



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117355523 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 05

(21) 申请号 202280033914.0

R · S · L · 查普曼

(22) 申请日 2022.03.16

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

(30) 优先权数据

专利代理师 杨黎峰 刘烽

63/162,483 2021.03.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.11.08

C07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/020527 2022.03.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/197789 EN 2022.09.22

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 N · 帕帕约安努 J · M · 特拉文斯

S · J · 芬克 J · M · 埃拉德

A · 雷 S · S · 兰金

权利要求书7页 说明书241页

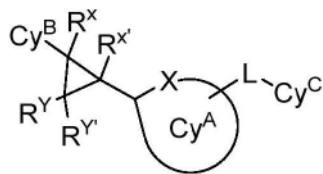
(54) 发明名称

血浆激肽释放酶的多环抑制剂

(57) 摘要

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

1. 一种式 (I) 化合物:



I

或其药学上可接受的盐,

其中:

Cy^A是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的8至10元双环亚杂芳基,具有1-6个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的10至14元三环亚杂芳基,具有1-6个选自氧、氮或硫的杂原子的8至14元饱和或部分不饱和双环杂环基,或具有1-6个选自氧、氮或硫的杂原子的10至15元饱和或部分不饱和三环杂环基,其中Cy^A被0-6个-R^A基团取代;

每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,苯基,具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系;

每个R独立地是氢或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,3至7元饱和或部分不饱和和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

X是-N=或-NR-,其中X与连接至环丙基环的Cy^A的环原子相邻;

每个R^y和R^{y'}独立地选自氢、卤素和任选取代的C₁₋₆脂族基团;

每个R^x和R^{x'}独立地选自氢、卤素或-CN;

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

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

每个R^B独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

L是任选取代的C₁₋₃烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-NR^z-、-S-、-S0-或-SO₂-置换;或者L是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基;

每个R^z独立地选自氢、-(CH₂)₀₋₃OR、-(CH₂)₀₋₃C(O)OR或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元双环杂芳基或具有1-4个独

立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环杂环基,其中 Cy^C 被0-6个 $-L^C-R^C$ 基团取代;

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

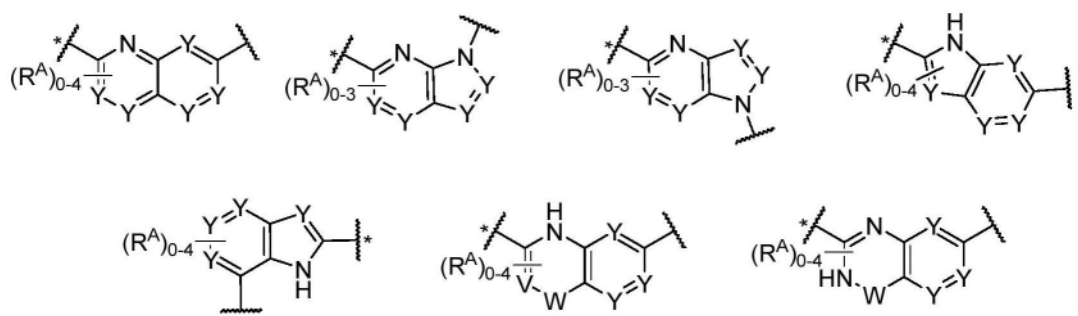
每个 R^C 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团;

每个 Cy^D 独立地选自3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基,苯基,具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环杂环基,桥接双环,或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基,其中 Cy^D 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代;

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

每个 R^D 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中 Cy^A 选自由以下组成的组:



其中:

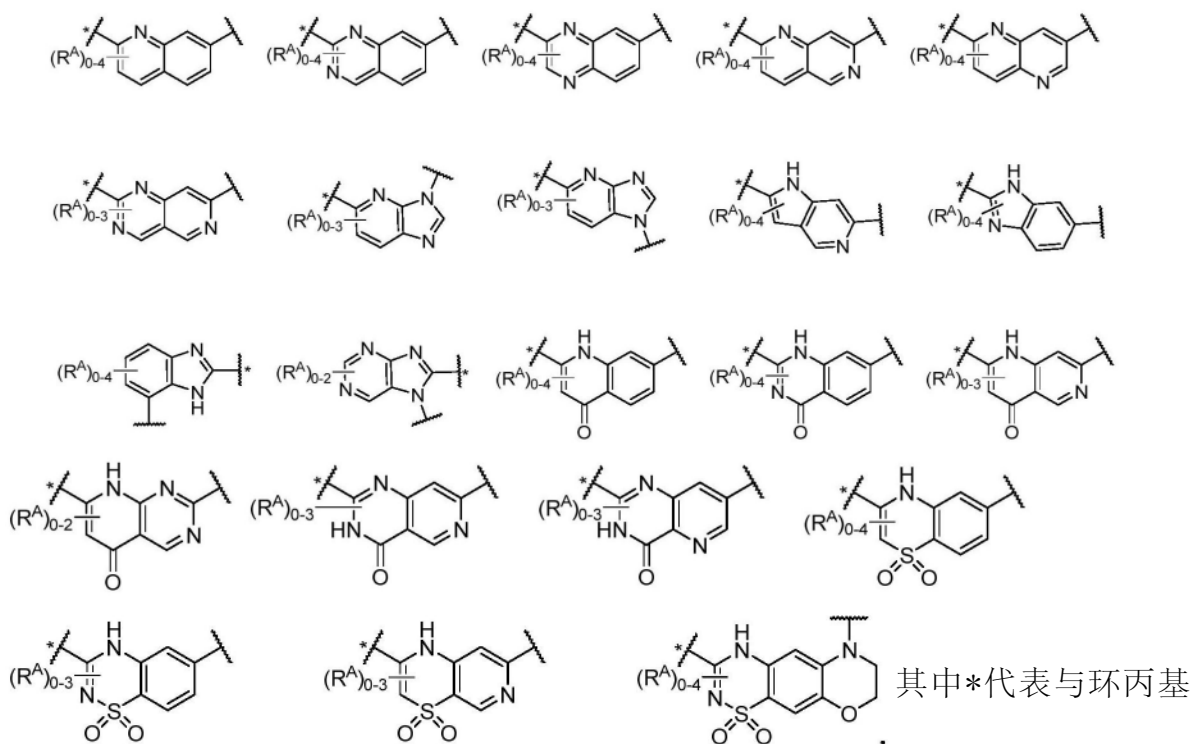
每个Y独立地选自 $=C(H)-$ 或 $=N-$;

W选自 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

V选自 $=CH-$ 或 $=N-$;

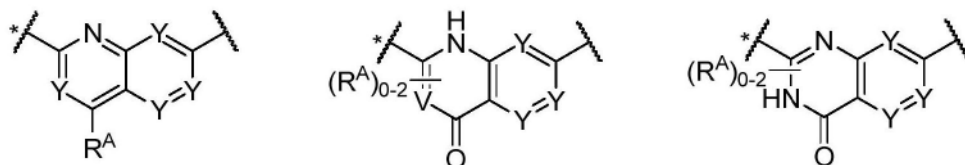
并且*代表与环丙基环的连接点。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,其中 Cy^A 选自由以下组成的组:



环的连接点。

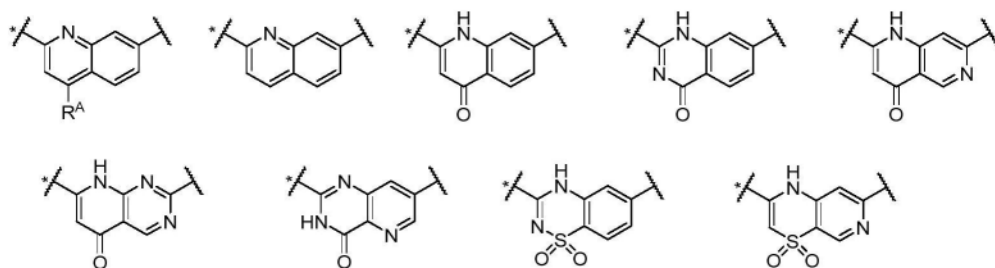
4. 如权利要求1或2所述的化合物,其中 Cy^A 选自由以下组成的组:



其中:

*代表与环丙基环的连接点。

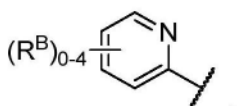
5. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 选自由以下组成的组:

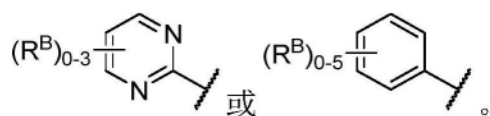


其中*代表与环丙基环的连接点。

6. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个 R^A 独立地选自氧代基、卤素、-CN、-N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系。

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

8.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Cy^B 是: 



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

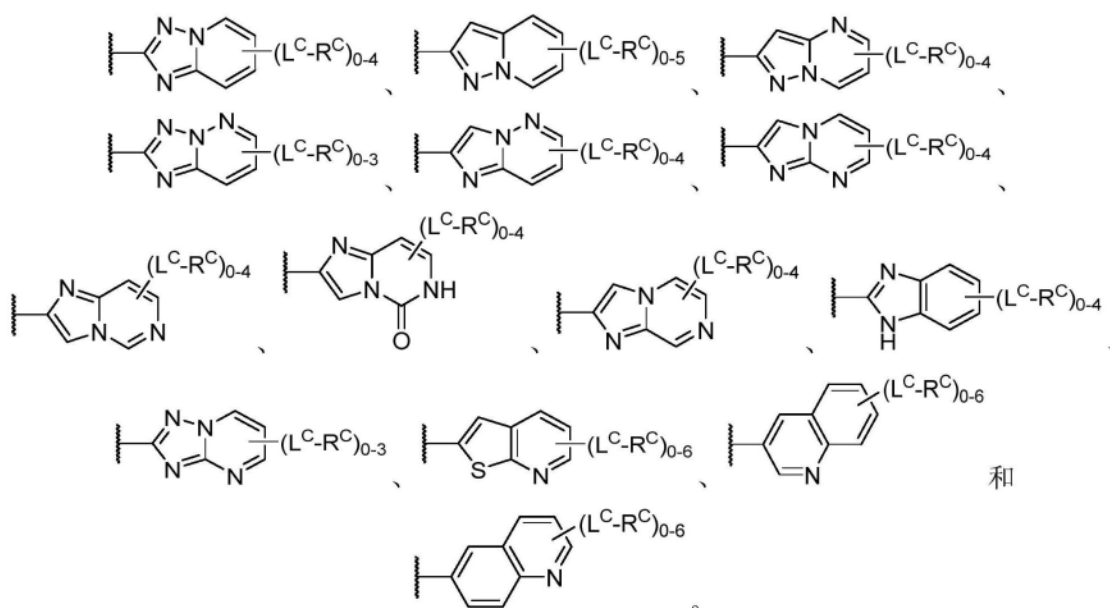
10.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$ 置换。

11.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是 $^*-NHCH(Me)-$ 、 $^*-NHCH_2-$ 、 $^*-OCH(Me)-$ 或 $^*-OCH_2-$,其中 * 代表与 Cy^A 的连接点。

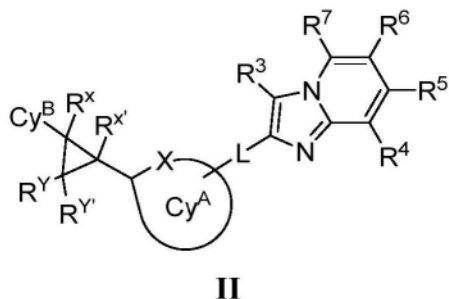
12.如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中L是具有1个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

13.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Cy^C 是8至10元双环芳基,其中 Cy^C 被0-6个 $-L^C-R^C$ 基团取代。

14.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Cy^C 选自由以下组成的组:



15.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式II:



或其药学上可接受的盐,其中每个 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢或 $-L^C-R^C$ 。

16.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者独立地选

自氢或 $-L^C-R^C$,其中每个 L^C 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 或 $-NR-$ 置换;并且其中每个 R^C 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^3 是氢。

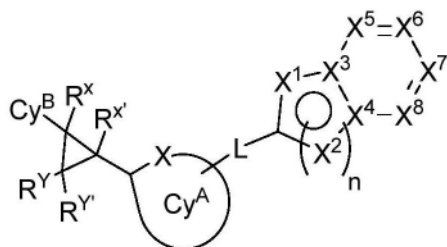
18. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^4 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且其中 R^C 选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

19. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^5 是氢。

20. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^6 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键,并且其中 R^C 选自卤素、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^D 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

21. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^7 是氢。

22. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式III:



III

或其药学上可接受的盐,

其中 X^1 是N、CH或 $C-L^C-R^C$;

每个 X^2 独立地选自N、CH或 $C-L^C-R^C$;

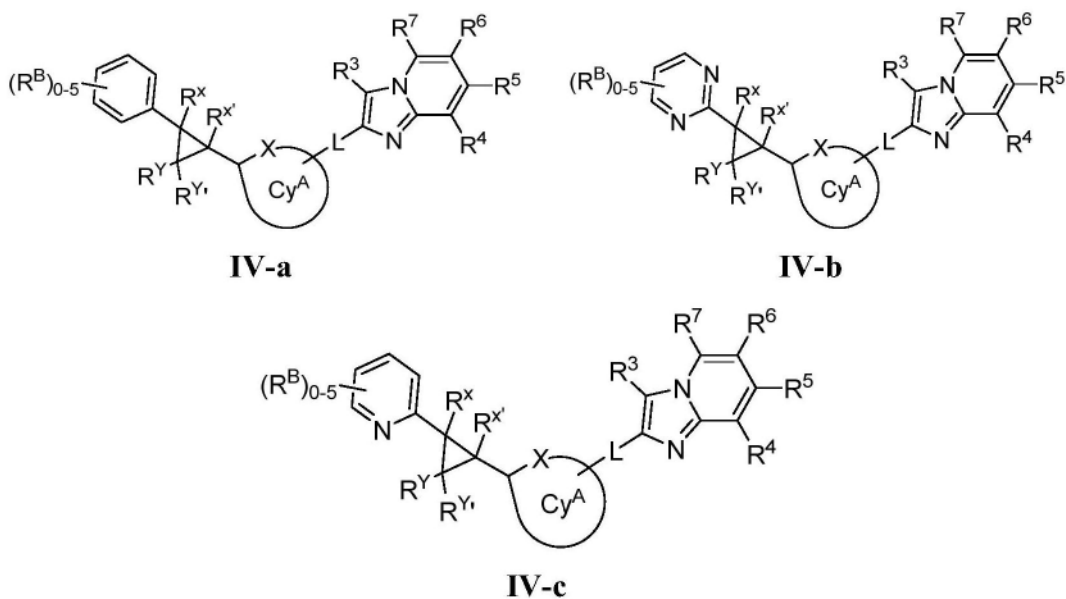
X^3 和 X^4 独立地是N或C,其中 X^3 或 X^4 中的至少一者是C;

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

n 是1或2。

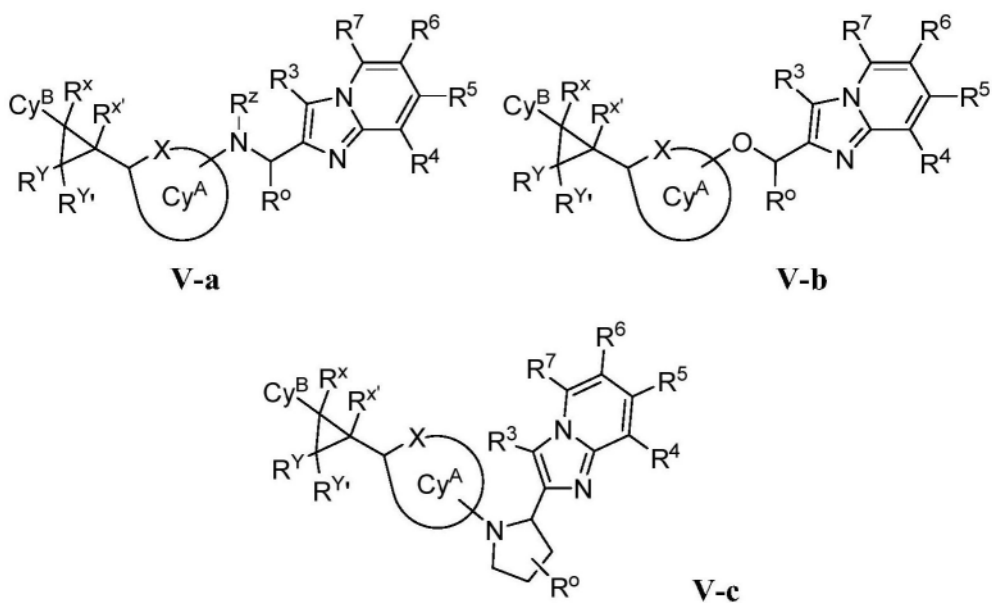
23. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式IV-a、IV-b或IV-

c:



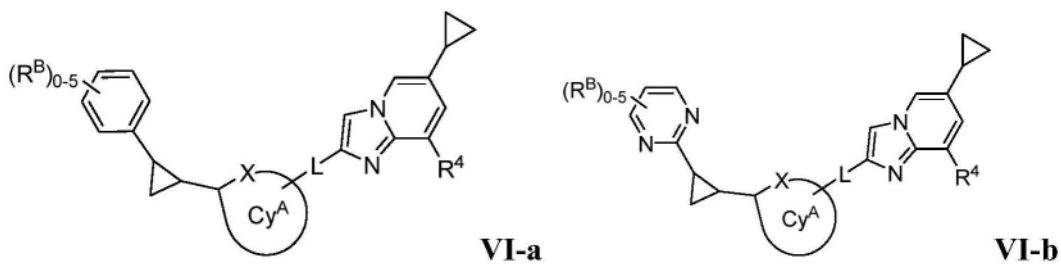
或其药学上可接受的盐。

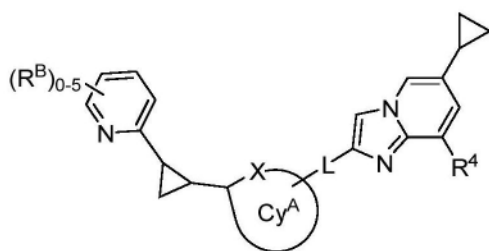
24. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式V-a、V-b或V-c:



