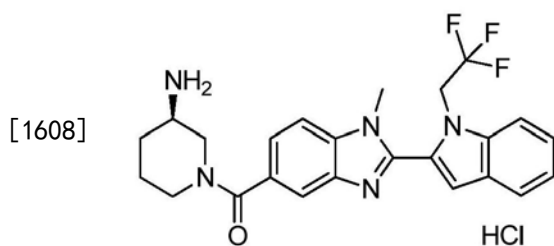
[1603] 实施例42: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[1605] 以类似于实施例1a的方式自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1606] LCMS(方法B):Rt 0.83min,MH<sup>+</sup>=416。

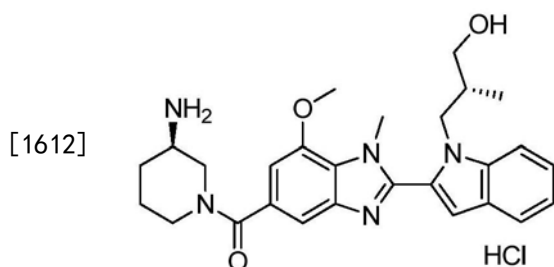
[1607] 实施例11b: (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺,盐酸盐



[1609] 以类似于实施例1b的方式自(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮制备。

[1610] LCMS(方法A): $R_t=1.01\text{min}$ ,  $MH^+=456.2$

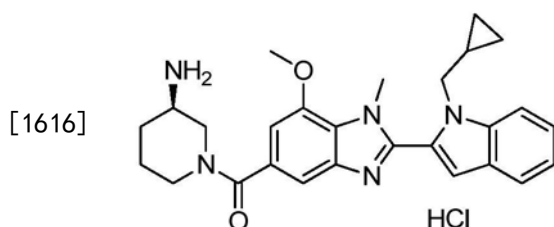
[1611] 实施例33b: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1613] 以类似于实施例1b的方式自((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮制备。

[1614] LCMS(方法C): $R_t=0.76\text{min}$ ,  $MH^+=476.3$ 。

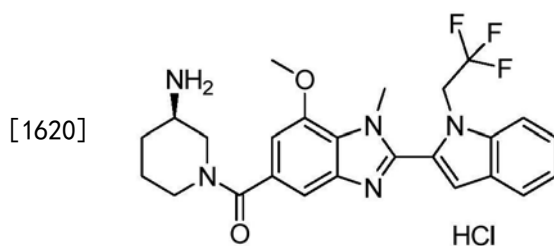
[1615] 实施例43: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐。



[1617] 以类似于实施例1b的方式自(R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1618] LCMS(方法B): $R_t=0.89\text{min}$ ,  $MH^+=458.3$

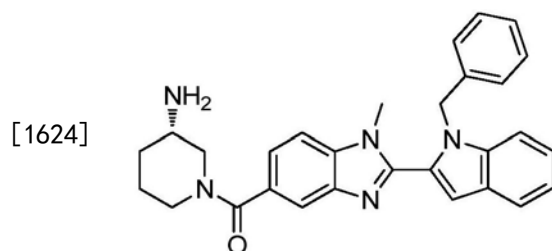
[1619] 实施例44: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐。



[1621] 以类似于实施例1b的方式自(R)-(1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1622] LCMS (方法B) :  $R_t = 0.89\text{min}$ ,  $MH^+ = 458.3$

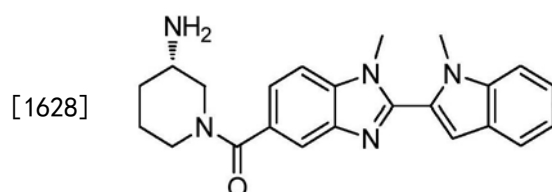
[1623] 实施例45: (3S)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺。



[1625] 以类似于实施例1a的方式自[(3S)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备。

[1626] LCMS (方法B) :  $R_t = 0.88\text{min}$ ,  $MH^+ = 464.4$ 。

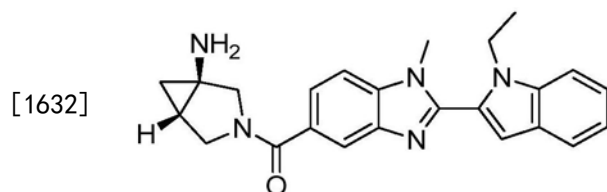
[1627] 实施例46: (S)-(3-氨基哌啶-1-基)(1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1629] 以类似于实施例1a的方式自((3S)-1-{{1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备

[1630] LCMS (方法B) :  $R_t = 0.69\text{min}$ ,  $MH^+ = 388.2$

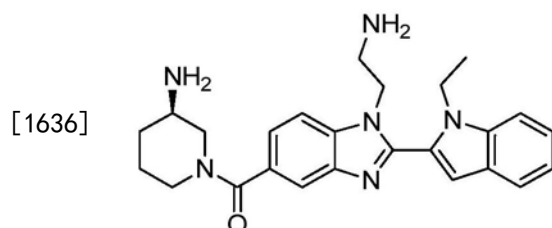
[1631] 实施例47: (1R,5S)-3-{{2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-胺。



[1633] 以类似于实施例1a的方式自((1R,5S)-3-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1634] LCMS (方法B) :  $R_t = 0.77\text{min}$ ,  $MH^+ = 400.1$

[1635] 实施例48: (R)-(1-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮



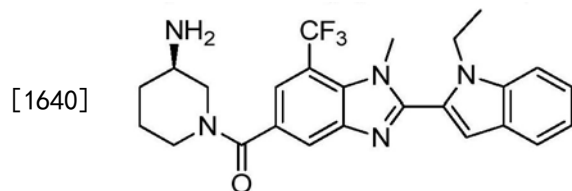
[1637] 以类似于实施例1a的方式自((3R)-1-{{1-[2-({(1,1-二甲基乙基)氧基}羰基)



氨基)乙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备

[1638] LCMS(方法A): $R_t=0.80\text{min}$ , $MH^+=431.24$

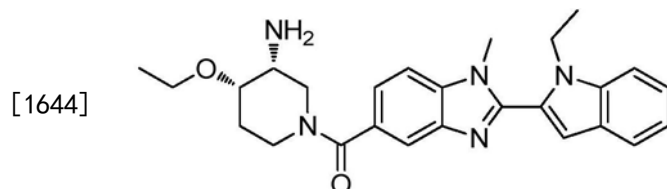
[1639] 实施例49:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[1641] 以类似于实施例1a的方式自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1642] LCMS(方法B): $R_t=0.92\text{min}$ , $MH^+=470.3$

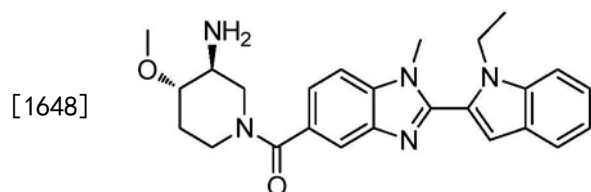
[1643] 实施例50:(+/-)-顺式-(3-氨基-4-乙氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[1645] 以类似于实施例1a的方式自(+/-)-顺式(4-乙氧基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1646] LCMS(方法B): $R_t=0.86\text{min}$ , $MH^+=446.3$ 。

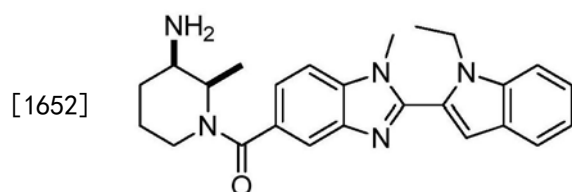
[1647] 实施例51:(+/-)-((反式)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[1649] 以类似于实施例1a的方式自(+/-)-((顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1650] LCMS(方法A): $R_t=0.97\text{min}$ , $MH^+=432.22$

[1651] 实施例52:顺式-(3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,具有已知相对立体化学的单一未知对映异构体

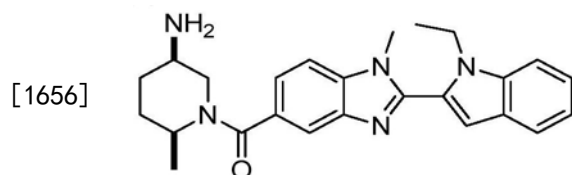


[1653] 以类似于实施例1a的方式自顺式-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯

并[d]咪唑-5-羰基)-2-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1654] LCMS (方法B):  $R_t=0.80\text{min}$ ,  $MH^+=416.2$ 。

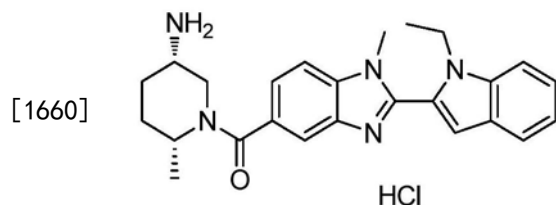
[1655] 实施例53: 顺式-(5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酰胺盐酸盐, 具有已知相对立体化学的单一未知对映异构体



[1657] 以类似于实施例1a的方式自((顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1658] LCMS (方法B):  $R_t=0.81\text{min}$ ,  $MH^+=416.1$ 。

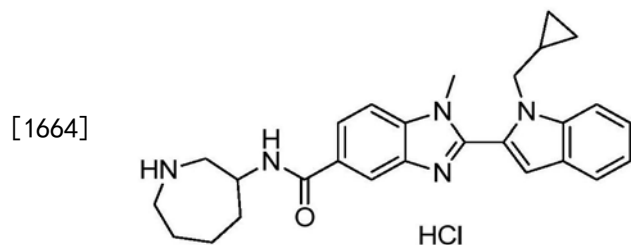
[1659] 实施例54: 顺式-(5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酰胺盐酸盐, 具有已知相对立体化学的单一未知对映异构体



[1661] 以类似于实施例1a的方式自((顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1662] LCMS (方法B):  $R_t=0.81\text{min}$ ,  $MH^+=416.1$ 。

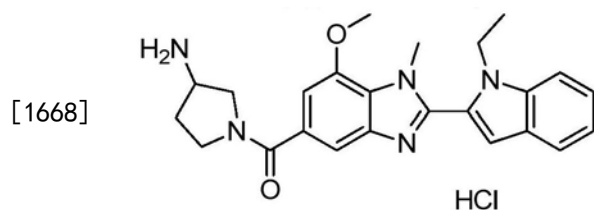
[1663] 实施例55: N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐



[1665] 系以类似于实施例1a的方式自3-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯制备

[1666] LCMS (方法B):  $R_t=0.84\text{min}$ ,  $MH^+=442.3$ 。

[1667] 实施例56: (3-氨基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酰胺盐酸盐

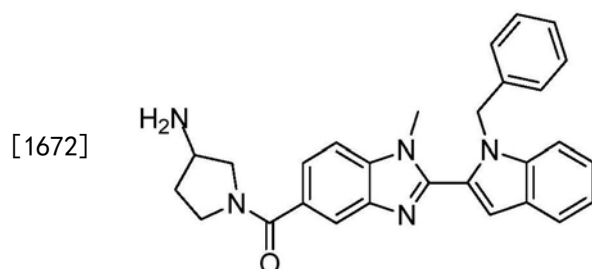


[1669] 以类似于实施例1a的方式自(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-

1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

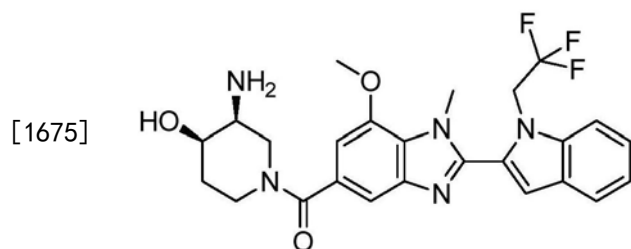
[1670] LCMS (方法B) :Rt=0.81min,MH<sup>+</sup>=418.3。

[1671] 实施例57: (3-氨基吡咯烷-1-基) (2-(1-苄基-1H-吡唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮



[1673] 以类似于实施例1a的方式自[1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡唑-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-吡咯烷基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备。LCMS (方法B) :Rt=0.86min,MH<sup>+</sup>=450.4

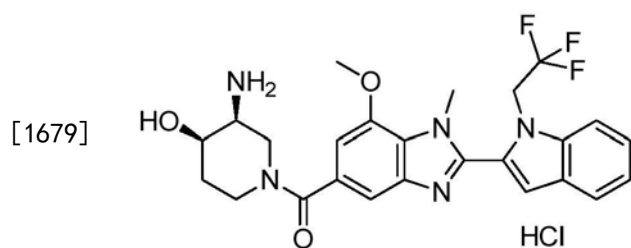
[1674] 实施例58a: ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基) (7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮



[1676] 以类似于实施例1a的方式自(4-羟基-1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1677] LCMS (方法B) :Rt=0.88min,MH<sup>+</sup>=502.3

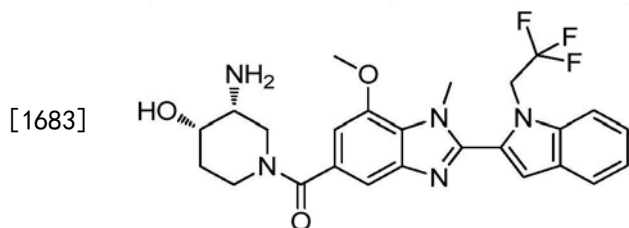
[1678] 实施例58b: ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基) (7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮盐酸盐。



[1680] 以类似于实施例1b的方式自((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基) (7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮制备。

[1681] LCMS (方法B) :Rt=0.86min,MH<sup>+</sup>=502.1。

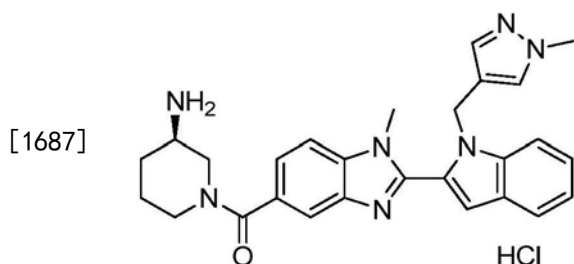
[1682] 实施例59: ((3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基) (7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮



[1684] 以类似于实施例1a的方式自((3R,4S)-4-羟基-1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1685] LCMS(方法B): $R_t=0.82\text{min}$ ,  $MH^+=502.3$ 。

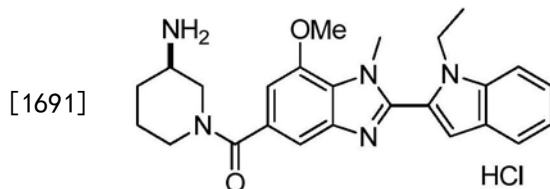
[1686] 实施例20b: (3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-吡唑-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺盐酸盐



[1688] 向(R)-(1-(1-甲基-2-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(144mg, 0.254mmol)于二氯甲烷(DCM)(6mL)中的溶液中添加TFA(0.6ml, 7.79mmol)并于室温搅拌40min。将反应混合物在真空下浓缩且随后溶解于MeOH中并装载至5g SCX柱上。将柱用MeOH(3柱体积)洗脱并使用2M氨/MeOH(4柱体积)将产物洗脱为游离碱。收集产物级分并在真空下浓缩,以产生黄色固体。将产物溶解于最小体积的DCM中并添加盐酸(1M于乙醚中)(0.178mL, 0.178mmol)以形成相应HCl盐。在氮气下移除溶剂,随后在真空下干燥,以得到(3R)-1-[(1-甲基-2-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-吡唑-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-3-哌啶胺盐酸盐(64mg, 50%)。

[1689] LCMS(方法A): $R_t=0.86\text{min}$ ,  $MH^+=468.2$

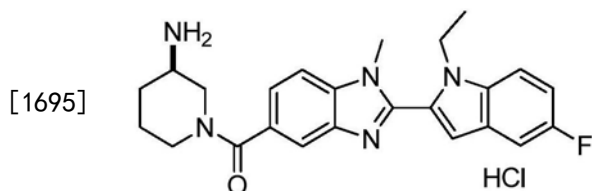
[1690] 实施例6b: (3R)-1-[[2-(1-乙基-1H-吡唑-2-基)-1-甲基-7-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺盐酸盐



[1692] 类似于实施例20b自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡唑-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1693] LCMS(方法B): $R_t=0.80\text{min}$ ,  $MH^+=432.3$

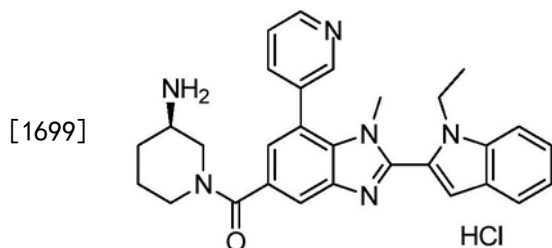
[1694] 实施例60: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5-氟-1H-吡唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1696] 类似于实施例20b自(R)-(1-(2-(1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1697] LCMS(方法B):Rt 0.79min,MH<sup>+</sup>=420.1

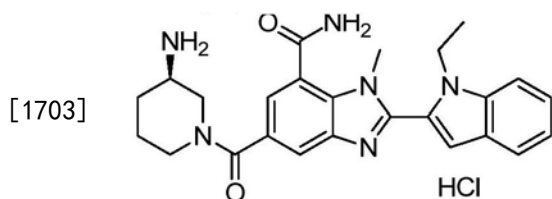
[1698] 实施例61:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐.



[1700] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1701] LCMS(方法B):Rt=0.84min,MH<sup>+</sup>=479.3

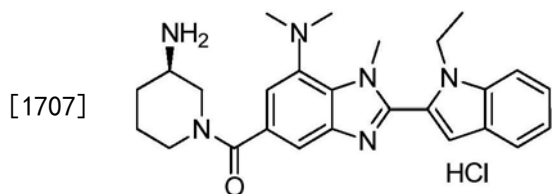
[1702] 实施例62:(R)-5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,盐酸盐。



[1704] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1705] LCMS(方法B):Rt=0.72min,MH<sup>+</sup>=445.2

[1706] 实施例63:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐。

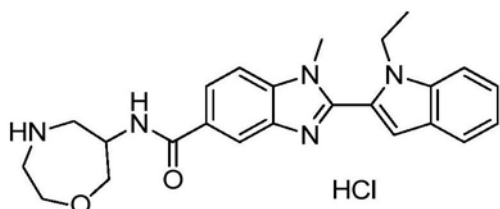


[1708] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(7-(二甲基氨基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1709] LCMS(方法A):Rt=1.09min,MH<sup>+</sup>=445.4。

[1710] 实施例64:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐

[1711]

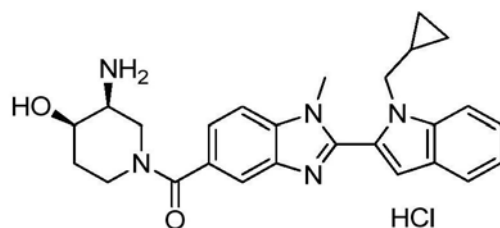


[1712] 以类似于实施例20b的方式自6-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯制备。

[1713] LCMS (方法B):  $R_t = 0.79 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 418.3$ 。

[1714] 实施例65: ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐

[1715]

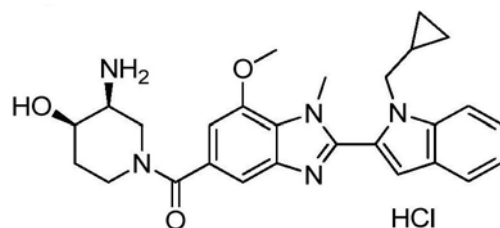


[1716] 以类似于实施例20b的方式自((3S,4R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1717] LCMS (方法B):  $R_t = 0.83 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 444.3$

[1718] 实施例66: ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐

[1719]

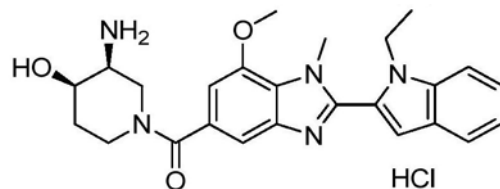


[1720] 以类似于实施例20b的方式自((3S,4R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1721] LCMS (方法B):  $R_t = 0.85 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 474.2$

[1722] 实施例67: ((3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐

[1723]

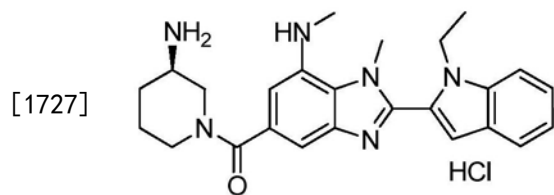


[1724] 以类似于实施例20b的方式自((3S,4R)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1725] LCMS (方法B):  $R_t = 0.82 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 448.3$

[1726] 实施例68: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-7-(甲基

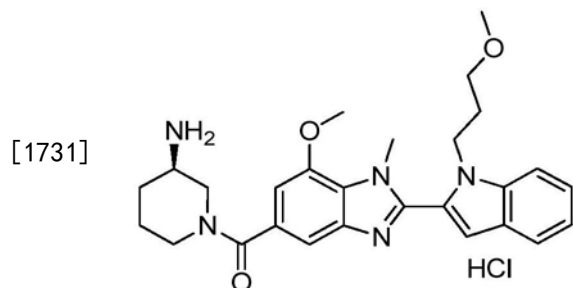
氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1728] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1729] LCMS(方法B): $R_t=0.71\text{min}$ , $MH^+=431.2$

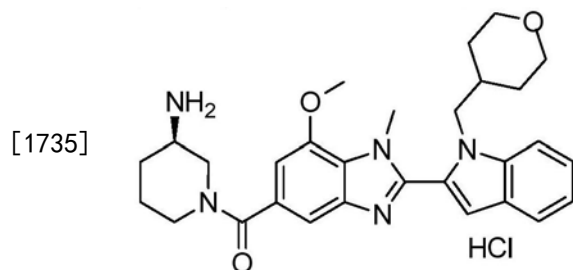
[1730] 实施例69:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1732] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(7-甲氧基-2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1733] LCMS(方法A): $R_t=1.03\text{min}$ , $MH^+=476.3$ 。

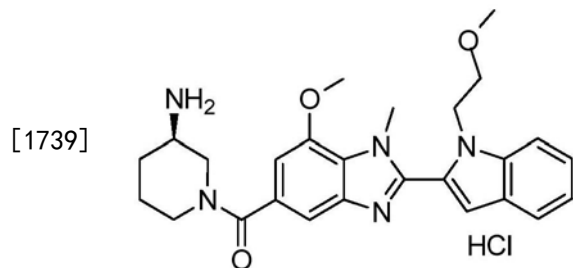
[1734] 实施例70:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1736] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(7-甲氧基-1-甲基-2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1737] LCMS(方法B): $R_t=0.88\text{min}$ , $MH^+=502.4$ 。

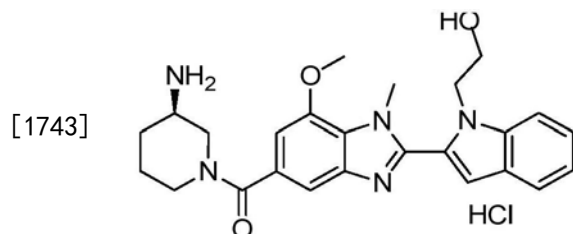
[1738] 实施例71:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1740] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(7-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1741] LCMS(方法C):Rt=0.73min,MH<sup>+</sup>=462.3。

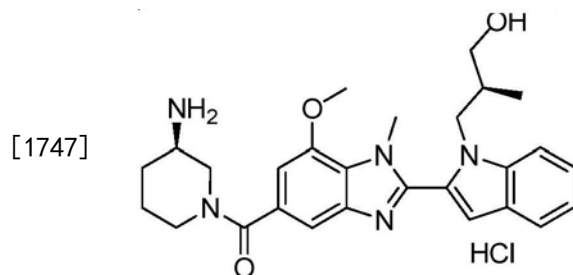
[1742] 实施例72:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1744] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1745] LCMS(方法B):Rt=0.76min,MH<sup>+</sup>=448.4。

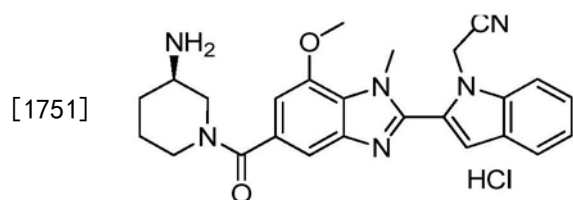
[1746] 实施例73:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-((S)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1748] 以类似于实施例20b的方式自((R)-1-(2-(1-((S)-3-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1749] LCMS(方法B):Rt=0.84min,MH<sup>+</sup>=476.3。

[1750] 实施例74:(R)-2-(2-(5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙腈,盐酸盐

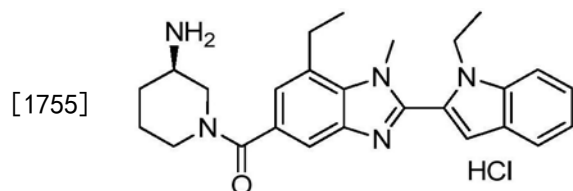


[1752] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(2-(1-(氰基甲基)-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1753] LCMS(方法B):Rt=0.81min,MH<sup>+</sup>=443.2。

[1754] 实施例75:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐

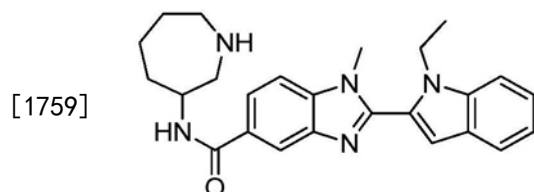




[1756] 以类似于实施例20b的方式自(R)-(1-(7-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1757] LCMS(方法B): $R_t=0.85\text{min}$ ,  $MH^+=430.3$ 。

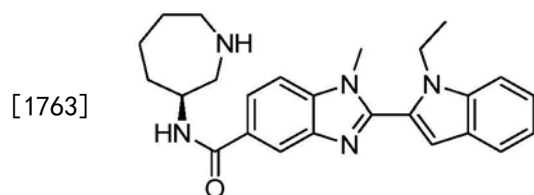
[1758] 实施例76:N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1760] 向3-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(103mg, 0.20mmol)于DCM(1mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(0.223mL, 3.00mmol)。于室温搅拌17h后,将反应混合物在氮气流下在Radleys吹扫器件中浓缩,以产生黄色油。将残余物在MeOH中装载至5g SCX柱中,该柱经MeOH预处理。将柱用MeOH(4CV)洗涤并使用甲醇氨(2M)(4CV)洗脱产物。合并适当级分并在减压下移除溶剂,以产生粗产物。将残余物溶解于MeOH/DMSO(1:1)(1mL)中并通过MDAP(方法A)纯化。合并适当级分并在减压下移除溶剂,以产生白色固体状期望产物N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(59mg, 0.14mmol, 71.1%产率)。

[1761] LCMS(方法B): $R_t=0.84\text{min}$ ,  $MH^+=416.2$

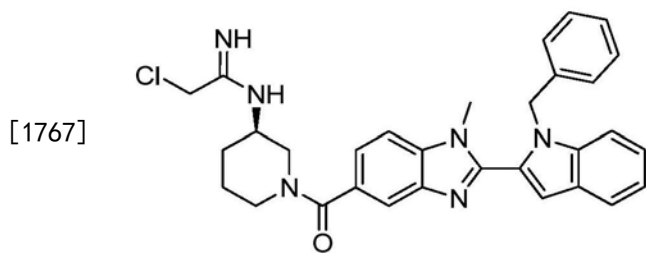
[1762] 实施例77:(S)-N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1764] 自N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺通过手性纯化色谱(方法I)制备。合并来自第一洗脱异构体的适当级分并在减压下浓缩,以产生澄清油状(S)-N-(氮杂环庚-3-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(9mg, 0.022mmol)。