或其药学上可接受的盐。

25. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式VI-a、VI-b或VI-c:



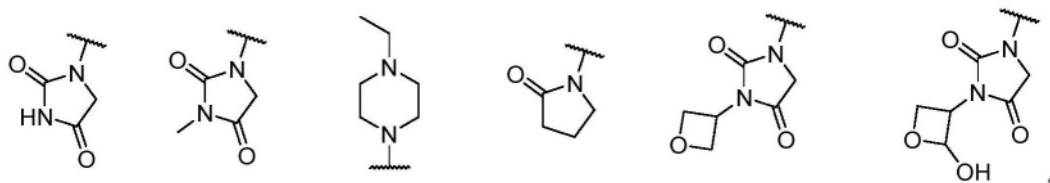


VI-c

或其药学上可接受的盐,并且

R^4 是氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且 R^C 是卤素或 Cy^D ,其中 Cy^D 是具有1-2个选自氮的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环杂环基,并且其中 Cy^D 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代。

26. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Cy^D 是选自以下的环:



27. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表A。

28. 一种药物组合物,所述药物组合物包含前述权利要求中任一项所述的化合物。

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

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

血浆激肽释放酶的多环抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年3月17日提交的美国临时申请号63/162,483的权益,所述临时申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] I. 发明背景

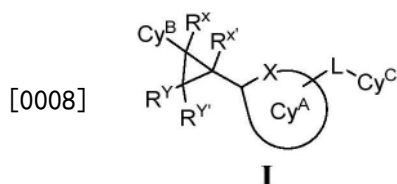
[0004] 血浆激肽释放酶(PKa)是血液中的丝氨酸蛋白酶酶原,其通过凝血因子XIIa转化为其催化活性形式,并有助于先天炎症反应和血液凝固的内在级联反应。导致此途径体内激活的机制包括与由激活的血小板释放的多磷酸盐的相互作用以及作为PKa的主要生理抑制剂的C1抑制剂(C1-INH)的缺乏。PKa介导的高分子量激肽原的切割产生强效的血管扩张剂和促炎性九肽缓激肽(BK),后者激活缓激肽2受体。随后BK被羧肽酶切割产生激活B1受体的des-Arg9-BK。B1和B2受体均由血管、神经胶质和神经元细胞类型表达,其中在神经节细胞层以及内核层和外核层中检测到最高水平的视网膜表达。B1和B2受体的激活引起血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

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

II. 发明内容

[0006] 本公开至少部分地基于与血浆激肽释放酶结合并有效抑制其活性的多种化合物的开发。因此,本文提供了用于靶向血浆激肽释放酶和/或治疗血浆激肽释放酶介导的疾病和病症的化合物及其用途、新型中间体、以及用于制备本文公开的化合物的方法。本公开还延伸至包含所述化合物中任一者的药物组合物,以及本文的化合物或组合物用于治疗,特别是治疗自身免疫性疾病诸如HAE的用途。

[0007] 在一些实施方案中,本发明提供了一种式(I)化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中Cy^A、X、Cy^B、Cy^C、L、R^x、R^{x'}、R^Y和R^{Y'}中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。在某些实施方案中,本发明提供了如本文的类和子类中定义和描述的式(I)-式(VI-c)化合物。

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

[0011] 有利地,本公开的化合物具有治疗活性和足够的生物利用度水平和/或足够的半

衰期以用作治疗剂。

III. 具体实施方式

[0012] A. 定义

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

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

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

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

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

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

[0019] 术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

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

[0021] 术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子、优选5、6或9个环原子;在环阵

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

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

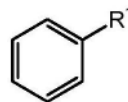
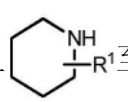
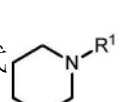
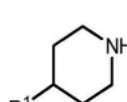
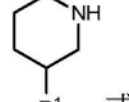
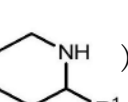
[0023] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,并且任何环原子均可任选被取代。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢硫苯基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环稠合于一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环的基团,诸如二氢吲哚基、3H-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

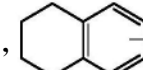
[0024] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

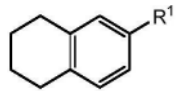
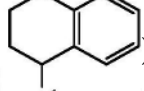
[0025] 如本文所用并且除非另外说明,否则词缀“亚”用于描述二价基团。因此,上述任何术语可以用词缀“亚”修饰以描述该部分的二价形式。例如,二价碳环为“亚碳环基”,二价芳基环为“亚芳基”,二价苯环为“亚苯基”,二价杂环为“亚杂环基”,二价杂芳基环为“亚杂芳基”,二价烷基链为“亚烷基”,二价烯基链为“亚烯基”,二价炔基链为“亚炔基”,等等。

[0026] 如本文所述,本发明的化合物在有说明时可含有“任选取代的”部分。一般来说,术语“取代的”无论前面是否有术语“任选地”均表示指定部分的一个或多个氢被合适的取代

基置换。“取代的”适用于结构中显式或隐式的一个或多个氢(例如, 至少指代


 并且  至少指代 、、 或 。此外,在多环体

系中,除非另外指出,否则取代基可置换任何单个环上的氢(例如,  至少指代


 或 。除非另外指出,否则“任选取代的”基团可在该基团的每个可取

代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定基团的取代基取代时,取代基可在每个位置处相同或不同。本发明设想的取代基的组合优选为使得形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文所用,术语“稳定”是指当经受允许化合物制备、检测及在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时基本未改变的化合物。

[0027] 在“任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适单价取代基独立地是卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}R^0$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; 可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; 可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; 可以被 R^0 取代的 $-CH=CHPh$; 可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$, 其中每个 R^0 可如下所定义地被取代,且独立地是氢, C_{1-6} 脂族基, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环), 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环, 或尽管有上述定义,但两个独立出现的 R^0 与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下所定义被取代。

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

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

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

[0030] $\text{R}^{\#}$ 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-\text{R}^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^{\bullet})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^{\bullet})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NR}^{\bullet}_2$ 或 $-\text{NO}_2$,其中每个 $\text{R}^{\bullet}$ 是未取代的,或者在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 C_{1-4} 脂族基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

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

[0032] $\text{R}^{\dagger}$ 的脂族基团上的合适取代基独立地是卤素、 $-\text{R}^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^{\bullet})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^{\bullet})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NR}^{\bullet}_2$ 或 $-\text{NO}_2$,其中每个 $\text{R}^{\bullet}$ 是未取代的,或者在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 C_{1-4} 脂族基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

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

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

[0035] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还意在包括所述结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;例如每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。另外,除非另外说明,否则本文描绘的结构也意在包括仅在一种或多种同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,具有包括氢被氘或氚置换或碳被 ^{13}C 或 ^{14}C 富集的碳置换的本发明结构的化合物在本发明的范围内。这类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或根据本发明的治疗剂。在一些实施方案中,

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

[0036] 如本文所用,术语“氧代基”意指与碳原子双键键合从而形成羰基的氧。

[0037] 除了当用作描绘未知或混合立体化学的键时以外,符号“”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0038] 冠词“一个(种)”在本文中用于指冠词的一个或一个以上(即,至少一个)语法对象。举例来说,“元素”意指一种元素或一种以上元素。

[0039] 如本文所用的术语“给药方案”(或“治疗方案”)是通常以时间段间隔对受试者单独施用的一组单位剂量(通常一个以上)。在一些实施方案中,给定的治疗剂具有可能涉及一个或多个剂量的推荐给药方案。在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量,其中的各剂量彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量和至少两个分隔单独剂量的不同时间段。

[0040] 如将从上下文中理解的那样,“参考”化合物是与特定目标化合物充分相似以允许进行相关比较的化合物。在一些实施方案中,关于参考化合物的信息与关于特定化合物的信息同时获得。在一些实施方案中,关于参考化合物的信息是过往的。在一些实施方案中,关于参考化合物的信息被存储在例如计算机可读介质中。在一些实施方案中,特定目标化合物与参考化合物的比较确立了特定目标化合物相对于化合物的同一性、相似性或差异性。

[0041] 如本文所用,短语“治疗剂”是指当对受试者施用时具有治疗效果和/或引起所需生物学和/或药理学效果的任何剂。

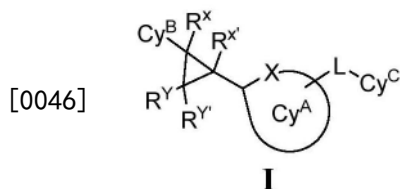
[0042] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指以适用于任何医学治疗的合理益处/风险比对被治疗的受试者赋予治疗效果的治疗剂的量。治疗效果可以是客观的(即,可通过一些测试或标志物测量)或主观的(即,受试者给出感觉到效果的指示)。特别地,“治疗有效量”是指诸如通过改善与疾病相关的症状、预防或延迟疾病的发作和/或还减轻疾病症状的严重程度或频率而有效治疗、改善或预防预期的疾病或疾患或表现出可检测的治疗或预防效果的治疗剂的量。通常按可包含多个单位剂量的给药方案施用治疗有效量。对于任何特定的治疗剂,治疗有效量(和/或有效给药方案内的适当单位剂量)可有所不同,例如取决于施用途径、与其他药剂的组合。另外,用于任何特定受试者的具体治疗有效量(和/或单位剂量)可取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;使用的具体治疗剂的活性;使用的具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;使用的具体治疗剂的施用时间、施用途径和/或排泄或代谢速率;治疗的持续时间;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0043] 如本文所用,术语“治疗”(treatment/treat/treating)是指任何部分或完全减轻、改善、缓解、抑制特定疾病、病症和/或疾患的一种或多种症状、特征和/或病因、延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发病率的物质(例如,提供的组合物)的施用。这种治疗可以是对没有表现出相关疾病、病症和/或疾患的迹象的受试者和/或针对仅表现出疾病、病症和/或疾患的早期迹象的受试者。或者或另外,这种治疗可以是对表现出相关疾

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

[0044] B. 化合物

[0045] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式(I):



[0047] 或其药学上可接受的盐,

[0048] 其中:

[0049] Cy^A 是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的8至10元双环亚杂芳基,具有1-6个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的10至14元三环亚杂芳基,具有1-6个选自氧、氮或硫的杂原子的8至14元饱和或部分不饱和双环杂环基,或具有1-6个选自氧、氮或硫的杂原子的10至15元饱和或部分不饱和三环杂环基,其中 Cy^A 被0-6个 $-R^A$ 基团取代;

[0050] 每个 R^A 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系;

[0051] 每个R独立地是氢或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

[0052] X是 $-N=$ 或 $-NR-$,其中X与连接至环丙基环的 Cy^A 的环原子相邻;

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

[0054] 每个 R^x 和 $R^{x'}$ 独立地选自氢、卤素或 $-CN$;

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

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

[0057] 每个 R^B 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0058] L是任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 、 $-NR^z-$ 、 $-$

S-、-SO-或-SO₂-置换;或者L是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基;

[0059] 每个R^z独立地选自氢、-(CH₂)₀₋₃OR、-(CH₂)₀₋₃C(O)OR或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

[0060] Cy^C是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元双环杂芳基或具有1-4个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环杂环基,其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代;

[0061] 每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

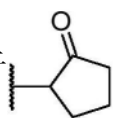
[0062] 每个R^C独立地选自卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、Cy^D或选自C₁₋₆脂族基的任选取代的基团;

[0063] 每个Cy^D独立地选自3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基,苯基,具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环杂环基,桥接双环,或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基,其中Cy^D被0-4个-L^D-R^D基团取代;

[0064] 每个L^D独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;并且

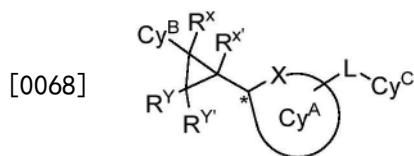
[0065] 每个R^D独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。

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



代的环戊基,其中L^D是共价键且R^D是对应于

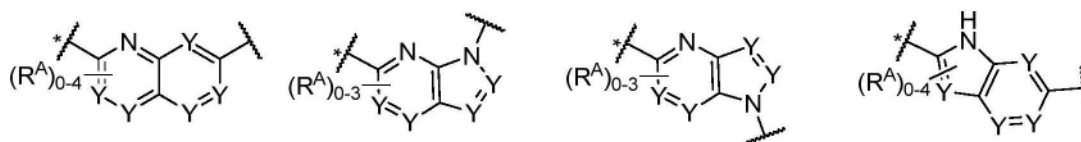
[0067] 应当理解,对于式I,提及“连接至环丙基环的Cy^A的环原子”是指下面以“*”标记的环原子:



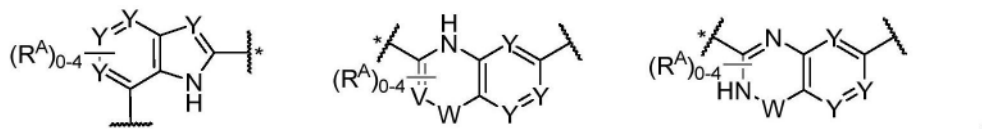
[0069] 在一些实施方案中,Cy^A是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的8至10元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。在某些实施方案中,Cy^A是被0-4个-R^A基团取代的亚喹啉基。

[0070] 在一些实施方案中,Cy^A是具有1-6个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的10至14元三环亚杂芳基,其中Cy^A被0-5个-R^A基团取代。

[0071] 在一些实施方案中, Cy^A 选自由以下组成的组:



[0072]



[0073] 其中:

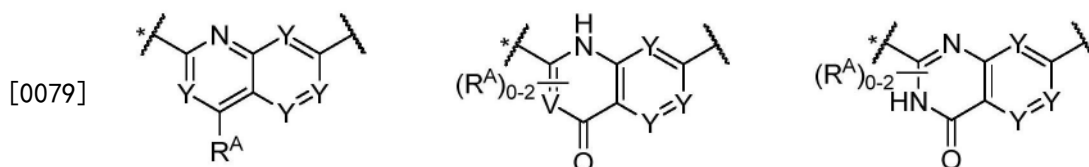
[0074] 每个Y独立地选自=C(H)-或=N-;

[0075] W选自-C(O)-或-S(O)₂-;

[0076] V选自=CH-或=N-;

[0077] 并且*代表与环丙基环的连接点。

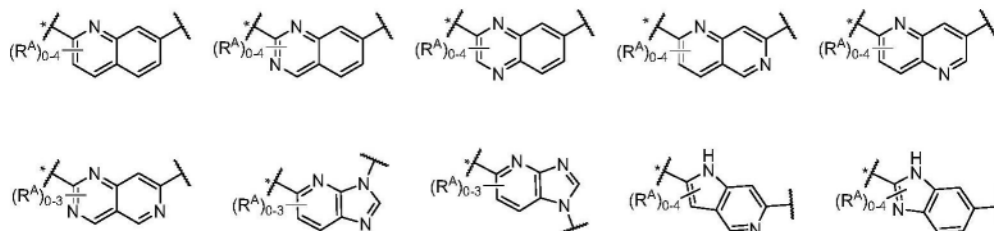
[0078] 在一些实施方案中, Cy^A 选自由以下组成的组:



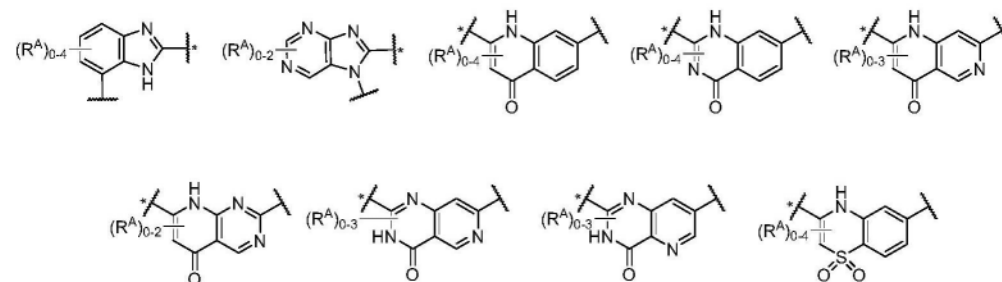
[0080] 其中:

[0081] *代表与环丙基环的连接点。

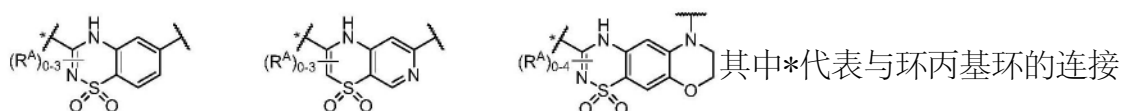
[0082] 在一些实施方案中, Cy^A 选自由以下组成的组:



[0083]

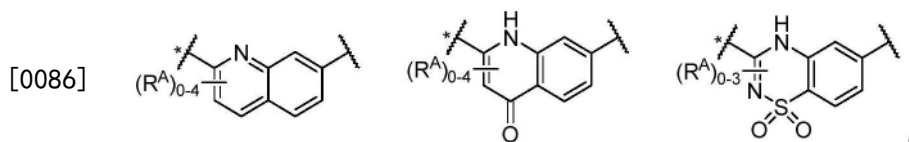


[0084]



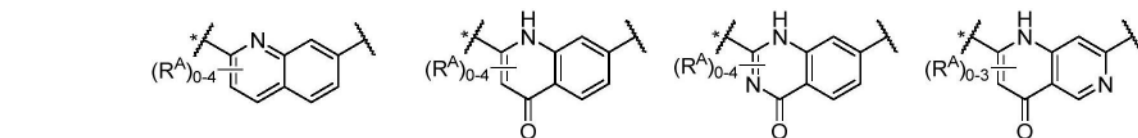
点。

[0085] 在一些实施方案中, Cy^A 选自由以下组成的组:

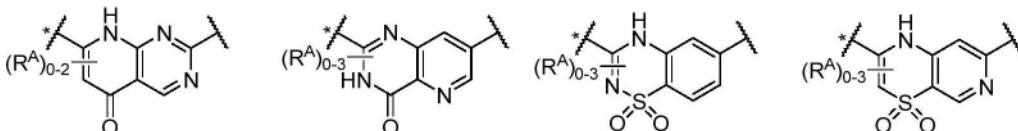


[0087] 其中*代表与环丙基环的连接点。

[0088] 在一些实施方案中, Cy^A选自由以下组成的组:

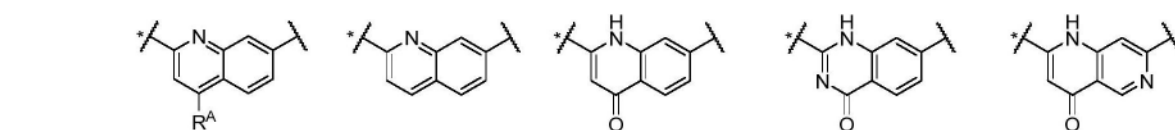


[0089]

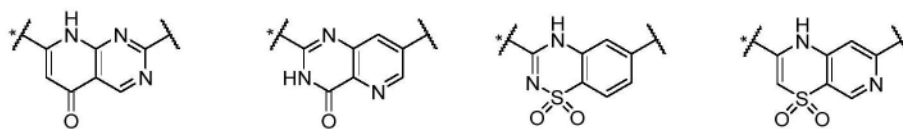


[0090] 其中*代表与环丙基环的连接点。

[0091] 在一些实施方案中, Cy^A选自由以下组成的组:



[0092]



[0093] 其中*代表与环丙基环的连接点。

[0094] 在一些实施方案中, 每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族基, 具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基, 具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基, 或具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系。

[0095] 在一些实施方案中, R^A的单个实例是氧代基。在一些实施方案中, R^A的单个实例是卤素。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-CN。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-N(R)₂。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-N(R)₂, 其中每个R独立地是氢或任选取代的C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-N(R)S(O)₂R。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-N(R)S(O)₂R, 其中每个R是任选取代的C₁₋₆脂族基团。应当理解, 本文对其中定义了取代基的“单个实例”的实施方案的引用不限于单取代的实施方案。例如, “在一些实施方案中, R^A的单个实例是氧代基”包括其中R^A的至少一个实例是氧代基并且可包括如本文所定义的一个或多个另外的R^A基团的实施方案。

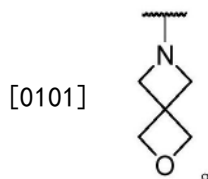
[0096] 在一些实施方案中, R^A的单个实例是-OR。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-OR, 其中R选自氢或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族基或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-OR, 其中R是氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R^A的单个实例是-OR, 其中R是哌啶基。

[0097] 在一些实施方案中, R^A的单个实例是任选取代的C₁₋₆脂族基团。

[0098] 在一些实施方案中, R^A 的单个实例是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是咪唑基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是吡唑基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是三唑基。

[0099] 在一些实施方案中, R^A 的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是氮杂环丁烷基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是哌嗪基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是吗啉基。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是硫代吗啉基。

[0100] 在一些实施方案中, R^A 的单个实例是具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的6至12元螺环体系。在一些实施方案中, R^A 的单个实例是:



[0102] 在一些实施方案中, 任选取代的 R^A 基团上的取代基独立地是 $-(CH_2)_{0-4}R^O$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^O$ 或 $-CN$, 其中每个 R^O 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0103] 在一些实施方案中, X 是 $-N=$ 。在一些实施方案中, X 是 $-NR-$ 。在一些实施方案中, X 是 $-NH-$ 。

[0104] 在一些实施方案中, Cy^B 选自苯基, 具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基, 或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。

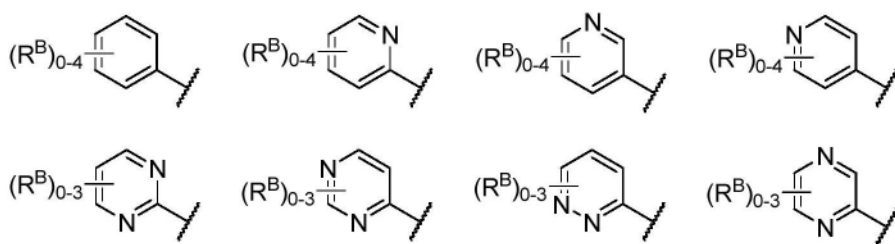
[0105] 在一些实施方案中, Cy^B 选自苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 选自苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。

[0106] 在一些实施方案中, Cy^B 是苯基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是苯基, 其中 Cy^B 被0-3个 $-R^B$ 基团取代。

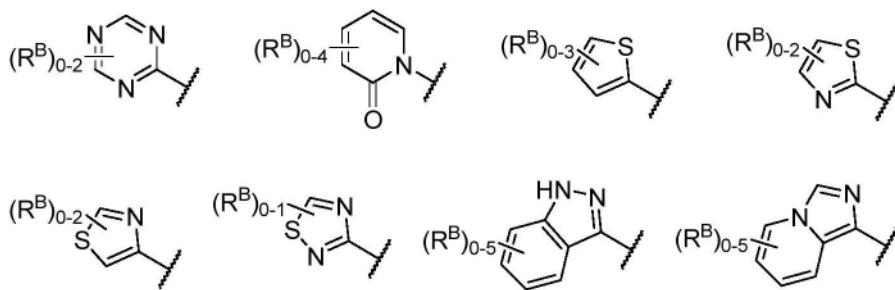
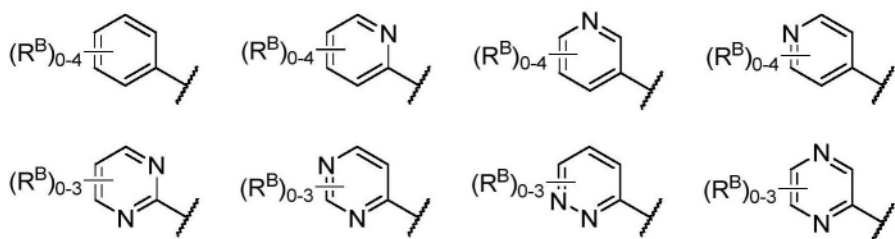
[0107] 在一些实施方案中, Cy^B 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是具有1-3个氮的6元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-2个 $-R^B$ 基团取代的嘧啶基。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-2个 $-R^B$ 基团取代的吡啶基。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的吡嗪基。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的哒嗪基。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的1,3,5-三嗪基。

[0108] 在一些实施方案中, Cy^B 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是具有1-2个独立地选自硫和氮的杂原子的5元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-2个 $-R^B$ 基团取代的噻吩基。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的噻唑基。在一些实施方案中, Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的噻二唑基。

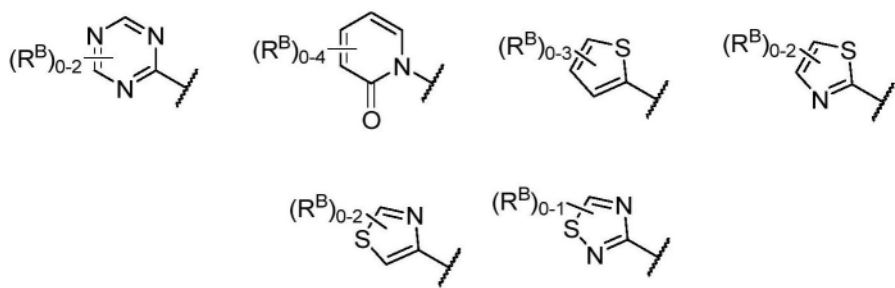
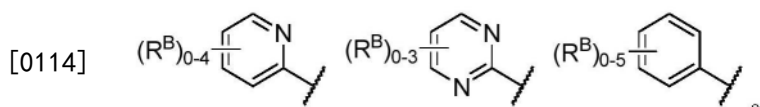
[0109] 在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:



[0110]

[0111] 在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:

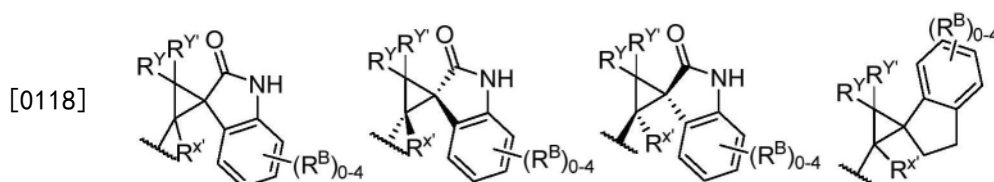
[0112]

[0113] 在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:

[0115] 在一些实施方案中, Cy^B 和 R^x 与它们的居间原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 6 至 12 元螺环体系, 其中由 Cy^B 和 R^x 形成的一个或多个环可被 0-4 个 $-R^B$ 基团取代。应当理解, 本文提及螺环体系 (例如, 6 至 12 元) 中的原子数包括所描绘的环丙基环。

[0116] 在一些实施方案中, Cy^B 和 R^x 与它们的居间原子一起形成具有 0-1 个氮杂原子的 6 至 12 元螺环体系, 其中由 Cy^B 和 R^x 形成的一个或多个环可被 1-3 个 $-R^B$ 基团取代;

[0117] 在一些实施方案中, Cy^B 和 R^x 与它们的居间原子一起形成选自以下的 6 至 12 元螺环体系:



[0119] 在一些实施方案中,每个 R^B 独立地选自氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。

[0120] 在一些实施方案中,任选取代的 R^B 基团上的取代基独立地选自氧代基、卤素和 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$,其中每个 R^0 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0121] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是氧代基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是卤素。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是氯。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{OR}$ 。

[0122] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是被卤素取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是甲基。

[0123] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$,其中每个 R 独立地选自氢或任选地被 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^0$ 取代的 C_{1-6} 脂族基,其中每个 R^0 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0124] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{OR}$,其中每个 R 独立地选自氢或任选地被卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$ 或 $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 取代的 C_{1-6} 脂族基,其中每个 R^0 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0125] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是四唑基。

[0126] 在一些实施方案中, R^x 和 R^x 中的每一者独立地选自氢和卤素。在一些实施方案中, R^x 和 R^x 中的每一者是氢。在一些实施方案中, R^x 和 R^x 中的一者是氢,并且另一者是卤素。

[0127] 在一些实施方案中, R^Y 和 R^Y 中的每一者独立地选自氢和卤素。

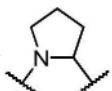
[0128] 在一些实施方案中, R^Y 和 R^Y 中的每一者是氢。

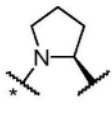
[0129] 在一些实施方案中, R^Y 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团并且 R^Y 是氢。在一些实施方案中, R^Y 被 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$ 取代,其中 R^0 如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

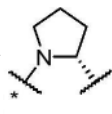
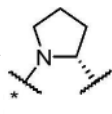
[0130] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中1-3个亚甲基单元任选地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^Z-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换。在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中1个亚甲基单元任选地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^Z-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换。

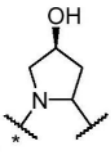
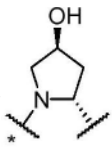
[0131] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_1 烃链。

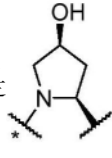
[0132] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_1 烃链,其中1个亚甲基单元被具有1个氮杂原子的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换,任选地被 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$ 取代,其中 R^0 如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0133] 在一些实施方案中, L 是 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, L 是任选取代的  其中*

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

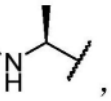
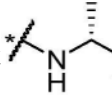
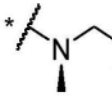
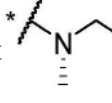
点。在一些实施方案中,L是任选取代的  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是任选取代的  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。

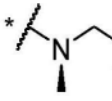
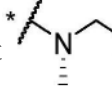
案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。

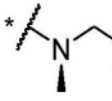
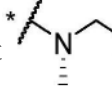
Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。

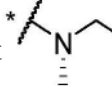
[0134] 在一些实施方案中,L是任选取代的 C_2 烃链,其中1个亚甲基单元任选地被 $-NR^Z-$ 或 $-O-$ 置换。在一些实施方案中,L是任选取代的 C_2 烃链,其中连接至 Cy^A 的亚甲基单元被 $-NR^Z-$ 或 $-O-$ 置换。在一些实施方案中,L是任选取代的 C_2 烃链,其中连接至 Cy^A 的亚甲基单元被 $-NR^Z-$ 置换。在一些实施方案中,L是任选取代的 C_2 烃链,其中连接至 Cy^A 的亚甲基单元被 $-NR^Z-$ 置换,并且其中 R^Z 选自氢、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR$ 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0135] 在一些实施方案中,L是任选取代的 C_2 烃链,其中连接至 Cy^A 的亚甲基单元被 $-O-$ 置换。

[0136] 在一些实施方案中,L是 $*-NHCH(Me)-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-NHCH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-N(CH_3)CH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH(Me)-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。

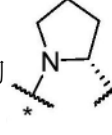
与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-NHCH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-N(CH_3)CH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH(Me)-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。

案中,L是 $*-N(CH_3)CH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH(Me)-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。

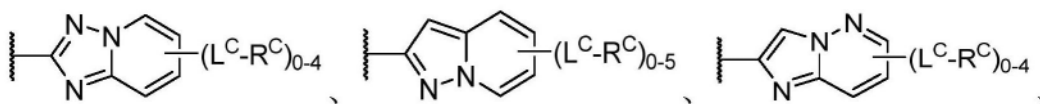
中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH(Me)-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中,L是 $*-OCH_2-$,其中*代表与 Cy^A 的连接点。

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

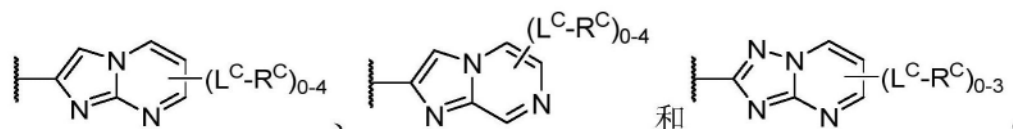
[0137] 在一些实施方案中,L包含 Cy^A 与 Cy^C 之间的双原子间隔基。

[0138] 在一些实施方案中,L是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是具有1个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是任选取代的吡咯烷二基。在一些实施方案中,L是任选取代的  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。

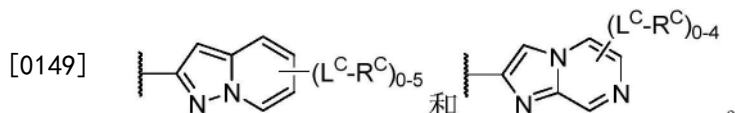
[0146] 在一些实施方案中, Cy^C 选自由以下组成的组:



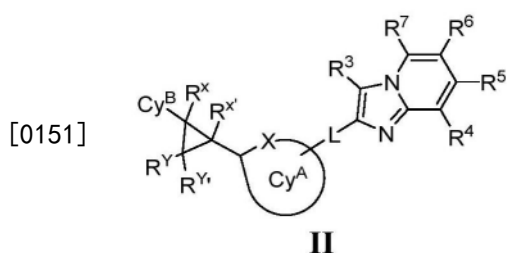
[0147]



[0148] 在一些实施方案中, Cy^C 选自由以下组成的组:



[0150] 在一些实施方案中, 提供的化合物具有式II:



[0152] 或其药学上可接受的盐, 其中 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 和 $R^{y'}$ 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中, 并且每个 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢或 $-L^C-R^C$ 。

[0153] 应当理解, 除非由式II的前述定义另外说明或禁止, 否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式II化合物。

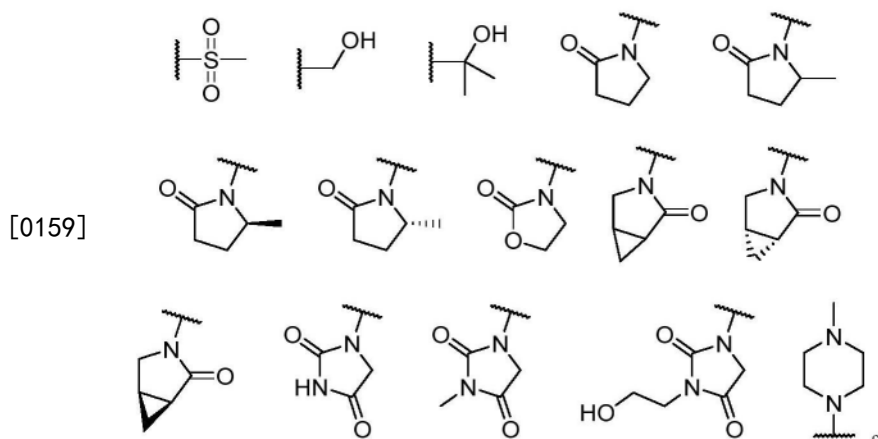
[0154] 在一些实施方案中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者独立地选自氢或 $-L^C-R^C$, 其中每个 L^C 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链, 其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 或 $-NR-$ 置换; 并且其中每个 R^C 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

[0155] 在一些实施方案中, R^3 选自氢或 $-L^C-R^C$, 其中 L^C 是共价键并且 R^C 是卤素。在一些实施方案中, R^3 是氢。

[0156] 在一些实施方案中, R^4 选自氢或 $-L^C-R^C$, 其中 L^C 选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链, 其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 或 $-NR-$ 置换; 并且其中 R^C 选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

[0157] 在一些实施方案中, R^4 选自氢或 $-L^C-R^C$, 其中 L^C 是共价键并且其中 R^C 选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