[1765] LCMS(方法B): $R_t=0.84\text{min}$ ,  $MH^+=416.2$

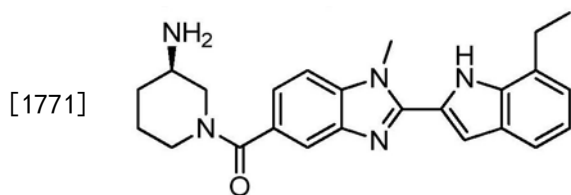
[1766] 实施例78:(R)-N-(1-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)-2-氯乙脒



[1768] 向含有 (3R)-1-({1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (21mg, 0.045mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (1mL) 的烧瓶中添加 2-氯乙酰亚氨酸乙酯 (10.74mg, 0.068mmol, 制备报道于 Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 156 中)。随后添加三乙胺 (0.019mL, 0.136mmol) 并将反应物于室温搅拌总共 40h。在氮气的正压力下吹掉溶剂, 以得到黑色固体状粗产物。通过 MDAP (方法 A) 纯化粗产物, 此得到分两部分的产物, 第二部分含有纯产物。将此部分在真空中浓缩, 以得到无色胶-(R)-N-(1-(2-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)-2-氯乙脒 (3.1mg, 5.75 $\mu$ mol, 12.69% 产率)。

[1769] LCMS (方法 A):  $R_t = 1.17\text{min}$ ,  $MH^+ = 539.2$

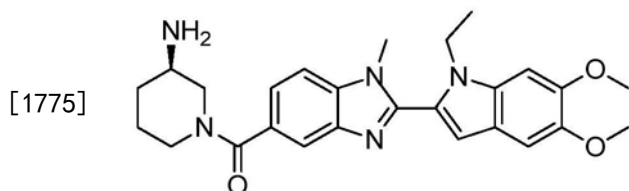
[1770] 实施例 79: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(7-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[1772] 将 7-乙基-1H-咪唑-2-甲酸 (41mg, 0.217mmol, 购自例如 ACB Blocks) 和 HATU (90mg, 0.237mmol) 在 DMF (1.0mL) 中混合, 以产生黄色溶液。将溶液于环境温度下放置约 5min 且随后添加至 (R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (75mg, 0.215mmol) 和 DIPEA (112 $\mu$ L, 0.237mmol) 于 DMF (1.0mL) 中的溶液中。将所得黄色溶液于环境温度 (空气气氛) 放置约 4h。将反应物用水稀释并用 DCM ( $\times 3$ ) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (疏水玻料) 并在氮气流下减少至干, 以产生褐色油。将油用甲苯 (5.0mL) 中的对甲苯磺酸 (45mg, 0.237mmol) 处理并回流加热约 6h。于环境温度反应过夜, 用甲醇稀释并经由氨基丙基 SPE (5g) 过滤。将 SPE 用甲醇洗涤并在氮气流下将合并的滤液和洗涤物减少至干。将残余物溶解于 DMSO/甲醇 (1:1, 1mL) 中并通过 MDAP (方法 A) 纯化。在氮气流下将适当级分减少至干。将残余物溶解于 DCM 中并用水洗涤。将有机相干燥 (疏水玻料) 并在氮气流下减少至干, 以产生玻璃状 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(7-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮 (24mg)。

[1773] LCMS (方法 B):  $R_t = 0.80\text{min}$ ,  $MH^+ 402$

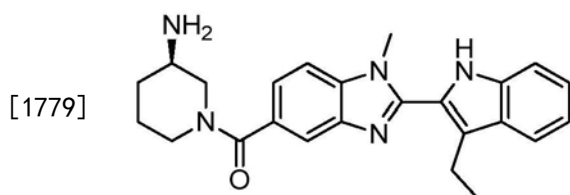
[1774] 实施例 80: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-5,6-二甲氧基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1776] 以类似于实施例79的方式自1-乙基-5,6-二甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸锂盐和(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1777] LCMS (方法B):  $R_t = 0.68 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 462.2$

[1778] 实施例81: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(3-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



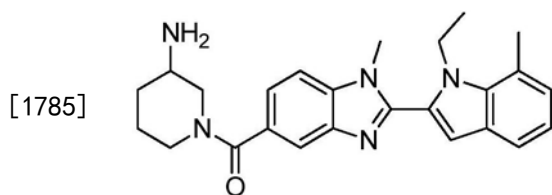
[1780] 将3-乙基-1H-吲哚-2-甲酸(41mg, 0.217mmol, 购自例如ABCR Product List)和HATU(90mg, 0.237mmol)在DMF(1mL)中混合,以产生褐色溶液。将混合物于环境温度搅拌约5min且随后用(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.215mmol)和DIPEA(112μL, 0.646mmol)于DMF(1mL)中的溶液处理。将所得褐色溶液于环境温度(空气气氛)搅拌约1h且随后于环境温度下放置经过整个周末。将反应物用水稀释并用DCM( $\times 3$ )萃取。将合并的有机萃取物干燥(疏水玻料)并在氮气流下减少至干,以产生褐色油。

[1781] 将此油的一部分(60mg)用甲苯(5mL)中的对甲苯磺酸单水合物(30mg, 0.158mmol)处理并将混合物回流加热约4h且随后于环境温度静置过夜。将反应物用甲醇稀释以产生溶液并经由氨基丙基SPE(5g)过滤。将SPE用甲醇洗涤并在氮气流下将合并的滤液和洗涤物减少至干,以产生灰褐色玻璃状物(26mg)。

[1782] 将其余油用甲苯(5mL)中的对甲苯磺酸单水合物(30mg, 0.158mmol)处理并将混合物回流加热约4h并使其冷却至环境温度过夜。将反应物用甲醇稀释以产生溶液并经由氨基丙基SPE(5g)过滤。将SPE用甲醇洗涤,将滤液和洗涤物与先前产生的玻璃状物合并且在氮气流下将所得溶液减少至干。将残余物溶解于DMSO/甲醇(1:1, 1mL)中并通过MDAP(方法A)纯化。在氮气流下将适当部分减少至干。将残余物溶解于DCM中并用水洗涤。将有机相干燥(疏水玻料)并在氮气流下减少至干,以产生(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(3-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(10mg)。

[1783] LCMS (方法B):  $R_t = 0.74 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 402$

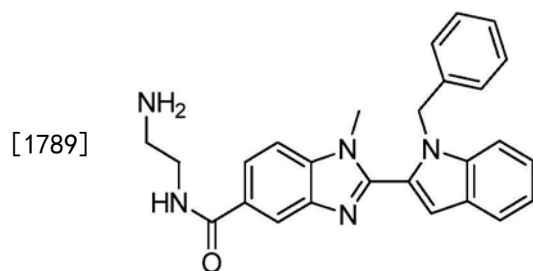
[1784] 实施例82: 1-{[2-(1-乙基-7-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺



[1786] 将(1-([2-(1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(105mg,0.204mmol)用氯化氢/1,4-二噁烷(4M,2mL,8.0mmol)处理并将混合物于环境温度搅拌约2h。在氮气流下蒸发挥发物并将残余粉色固体溶解于甲醇中。经由氨基丙基SPE(2g)过滤溶液。将SPE用甲醇洗涤并在氮气流下将合并的滤液和洗涤物减少至干,以产生灰褐色胶状1-([2-(1-乙基-7-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶胺。

[1787] LCMS(方法B):Rt 0.82min,MH<sup>+</sup>416

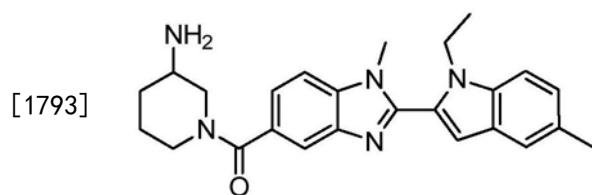
[1788] 实施例83:N-(2-氨基乙基)-1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺



[1790] 以类似于实施例82的方式自{2-[(1-甲基-2-[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)氨基]乙基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备

[1791] LCMS(方法B):Rt=0.97min,MH<sup>+</sup>=424

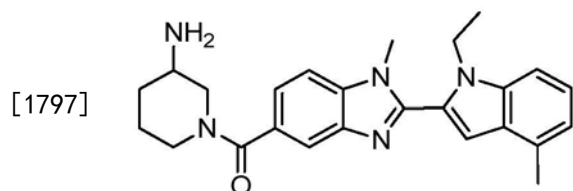
[1792] 实施例84:1-([2-(1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶胺



[1794] 以类似于实施例82的方式自(1-([2-(1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备

[1795] LCMS(方法B):Rt=0.87min,MH<sup>+</sup>=416

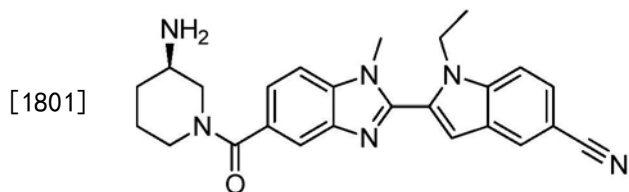
[1796] 实施例85:1-([2-(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶胺



[1798] 以类似于实施例82的方式自(1-([2-(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基)-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯制备。

[1799] LCMS(方法B):Rt=0.85min,MH<sup>+</sup>=416

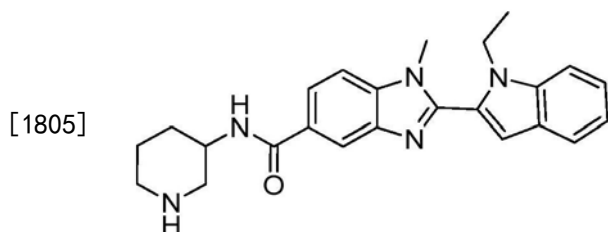
[1800] 实施例86:(R)-2-(5-(3-氨基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-5-甲腈



[1802] 向5-氰基-1-乙基-1H-吡啶-2-甲酸(61.5mg, 0.287mmol)、HATU(120mg, 0.316mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.150mL, 0.861mmol), 之后添加(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.287mmol)并将所得溶液于室温在氮气下搅拌2h。再添加5-氰基-1-乙基-1H-吡啶-2-甲酸(13.2mg)并使混合物陈化16h(过夜)。将反应混合物用水稀释并用DCM×3萃取。将合并的有机物用盐水(×3)洗涤,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下移除挥发物,以得到150mg深黄色油。将油用甲苯(10mL)中的对甲苯磺酸单水合物(60mg, 0.315mmol)处理并使所得溶液回流6h,随后达到室温并陈化过夜。将混合物装载至20g预平衡的NH<sub>2</sub>柱上并用MeOH(3CV)洗脱。合并甲醇级分并在减压下移除挥发物,以得到66mg粗制物。通过硅胶色谱在10g Si SNAP柱上使用20%2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM的梯度历经20CV纯化粗制物。合并相关级分并在减压下移除挥发物,以得到35mg不纯物质。通过MDAP(方法A)纯化此物质。合并相关级分并在减压下移除挥发物,以得到(R)-2-(5-(3-氨基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-5-甲腈(4.1mg, 9.61μmol, 3.35%产率)。

[1803] LCMS:(方法B) Rt 0.73min, MH<sup>+</sup>=427.1。

[1804] 实施例87:2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-N-(哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

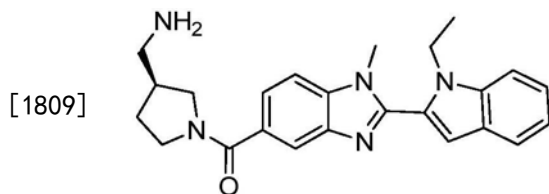


[1806] 将HATU(385mg)和2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(294mg)的混合物悬浮于无水DMF(4.5mL)中并用DIPEA(0.324mL)处理。将混合物超声处理并于室温使所形成溶液在具塞容器中静置15min。将反应混合物均匀(0.8mL)分配至6个容器中。一个容器含有3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(62mg, 0.310mmol, 购自例如ABCR)并使反应物在具塞容器中静置15h。在真空离心机中蒸发反应混合物。将胶溶解于EtOAc(1.0mL)中并依序用0.5M HCl水溶液(1mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1mL)和水(1mL)洗涤。将有机层经由疏水玻料干燥并在氮气流下蒸发溶剂。通过MDAP(方法B)纯化胶。合并适当级分并在真空中蒸发溶剂。将胶溶解于无水1,4-二噁烷(0.3mL)中并用HCl(4M于1,4-二噁烷中的溶液, 0.7mL)处理。使反应混合物在具塞容器中静置1h并在氮气流下蒸发。将固体溶解于MeOH(0.5mL)中并施加至MeOH预处理的1g SCX-2柱。将柱用MeOH(5mL),接着2M氨于MeOH中的溶液(5mL)洗涤,并在氮气流下蒸发碱性级分,以产生标题化合物(44mg, 0.110mmol, 68%)。

[1807] LCMS(方法B): Rt: 0.80min, MH<sup>+</sup>402。

[1808] 实施例88: (S)-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲

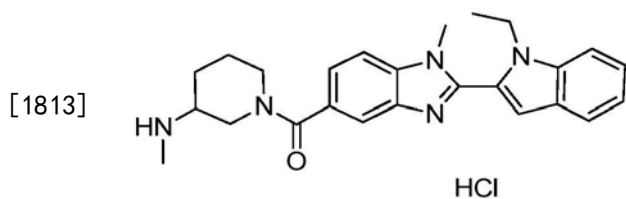
基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮



[1810] 以类似于实施例87的方式自2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和(R)-(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(购自例如Astatech)制备。

[1811] LCMS(方法B):Rt:0.76min,MH<sup>+</sup>402。

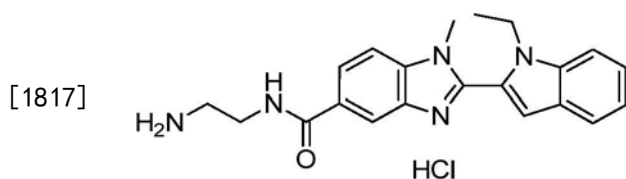
[1812] 实施例89:(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(3-(甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮



[1814] 将2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸(210mg,0.658mmol)、HATU(275mg,0.723mmol)和DIPEA(0.345mL,1.973mmol)添加至圆底烧瓶中。随后添加DMF(3.5mL)并将反应混合物于室温在氮气下搅拌20min。将反应溶液均匀分布在三个容器之间。一个容器含有甲基(3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(51.7mg,0.241mmol,购自例如Activate Scientific)并于室温反应2h。将试样用H<sub>2</sub>O(1mL)稀释并用EtOAc(3×1mL)萃取,合并有机物并在氮气流下在吹扫中蒸发溶剂。将试样溶解于1:1MeOH:DMSO(1mL)中并通过MDAP(方法B)纯化。在真空中蒸发溶剂。添加4M HCl/1,4-二噁烷(0.5mL)并使其于室温反应30min。在氮气下在吹扫中移除溶剂,以产生呈盐酸盐形式的标题化合物(6mg,6%)。

[1815] LCMS(方法B):Rt:0.81min,MH<sup>+</sup>416。

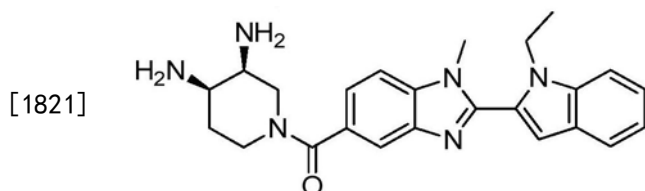
[1816] 实施例90:N-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1818] 以类似于实施例89的方式自2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸和(2-氨基乙基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(购自例如Fluorochem)制备。

[1819] LCMS(方法B):Rt:0.78min,MH<sup>+</sup>362。

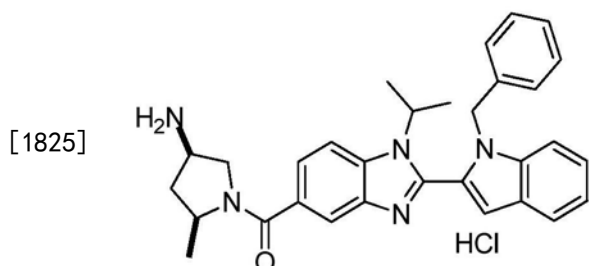
[1820] 实施例91:(3,4-顺式)-1-{[2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3,4-哌啶二胺(单一对映异构体,具有顺式-相对立体化学和未知绝对立体化学)。



[1822] 向N,N'-((3,4-顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3,4-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺) (31mg, 0.051mmol) 于甲醇 (1.2mL) / 水 (0.4mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (34.8mg, 0.252mmol) 并将反应物在氮气下于60℃搅拌过夜。将反应混合物直接添加至5g SCX柱。将柱用MeOH (3柱体积) 洗脱并利用2M氨/甲醇 (3柱体积) 将产物洗脱为游离碱。在真空下浓缩产物级分且随后溶解于最小体积的MeOH中并转移至小瓶。在氮气下移除溶剂并在真空下干燥过夜, 以得到(3,4-顺式)-1-[[2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3,4-哌啶二胺 (20mg, 93%)。

[1823] LCMS (高pH):  $R_t = 0.87\text{min}$ ,  $MH^+ = 417.2$ 。

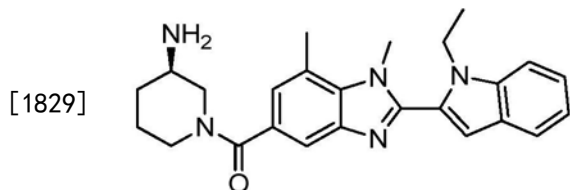
[1824] 实施例92: (+/-)-((顺式)-4-氨基-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐



[1826] 向N-((顺式)-1-(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲基吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (33mg, 0.066mmol) 于甲醇 (5mL) 和水 (2.5mL) 中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (44.4mg, 0.33mmol) 并将反应物于60℃加热3h。随后在真空中浓缩溶剂并将所得残余物分配在DCM与水( $\times 3$ )之间。将有机层干燥( $Na_2SO_4$ )并在真空中浓缩, 以得到粗产物。通过MDAP (方法A) 纯化此产物。在真空中浓缩适当级分, 以得到期望游离碱。将其溶解于DCM (1mL) 中并添加HCl (18 $\mu$ L, 0.036mmol, 2M于 $Et_2O$ 中)。将悬浮液超声处理5min并使其静置15min, 之后在 $N_2$ 流下移除溶剂, 以得到标题化合物 (17.1mg)。

[1827] LCMS (方法B):  $R_t = 0.74\text{min}$ ,  $MH^+ = 402.2$ 。

[1828] 实施例93: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

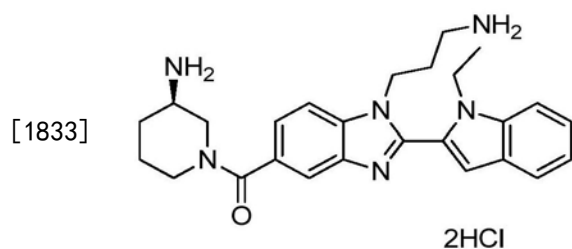


[1830] 向2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 (6mg, 0.018mmol)、(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (33.9mg, 0.169mmol) 和HATU (25.3mg, 0.067mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中的混合物中添加DIPEA (39.2 $\mu$ L, 0.225mmol) 并将反应混合物于室温搅拌2.5h。将反应混合物在氮气流下吹扫并将残余物装载于二氯甲烷中

并通过SPE(氨基丙基, 2g)使用10%甲醇/二氯甲烷洗脱来纯化。合并适当级分并在氮气流下干燥, 以产生褐色胶。将胶溶解于DMSO (0.5ml) 中并通过MDAP(方法B) 纯化。在氮气流下干燥溶剂, 以产生无色胶。添加二氯甲烷 (0.8mL), 之后添加三氟乙酸 (200 $\mu$ L, 2.60mmol), 并将反应混合物于室温搅拌3h。将反应混合物在氮气流下吹扫并将残余物装载于二氯甲烷中并通过SPE(氨基丙基, 2g)使用10%甲醇/二氯甲烷洗脱来纯化。合并适当级分并在氮气流下干燥, 以产生无色胶状期望产物 (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮 (4.3mg, 10.35 $\mu$ mol, 57.5%产率)。

[1831] LCMS(方法B): Rt 0.79min, MH+416。

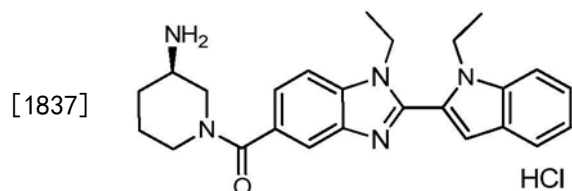
[1832] 实施例94: (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮, 双-盐酸盐



[1834] 向 (R)-(1-(1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基) 哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (25mg, 0.046mmol) 中添加4M盐酸/1,4-二噁烷 (918 $\mu$ L, 3.67mmol) 并将混合物于室温搅拌约6h, 之后在氮气流下蒸发至干, 以留下期望产物 (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮, 双-盐酸盐 (15mg, 0.029mmol, 63.2%产率)。

[1835] LCMS(方法A): Rt=0.80min, MH<sup>+</sup>=445。

[1836] 实施例95: (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮盐酸盐

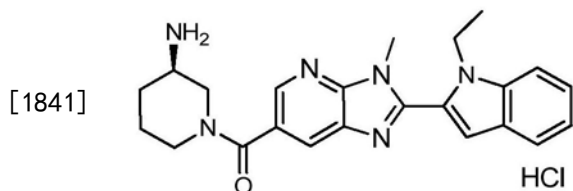


[1838] 向1,4-二噁烷 (3mL) 中的 (R)-(1-(1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基) 哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (140mg, 0.272mmol) 中添加4M盐酸/1,4-二噁烷 (1mL, 4.00mmol) 并保持2h。在氮气流下将反应混合物蒸发至干, 与醚 (2mL) 一起研磨, 过滤并在真空烘箱中干燥, 以留下 (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮盐酸盐 (98mg, 0.217mmol, 80%产率)。

[1839] LCMS(方法B): Rt=0.84min, MH+416。

[1840] 实施例96: (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 甲酮盐酸盐

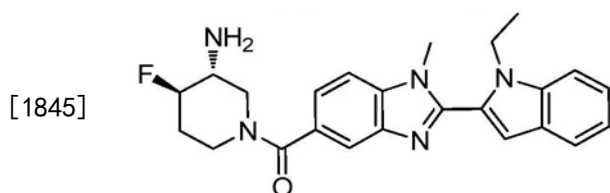




[1842] 以类似于实施例95的方式自(R)-(1-(1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1843] LCMS(方法B):Rt=0.79min,MH<sup>+</sup>403.3。

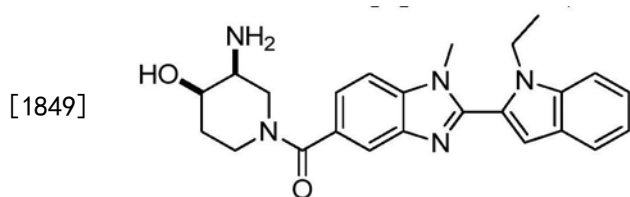
[1844] 实施例97:反式(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1846] 将反式(+/-)(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.087mmol)于无水1,4-二噁烷(0.4mL)中的溶液用HCl(4M于1,4-二噁烷中)(0.4mL,1.600mmol)处理并于室温在具塞容器中搅拌1h。在真空下蒸发反应混合物并将固体溶解于MeOH(1mL)中。将溶液施加至MeOH预处理的1g SCX-2柱,将其用MeOH(6mL),接着2M氨于MeOH中的溶液(6mL)洗涤。在氮气流下蒸发碱性洗涤物并将胶溶解于醚中。在氮气流下移除溶剂并将固体在真空烘箱中干燥过夜,以产生白色粉末状标题化合物(33mg,0.079mmol,91%)。

[1847] LCMS(方法B):Rt:0.82min,MH<sup>+</sup>420。

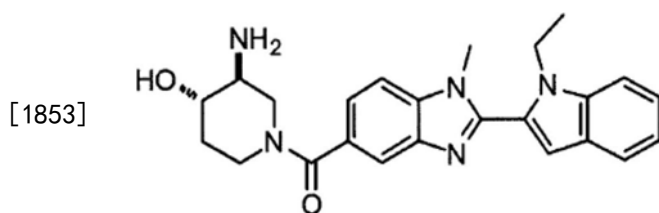
[1848] 实施例98:顺式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1850] 以类似于实施例97的方式自顺式-((+/-)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1851] LCMS(方法B):Rt=0.79min,MH<sup>+</sup>=418.2

[1852] 实施例99:反式-((+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。

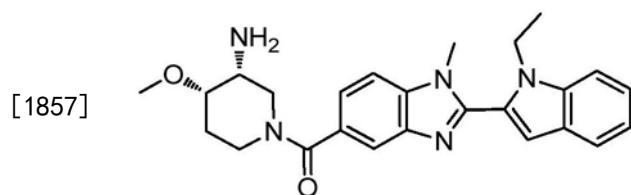


[1854] 以类似于实施例97的方式自反式(+/-)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-

1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备

[1855] LCMS (方法B):  $R_t=0.74\text{min}$ ,  $MH^+=418.2$

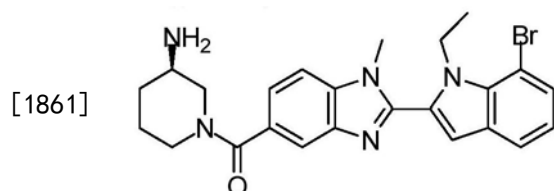
[1856] 实施例100: 顺式(+/-)-3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1858] 以类似于实施例97的方式自顺式(+/-)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲氧基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1859] LCMS (方法B):  $R_t:0.84\text{min}$ ,  $MH^+432$ 。

[1860] 实施例101: (3R)-1-{[2-(7-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-3-哌啶胺

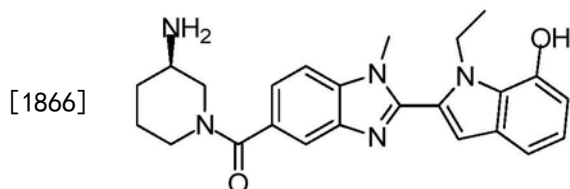


[1862] 将7-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-甲酸(300mg, 1.12mmol)和HATU(468mg, 1.23mmol)于DMF(2mL)中的溶液于室温搅拌约5min。向其中添加((3R)-1-{[3-氨基-4-(甲基氨基)苯基]羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(390mg, 1.12mmol)和DIPEA(0.586mL, 3.36mmol)于DMF(5mL)中的溶液并将混合物在氮气下于室温搅拌16h。使用EtOAc(50mL)和水(40mL)分配混合物,分离有机层,随后将水层用EtOAc(2×50mL)重新萃取。使合并的有机层通过疏水玻料,随后在减压下浓缩并与甲苯共沸,产生粗制酰胺中间体。将粗物质溶解于甲苯(12.5mL)中并添加乙酸(0.070mL, 1.23mmol)。将反应混合物回流5h,随后再搅拌48h且随后在减压下浓缩。将粗物质于MeOH中装载至SCX-II SPE柱上,用MeOH、随后2M氨/MeOH洗脱该柱。在合并的氨级分中洗脱期望产物,随后在减压下浓缩,以产生610mg褐色胶状粗产物。利用柱色谱(用0至15%2N氨/MeOH/100%至85%EtOAc洗脱)纯化粗物质,以产生浅黄色固体状标题化合物(300mg, 56%)。

[1863] LCMS (方法B):  $MH^+=480.1/482.1$ ,  $R_t=0.88\text{min}$

[1864]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 7.85-7.76(m, 3H), 7.59(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.13(dd, 1H), 4.90(q, 2H), 4.41-4.04(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.87-3.41(m, 1H), 3.08-2.93(m, 1H), 2.83-2.64(m, 2H), 1.99-1.86(m, 1H), 1.79-1.59(m, 2H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.34(t, 3H)

[1865] 实施例102: 2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-醇

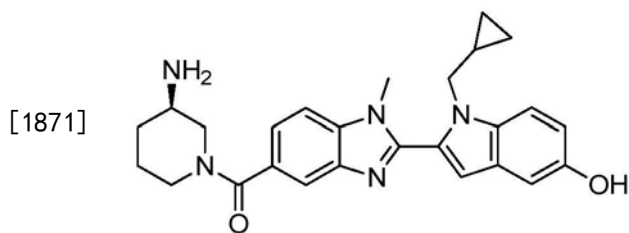


[1867] 在氮气下向 (3R)-1-({2-[1-乙基-7-(甲基氧基)-1H-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶胺 (61mg, 0.14mmol) 于 DCM (1.5mL) 中且冷却至约 0℃ 的溶液中逐滴添加三溴化硼溶液 (1M 于 DCM 中, 0.14mL, 0.14mmol)。将反应混合物在冰水浴中搅拌 15min, 随后使其升温至室温并保持 1.5h。添加 MeOH (5mL), 随后在减压下浓缩混合物。将混合物于 MeOH 中装载至 SCX SPE 柱上, 随后用 MeOH 洗涤并用 10% 氨/MeOH 洗脱, 随后通过质量定向自动制备纯化, 以产生褐色固体状标题化合物 (21mg, 36%)。

[1868] LCMS: (方法A) Rt=0.83min, MH+=418.3

[1869] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 9.86 (br. s., 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.41–4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80–3.48 (m, 1H), 3.08–2.87 (m, 2H), 2.84–2.65 (m, 2H), 1.95–1.82 (m, 1H), 1.78–1.59 (m, 1H), 1.54–1.37 (m, 1H), 1.24 (t, 3H)

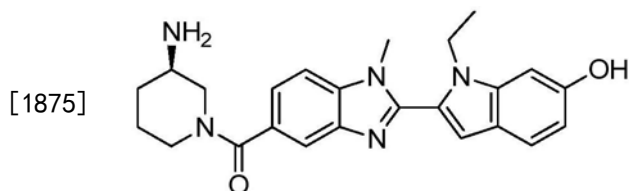
[1870] 实施例103:2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-醇。



[1872] 将(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(56mg, 0.122mmol)溶解于二氯甲烷(DCM)(1mL)中并冷却至-78℃。逐滴添加三溴化硼(0.122mL, 0.122mmol)并将反应物搅拌1h。将反应物升温至0℃并再搅拌1h。添加三溴化硼的又一等分试样(0.244mL, 0.244mmol)并将反应物升温至室温并再搅拌1h。添加三溴化硼的又一等分试样(0.244mL, 0.244mmol)并将反应物再搅拌1h。利用MeOH(5mL)淬灭反应并在真空中浓缩反应混合物。再添加一定量的MeOH(5mL)并再次在真空中移除溶剂。将粗产物溶解于MeOH中并直接添加至2g SCX柱。将其用甲醇(3柱体积)洗脱并利用2M氨/甲醇将产物洗脱为游离碱。将来自氨级分的滤液在真空中浓缩,以产生绿色油状粗产物。通过MDAP(方法A)进一步纯化粗产物。合并来自MDAP的适当级分并在真空中浓缩,以得到米色固体状产物-(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-羟基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(32mg, 0.072mmol, 58.9%产率)。

[1873] LCMS (方法B):  $R_t=0.64\text{min}$ ,  $MH^+=444.2$

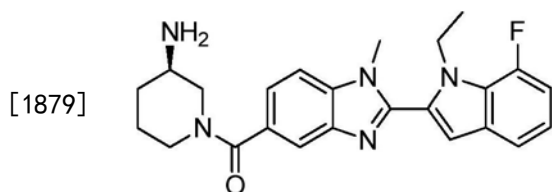
[1874] 实施例104:2-(5-{[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-6-醇。



[1876] 以类似于实施例103的方式自(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮以86%产率制备。

[1877] LCMS(方法A): $R_t=0.78\text{min}$ ,  $MH^+=418.2$

[1878] 实施例105: (3R)-1-{{2-(1-乙基-7-氟-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}-3-哌啶胺。



[1880] 向1-乙基-7-氟-1H-吲哚-2-甲酸(89mg, 0.43mmol)和HATU(180mg, 0.47mmol)于DMF(2mL)中且于室温搅拌约5min的溶液中添加((3R)-1-{{3-氨基-4-(甲基氨基)苯基}羰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(150mg, 0.43mmol)和DIPEA(0.225mL, 1.29mmol)于DMF(2mL)中的溶液。将反应混合物于室温在氮气下搅拌2h, 随后再添加1-乙基-7-氟-1H-吲哚-2-甲酸(89mg, 0.43mmol)和HATU(180mg, 0.47mmol)并将反应混合物再搅拌17h且随后在减压下浓缩。将粗物质装载至SCX SPE柱上, 用MeOH、随后2N氨/MeOH洗脱。将在氨级分中洗脱的期望酰胺中间体合并, 随后在减压下浓缩, 随后与环己烷共沸, 以产生乳膏固体状粗制酰胺中间体。

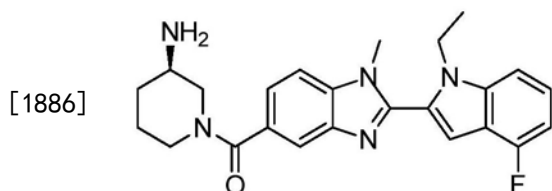
[1881] 向粗制中间体中添加4-甲苯磺酸单水合物于乙酸(0.056mL, 0.32mmol)和甲苯(10.0mL)中的溶液并将混合物回流5h并使其冷却至室温过夜。

[1882] 将混合物在减压下浓缩并添加DCM(3mL)和TFA(3mL)。将反应混合物在氮气下于室温搅拌40min并在减压下浓缩。将混合物于MeOH中装载至SCX SPE柱上, 用MeOH、随后2M氨/MeOH洗脱该柱。将基于氨的级分中洗脱的期望产物合并, 随后在减压下浓缩, 以产生褐色油状粗产物, 其在静置时固化。通过MDAP(方法A)纯化该物质, 以产生米色固体状标题化合物(63mg)。有杂质残留, 因此通过MDAP(方法C)再次纯化该物质。将物质于MeOH中装载至SCX SPE柱上, 用MeOH、随后2M氨/MeOH洗脱该柱。将在氨级分中洗脱的期望产物合并, 随后在减压下浓缩, 以产生无色油状标题化合物(37mg, 18%)。

[1883] LCMS(方法C):  $MH^+=420.1$ ,  $R_t=0.77\text{min}$

[1884]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 7.82-7.68(m, 2H), 7.57-7.48(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.20-7.06(m, 3H), 4.63(q, 2H), 4.43-4.09(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.76-3.21(m, 2H), 3.07-2.55(m, 2H), 2.32-2.09(m, 1H), 1.95-1.81(m, 1H), 1.80-1.56(m, 1H), 1.55-1.38(m, 1H), 1.34(t, 3H)

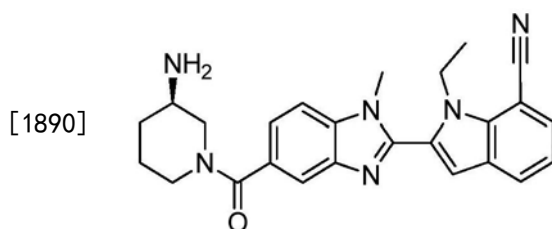
[1885] 实施例106: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-4-氟-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1887] 向1-乙基-4-氟-1H-吡啶-2-甲酸 (25mg, 0.121mmol, 购自例如Apollo Scientific) 于N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液中添加HATU (50.5mg, 0.133mmol) 和DIPEA (0.063mL, 0.362mmol)。将混合物搅拌几分钟, 随后添加(R)-(1-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯甲酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (42.0mg, 0.121mmol)。于室温反应过夜, 随后在减压下浓缩。将残余物溶解于DMF (2mL) 中并添加4-甲苯磺酸单水合物 (27.3mg, 0.144mmol)。将反应物加热至110℃并保持3h, 之后将其在减压下浓缩。通过MDAP (方法B) 纯化残余物以提供无色油 (14mg, 28%)。

[1888] LCMS (方法B):  $R_t = 0.80\text{min}$ ,  $MH^+ = 420.2$

[1889] 实施例107: 2-(5-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]羰基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基-1H-吡啶-7-甲腈

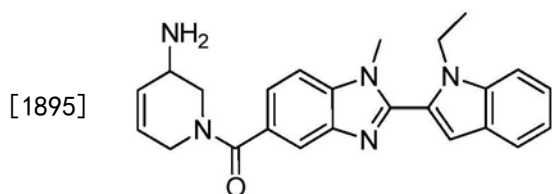


[1891] 在干燥2mL微波小瓶中在氮气下向(3R)-1-[[2-(7-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-3-哌啶胺 (50mg, 0.104mmol) 于DMF (1mL) 中的搅拌溶液中添加氰化锌 (100mg, 0.85mmol), 随后将混合物搅拌20min。向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯 (15mg, 0.013mmol) 并将小瓶于110℃使用微波加热2h。再添加四钯 (15mg, 0.013mmol), 随后将反应混合物于110℃再加热2h。将粗制混合物于MeOH中装载至SCX-II SPE柱上, 用MeOH洗涤, 随后用2N氨/MeOH洗脱。将在氨/MeOH级分中洗脱的期望产物合并, 随后在减压下浓缩, 以产生粗产物, 通过MDAP (方法A) 对其进行纯化。合并含有期望产物的级分, 随后在减压下浓缩, 以产生浅黄色固体状标题化合物 (15.4mg, 35%)。

[1892] LCMS (方法B):  $MH^+ = 427.2$ ,  $R_t = 0.79\text{min}$

[1893]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.10 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 4.81 (q, 2H), 4.43-4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75-3.45 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.81-2.58 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.37-1.12 (m, 1H)

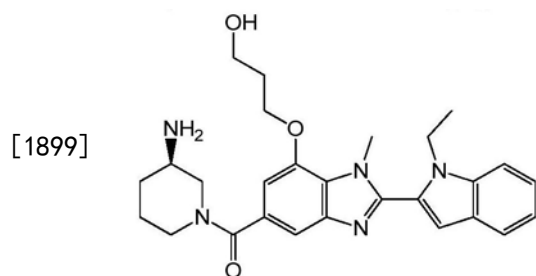
[1894] 实施例108: (5-氨基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[1896] 向(5-叠氮基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(71.4mg, 0.168mmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(66mg, 0.252mmol),之后添加水(0.2mL)。66h后,将混合物加热回流2min,随后使其冷却至室温。再21h后,在真空中浓缩混合物。向残余物中添加水并添加正磷酸二氢钾以使溶液达到pH 4。将混合物用EtOAc( $\times 3$ )萃取。随后将水性物用NaHCO<sub>3</sub>碱化并用DCM萃取。随后将DCM萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,并在真空中浓缩,以产生残余物。将此残余物吸收于DCM中并装载至硅胶柱(25g)上并用0-10% (NH<sub>3</sub>[2M]/MeOH)/DCM洗脱,以产生无色胶状标题化合物(52mg)。

[1897] LCMS(方法B):Rt=0.78min, MH<sup>+</sup>=400.1

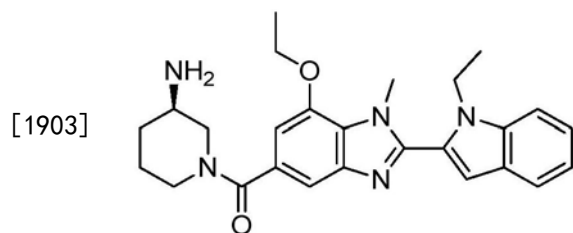
[1898] 实施例109: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1900] 向(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.097mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-1-醇(0.041mL, 0.194mmol)和三苯基膦(51mg, 0.194mmol)。将混合物用氮气冲洗,随后使用冰/水浴冷却至约0℃且随后逐滴添加二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(45mg, 0.195mmol)于THF(2mL)中的溶液。将混合物于室温搅拌20h,随后再添加THF(4mL)。再添加3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-1-醇(0.041mL, 0.194mmol),之后添加三苯基膦(51mg, 0.194mmol)和偶氮二甲酸二叔丁酯(45mg, 0.195mmol)并将混合物搅拌4.5h。将混合物在减压下浓缩,以产生黄色油状粗产物。将该物质溶解于DCM(3mL)中,随后逐滴添加TFA(3mL)。将混合物搅拌30min,随后在减压下浓缩且将所得残余物溶解于DMSO(3mL)中,随后通过MDAP(方法A)分三份纯化,以产生标题化合物与三苯基膦的混合物。将混合物装载至SCX SPE柱上,用甲醇,接着氨/甲醇(2M)洗脱该柱。合并含有期望产物的级分,随后在减压下浓缩并将所得物质重新溶解于DMSO(1mL)中,随后通过MDAP(方法A)进一步纯化,以产生白色固体状标题化合物(7mg, 15%)。

[1901] LCMS(方法B):Rt=0.95min, MH<sup>+</sup>=476.3

[1902] 实施例110: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(7-乙氧基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

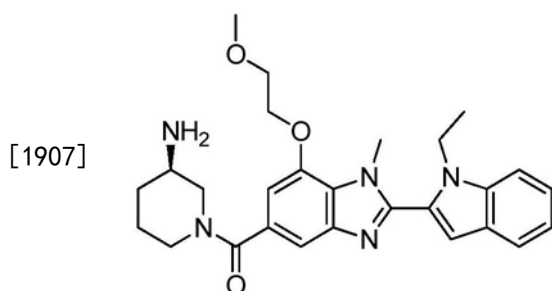


[1904] 向(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)