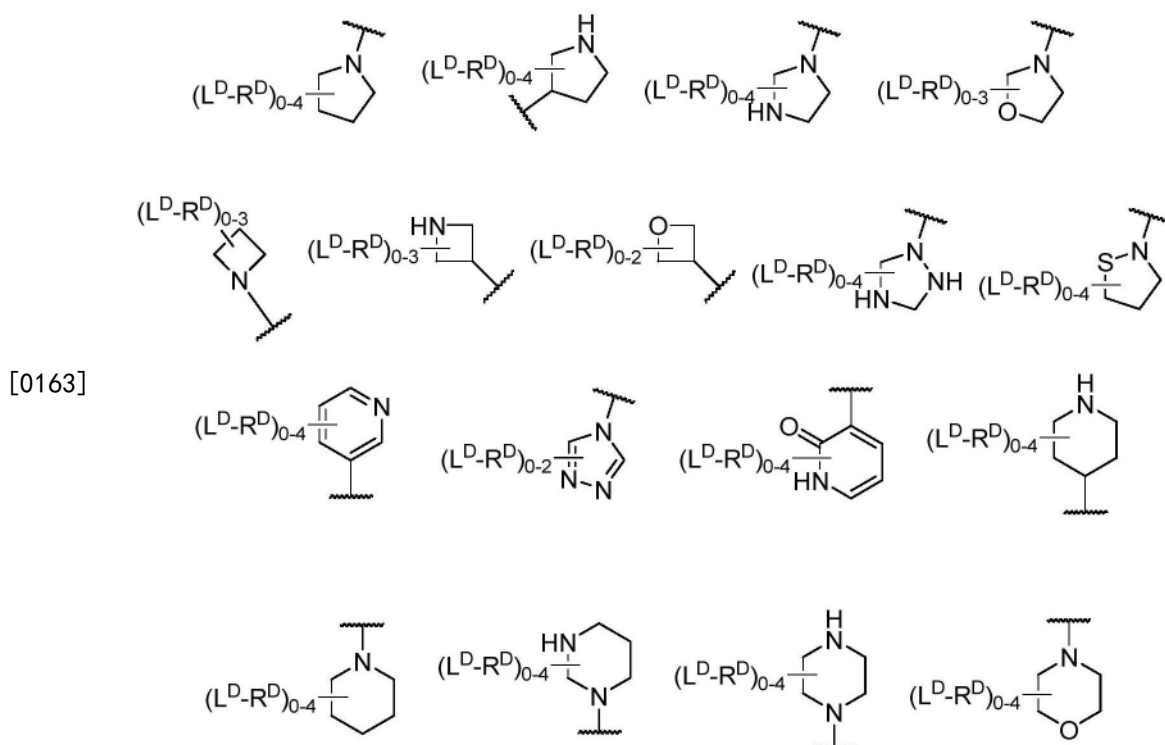
[0158] 在一些实施方案中, R^4 选自由以下组成的组:

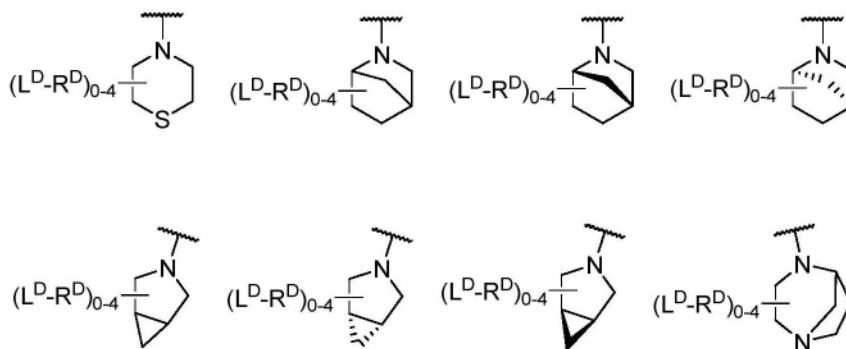


[0160] 在 R^4 的一些实施方案中, C_{1-6} 脂族基团上的任选的取代基选自 $-(CH_2)_{0-4}R^0$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ 和 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$,其中每个 R^0 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

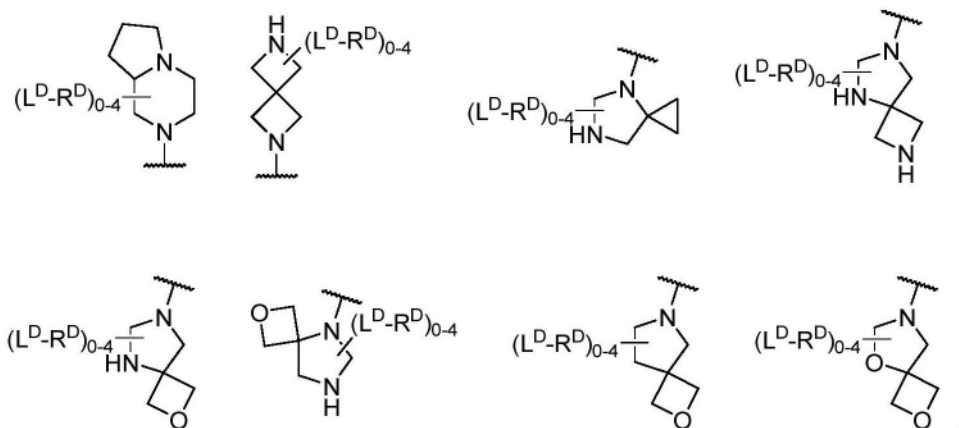
[0161] 在 R^4 的一些实施方案中, Cy^D 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基,桥接双环,或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基,其中 Cy^D 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代。在 R^4 的一些实施方案中, Cy^D 是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环杂环基。

[0162] 在 R^4 的一些实施方案中, Cy^D 选自由以下组成的组:





[0164]



[0165] 在 R^4 的一些实施方案中, R^D 选自氧代基、卤素、 $-C(O)_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。

[0166] 在 R^4 的 R^D 基团的一些实施方案中, R^D 上的任选的取代基选自卤素、 $-(CH_2)_{0-4}R^0$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ 和 $-OP(O)(OR^0)_2$,其中每个 R^0 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0167] 在 R^4 的一些实施方案中, L^D 是共价键。

[0168] 在一些实施方案中, R^5 是氢。

[0169] 在一些实施方案中, R^5 是 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且 R^C 是 Cy^D 。在一些实施方案中, Cy^D 是环丙基。

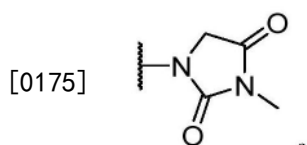
[0170] 在一些实施方案中, R^6 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键,并且其中 R^C 选自卤素、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^D 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

[0171] 在 R^6 的一些实施方案中, Cy^D 是被0-4个 L^D-R^D 基团取代的环丙基。在一些实施方案中, L^D 是共价键并且 R^D 选自卤素和任选取代的 C_{1-6} 脂族基。

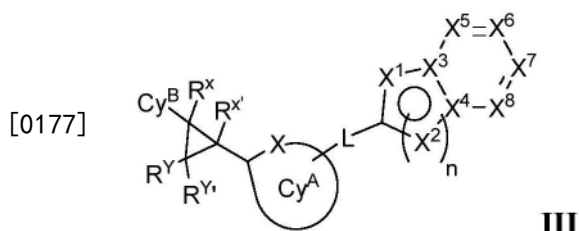
[0172] 在一些实施方案中, R^7 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键,并且其中 R^C 是 Cy^D 。

[0173] 在一些实施方案中, R^7 是氢。

[0174] 在 R^7 的一些实施方案中, Cy^D 是:



[0176] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式III:



[0178] 或其药学上可接受的盐,

[0179] 其中 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 和 $R^{y'}$ 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中,并且其中

[0180] X^1 是N、CH或 $C-L^C-R^C$;

[0181] 每个 X^2 独立地选自N、CH或 $C-L^C-R^C$;

[0182] X^3 和 X^4 独立地是N或C,其中 X^3 或 X^4 中的至少一者是C;

[0183] X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 中的每一者独立地选自N、CH或 $C-L^C-R^C$;并且

[0184] n 是1或2。

[0185] 在一些实施方案中, X^1 是N。在一些实施方案中, X^1 是CH。在一些实施方案中, X^1 是 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0186] 在一些实施方案中, X^3 是N或C并且 X^4 是C。在一些实施方案中, X^3 是C并且 X^4 是N或C。在一些实施方案中, X^3 是N并且 X^4 是C。在一些实施方案中, X^3 是C并且 X^4 是C。在一些实施方案中, X^3 是C并且 X^4 是N。

[0187] 在一些实施方案中, X^5 是N。在一些实施方案中, X^5 是CH。在一些实施方案中, X^5 是 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中, X^6 是N。在一些实施方案中, X^6 是CH。在一些实施方案中, X^6 是 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中, X^7 是N。在一些实施方案中, X^7 是CH。在一些实施方案中, X^7 是 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中, X^8 是N。在一些实施方案中, X^8 是CH。在一些实施方案中, X^8 是 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

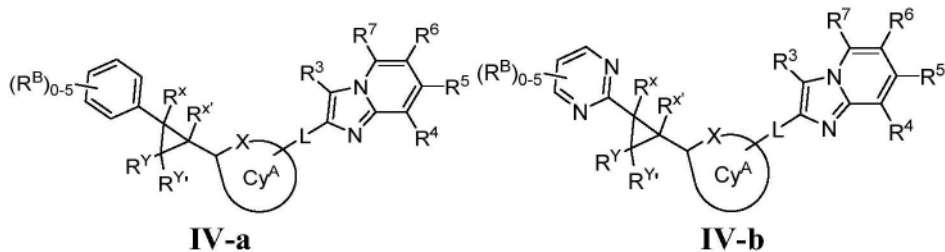
[0188] 在一些实施方案中, n 是1。在一些实施方案中, n 是2。

[0189] 在一些实施方案中, n 是1并且 X^8 是N。在一些实施方案中, n 是1并且 X^8 是CH。在一些实施方案中, n 是1并且 X^8 是 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

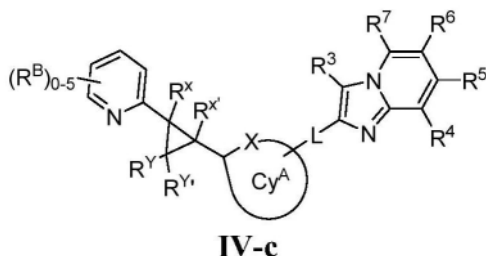
[0190] 在一些实施方案中, n 是2并且每个 X^2 独立地选自N、CH或 $C-L^C-R^C$,其中 L^C 和 R^C 无论单独还是组合均如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中, n 是2,并且一个 X^2 是N且另一个是CH。在一些实施方案中, n 是2,且 X^2 的两次出现都是CH。

[0191] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式IV-a、IV-b或IV-c:

[0192]



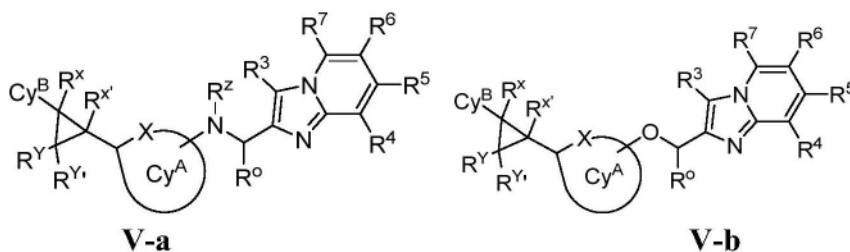
[0193]



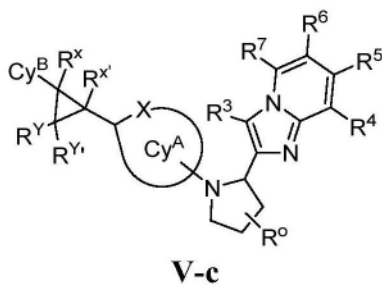
[0194] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 R^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0195] 应当理解,除非由式IV-a、式IV-b或式IV-c的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 R^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式IV-a、式IV-b或式IV-c化合物。

[0196] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式V-a、V-b或V-c:



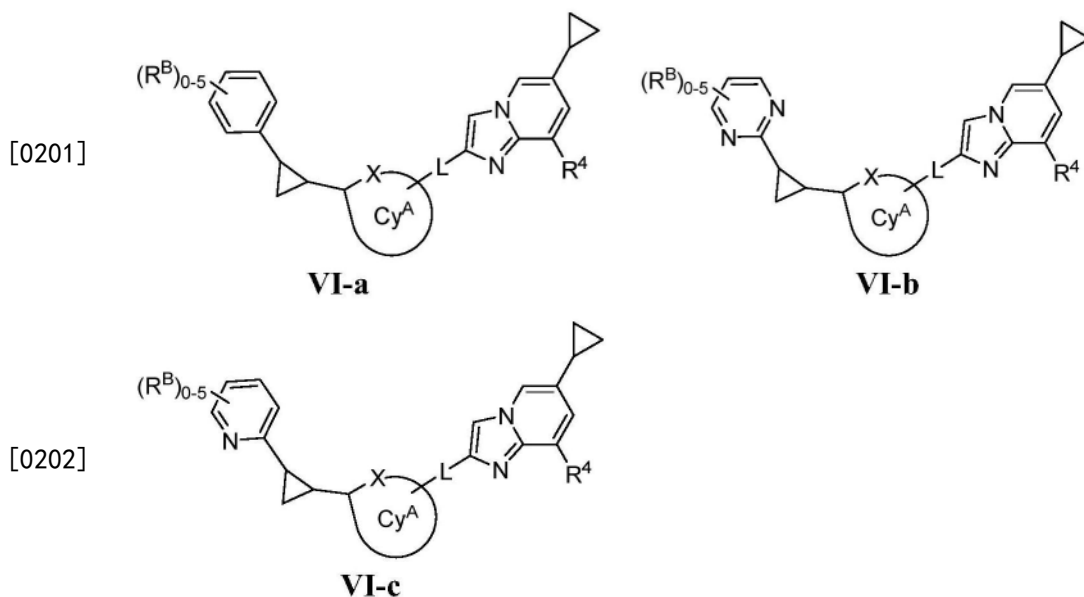
[0197]



[0198] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 Cy^B 、 X 、 R^0 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。在式V-a和V-b的一些实施方案中, R^0 是氢或甲基。在式V-c的一些实施方案中, R^0 是氢或-OH。

[0199] 应当理解,除非由式V-a、式V-b或式V-c的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、 X 、 R^0 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式V-a、式V-b或式V-c化合物。

[0200] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式VI-a、VI-b或VI-c:

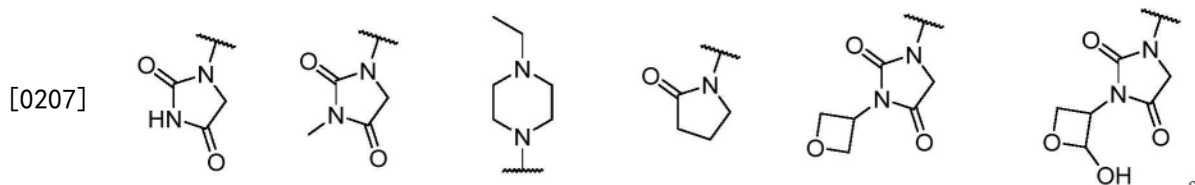


[0203] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 R^B 、L和X中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中;并且

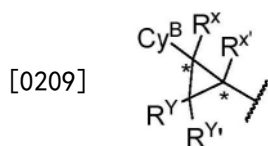
[0204] R^4 是氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且 R^C 是卤素或 Cy^D ,其中 Cy^D 是具有1-2个选自氮的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环杂环基,并且其中 Cy^D 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代。

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

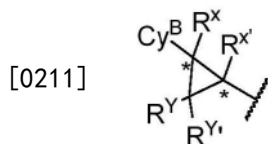
[0206] 在式VI-a、VI-b或VI-c的一些实施方案中, Cy^D 是选自以下的环:



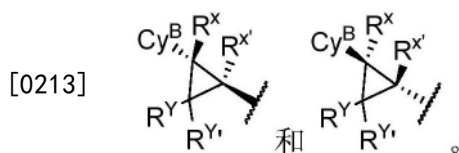
[0208] 在提供的化合物(即,未另外定义的任何种类和式(I)-式(VI-c)中任一者的化合物)的某些实施方案中,以下部分:



[0210] (包括 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 或 $R^{y'}$ 中的一者或多者是氢的情况)相对于连接至以*标记的两个立体中心的 Cy^B 和 Cy^A 基团呈反式构型。换言之,应当理解,在以下部分:

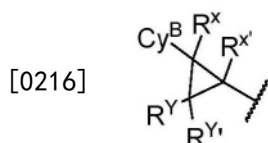


[0212] 的上下文中的“反式”意指包含以下的混合物的化合物:

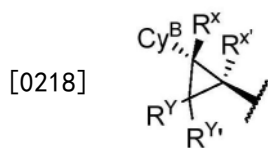


[0214] 在一些实施方案中,这种混合物是外消旋混合物。

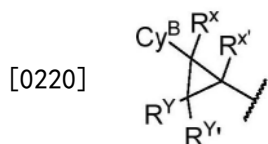
[0215] 在提供的化合物(即,未另外定义的任何种类和式(I)-式(VI-c)中任一者的化合物)的某些实施方案中,以下部分:



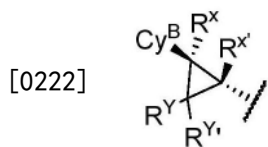
[0217] 的绝对立体化学如下:



[0219] 在提供的化合物(即,未另外定义的任何种类和式(I)-式(VI-c)中任一者的化合物)的某些实施方案中,以下部分:



[0221] 的绝对立体化学如下:



[0223] 在一些实施方案中,提供的化合物选自表A。

[0224] 表A.

[0225] $\text{rac-N}^7\text{-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N}^4\text{,N}^4\text{-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4,7-二胺(I-1)}$;

[0226] $2\text{-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(I-2)}$;

[0227] $\text{rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(I-3)}$;

[0228] $\text{rac-1-(2-(((2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吡咯烷-2-酮(I-4)}$;

[0229] $\text{rac-1-(2-(((2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-5)}$;

[0230] $1\text{-}(2\text{-}(((2\text{-}((1S,2S)\text{-}2\text{-}(3\text{-氯苯基)环丙基})\text{-}4\text{-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)\text{-}6\text{-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基})\text{-}3\text{-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-6)}$;

[0231] $\text{rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-}$

3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-7);

[0232] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-8);

[0233] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-9);

[0234] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-10);

[0235] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-11);

[0236] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,第一洗脱异构体(I-12);

[0237] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,第二洗脱异构体(I-13);

[0238] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0239] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0240] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0241] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0242] rac-1-(6-环丙基-2-(((6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,5-萘啶-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-14);

[0243] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮甲酸盐(I-15);

[0244] rac-1-(6-环丙基-2-(((6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-16);

[0245] rac-1-(6-环丙基-2-((甲基(6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-17);

[0246] 1-(2-(((2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-18);

[0247] rac-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧

啉-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(I-19);

[0248] rac-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺甲酸盐(I-20);

[0249] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-21);

[0250] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-22),第一洗脱异构体;

[0251] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-23),第二洗脱异构体;

[0252] 1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0253] 1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0254] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-24);

[0255] rac-1-(2-(((4-(1H-咪唑-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-25);

[0256] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-26);

[0257] 1-(6-环丙基-2-(((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-27);

[0258] 1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-28);

[0259] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-29);

[0260] 1-(2-(((4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,甲酸盐(I-30);

[0261] 1-(2-(((4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0262] 1-(6-环丙基-2-(((4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-31);

[0263] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,甲酸盐(I-32);

[0264] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-33);

[0265] rac-N-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-N-甲基甲烷磺酰胺,甲酸盐(I-34);

[0266] rac-N-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-N-甲基甲烷磺酰胺;

[0267] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-35);

[0268] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,甲酸盐(I-36);

[0269] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0270] 1-(6-环丙基-2-(((4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,甲酸盐(I-37);

[0271] 1-(6-环丙基-2-(((4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0272] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-38);

[0273] 1-(6-环丙基-2-(((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,甲酸盐(I-39);

[0274] 1-(6-环丙基-2-(((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0275] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-40);

[0276] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,第一洗脱异构体(I-41);

[0277] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,第二洗脱异构体(I-42);

[0278] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0279] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;

[0280] 1-[6-环丙基-2-[2-[(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基]-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-7-喹啉基]氧基甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-3-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(I-43);

[0281] 8-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7H-嘌呤(I-44);

[0282] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(I-45);

[0283] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(I-46);

[0284] rac-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(I-47);

[0285] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(I-48);

[0286] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4(1H)-酮(I-49);

[0287] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4(1H)-酮(I-50);

[0288] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4-醇(I-51);

[0289] 7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1RS,2RS)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(I-52);

[0290] (3S,5R)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-2-(rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-3-醇(I-53);

[0291] rac-7-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-醇(I-54);

[0292] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(I-55);

[0293] rac-(3S,5R)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-3-醇(I-56);

[0294] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-57);

- [0295] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,第一洗脱异构体(I-58);
- [0296] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,第二洗脱异构体(I-59);
- [0297] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-60);
- [0298] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,1-二氧化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-61);
- [0299] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-62);
- [0300] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-63);
- [0301] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-64);
- [0302] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物,第一洗脱异构体(I-65);
- [0303] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物,第二洗脱异构体(I-66);
- [0304] 6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物;
- [0305] 6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物;
- [0306] rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-67);
- [0307] rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-68);
- [0308] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-69);
- [0309] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-70);
- [0310] rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-71);
- [0311] rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并

- [4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-72);
- [0312] 1-(6-环丙基-2-((5-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;
- [0313] 1-(6-环丙基-2-((5-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮;
- [0314] rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(I-73);
- [0315] rac-N-((6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(I-74);
- [0316] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-75);
- [0317] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-76);
- [0318] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(羟甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-77);
- [0319] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-78);
- [0320] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4,4-二氧化-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-79);
- [0321] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-80);
- [0322] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-81);
- [0323] rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(I-82);
- [0324] rac-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-2-基)环丙基)苄腈(I-83);
- [0325] rac-1-(6-环丙基-2-(((6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-84);
- [0326] rac-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈(I-85);
- [0327] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-羟基-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-86);

- [0328] 6-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-87);
- [0329] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-88);
- [0330] rac-7-氯-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-89);
- [0331] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-90);
- [0332] 6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-91);
- [0333] rac-6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-92);
- [0334] 4-氯-2-((1S,2S)-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-2-基)环丙基)苄腈(I-93);
- [0335] 6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-4-甲基-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-94);
- [0336] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-95);
- [0337] 3-甲基-1-(6-甲基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-96);
- [0338] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-97);
- [0339] 1-(6-环丙基-2-((甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-98);
- [0340] 1-(6-环丙基-2-(1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-99);
- [0341] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-100);
- [0342] 1-(6-环丙基-2-((R)-1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-101);

[0343] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-102);

[0344] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1,6-萘啶-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-103);

[0345] rac-1-(2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-104);

[0346] 6-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-105);

[0347] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-106);

[0348] 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-107);

[0349] 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-108);

[0350] 或其药学上的盐。

[0351] 本文明确公开的化合物可作为单独的化合物要求保护,包括没有提及立体化学的情况。

[0352] C. 药物组合物

[0353] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含根据本公开的化合物(诸如式(I)-式(VI-c)化合物)或式(I)-式(VI-c)化合物或实施例中命名的化合物与药学上可接受的赋形剂(例如,载体)的组合。

[0354] 药物组合物包括本文公开的抑制剂的光学异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐。如上文所述,包括在药物组合物中的式(I)-式(VI-c)化合物可与载体部分共价连接。或者,包括在药物组合物中的式(I)-式(VI-c)化合物不与载体部分共价连接。

[0355] 如本文所用,“药学上可接受的载体”是指药物赋形剂,例如适于肠内或肠胃外施用的药学上、生理学上可接受的有机或无机载体物质,其不与活性剂发生不利的反应。合适的药学上可接受的载体包括水、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇、油、明胶以及碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷。可将此类制品杀菌并在需要时与助剂混合,所述助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色物质和/或芳香物质等,这些助剂与本发明的化合物不发生有害反应。

[0356] 本发明的化合物可单独施用或可共同施用于受试者。共同施用意在包括单独或组合地(超过一种化合物)同时或顺序地施用化合物。当需要时,也可以将制品与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。

[0357] 在一些实施方案中,可以将如本文所述的测试剂掺入到药物组合物中,用于通过本领域技术人员已知和本文针对所提供的化合物描述的方法施用。

[0358] D. 制剂

[0359] 本发明的化合物可以广泛多种的口服、肠胃外和局部剂型制备和施用。因此,本发明的化合物可通过注射(例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)施用。在一些实施方案中,本公开的化合物口服施用。另外,本文所述的化合物可通过吸入施用,例如鼻内施用。另外,本发明的化合物可经皮施用。还设想可使用多种施用途径(例如,肌内、口服、经皮)来施用本发明的化合物。因此,本发明还提供了包含药学上可接受的载体或赋形剂和一种或多种本发明的化合物的药物组合物。

[0360] 关于由本发明的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制品包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是也可用作稀释剂、调味剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封物的一种或多种物质。

[0361] 在粉剂中,载体是与细碎活性组分混合的细碎固体。在片剂中,活性组分与具有必要的粘结特性的载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和尺寸。

[0362] 散剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。合适的载体有碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制品”旨在包含活性化合物与作为提供胶囊的载体的包封材料的制剂,其中具有或没有其他载体的活性组分被载体包围,所述载体因此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适用于口服施用的固体剂型。

[0363] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。接着将熔化的均匀混合物倾倒入适宜大小的模具中,使其冷却并且从而固化。

[0364] 液体形式制品包括溶液、混悬液以及乳液,例如水或水/丙二醇溶液。针对肠胃外注射,可以在水性聚乙二醇溶液中以溶液形式配制液体制品。

[0365] 当需要或期望肠胃外应用时,本发明的化合物的特别合适的混合物是可注射的无菌溶液,优选油性或水性溶液,以及混悬液、乳液或植入物,包括栓剂。特别地,用于肠胃外施用的载体包括葡萄糖的水性溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等。安瓿是适宜的单位剂量。本发明的化合物还可掺入脂质体中或者经由经皮泵或贴剂施用。适用于本发明的药物混合物包括例如在Pharmaceutical Sciences(第17版,Mack Pub.Co.,Easton,PA)和WO 96/05309中描述的那些,这两篇文献的教导以引用的方式特此并入。

[0366] 可通过将活性组分溶解在水中并根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备适合口服使用的水溶液。可通过将细碎的活性组分与粘性物质诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知的悬浮剂一起分散在水中制成适合口服使用的水性混悬液。

[0367] 还包括固体形式制品,其意欲在即将使用前转化成用于口服施用的液体形式制品。这类液体形式包括溶液、混悬液和乳液。这些制品除了活性组分以外可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0368] 药物制品优选地呈单位剂型。在此种形式中,制品被再分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可为包装制品,所述包装含有离散量的制品,诸如在小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊剂和散剂。此外,单位剂型可为胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可为适当数目的呈包装形式的任何这些单位剂型。

[0369] 单位剂量制品中活性组分的量可根据活性组分的具体应用和效力而变化或调节。如果需要的话,组合物还可以含有其他相容的治疗剂。

[0370] 一些化合物在水中的溶解度可能有限,因此在组合物中可能需要有表面活性剂或其他适当的共溶剂。这类共溶剂包括:聚山梨醇酯20、60和80;普朗尼克F-68、F-84和P-103;环糊精;和聚氧乙烯35蓖麻油(polyoxyl 35castor oil)。这类共溶剂通常以按重量计约0.01%与约2%之间的水平使用。

[0371] 可能期望粘度比简单水溶液的粘度更大,以降低分配制剂的可变性,减少制剂的混悬液或乳液的组分的物理分离,和/或以其他方式改善制剂。这类粘度增强(viscosity building)剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐,以及前述物质的组合。这类剂通常以按重量计约0.01%与约2%之间的水平使用。

[0372] 本发明的组合物可另外包括用以提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括高分子量的阴离子高渗透性聚合物、凝胶多糖和精细分散的药物载体基质。美国专利第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号和第4,861,760号中更详细地讨论了这些组分。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0373] E.有效剂量

[0374] 本发明提供的药物组合物包括其中含有治疗有效量(即,可有效实现其预期目的的量)的活性成分的组合物。对于特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。例如,当在治疗HAE的方法中施用,这类组合物将含有可有效实现所需结果(例如在受试者中抑制PKa和/或减少缓激肽的量)的量的活性成分。

[0375] 施用的化合物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可根据多种因素而变化,包括施用途径;接受者的体型、年龄、性别、健康状况、体重、体重指数和饮食;所治疗的疾病(例如,对PKa抑制有反应的疾病)的症状的性质和程度;其他疾病或其他与健康相关的问题的存在;并行治疗的种类;以及任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或药剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0376] 对于任何所提供的化合物或测试剂,最初可由细胞培养测定确定治疗有效量。目标浓度将是能够降低例如采用所描述的方法测量的PKa酶活性的活性化合物的浓度。

[0377] 可由动物模型确定用于人的治疗有效量。例如,可以配制用于人的剂量以达到已发现在动物中有效的浓度。如上文所述,可通过监测PKa抑制以及向上或向下调节剂量来调节人体中的剂量。

[0378] 剂量可根据患者的需要和所使用的化合物而变化。在本发明的上下文中,对患者施用的剂量应足以随时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小也将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。在一些实施方案中,本公开的化合物或包含所述化合物的药物组合物作为单位剂量提供。

[0379] 在一方面,与参考化合物相比,本文提供的化合物展示一种或多种改善的药代动力学(PK)特性(例如, C_{max} 、 t_{max} 、 C_{min} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、CL、生物利用度等)。在一些实施方案中,参考化合物是本领域已知的PKa抑制剂。在一些实施方案中,参考化合物是选自PCT公布号WO 2019/178129中公开的那些的PKa抑制剂。

[0380] F.治疗方法

[0381] 本公开提供了用于医学,即用于治疗中的化合物和包含所述化合物的药物组合物。本公开进一步提供了本文所述的任何化合物用于抑制PKa的活性的用途,这将有益于治疗PKa介导的疾病和疾患。示例性的PKa介导的病症包括水肿,其是指当小血管变得渗漏并将流体释放到附近组织中时由于炎症或损伤而引起受试者的整个身体或其一部分的肿胀。在一些实例中,水肿是HAE。在其他实例中,水肿发生在眼睛中,例如糖尿病性黄斑水肿(DME)。本公开提供了抑制PKa的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了经由使本文所述的任何化合物与样品(诸如生物样品)中的PKa分子接触来体外抑制PKa的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了经由通过合适的途径向需要治疗的受试者递送有效量的本文所述的任何化合物来体内抑制PKa的活性的方法。

[0382] 在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者(例如,诸如患有例如水肿的人患者的受试者)施用本文所述的任何化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用式(I)-式(VI-c)化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用包含式(I)-式(VI-c)化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0383] 在某些实施方案中,要通过本文所述的任何方法治疗的受试者是患有、疑似患有或有患水肿(例如,HAE或糖尿病性黄斑水肿(DME))的风险的人患者。可通过例行的医学检查(例如,实验室测试)来鉴定患有水肿的受试者。疑似患有水肿的受试者可能会显示出该疾病/病症的一种或多种症状。有患水肿风险的受试者可以是具有与该疾病相关的一种或多种风险因素的受试者,例如对于HAE,缺乏C1-INH。

[0384] 在某些实施方案中,本文提供了减轻罹患HAE发作的人患者的HAE的一种或多种症状的方法。这种患者可通过例行的医学程序来鉴定。可经由合适的途径(例如本文所述的那些)给予人患者有效量的一种或多种所提供的化合物。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如C1酯酶抑制剂(例如, Cinryze[®]或 Berinert[®])、PKa抑制剂(例如,艾卡拉肽或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如, Firazyr[®])。

[0385] 在其他实施方案中,本文提供了降低处于静止期的人HAE患者的HAE发作的风险的方法。此种患者可基于各种因素(包括HAE发作史)来鉴定。可经由合适的途径(例如本文所述的那些)给予人患者有效量的一种或多种所述化合物。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如C1酯酶抑制剂(例如, Cinryze[®]或 Berinert[®])、PKa抑制剂(例如,艾卡拉肽或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如, Firazyr[®])。

[0386] 在其他实施方案中,本文提供了用本文所述的一种或多种化合物对有HAE发作风险的人患者进行HAE的预防性治疗。在一些实施方案中,适合HAE的预防性治疗的患者是罹患HAE的人受试者(例如,具有HAE发作史)。在一些实施方案中,适合这种预防性治疗的患者是人受试者,其中医师确定HAE发作史需要采取预防性方法(例如,人受试者在一段时间内经历超过特定平均次数的发作,包括(作为非限制性实例)每月一次、两次或更多次发作)。或者,适合预防性治疗的患者可以是没有HAE发作史但具有一种或多种HAE风险因素(例如,家族史、C1-INH基因中的遗传缺陷等)的人受试者。这种预防性治疗可涉及作为仅有的活性

剂的本文所述的化合物,或涉及另外的抗HAE剂,诸如本文所述的那些。

[0387] 在某些实施方案中,本文提供了预防或减轻受试者(例如,人患者)的眼睛中的水肿的方法。在一些实例中,人患者是患有、疑似患有或有患糖尿病性黄斑水肿(DME)风险的糖尿病患者。DME为糖尿病性视网膜病变的增殖形式,其特征在于由于黄斑内血管中的流体渗漏而导致的糖尿病中的视网膜层肿胀、新生血管化、血管渗漏和视网膜增厚。为了实施这种方法,可以将有效量的本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐递送到需要治疗的受试者的眼睛中。例如,可以通过眼内注射或玻璃体内注射来局部递送化合物。可以用如本文所述的化合物作为仅有的活性剂或与别的DME治疗组合来治疗受试者。DME治疗的非限制性实例包括激光光凝、类固醇、VEGF途径靶向剂(例如, **Lucentis®** (兰尼单抗) 或 **Eylea®** (阿柏西普)) 和/或抗PDGF剂。

[0388] 在某些实施方案中,本文公开的方法包括向受试者施用有效量的式(I)-式(VI-c)化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0389] 在某些实施方案中,所治疗的受试者是动物。所述动物可以是任一种性别的,并且可处于任何发育阶段。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,所治疗的受试者是人。在某些实施方案中,受试者是家养动物,诸如狗、猫、母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是伴侣动物,诸如狗或猫。在某些实施方案中,受试者是家畜动物,诸如母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是动物园动物。在另一实施方案中,受试者是研究动物,诸如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类动物。在某些实施方案中,所述动物是基因工程动物。在某些实施方案中,所述动物是转基因动物。

[0390] 本文所述的某些方法可包括与本文所述的化合物组合施用一种或多种另外的药剂。所述一种或多种另外的药剂可与式(I)-式(VI-c)化合物同时施用或在与式(I)-式(VI-c)化合物不同的时间施用。例如,式(I)-式(VI-c)化合物和任何另外的药剂可以按相同的时间安排给药或不同的时间安排给药。可以在另外的药剂的所有或一些剂量之前、在另外的药剂的所有或一些剂量之后、在另外的药剂的给药时间安排之内或以其组合施用式(I)-式(VI-c)化合物的所有或一些剂量。对于不同的另外的药剂来说,式(I)-式(VI-c)化合物和另外的药剂的施用时机可以是不同的。

[0391] 在某些实施方案中,另外的药剂包括可用于治疗水肿诸如HAE或DME的剂。本文提供了这类剂的实例。

[0392] 还提供了本公开的化合物用于制造用于本文公开的疾患/疾病的药物的用途。

[0393] 在本说明书的上下文中,“包含”被解释为“包括”。包含某些特征/要素的本发明的实施方案也旨在扩展到“由相关要素/特征组成”或“大体上由相关要素/特征组成”的替代实施方案。在技术上适当的情况下,可以组合本发明的实施方案。

[0394] 诸如专利和申请的技术参考文献以引用的方式并入本文。

[0395] 本文具体且明确地叙述的任何实施方案可单独地或与一个或多个另外的实施方案组合形成免责声明的基础。

[0396] 本说明书的背景部分包含相关技术信息,并且可作为修改的依据。本文的主题标题用于将文件分成多个部分,并不旨在用于解释本文提供的公开内容的含义。

[0397] 本说明书要求美国临时申请第63/162,483号的优先权,所述临时申请于2021年3

月17日提交,且以引用的方式并入本文。本申请可以用作对本说明书进行修正的基础,尤其是在其中公开的化学结构方面。

[0398] IV. 实施例

[0399] 在某些实施方案中,实施例描述了包含一个或多个立构中心的化合物,其中特定的立构中心被指定为“S*”或“R*”。在这两种情况下,“*”的描绘通常表示确切的构型是未知的(例如,对于具有单一立体中心的化合物,R*-或S*-的描绘表示R-或S-异构体是分离的,但分离的特定异构体的立体中心处的构型未确定)。

[0400] 应当理解,实施例中描述的化合物可以包含超过一个立体中心。如上文所述,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。在一个特定的化合物名称中,如果在一对括号内出现超过一个“S*”或“R*” (例如,“(1S*,2S*)”),应理解为S*和/或R*构型彼此相对的。例如,表示为“(1S*,2S*)-”或“(1R*,2R*)-”的化合物应理解为具体指代“(1S,2S)-”或“(1R,2R)-”异构体,而不是“(1S,2R)-”或“(1R,2S)-”异构体。此外,表示为“rac-(1S*,2S*)-”或“rac-(1R*,2R*)-”的化合物应理解为包括“(1S,2S)-”和“(1R,2R)-”异构体的外消旋混合物。类似地,表示为“(1S*,2R*)-”或“(1R*,2S*)-”的化合物应理解为具体指代“(1R,2S)-”或“(1S,2R)-”异构体,而不是“(1S,2S)-”或“(1R,2R)-”异构体。另外,表示为“rac-(1R*,2S*)-”或“rac-(1S*,2R*)-”的化合物应理解为包括“(1R,2S)-”和“(1S,2R)-”异构体的外消旋混合物。