基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.097mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加无水EtOH(11μL, 0.195mmol),之后添加三苯基膦(51mg, 0.194mmol)。将混合物用氮气冲洗,随后使用冰/水浴冷却至约0℃且随后向混合物中以逐滴方式添加二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(45mg, 0.195mmol)于THF(2mL)中的溶液。将反应混合物于室温搅拌16h,随后再添加二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(45mg, 0.195mmol)、三苯基膦(51mg, 0.194mmol)和EtOH(11μL, 0.195mmol)并将混合物在氮气下再搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得物质溶解于DCM(2mL)中并添加TFA(2mL)。将反应混合物在氮气下搅拌2h,随后在减压下浓缩。将该物质溶解于DMSO与MeOH的1:1混合物中,随后通过MDAP(方法A)分两份纯化,以产生标题化合物(45mg, 89%)。

[1905] LCMS(方法B):  $R_t = 0.90\text{min}$ ,  $MH^+ = 446.2$

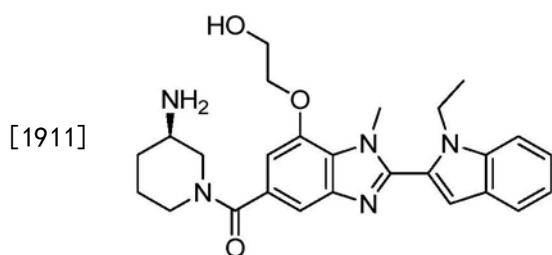
[1906] 实施例111: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1908] 以类似于实施例110的方式自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和2-甲氧基乙醇制备。

[1909] LCMS(方法B):  $R_t = 0.84\text{min}$ ,  $MH^+ = 476.3$

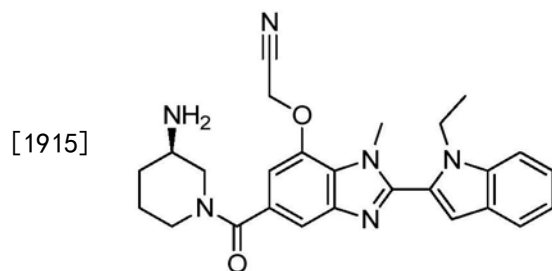
[1910] 实施例112: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1912] 向(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.097mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(21μL, 0.098mmol)和碳酸铯(63mg, 0.193mmol)。将混合物用氮冲洗且随后于室温搅拌17h。将反应混合物在减压下浓缩,随后分配在水(15mL)与EtOAc(15mL)之间,并分离各层。将水层用EtOAc(2×15mL)再萃取,随后将合并的有机层用水(20mL)反洗涤,之后使其通过疏水玻料并在减压下浓缩。将所得物质溶解于DCM(2mL)中,随后逐滴添加TFA(2mL)并将反应物于室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩,随后于MeOH中装载至SCX SPE柱上,使用氨于MeOH中的溶液(2M)洗脱粗产物。合并含有产物的级分,随后在减压下浓缩,随后将该物质溶解于DMSO(1mL)中并通过MDAP(方法A)纯化,以产生白色固体状标题化合物(12mg, 27%产率)。

[1913] LCMS (方法B) :  $R_t=0.91\text{min}$ ,  $MH^+=462.4$

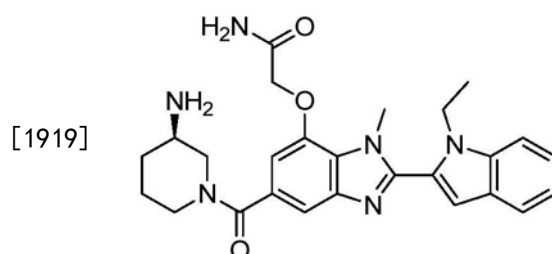
[1914] 实施例113: (R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙腈。



[1916] 以类似于实施例112的方式自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和2-溴乙腈制备。

[1917] LCMS (方法A) :  $R_t=1.02\text{min}$ ,  $MH^+=457.3$

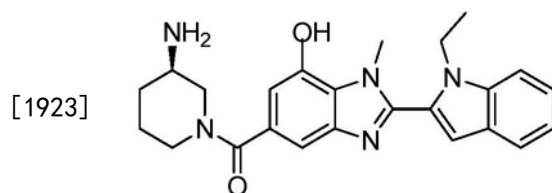
[1918] 实施例114: (R)-2-((5-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙酰胺。



[1920] 以类似于实施例112的方式自(R)-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯和2-溴乙酰胺制备。

[1921] LCMS (方法A) :  $R_t=0.88\text{min}$ ,  $MH^+=475.3$

[1922] 实施例115: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。

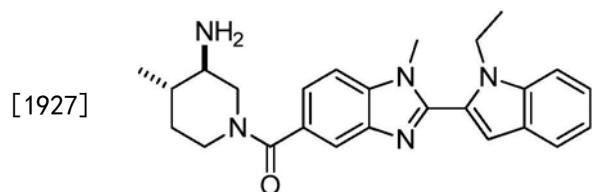


[1924] 将3颈烧瓶干燥(132℃)4h。将烧瓶在氮气下冷却,排空并回填4次,随后装入溶解于二氯甲烷(2mL)中的(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(59mg,0.137mmol)。将此溶液冷却至0℃,随后逐滴添加三溴化硼(0.137mL,0.137mmol)。将反应混合物在冰浴中放置20min,随后使其升温至室温。LCMS分析显示部分转化,因此,将溶液冷却至0℃并添加三溴化硼(0.137mL,0.137mmol)。将所得溶液升温至室温。在同一过程下连续再添加5次额外三溴化硼(0.137mL,0.137mmol)直至观察到副产物增加。通过缓慢添加甲醇(5mL)淬灭反应。再添加5mL甲醇并在真空下移除溶剂。通过MDAP(方法A)纯化粗制混合物以得到无色油,将其在真空烘箱中干燥过夜,以得到无色油状标题产物(22mg,39%)。

[1925] LCMS (方法B) :  $R_t=0.74\text{min}$ ,  $MH^+=418.1$



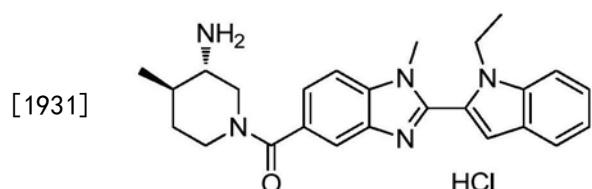
[1926] 实施例116: (+/-)-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,反式-异构体。



[1928] 于50℃将N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺,反式-异构体(140mg,0.274mmol)在甲醇(4mL)和水(1mL)中与碳酸钾(76mg,0.547mmol)一起搅拌20h。将反应混合物分配在盐水与DCM之间。用DCM进一步萃取水层。合并有机物,使其通过疏水柱并在真空下浓缩。通过Biotage SP4色谱在10g硅胶SNAP柱上用DCM中的0至10%2M NH<sub>3</sub>/MeOH历经12柱体积洗脱来纯化残余物,以得到无色油状期望产物(74mg,65%)。

[1929] LCMS(方法B):Rt 0.82min,m/z 416.1(MH<sup>+</sup>)

[1930] 实施例117和118:反式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,单一未知对映异构体。



[1932] 自80mg混合物手性分离反式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮的两种对映异构体(方法J),以产生两种对映异构体:

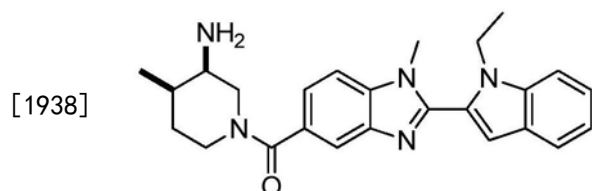
[1933] ●对映异构体A:自手性分离20mg(25%),随后制得HCl盐(15mg,69%)。

[1934] ○LCMS(方法B):Rt=0.81min,MH<sup>+</sup>=416.3

[1935] ●对映异构体B:自手性分离10mg(13%),随后制得HCl盐(10.3mg,95%)。

[1936] ○LCMS(方法B):Rt=0.82min,MH<sup>+</sup>=416.4

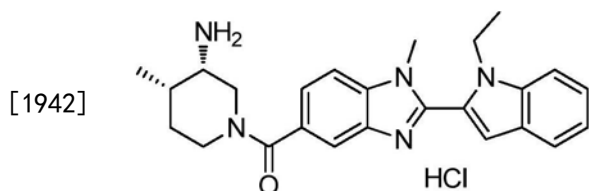
[1937] 实施例119: (+/-)-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,顺式-异构体。



[1939] 以类似于实施例116的方式自N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺,顺式-异构体制备。

[1940] LCMS(方法B):Rt=0.81min,MH<sup>+</sup>=416.2

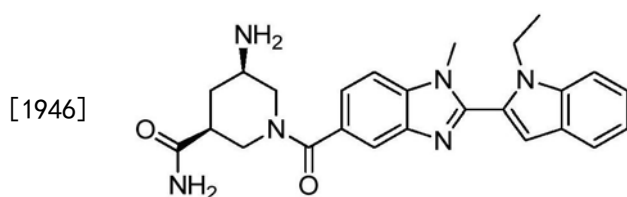
[1941] 实施例120:顺式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,单一未知对映异构体。



[1943] 手性分离顺式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮的两种对映异构体(方法K),以产生无色油状第二洗脱异构体(77mg, 28%)。将油吸收于四氢呋喃(1ml)中,向该溶液中添加1M氯化氢/乙醚(0.185mL, 0.185mmol)。将悬浮液于室温搅拌5min,随后浓缩,以产生白色固体(73mg, 87%)。

[1944] LCMS(方法B):  $R_t=0.80\text{min}$ ,  $MH^+=416.3$

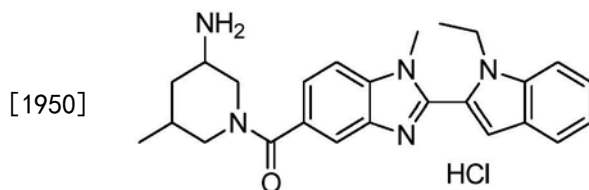
[1945] 实施例121: (+/-)-顺式-5-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-甲酰胺。



[1947] 以类似于实施例116的方式自顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-3-甲酰胺制备。

[1948] LCMS(方法B):  $R_t=0.71\text{min}$ ,  $MH^+=445.1$

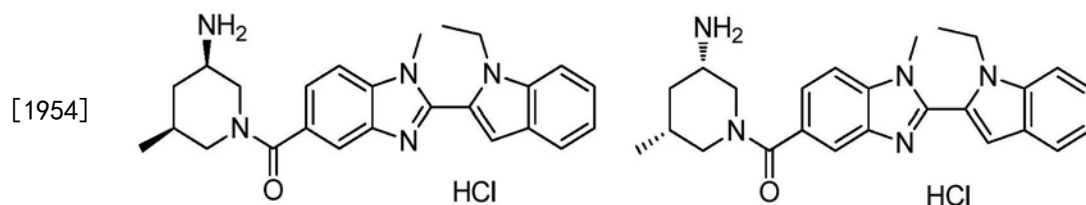
[1949] 实施例122: (3-氨基-5-甲基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮盐酸盐, 非对映异构体混合物。



[1951] 向甲醇(5mL)和水(2.5mL)中的N-(1-(2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(42mg, 0.082mmol)中添加 $K_2CO_3$ (56.7mg, 0.411mmol)并将反应物加热至60℃并保持2h。将溶液在真空中浓缩并分配在DCM与水( $\times 2$ )之间,且用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层,移除溶剂并将粗制有机物重新溶解于DCM中并在硅胶上用0-10%2M甲醇氨/DCM洗脱来纯化。合并适当级分并移除溶剂。将残余物在高真空下干燥过夜,以产生澄清油,将其溶解于DCM(1mL)中并添加1.0M醚性HCl(12 $\mu$ L)。移除溶剂,以产生标题化合物(5mg, 14%)。

[1952] LCMS(方法B):  $R_t=0.82\text{min}$ ,  $MH^+=416.2$ 。

[1953] 实施例123和实施例124: 顺式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基) (2-(1-乙基-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮盐酸盐, 单一未知对映异构体。

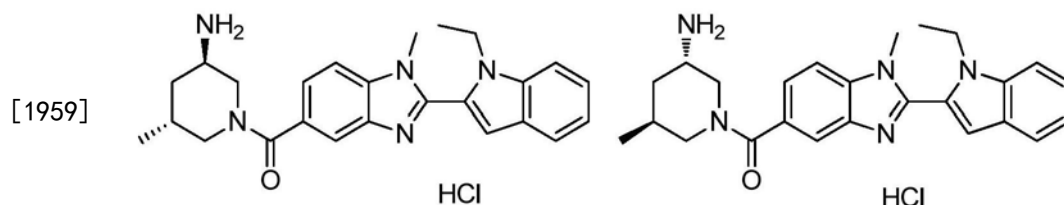


[1955] 向甲醇(10mL)和水(5mL)中的N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(310mg, 0.606mmol)中添加 $K_2CO_3$ (419mg, 3.03mmol)并将反应物加热至60℃并保持4h。将混合物在真空中浓缩并分配在DCM与盐水( $\times 2$ )之间。合并有机层并移除溶剂,以产生白色发泡固体。通过手性制备型HPLC(方法L)分离此物质。将残余物溶解于DCM(1mL)中并添加1.0M醚性HCl(0.099mL和0.084mL)并移除溶剂,以产生米色固体状标题化合物(45mg, 16%和30mg, 11%)。

[1956] 实施例123:LCMS(方法B): $MH^+=416.3$ ,  $R_t=0.81$ min。

[1957] 实施例124:LCMS(方法B): $MH^+=416.3$ ,  $R_t=0.80$ min。

[1958] 实施例125和实施例126:反式-(3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,具有未知相对立体化学的单一对映异构体。