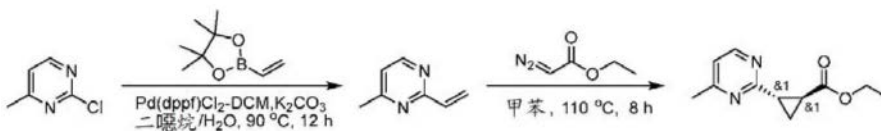
[0401] 在某些实施方案中,实施例包括描绘具有一个或多个立体中心的化合物的方案。在一些实施方案中,后接数字的符号“&”出现在与立体中心相邻的位置。在这种情况下,应理解为在该位置包括两种构型(例如,R-和S-)的混合物。

[0402] 在一些实施方案中,后接数字的术语“或”出现在与立体中心相邻的位置。在这种情况下,应理解为表示“R-”或“S-”异构体,但未确定特定的异构体。

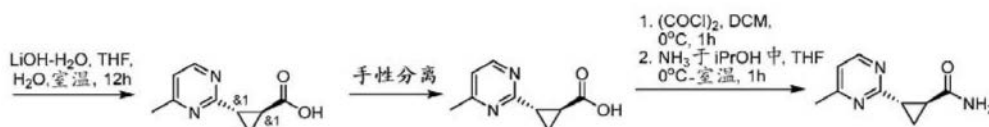
[0403] 在一些实施方案中,符号“&”或术语“或”后面的数字是指该化合物中一个立体中心与另一个立体中心的关系。例如,如果化合物中的两个立构中心各自用相同的数字表示(例如,两个实例为“&1”),应理解为这些构型是彼此相对的(例如,如果结构绘制为(S,S)并且两个立构中心表示为“&1”,应理解为包括(S,S)和(R,R)异构体而不是(S,R)或(R,S)异构体的混合物)。然而,如果每个立体中心用不同的数字表示(例如,一个实例为“&1”且一个实例为“&2”),应理解为这些构型可以彼此独立(例如,如果结构绘制为(S,S)并且一个立体中心表示为“&1”且一个立体中心表示为“&2”,应理解为包括(S,S)、(S,R)、(R,S)和(R,R)异构体的混合物)。

[0404] 中间体的合成

[0405] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

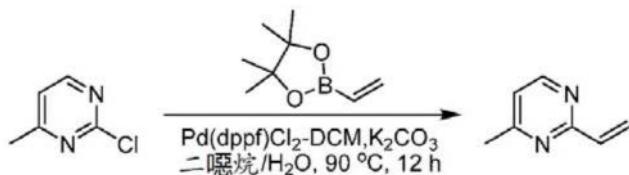


[0406]



[0407] 4-甲基-2-乙烯基嘧啶的合成

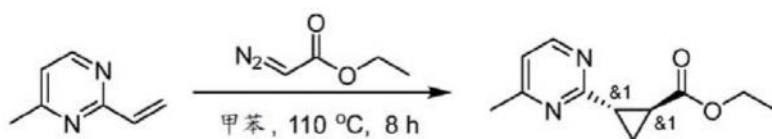
[0408]



[0409] 将2-氯-4-甲基嘧啶(6.4g, 50mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(10g, 65mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM(2g, 2.5mmol)和K₂CO₃(17.25g, 125mmol)在二噁烷(100mL)和H₂O(5mL)中的混合物在90℃下搅拌12h。将反应混合物用H₂O(50mL)处理并用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩(在30℃下)。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-甲基-2-乙烯基嘧啶(4.8g, 80%)。ESI-MS[M+H]⁺:121.2。

[0410] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成

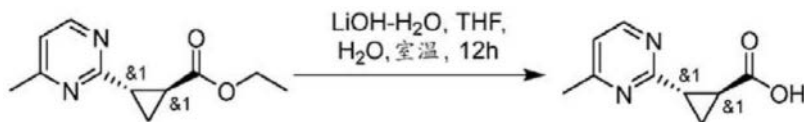
[0411]



[0412] 将4-甲基-2-乙烯基嘧啶(4.8g, 40mmol)和2-重氮基乙酸乙酯(9.12g, 80mmol)在甲苯(70mL)中的溶液在110℃下回流8h。将反应物真空浓缩,并将粗产物通过硅胶柱(PE/EA=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(3.6g, 43.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:207.2。

[0413] rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸的合成

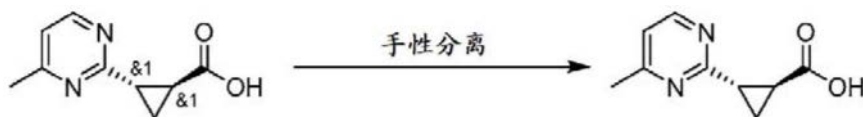
[0414]



[0415] 将rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(3.6g, 17.5mmol)和LiOH-OH(1.4g, 35mmol)在THF/H₂O(20mL/10mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将反应物真空浓缩以去除THF并通过HCl(2N)将残余物的pH调节至3。将白色固体沉淀出,并将混合物过滤,干燥,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(2.4g, 77%)。ESI-MS[M+H]⁺:179.2。

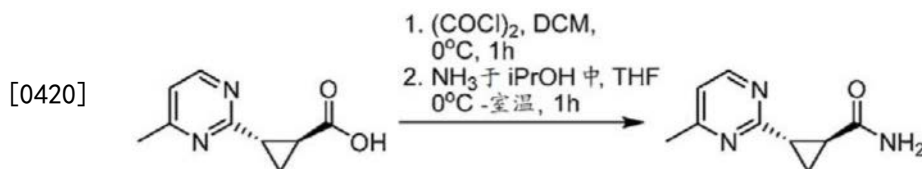
[0416] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸的合成

[0417]



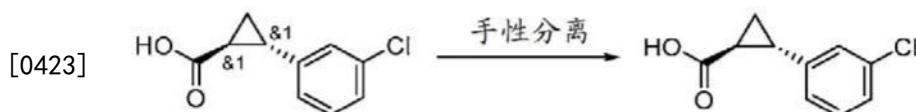
[0418] 将rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(2.4g)的消旋混合物形式用SFC进行手性分离,得到呈白色固体的(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.1g, 45.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:179.1。

[0419] (1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



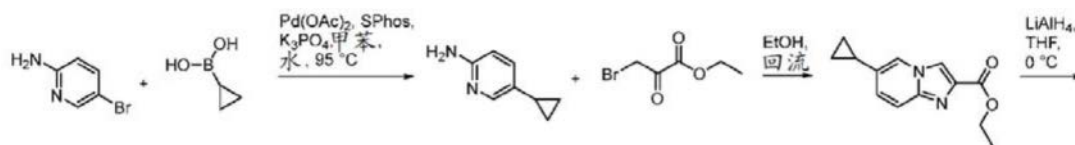
[0421] 在0℃下向(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.1g,6.1mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中缓慢添加(COCl)₂(1.56g,12.3mmol)并且再在0℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并将所得酰氯溶解于无水THF(20mL)中,冷却至0℃,接着添加NH₃(20mL,于iPrOH中的2M溶液)。再将所得溶液在室温下搅拌1h并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,提供呈黄色固体的(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(900mg,81.2%)。ESI-MS[M+H]⁺:178.1。

[0422] (1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(第一洗脱异构体)的合成

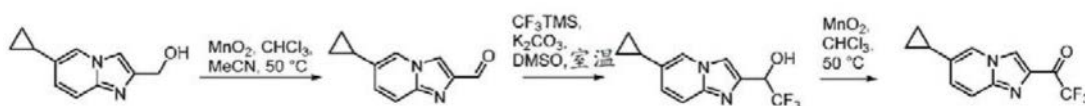


[0424] 将rac-(1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(10g)使用SFC(SFC80,Daicel CHIRALPAK AD-H 250mm×20mm I.D.,5μm,CO₂/EtOH=86/14,50g/min,35℃)进行分离,得到(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(4.5g,第一洗脱异构体,R_t=3.0min,99.9% e.e.)和(1R,2R)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(4.3g,第二洗脱异构体,R_t=4.0min,99.9% e.e.)。

[0425] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成



[0426]



[0427] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成

[0428] 将5-溴吡啶-2-胺(10g,58mmol)、环丙基硼酸(12g,120mmol)、SPhos(2.4g,5.8mmol)和K₃PO₄(43g,200mmol)置于N₂气氛下并悬浮于甲苯(220mL)和水(22mL)中。将所得悬浮液脱气10min并添加Pd(OAc)₂(0.65g,2.9mmol)。将反应混合物在N₂气氛和95℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机相用盐水(150mL)洗涤,经疏水玻璃料干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以10%-95% EtOAc/己烷梯度洗脱来纯化,得到呈红色固体的标题化合物(5.3g,68%)。

[0429] ESI-MS(M+H)⁺:135.0,¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.78(d,J=2.5Hz,1H),7.07(dd,J=2.5,8.6Hz,1H),6.39(d,J=8.4Hz,1H),5.66(s,2H),1.80-1.72(m,1H),0.86-0.81(m,2H),0.56-0.52(m,2H)。

[0430] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0431] 将5-环丙基吡啶-2-胺(5.3g,40mmol)、3-溴-2-氧代丙酸乙酯(5.9mL,47mmol)在乙醇(110mL)中的溶液在回流下搅拌1小时。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶

解于DCM(100mL)中,用 Na_2CO_3 (饱和水溶液,60mL)洗涤,经疏水玻璃料干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以20%-80% EtOAc/己烷梯度洗脱来纯化,得到呈橙色固体的标题化合物(5g,54%)。

[0432] ESI-MS (M+H)⁺:231.2, ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.09 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.57 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.6, 9.5Hz, 1H), 4.45 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)。

[0433] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成

[0434] 在 N_2 下将 LiAlH_4 (1M于THF中,42.99mmol,42.99mL)添加到冷却至0℃的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(21.50mmol,4.95g)在THF(25mL)中的溶液中。将混合物搅拌1小时,接着逐滴添加EtOAc(5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,接着用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机物经 MgSO_4 干燥,接着真空浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。

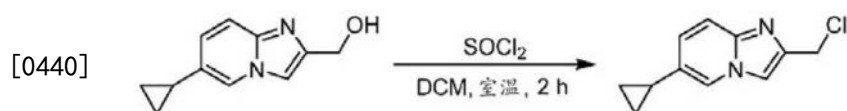
[0435] ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.92 (dd, J=1.8, 9.4Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

[0436] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成

[0437] 将(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(2.0g,11mmol)、氧化锰(IV)(9.2g,110mmol)在氯仿(25mL)和MeCN(25mL)中的悬浮液在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1.3g,66%)。

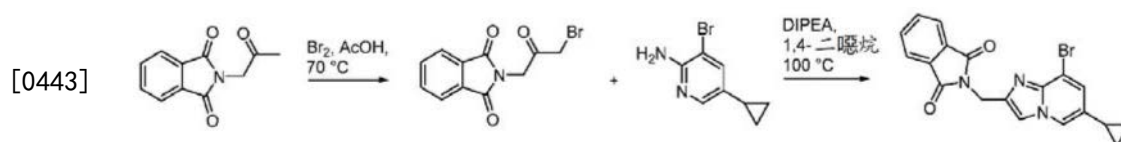
[0438] ESI-MS (M+H)⁺:187.2, ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.8, 9.3Hz, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)。

[0439] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



[0441] 在0℃下向(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(0.13g,0.69mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液中缓慢添加 SOCl_2 (1.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(0.14g,98%),其不经进一步纯化即使用。

[0442] 2-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0444] 2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0445] 在70℃下将几滴溴(7.6mL,150mmol)在AcOH(80mL)中的溶液添加到2-(2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(20g,98mmol)的搅拌溶液中。搅拌反应物,直至溶液变成无色为止。经2h逐滴添加剩余的溴/AcOH溶液。再将反应混合物在70℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(300mL)中并用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液(1.0M,75mL)和 Na_2CO_3 溶液(10%水溶液,2×150mL)洗涤。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物用热乙

醚研磨,过滤并干燥,得到呈白色固体的标题化合物(22.6g,81%)。

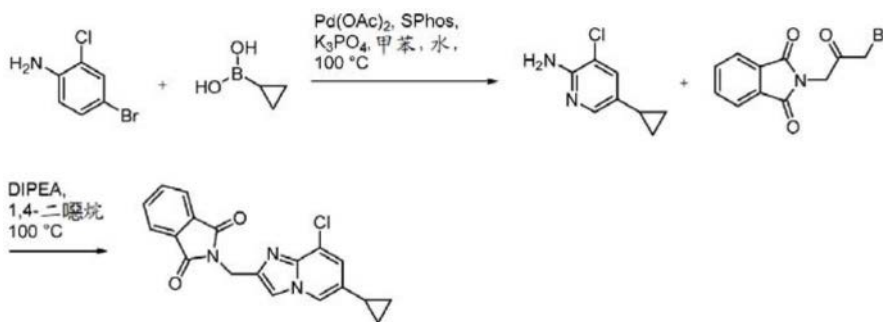
[0446] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.01 (s, 2H)。

[0447] 2-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0448] 将2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(12g, 39mmol)、3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(7.5g, 35mmol)和DIPEA(9.2mL, 53mmol)在1,4-二噁烷(350mL)中的溶液在100℃下加热16h。将混合物冷却至室温,并通过真空浓缩将体积减少一半。将混合物用DCM(200mL)稀释并用 NaHCO_3 溶液(饱和水溶液, 150mL)和盐水(150mL)洗涤。将有机物经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(7.2g, 52%)。

[0449] ESI-MS (M+H) $^+$: 396.1, 398.1 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.35 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 3H), 7.39 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H)。

[0450] 2-((8-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0452] 3-氯-5-环丙基吡啶-2-胺的合成

[0453] 将甲苯(120mL)和水(12mL)的混合物脱气50min。将5-溴-3-氯吡啶-2-胺(5.0g, 24mmol)、环丙基硼酸(2.1g, 24mmol)、SPhos(0.99g, 2.4mmol)和 K_3PO_4 (18g, 84mmol)添加到溶剂混合物中,并将其加热至100℃。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.27g, 1.2mmol),并将反应混合物在此温度下搅拌3h。将混合物冷却至室温并通过Celite®过滤,将其用甲苯洗涤。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5%-30% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到呈橙色固体的标题化合物(3.5g, 85%)。

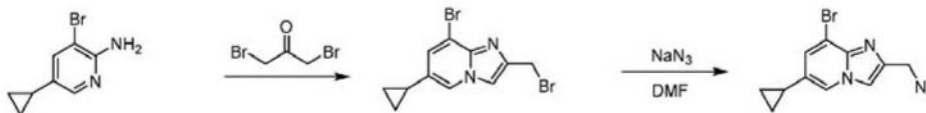
[0454] ESI-MS (M+H) $^+$: 169.0, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 6.99 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H)。

[0455] 2-((8-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

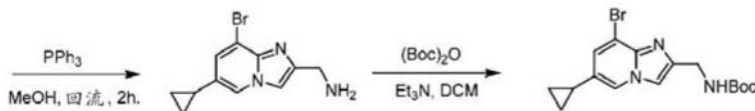
[0456] 将2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(890mg, 3.1mmol)、3-氯-5-环丙基吡啶-2-胺(530mg, 3.1mmol)在1,4-二噁烷(11mL)中的溶液在98℃下加热17h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将混合物在DCM(2×50mL)与 NaHCO_3 (饱和水溶液, 50mL)之间分配。将有机物经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-50% EtOAc/异己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(880mg, 84%)。

[0457] ESI-MS (M+H) $^+$: 352.1, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H)。

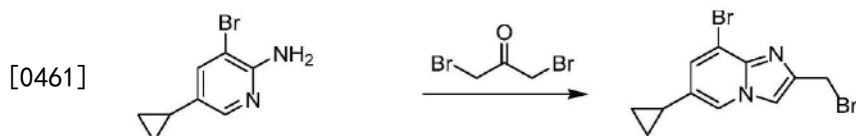
[0458] ((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0459]

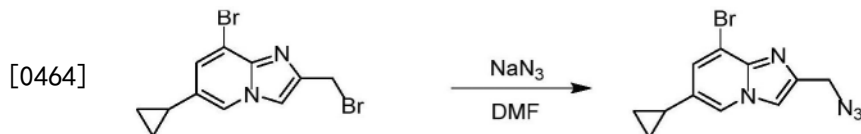


[0460] 8-溴-2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



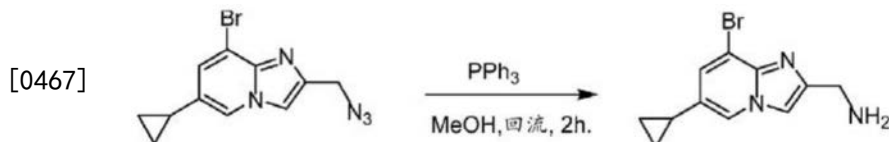
[0462] 将3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(1.06g, 5.0mmol)和1,3-二溴丙-2-酮(1.62g, 7.5mmol)在DME(20.0mL)中的混合物在N₂和90℃下搅拌16h。将反应混合物升温至室温,用饱和NaHCO₃溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1-30/1)纯化,得到呈黄色固体的产物8-溴-2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.2g, 73%)。ESI-MS[M+H]⁺: 330.2。

[0463] 2-(叠氮基甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



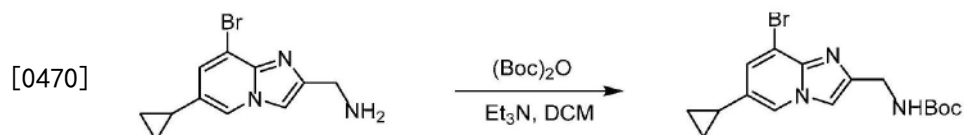
[0465] 将8-溴-2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.0g, 3.0mmol)和NaN₃(244mg, 3.75mmol)在DMF(10.0mL)中的混合物在N₂和室温下搅拌16h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用盐水(3x50mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(900mg, 粗物质),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 292.2。