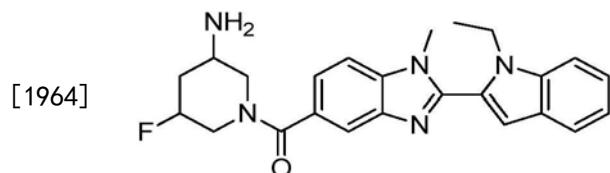


[1960] 向乙醇(10mL)中的(3-叠氮基-5-甲基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(104mg, 0.236mmol)中添加 $Pd(OH)_2$ (16.54mg, 0.024mmol)并将反应物于室温在氢气气氛搅拌过夜。将悬浮液经由硅藻土过滤并用乙醇洗涤且随后移除溶剂。将残余物溶解于DCM中并装载至硅胶上用0-10%2M甲醇氨/DCM洗脱。合并适当级分并移除溶剂,以产生澄清油。随后通过手性制备型HPLC(方法M)分离对映异构体并溶解于DCM(1mL)中并添加醚性HCl(1.0M, 36 $\mu$ L或31 $\mu$ L)。移除溶剂,以产生米色固体(9mg, 8%和10mg, 9%)。

[1961] 实施例125:LCMS(方法B): $R_t=0.82$ min,  $MH^+=416.2$ 。

[1962] 实施例126:LCMS(方法B): $R_t=0.81$ min,  $MH^+=416.2$ 。

[1963] 实施例127:(3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,非对映异构体混合物。

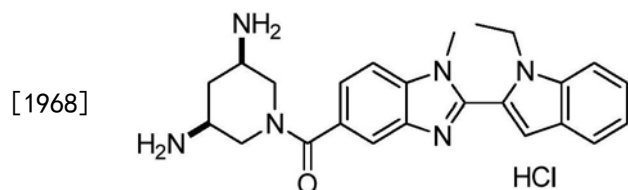


[1965] 向甲醇(10mL)和水(5mL)中的N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-氟哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(11mg, 0.021mmol)中添加 $K_2CO_3$ (14.75mg, 0.107mmol)并将反应物加热至60℃并保持4h。将溶液在真空中浓缩并分配在DCM与水( $\times 2$ )之间。蒸发合并的有机层并将残余物溶解于甲醇中并通过MDAP(方法A)纯化。合

并适当级分并移除溶剂,以产生白色膜(5.1mg,57%)。

[1966] LCMS(方法B): $R_t=0.78\text{min}$ , $MH^+=420.1$ 。

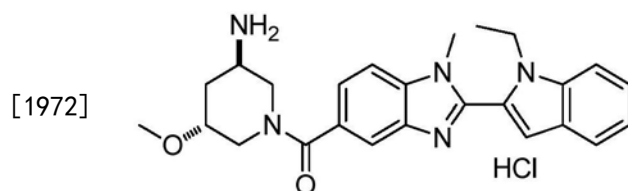
[1967] 实施例128:(+/-)-(顺式)-3,5-二氨基哌啶-1-基(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐。



[1969] 向甲醇(10mL)和水(5mL)中的顺式-N,N'-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3,5-二基)双(2,2,2-三氟乙酰胺)(413mg,0.679mmol)中添加 $K_2CO_3$ (469mg,3.39mmol)并将反应物于60℃搅拌3h。将溶液在真空中浓缩并悬浮于DCM中并分配在DCM与水( $\times 3$ )之间并将合并的有机层用水( $\times 2$ )洗涤并蒸发。将残余物在高真空下干燥过夜并溶解于DCM(1mL)中且随后添加1.0M醚性HCl(0.353mL,1当量)。移除溶剂,以产生浅黄色固体(148mg,48%)。

[1970] LCMS(方法B): $R_t=0.70\text{min}$ , $MH^+=417.2$ 。

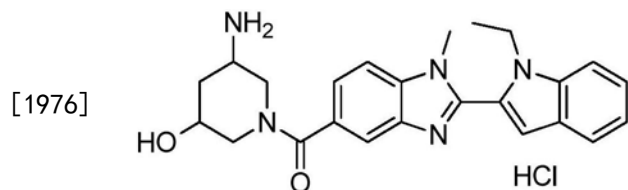
[1971] 实施例129:(+/-)-(反式)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-基(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐。



[1973] 以类似于实施例128的方式自N-((反式)-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-甲氧基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺制备。

[1974] LCMS(方法B): $R_t=0.79\text{min}$ , $MH^+=432.3$ 。

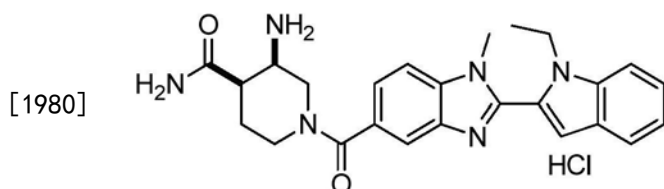
[1975] 实施例130:(3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,非对映异构体混合物。



[1977] 以类似于实施例128的方式自N-(1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-羟基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺制备。

[1978] LCMS(方法B): $R_t=0.73\text{min}$ , $MH^+=418.3$ 。

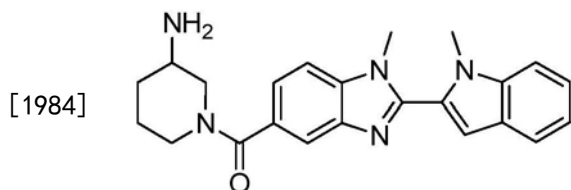
[1979] 实施例131:(+/-)-顺式-3-氨基-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-4-甲酰胺,盐酸盐。



[1981] 以类似于实施例128的方式自顺式-1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)哌啶-4-甲酰胺制备

[1982] LCMS (方法B):  $R_t = 0.77 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 445.3$ 。

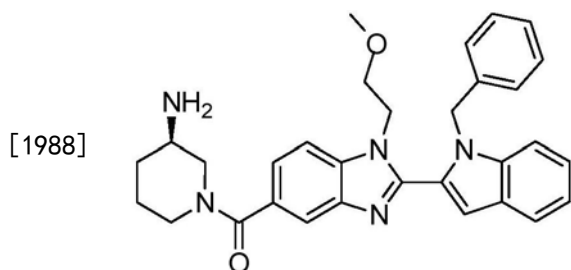
[1983] 实施例132: (3-氨基哌啶-1-基) (1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮。



[1985] 向4-氟-3-硝基苯甲酸 (18.51mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 购自例如Sigma-Aldrich) 于EtOH (1mL) 中的溶液中添加甲胺盐酸盐 (6.75mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 和DIPEA (52.4  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ )。将反应混合物于80℃搅拌6h且随后浓缩。将其重新溶解于DMF (1mL) 中, 用哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (20.03mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 和HATU (38.0mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 处理。将反应混合物于室温搅拌过夜。标准后处理产生酰胺, 将其溶解于EtOH (1mL) 中, 用水 (0.5mL) 中的1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛 (15.92mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 购自例如Sigma-Aldrich) 和连二亚硫酸钠 (0.3  $\mu\text{mol}$ , 65mg) 处理。将反应混合物于85℃搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩并分配在EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>之间。干燥有机物, 浓缩, 用50% TFA/DCM处理3h, 浓缩并通过HPLC纯化, 以得到标题化合物。

[1986] LCMS (方法B):  $R_t = 0.64 \text{ min}$ ,  $MH^+ = 388.1$ 。

[1987] 实施例133: (R)-(3-氨基哌啶-1-基) (2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲酮。

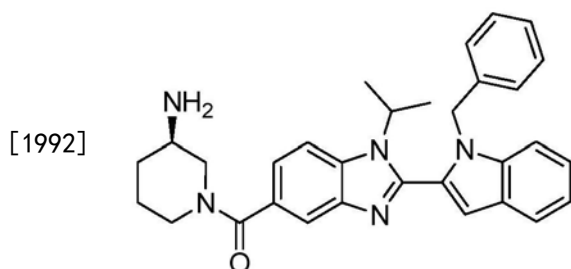


[1989] 向4-氟-3-硝基苯甲酸 (18.51mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 于DMF (1mL) 中的溶液中添加HATU (38.0mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 和DIPEA (52.4  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ ), 之后添加 (3R)-3-哌啶基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯 (20.03mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 购自例如Apollo Scientific)。将反应混合物于室温搅拌5h, 标准后处理得到 (R)-(1-(4-氟-3-硝基苯甲酰基)哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯。向EtOH (1mL) 中的上文制备的酰胺中添加2-甲氧基乙胺 (7.51mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 和DIPEA (52.4  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ )。将反应混合物于60℃搅拌过夜, 浓缩, 重新溶解于EtOH (1mL) 中并用水 (0.5mL) 中的1-苄基-1H-吡啶-2-甲醛 (23.53mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 和连二亚硫酸钠 (0.3  $\mu\text{mol}$ , 65mg) 处理。将反应混合物于85℃搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩并分配在EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>之间。干燥有机物, 浓缩, 用

50% TFA/DCM处理3h, 浓缩并通过HPLC纯化, 以得到期望产物。

[1990] LCMS (方法B) :  $R_t=0.83\text{min}$ ,  $MH^+=508.3$ 。

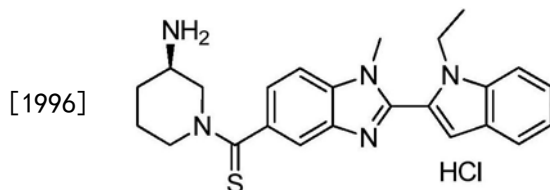
[1991] 实施例134: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮。



[1993] 向4-氟-3-硝基苯甲酸(18.51mg, 100 $\mu\text{mol}$ )于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(45.6mg, 120 $\mu\text{mol}$ )和DIPEA(52.4 $\mu\text{L}$ , 300 $\mu\text{mol}$ )。将反应混合物于室温搅拌5min并添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(20.03mg, 100 $\mu\text{mol}$ )并将反应混合物于室温再搅拌3h。标准后处理产生酰胺(观察到1/3双加成)。将粗制酰胺溶解于EtOH(1mL)中并添加丙-2-胺(29.6mg, 500 $\mu\text{mol}$ )并将反应混合物于80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜, 浓缩, 重新溶解于EtOH(1mL)中并用水(0.5mL)中的1-苄基-1H-吡啶-2-甲醛(23.53mg, 100 $\mu\text{mol}$ )和连二亚硫酸钠(0.3 $\mu\text{mol}$ , 65mg)处理。将反应混合物于85 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩并分配在EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>之间。干燥有机物, 浓缩, 用50% TFA/DCM处理3h, 浓缩并通过HPLC纯化, 以得到期望产物。

[1994] LCMS (方法B) :  $R_t=0.87\text{min}$ ,  $MH^+=492.3$ 。

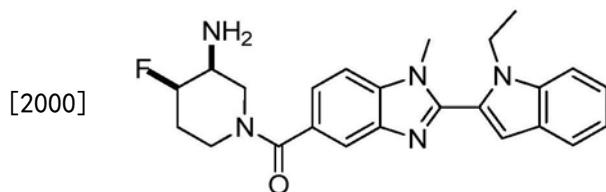
[1995] 实施例135: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷硫酮盐酸盐



[1997] 向((3R)-1-{[2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]硫代甲酰基}-3-哌啶基)氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(81mg, 0.156mmol)中添加4N HCl于二噁烷中的溶液并将所得混合物于室温搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩, 并向残余物中添加Et<sub>2</sub>O。过滤所得沉淀, 用Et<sub>2</sub>O洗涤并在真空中干燥, 以产生黄色固体状标题化合物(74mg)。

[1998] LCMS (方法A) :  $R_t=1.03\text{min}$ ,  $MH^+=418.2$ 。

[1999] 实施例136: (顺式-(+/-)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

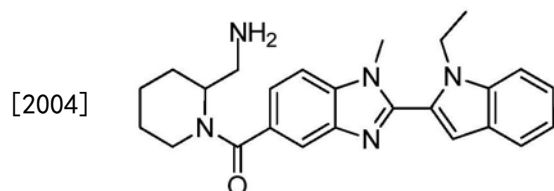


[2001] 向2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(110mg, 0.344mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加HATU(157mg, 0.413mmol), 之后添加DIPEA

(0.072mL, 0.413mmol)。于室温搅拌30min后,向反应混合物中添加(顺式-(+/-)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.344mmol)并将此于室温搅拌2h且在不搅拌下静置64h。在减压下移除溶剂并向残余物中添加水(10mL)。过滤出乳膏白色沉淀并用水(2×5mL)冲洗。将沉淀在真空烘箱中干燥2h,从而得到220mg (123%) 乳膏固体(Boc保护的产物)。通过MDAP(方法A)纯化少量乳膏固体。将适当部分转移至小瓶并在减压下移除挥发物,以得到仍经Boc保护的期望中间体酰胺(3.2mg)并对此进行手性分离。随后将大块剩余经Boc保护的产物吸收于DCM(5mL)中并用TFA(1.5mL, 19.47mmol)处理。于室温搅拌30min后,在减压下移除溶剂并将深紫色残余物于MeOH中装载至2g SCX柱(先前经MeOH条件化)上。用MeOH(3CV)洗涤柱并用甲醇氨(2N)(3CV)洗脱产物。合并氨级分并在减压下蒸发。将残余物(189mg)于DCM中装载至10g SNAP硅胶柱上并通过SP4快速色谱用0-10%甲醇氨/DCM(2N)历经(10CV)洗脱来纯化。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生固体状标题化合物(98mg, 0.234mmol, 67.8%产率)。