[0466] (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺的合成



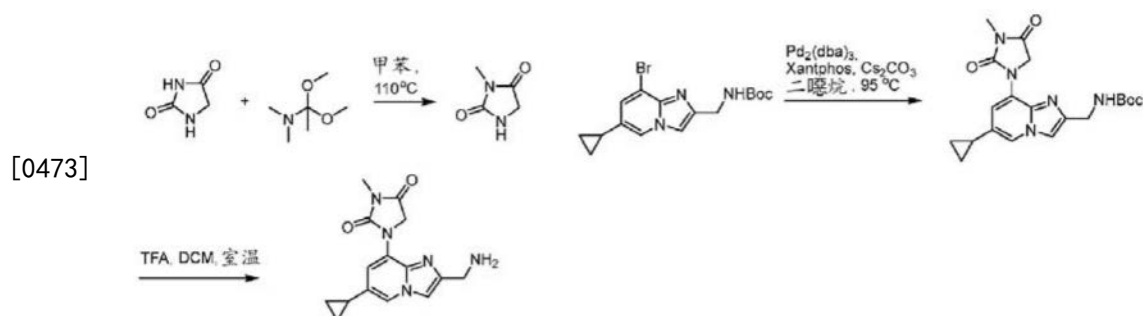
[0468] 将2-(叠氮基甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(870mg, 3.0mmol)和PPh₃(983mg, 3.75mmol)在MeOH(25mL)中的混合物在回流下搅拌2h。将混合物真空浓缩并通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(550mg, 69%)。ESI-MS[M+H]⁺: 266.2。

[0469] ((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

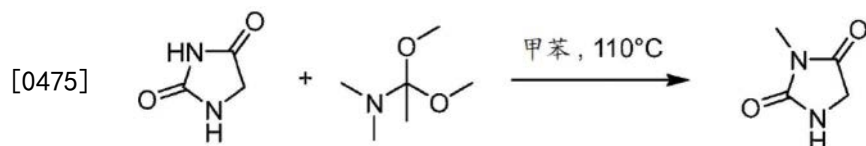


[0471] 将(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(550mg, 2.08mmol)、(Boc)₂O(679mg, 3.11mmol)和Et₃N(630mg, 6.24mmol)在DCM(20mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(520mg, 69%)。ESI-MS[M+H]⁺:366.2。

[0472] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成



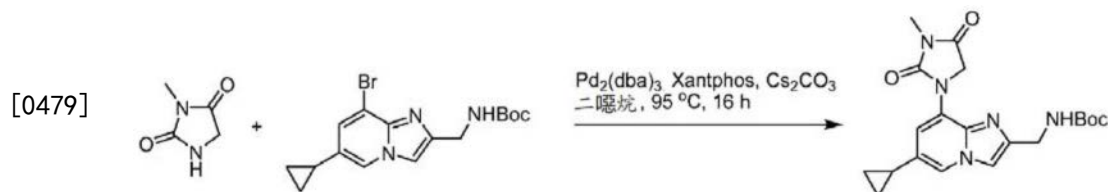
[0474] 3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成



[0476] 向咪唑烷-2,4-二酮(1g, 10mmol)在无水甲苯(25mL)中的反应混合物中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基乙-1-胺(4g, 30mmol)。将反应物在N₂和110°C下搅拌3h。将反应物冷却至0°C保持15分钟并过滤。将有机层浓缩并通过硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(400mg, 34%)。

[0477] ESI-MS[M+H]⁺:115.1。

[0478] ((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

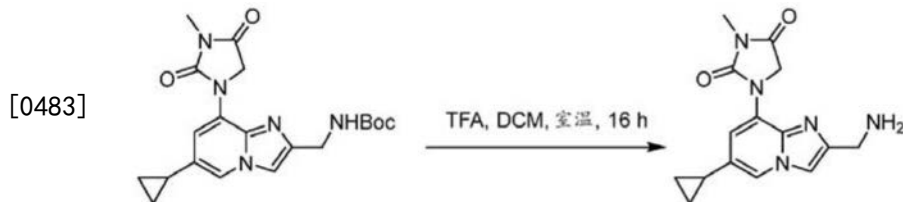


[0480] 向3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(224mg, 2mmol)、((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(365mg, 1mmol)和Cs₂CO₃(975mg, 3mmol)在无水二噁烷(10mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(183mg, 0.2mmol)和XantPhos(116mg, 0.2mmol)。将反应物在N₂和100°C下搅拌16h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩并通过硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)

纯化,得到呈黄色固体的((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,37%)。

[0481] ESI-MS[M+H]⁺:400.0。

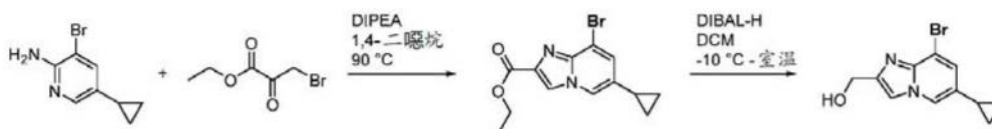
[0482] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成



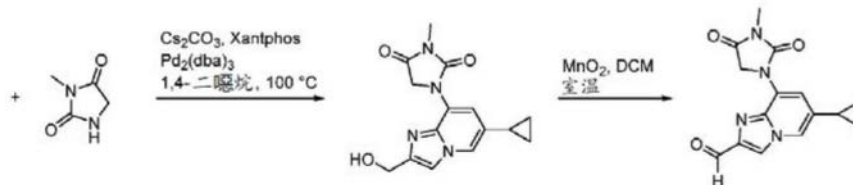
[0484] 向((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.25mmol)在无水DCM(10mL)中的反应混合物中添加TFA(2mL)。将反应物在在N₂和室温下搅拌16h。将反应混合物用NH₃的MeOH溶液中和,接着真空浓缩并通过硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(150mg,40%)。

[0485] ESI-MS[M+H]⁺:300.1。

[0486] 6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成



[0487]



[0488] 8-溴-6-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酯的合成

[0489] 将3-溴-5-环丙基-吡啶-2-胺(5.0g,24mmol)、溴丙酮酸乙酯(4.9mL,35mmol)和DIPEA(8.2mL,47mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物在90℃下搅拌3h。使混合物冷却并真空浓缩。将残余物溶解于DCM中,用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-60% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(4.9g,67%)。

[0490] ESI-MS(M+H)⁺:309,¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.58(s,1H),8.47(s,1H),7.54(d,J=1.3Hz,1H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),2.07-1.98(m,1H),1.38(t,J=7.0Hz,3H),1.04-0.97(m,3H),0.83-0.76(m,2H)。

[0491] (8-溴-6-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成

[0492] 在N₂气氛和-10℃下将DIBAL-H(1.0M于THF中,54mL,53.8mmol)逐滴添加到8-溴-6-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(4.8g,15mmol)在DCM(95mL)中的搅拌溶液中。经2h将混合物升温至室温。添加罗谢尔盐(Rochelle's salt)(饱和水溶液),并将混合物搅拌18h。将混合物用DCM(3×)萃取,并将合并的有机物经MgSO₄干燥,通过Celite®过滤并真空

浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(3.0g,73%),其不经进一步纯化即使用。

[0493] ESI-MS (M+H)⁺: 267, 269, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.25 (dd, J=5.7, 5.7Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H)。

[0494] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0495] 将(8-溴-6-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(2.44g, 9.13mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.20g, 10mmol)、Pd₂(dba)₃(420mg, 0.46mmol)、Xantphos(530mg, 0.91mmol)和Cs₂CO₃(8.9g, 27mmol)在1,4-二噁烷(110mL)中的混合物用N₂脱气并在100℃下加热18h。添加水(200mL),并将混合物萃取到EtOAc(3×100mL)中。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色/棕色固体的标题化合物(1.40g, 51%)。

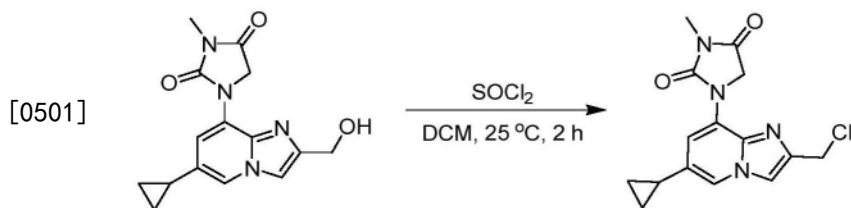
[0496] ESI-MS (M+H)⁺: 301, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.25 (dd, J=5.7, 5.7Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H)。

[0497] 6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成

[0498] 将MnO₂(3.5g, 40mmol)添加到1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.2g, 4.0mmol)在DCM(40mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下搅拌18h。再添加MnO₂(3.5g, 40mmol),并将混合物在室温下搅拌5h。再添加MnO₂(690mg, 7.8mmol),并将混合物在室温下搅拌18h。将混合物通过Celite®过滤并真空浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(800mg, 67%)。

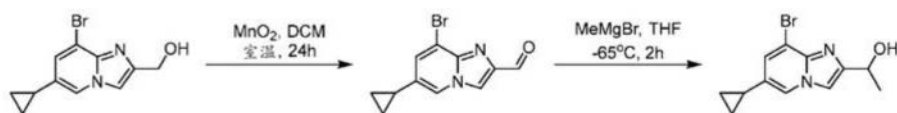
[0499] ESI-MS (M+H)⁺: 299.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ10.03 (s, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 7.53 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H)。

[0500] 1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

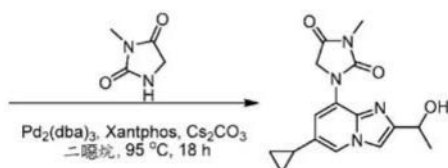


[0502] 向1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.40g, 1.3mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加SOCl₂(3.0mL)。将所得混合物在N₂和25℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.42g, 定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 319.1。

[0503] 1-(6-环丙基-2-(1-羟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成



[0504]



[0505] 8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成

[0506] 将(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(10g, 37.45mmol)和 MnO_2 (9.8g, 112mmol)的混合物在室温下搅拌12h。添加第二批 MnO_2 (9.8g, 112mmol)并且再在室温下搅拌12h。将反应混合物通过短硅胶垫过滤并用EtOAc(500mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 得到呈黄色固体的8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(8g, 80.8%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.2。

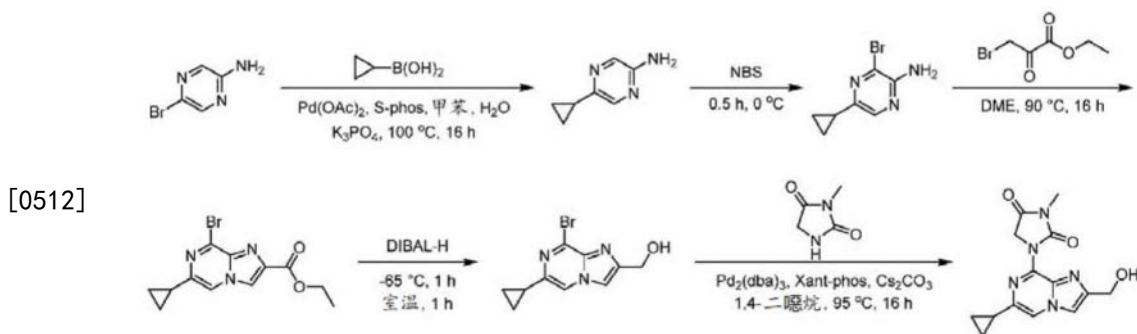
[0507] 1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇的合成

[0508] 在-65°C下向8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(8g, 30mmol)在无水THF(100mL)中的溶液中缓慢添加MeMgBr(30mL, 于 Et_2O 中的3M溶液, 90mmol), 并将所得溶液在-65°C下搅拌2h。在-65°C下将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液(70mL)淬灭, 搅拌并升温至室温, 接着用EtOAc(4x75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(75mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 接着真空浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=15/1)纯化, 得到呈黄色固体的1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇(7.3g, 86.9%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.2。

[0509] 1-(6-环丙基-2-(1-羟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0510] 将1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇(7.3g, 25.98mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(8.9g, 77.9mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.38g, 2.6mmol)、Xantphos(3g, 5.2mmol)和 Cs_2CO_3 (25g, 77mmol)在二噁烷(75mL)中的混合物在95°C下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温, 通过Celite®过滤, 用EtOAc(3x75mL)洗涤。将合并的滤液用盐水(80mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 接着真空浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=15/1)纯化, 得到呈黄色固体的1-(6-环丙基-2-(1-羟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(6.1g, 75%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.2。

[0511] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成



5-环丙基吡嗪-2-胺的合成

[0513] 向5-溴吡嗪-2-胺(10g, 57mmol)在甲苯/ H_2O (V/V=1/1, 400mL)中的混合物中添加环丙基硼酸(15g, 0.17mol)、S-phos(2.4g, 5.8mmol)、 K_3PO_4 (36g, 0.17mol)和 $Pd(OAc)_2$ (1.3g, 5.8mmol)。将混合物在 N_2 和100℃下搅拌16h,接着冷却至室温。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1-5/1)纯化,得到呈黄色固体的5-环丙基吡嗪-2-胺(5.6g, 72%)。ESI-MS[M+H]⁺:136.1。

[0514] 3-溴-5-环丙基吡嗪-2-胺的合成

[0515] 在0℃下向5-环丙基吡嗪-2-胺(5.6g, 41mmol)在 CH_3CN (40mL)中的搅拌溶液中添加NBS(7.4g, 42mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水溶液(100mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将有机层浓缩并通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1)纯化,得到3-溴-5-环丙基吡嗪-2-胺(2.0g, 收率23%)ESI-MS[M+H]⁺:214.0

[0516] 8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[0517] 向3-溴-5-环丙基吡嗪-2-胺(2.0g, 9.3mmol)在DME(30mL)中的混合物中添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯(2.0g, 10mmol)。将混合物在90℃下搅拌16h,并冷却至室温。接着将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水溶液(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)纯化,得到8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(1.0g, 35%)。ESI-MS[M+H]⁺:310.0

[0518] (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇的合成

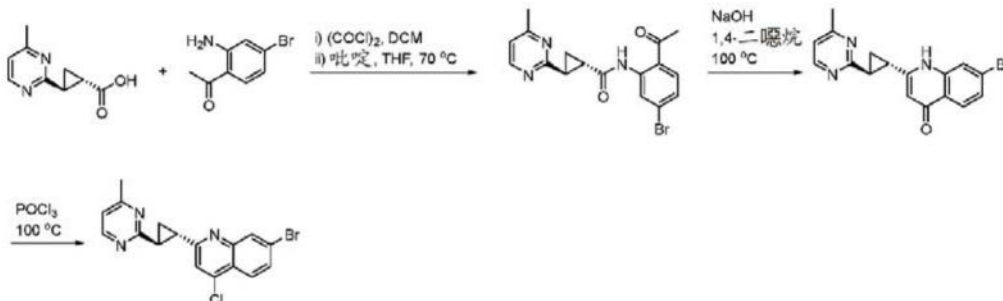
[0519] 在-65℃下向8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸酯(1.0g, 3.2mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加DIBAL-H(11mL, 11mmol)。将混合物在-65℃下搅拌1h,接着升温至25℃并且再搅拌1h。将反应混合物倒入冰水(20mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水溶液(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇(0.49g, 收率57%)。ESI-MS[M+H]⁺:268.0

[0520] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0521] 向(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲醇(0.49g, 1.8mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物中添加3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.83g, 7.3mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.34g, 0.37mmol)、Xant-Phos(0.38g, 0.66mmol)、 Cs_2CO_3 (1.8g, 5.5mmol)。在 N_2 和90℃下搅拌16h

后,将反应混合物过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=30/1-10/1)纯化,得到1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.40g,74%)。ESI-MS[M+H]⁺: 302.1

[0522] 7-溴-4-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙基)喹啉的合成



[0524] (1S,2S)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0525] 在0℃下将草酰氯(0.98mL,11mmol)逐滴添加到(1S,2S)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.00g,5.6mmol)和DMF(0.050mL)在THF(10mL)中的搅拌溶液中并在0℃下搅拌30min。接着将反应物真空浓缩。将残余物悬浮于THF(20mL)中,添加1-(2-氨基-4-溴-苯基)乙酮(1300mg,5.9mmol)和吡啶(4.5mL,56mmol),并将混合物在70℃下加热18h。将混合物冷却至室温,用水(50mL)淬灭,将形成的沉淀物过滤,用水洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到呈深棕色固体的标题化合物(1.7g,85%)。

[0526] ESI-MS(M+H)⁺:374.0,376.0,¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.55(s,1H),8.60(d,J=5.1Hz,1H),8.53(d,J=2.0Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,1H),7.48(dd,J=2.0,8.3Hz,1H),7.28(d,J=5.1Hz,1H),2.68-2.61(m,4H),2.41-2.35(m,1H),1.65-1.59(m,2H)。

[0527] 7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[0528] 将NaOH(440mg,11mmol)与甲苯(3×)共沸,接着添加到(1S,2S)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(1.70g,4.5mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌悬浮液中。将反应物在100℃下加热1h。将反应物冷却至室温并倒入NH₄Cl(饱和水溶液,50mL)中。将所得沉淀物过滤并在高真空下干燥,得到呈深棕色固体的标题化合物(1.3g,77%)。

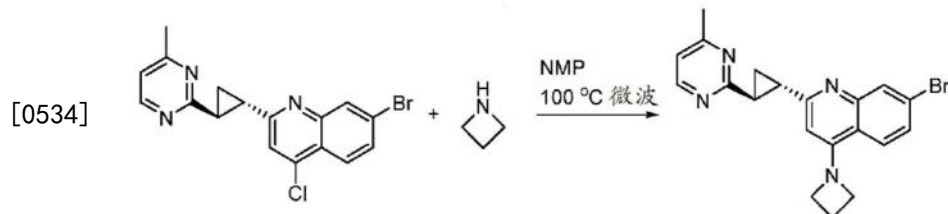
[0529] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.71-11.71(m,1H),8.58(d,J=5.1Hz,1H),7.96(d,J=8.7Hz,1H),7.75(s,1H),7.44(dd,J=1.7,8.6Hz,1H),5.94(s,1H),2.71-2.64(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.45(s,3H),1.83-1.71(m,2H)。