[2002] LCMS(方法B):  $R_t=0.78\text{min}$ ,  $MH^+=420.2$ 。

[2003] 实施例137: (+/-)-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

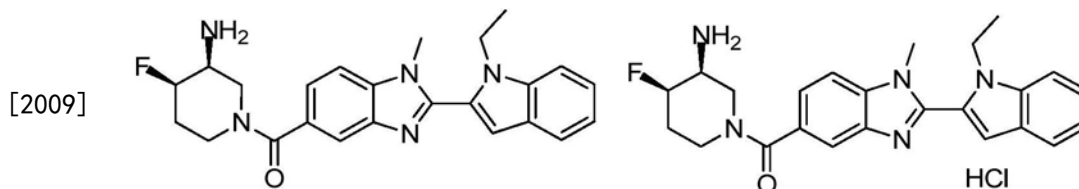


[2005] 向2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(110mg, 0.344mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加HATU(157mg, 0.413mmol),之后添加DIPEA(0.072mL, 0.413mmol)。于室温搅拌30min后,向反应混合物中添加(+/-)-(哌啶-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(81mg, 0.379mmol)并将此于室温搅拌2h。在减压下移除溶剂并向残余物中添加水(10mL)。过滤出乳膏白色沉淀并用水(2×5mL)冲洗。将沉淀在真空烘箱中干燥2h,从而得到220mg (113%) 乳膏固体(经Boc保护的产物)。随后将经Boc保护的产物吸收于DCM(5mL)中并用TFA(1.5mL, 19.47mmol)处理。于室温搅拌30min后,在减压下移除溶剂并将深紫色残余物于MeOH中装载至2g SCX柱(先前经MeOH条件化)上。将柱用MeOH(3CV)洗涤并用甲醇氨(2N)(3CV)洗脱。合并氨级分并在减压下蒸发。将残余物(189mg)于DCM中装载至10g SNAP硅胶柱上并通过SP4快速色谱用0-10%甲醇氨/DCM(2N)历经(10CV)洗脱来纯化。合并适当级分并在真空中蒸发,以产生白色固体状(+/-)-(2-(氨基甲基)哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(11.4mg, 0.027mmol, 7.97%产率)。

[2006] LCMS(方法B):  $R_t=0.80\text{min}$ ,  $MH^+=416.2$ 。

[2007] 实施例138a: ((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,单一未知对映异构体

[2008] 实施例138b: ((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,单一未知对映异构体



[2010] 向((3S,4R)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.087mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(6.67μL,0.087mmol)。将所得溶液于室温搅拌3h。将混合物装载于2g预平衡SCX柱上并用MeOH(3CV),接着2M NH<sub>3</sub>/MeOH(3CV)洗脱。合并碱性级分并在减压下移除挥发物,以得到((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(26.3mg,0.063mmol,72.4%产率)。

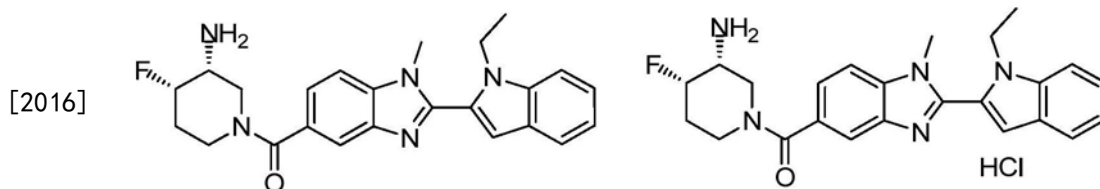
[2011] LCMS(方法B):Rt=0.78min,MH<sup>+</sup>=420.2。

[2012] 移出3mg游离碱用于测定,向剩余物质中添加1.1当量的1.0M HCl/醚,溶解于最少量的DCM中。将混合物与醚一起研磨并在N<sub>2</sub>流下干燥,以得到黄色/白色固体/粉末状((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐(23.6mg,0.052mmol,59.8%产率)。

[2013] LCMS(方法B) Rt=0.79, MH<sup>+</sup>=420.2

[2014] 实施例139a:((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮,单一未知对映异构体

[2015] 实施例139b:((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐,单一未知对映异构体



[2017] 向((3R,4S)-1-(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(36mg,0.069mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(5.34μL,0.069mmol)。将所得溶液于室温搅拌3h。将混合物装载于2g预平衡SCX柱上并用MeOH(3CV),接着2M NH<sub>3</sub>/MeOH(3CV)洗脱。合并碱性级分并在减压下移除挥发物,以得到((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(24mg,0.057mmol,83%产率)。

[2018] LCMS(方法B):Rt=0.79min,MH<sup>+</sup>=420.1。

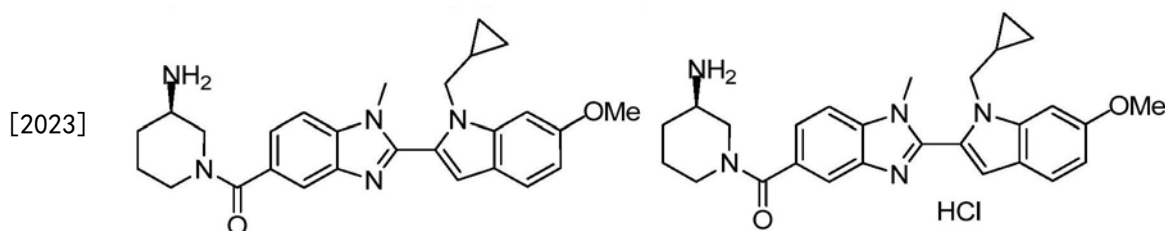
[2019] 移出2.5mg用于测定,向剩余物质中添加1.1当量的1.0M HCl/醚,溶解于最少量的DCM中。将混合物与醚一起研磨并在N<sub>2</sub>流下干燥,以得到黄色/白色固体/粉末状((3R,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐(18.8mg,0.041mmol,59.5%产率)。

[2020] LCMS(方法B) Rt=0.79, MH<sup>+</sup>=420.2

[2021] 实施例140a:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



[2022] 实施例140b: (R)-(3-氨基哌啶-1-基)-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮, 盐酸盐



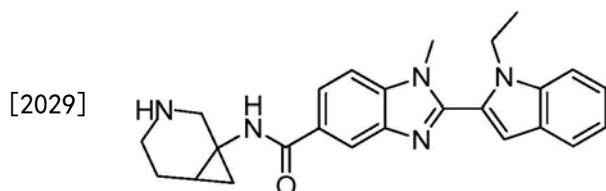
[2024] 向(R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(147mg, 0.264mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL, 12.98mmol)。将反应物于室温搅拌90min。在减压下移除挥发物,以得到深橙色油。将粗制混合物装载至5g预平衡SCX柱上并用MeOH(3CV),接着2M NH<sub>3</sub>/MeOH(3CV)洗脱。合并碱性级分并在减压下移除挥发物,以得到橙色油状(R)-(3-氨基哌啶-1-基)-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(113mg, 0.247mmol, 94%产率)。

[2025] LCMS(方法A): Rt=1.00min, MH<sup>+</sup>=458.3。

[2026] 移出5.0mg用于测定,向剩余物质中添加1.1当量的1.0M HCl/醚,溶解于最少量的DCM中。将混合物与醚一起研磨并在N<sub>2</sub>流下干燥,以得到褐色固体状(R)-(3-氨基哌啶-1-基)-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮盐酸盐(110mg, 0.223mmol, 84%产率)。

[2027] LCMS(方法A) Rt=1.00, MH<sup>+</sup>=458.3

[2028] 实施例141: N-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-1-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

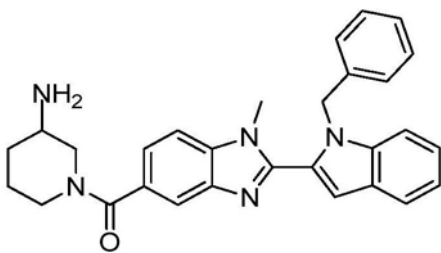


[2030] 向1-(2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(128mg, 0.249mmol)于DCM(5mL)中的悬浮液中添加2,2,2-三氟乙酸(1mL, 12.98mmol)并搅拌过夜。随后将反应混合物蒸发并重新溶解于甲醇中,之后装载至10g SCX-2柱上并用甲醇洗涤以移除TFA。将产物用2M甲醇氨洗脱,随后将其蒸发。将产物溶解于1:1DMSO和甲醇中并通过MDAP(方法B)纯化。合并适当级分并装载至10g SCX-2柱上。使用甲醇以洗脱甲酸并用2M甲醇氨洗脱产物。随后蒸发溶剂。在高真空下放置4h后,产生黄色粘性固体N-(3-氮杂二环[4.1.0]庚-1-基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(64mg, 0.155mmol, 62.1%产率)。

[2031] LCMS(方法B): Rt=0.83min, MH<sup>+</sup>=414.2。

[2032] 实施例142: (3-氨基哌啶-1-基)-(2-(1-苄基-1H-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

[2033]



[2034] 以类似于实施例82的方式自(1-(2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[2035] LCMS (方法B) :Rt 0.91min, MH<sup>+</sup>464.3

[2036] 生物学数据

[2037] PAD4酶表达

[2038] 使重组人类PAD4(残基1-663)在大肠杆菌中表达为N-末端带有GST标签的融合蛋白。在蛋白质纯化期间,通过利用PreScission蛋白酶(GE Healthcare)裂解移除GST标签。通过在N-α-苯甲酰基-L-精氨酸乙酯(BAEE)底物存在下在FLINT NH<sub>3</sub>释放测定中采用酶并测量已知底物/酶浓度的NH<sub>3</sub>释放水平来确定最终PAD4酶的活性和批次一致性。

[2039] PAD4酶测定:条件A

[2040] 将8μl PAD4酶在分析缓冲液(a):(100mM HEPES、50mM NaCl、2mM DTT和0.6mg/ml BSA pH 8)中或在测定缓冲液(b):(100mM HEPES、50mM NaCl、2mM DTT、7.5%甘油和1.5mM CHAPS pH 8)中稀释至75nM的测定浓度,并添加至Greiner高体积384孔黑色板中含有0.1μl不同浓度的化合物或DMSO媒介物(最终0.8%)的孔中。于室温预培育30min后,通过添加4μl底物缓冲液起始反应,该缓冲液含有3mM N-α-苯甲酰基-L-精氨酸乙酯(BAEE)、100mM HEPES、50mM NaCl、600uM CaCl<sub>2</sub>(2H<sub>2</sub>O)和2mM DTT,pH 8.0。100min后利用添加38μl含有50mM EDTA、2.6mM邻苯二甲醛和2.6mM DTT的停止/检测缓冲液停止反应。将测定液于室温培育90min,之后在Envision板读数器(Perkin Elmer Life Sciences,Waltham,MA,USA)上测量荧光信号(λ<sub>ex</sub> 413/λ<sub>em</sub> 476)。

[2041] PAD4酶测定:条件B

[2042] 将8μl PAD4酶在测定缓冲液(100mM HEPES、50mM NaCl、2mM DTT和0.6mg/ml BSA pH 8)中稀释至30nM的测定浓度,并添加至Greiner高体积384孔黑色板中含有0.1μl不同浓度的化合物或DMSO媒介物(最终0.8%)的孔中。于室温预培育30min后,通过添加4μl底物缓冲液起始反应,该缓冲液含有3mM N-α-苯甲酰基-L-精氨酸乙酯(BAEE)、100mM HEPES、50mM NaCl、600uM CaCl<sub>2</sub>(2H<sub>2</sub>O)和2mM DTT,pH 8.0。60min后利用添加38μl含有50mM EDTA、2.6mM邻苯二甲醛和2.6mM DTT的停止/检测缓冲液停止反应。将测定液于室温培育90min,之后在Envision板读数器(Perkin Elmer Life Sciences,Waltham,MA,USA)上测量荧光信号(λ<sub>ex</sub> 405/λ<sub>em</sub> 460)。

[2043] PAD2酶表达

[2044] 使重组人类PAD2(残基1-665)在杆状病毒感染的Sf9昆虫细胞中表达为N-末端带有6His-FLAG标签的融合蛋白。使用FLINT NH<sub>3</sub>释放测定确定最终产物的活性。

[2045] PAD2酶测定

[2046] 将8μl PAD2酶在测定缓冲液(100mM HEPES、50mM NaCl、2mM DTT、7.5%甘油和

1.5mM CHAPS pH 8) 中稀释至30nM的测定浓度,并添加至Greiner高体积384孔黑色板中含有0.1 $\mu$ l不同浓度的化合物或DMSO媒介物(最终0.8%)的孔中。于室温预培育30min后,通过添加4 $\mu$ l底物缓冲液起始反应,该缓冲液含有180 $\mu$ M N- $\alpha$ -苯甲酰基-L-精氨酸乙酯(BAEE)、100mM HEPES、50mM NaCl、240 $\mu$ M CaCl<sub>2</sub> (2H<sub>2</sub>O) 和2mM DTT,pH 8.0。90min后利用添加38 $\mu$ l含有50mM EDTA、2.6mM邻苯二甲醛和2.6mM DTT的停止/检测缓冲液停止反应。将测定液于室温培育90min,之后在Envision板读数器(Perkin Elmer Life Sciences,Waltham,MA,USA)上测量荧光信号( $\lambda_{ex}$ 405/ $\lambda_{em}$  460)。

[2047] 基本上如上文所述测试实施例1a-142的化合物。本领域技术人员应认识到,用于功能活性的基于细胞的测定和体外结合测定经受实验可变性。因此,应理解,下文给出的pIC<sub>50</sub>值仅是示例性的。

#### [2048] 结果

[2049] 实施例1a-142在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有在5.1至7.4范围内的平均pIC<sub>50</sub>值。

[2050] 实施例6、11a、15、16、20b、24、43、44、58a和65在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有在6.4至7.4范围内的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例15和20b在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有6.4的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例11a、24和65在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有6.8的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例16在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有6.9的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例6在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有7.0的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例58a在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有7.1的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例44在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有7.3的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例43在上述PAD4酶测定或类似测定中测试且具有7.4的平均pIC<sub>50</sub>值。

[2051] 为评价PAD4相对于PAD2的选择性,在上述PAD2酶测定或类似测定中测试以下实施例-实施例1a、2、12、16、18、19、20a、20b、22、29、32、34、37、43-45、48、51、54、58a、58b、59、63、65-68、70、74、75、95、96、111、113、114、124和135-且其具有<4.1至5.0范围内的平均pIC<sub>50</sub>值。实施例22、29、37、51、54、63、65、67、68、70、95、96、114和124的平均pIC<sub>50</sub>值均<4.1。