[0530] 7-溴-4-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0531] 将7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基咪唑-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(1.30g,3.65mmol)在POCl₃(8.5mL,91.2mmol)中在100℃下搅拌90min,冷却至室温保持30min,接着在100℃下搅拌30min。将混合物冷却并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(500mL)中,用NaHCO₃(饱和水溶液,150mL)、水(100mL)、盐水(饱和水溶液,150mL)、水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈橙色固体的标题化合物(385mg,28%)。

[0532] ESI-MS (M+H)⁺: 376.1, 374.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, d, J=5.1Hz), 8.22-8.21 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.23-7.22 (1H, m), 2.93-2.84 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.92-1.82 (2H, m)。

[0533] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成



[0535] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0536] 将7-溴-4-氯-2-[(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基]喹啉(120mg, 0.32mmol)和氮杂环丁烷(0.11mL, 1.6mmol)在NMP(0.50mL)中的溶液在微波反应器中于140℃下搅拌35min。将混合物用DCM、水和盐水(饱和水溶液)稀释,得到乳液。将混合物真空浓缩,悬浮于DCM中,过滤并真空浓缩。将残余物加载到SCX管柱上,用MeOH/DCM洗涤并用(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱,得到呈黄色固体的标题化合物(90mg, 71%)。

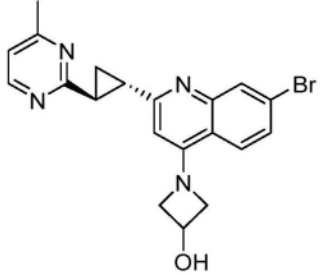
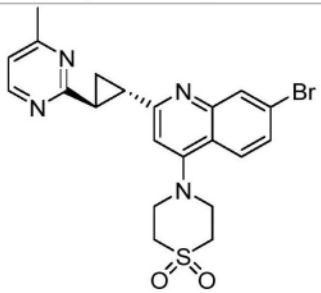
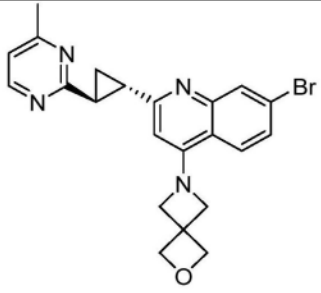
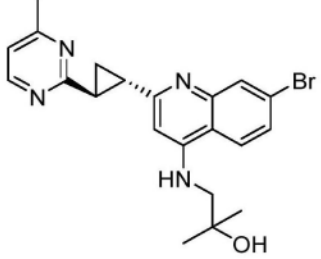
[0537] ESI-MS (M+H)⁺: 397.2, 395.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 4H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 5H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H)。

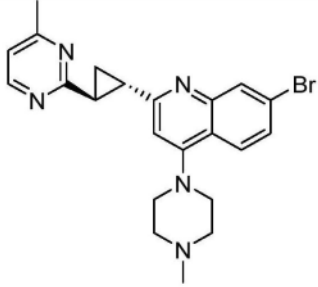
[0538] 以与针对7-溴-4-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉描述的方式类似的方式,由7-溴-4-氯-2-[(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基]喹啉和适当的胺偶联配偶体合成表1中的化合物。

[0539] 表1

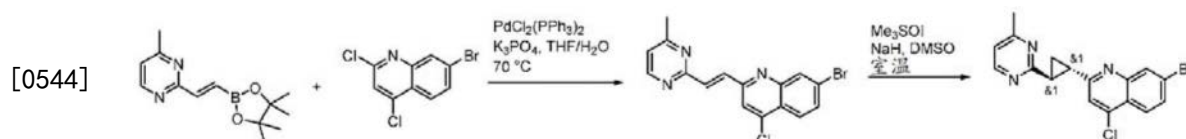
[0540]	化合物	偶联配偶体	分析数据
--------	-----	-------	------

[0541]

化合物	偶联配偶体	分析数据
 1-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氮杂环丁烷-3-醇	3-氮杂环丁醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 411.2, 413.2
 4-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物	硫代吗啉 1,1-二氧化物	ESI-MS (M+H) ⁺ : 473.3, 475.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.59 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 2.81 (dd, J=6.5, 6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H)。
 6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷	2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷	ESI-MS (M+H) ⁺ : 439.3, 437.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.91 - 7.89 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.41 (1H, s), 4.76 (4H, s), 4.52 (4H, s), 2.78 - 2.72 (1H, m), 2.69 - 2.63 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.83 - 1.77 (1H, m), 1.74 - 1.68 (1H, m)。
 1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇	1-氨基-2-甲基-2-丙醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 429.3, 427.3。

化合物	偶联配偶体	分析数据
[0542]  7-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉	1-甲基哌嗪	ESI-MS (M+H) ⁺ : 438.3, 440.3, ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.0, 8.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, s), 3.21 (4H, s), 2.97 - 2.91 (1H, m), 2.85 - 2.76 (1H, m), 2.72 - 2.66 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.99 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.84 (1H, m)

[0543] rac-7-溴-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成



[0545] (E)-7-溴-4-氯-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[0546] 将(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(110mg, 0.41mmol)、7-溴-2,4-二氯喹啉(100mg, 0.41mmol)和K₃PO₄(170mg, 0.81mmol)在THF(4.0mL)和水(1.0mL)中的混合物用N₂脱气,接着添加PdCl₂(PPh₃)₂(14mg, 0.020mmol)。将混合物在70℃下加热18h。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(67mg, 46%)。

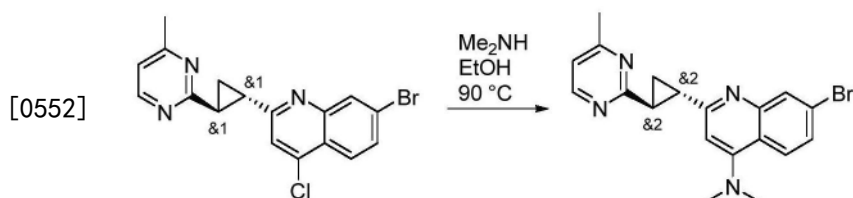
[0547] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.04 (d, J = 16.3Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.0, 9.0Hz, 1H), 7.86 (d, J = 16.1Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

[0548] rac-7-溴-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0549] 将NaH(60%于矿物油中, 140mg, 3.6mmol)添加到Me₃SOI(850mg, 3.9mmol)在DMSO(6.0mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在N₂气氛和室温下搅拌1h。添加(E)-7-溴-4-氯-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(470mg, 1.3mmol)在DMSO(7.0mL)和THF(3.0mL)中的浆液,并将混合物在室温下搅拌3h。将混合物用NH₄Cl(饱和水溶液, 75mL)淬灭,并将混合物用EtOAc(3×75mL)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈无色胶状物的标题化合物(210mg, 44%)。

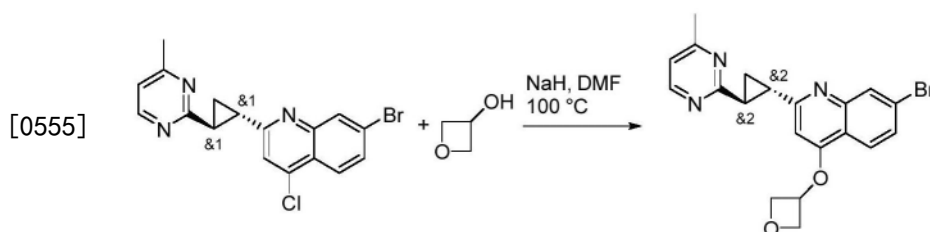
[0550] ESI-MS (M+H)⁺: 376.1, 374.1, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.57-8.55 (m, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.0Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H)。

[0551] rac-7-溴-N,N-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-胺的合成



[0553] 将 Me_2NH (5.6M于EtOH中, 1.0mL, 5.66mmol) 添加到rac-7-溴-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (210mg, 0.57mmol) 在EtOH (0.57mL) 中的搅拌混合物中, 并将混合物密封并在90 °C下搅拌18h。将混合物冷却并且再添加 Me_2NH (5.6M于EtOH中, 1.0mL, 5.66mmol)。将混合物密封并在90 °C下搅拌2h。将混合物真空浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法以1% -20% MeOH/DCM洗脱来纯化, 得到呈无色胶状物的标题化合物 (140mg, 63%)。

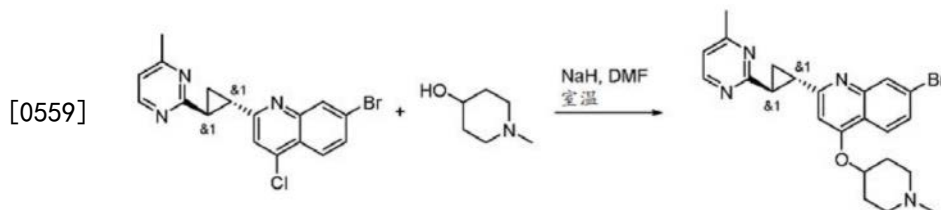
[0554] ESI-MS (M+H)⁺: 385.2, 383.2, ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H)。rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)喹啉的合成



[0556] 将3-羟基氧杂环丁烷 (17 μL , 0.27mmol) 添加到rac-7-溴-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (100mg, 0.267mmol) 和NaH (60%于矿物油中, 27mg, 0.67mmol) 在DMF (1.0mL) 中的搅拌悬浮液中并在 N_2 气氛和100 °C下搅拌18h。将混合物用水淬灭并用DCM (3 $\times$) 萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料并真空浓缩。将水相用EtOAc (3 $\times$) 进一步萃取, 并将合并的有机物经 MgSO_4 干燥, 过滤, 与DCM残余物合并, 真空浓缩, 得到呈棕色固体的标题化合物 (97mg, 89%), 其不经进一步纯化即使用。

[0557] ESI-MS (M+H)⁺: 412, 414, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.64-5.58 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H)。

[0558] rac-7-溴-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

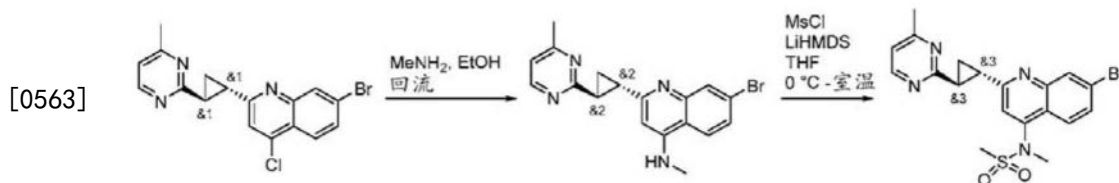


[0560] 在 N_2 气氛和室温下向N-甲基-4-哌啶醇 (0.016mL, 0.13mmol) 在DMF (0.50mL) 中的

溶液中添加NaH (60%于矿物油中, 13mg, 0.33mmol)。在10min后, 添加rac-7-溴-4-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (50mg, 0.13mmol)。将混合物在N₂气氛和室温下搅拌2h。再添加NaH (60%于矿物油中, 13mg, 0.33mmol), 并将混合物在N₂气氛和室温下搅拌18h。将混合物用水淬灭并用DCM (3×) 萃取。使合并的有机物通过疏水玻璃料并真空浓缩。重复上述程序, 接着将两个反应的残余物合并并加载到SCX管柱上, 用MeOH洗涤。使用7N NH₃的MeOH溶液释放该化合物并真空浓缩, 得到呈黄色胶状物的标题化合物 (93mg, 77%)。

[0561] ESI-MS (M+H)⁺: 453, 455。

[0562] rac-N-(7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-N-甲基甲烷磺酰胺的合成



[0564] rac-7-溴-N-甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-胺的合成

[0565] 将MeNH₂ (33%于EtOH中, 0.83mL, 6.7mmol) 添加到rac-7-溴-4-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (250mg, 0.67mmol) 在EtOH (1.0mL) 中的搅拌混合物中。将混合物密封并在回流下加热24h。将反应混合物真空浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% (7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化, 得到呈淡黄色固体的标题化合物 (160mg, 65%)。

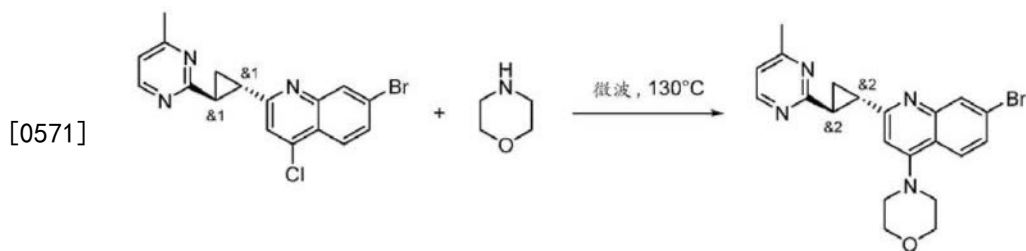
[0566] ESI-MS (M+H)⁺: 369.1, 371.1, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.9, 8.7Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 3.01 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 2H)。

[0567] rac-N-(7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-N-甲基甲烷磺酰胺的合成

[0568] 在0°C下将LiHMDS (1.0M于THF中, 0.49mL, 0.49mmol) 逐滴添加到rac-7-溴-N-甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-胺 (120mg, 0.33mmol) 在THF (5.0mL) 中的搅拌溶液中。在15min后, 逐滴添加MsCl (0.050mL, 0.65mmol), 并将反应混合物升温至室温并搅拌18h。将反应混合物用水淬灭并用DCM萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到标题化合物 (50mg, 34%)。

[0569] ESI-MS (M+H)⁺: 447.2, 449.2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.06-1.91 (m, 2H)。

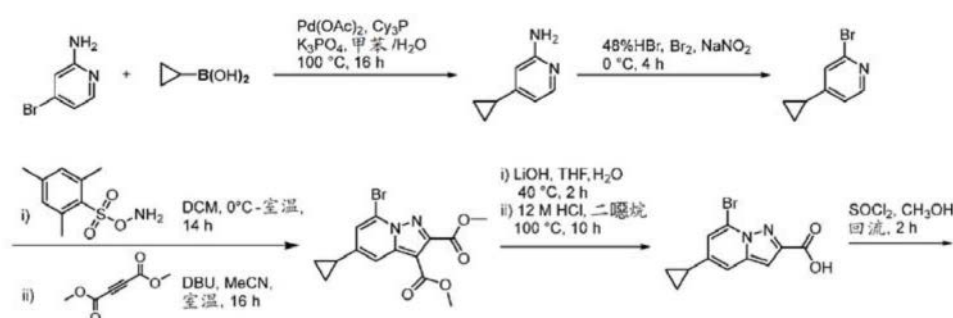
[0570] rac-4-(7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)吗啉的合成



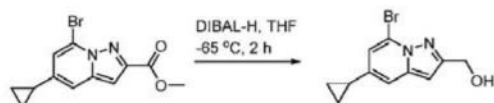
[0572] 将rac-7-溴-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(100mg, 0.267mmol)和吗啉(0.12mL, 1.33mmol)的混合物在微波反应器中加热至140℃,持续2个周期,每次30min。将混合物用DCM稀释,接着用水洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。

[0573] ESI-MS (M+H)⁺: 425.3, 427.3。

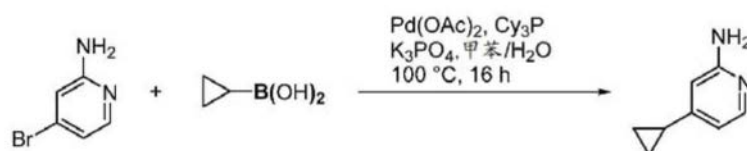
[0574] (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成



[0575]



4-环丙基吡啶-2-胺的合成



[0576] 在室温下向4-溴吡啶-2-胺(20g, 0.12mol)在甲苯/H₂O(200mL/40mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(20g, 0.23mol)、Pd(OAc)₂(1.0g, 4.6mmol)、K₃PO₄(74g, 0.35mol)和PCy₃(2.6g, 9.3mmol)。将反应混合物在氮气和90℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,用水(150mL)稀释,接着用EtOAc(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈黄色固体的4-环丙基吡啶-2-胺(16g, 定量)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.1。

[0577] (1S,2S)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲氧基吡啶-4-基)环丙烷-1-甲酸的合成

[0578] 在0℃下向HBr(40%于H₂O中, 70mL)的搅拌溶液中分份添加4-环丙基吡啶-2-胺(15g, 0.11mol),接着逐滴添加Br₂(52g, 0.32mol)。在0℃下搅拌30min后,逐滴添加NaNO₂(19g, 0.27mol)在水(30mL)中的溶液,保持温度低于10℃。再将所得混合物在0℃下搅拌30min。将反应混合物用NaOH水溶液(60g于(100mL)中)淬灭直至pH=12并用EtOAc(100mL x

2) 萃取。将合并的有机层用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=1/10$) 纯化, 得到呈黄色油状物的2-溴-4-环丙基吡啶 (15g, 70%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198.1。

[0579] 7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯的合成

[0580] 在 0°C 下向0-(均三甲苯基磺酰基)羟胺 (34g, 160mmol) 在DCM (200mL) 中的搅拌溶液中缓慢添加2-溴-4-环丙基吡啶 (15g, 76mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液。将混合物在 0°C 下搅拌10min, 接着升温至室温并搅拌14h。将反应混合物浓缩并真空干燥。将残余物溶解于 CH_3CN (200mL) 中, 添加DMAD (17g, 120mmol), 随后在 0°C 下逐滴添加DBU (18.2g, 120mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌10min并升温至室温且搅拌16h。将反应混合物真空浓缩, 用水 (300mL) 稀释并用 EtOAc (200mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (400mL) 和盐水 (400mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=1/10$) 纯化, 得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯 (6.5g, 24%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.0。

[0581] 7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸的合成

[0582] 将7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3二甲酸二甲酯 (6.0g, 17mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.4g, 34mmol) 在THF (50mL) 和水 (10mL) 中的混合物在 40°C 下搅拌2h。将混合物真空浓缩以去除THF, 接着添加1,4-二噁烷 (50mL) 和 HCl (浓, 12mL)。将所得混合物在 100°C 下搅拌6h。将反应混合物倒入水 (200mL) 中并用 EtOAc (150mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (400mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 接着浓缩并真空干燥, 得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (4.8g, 定量)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.0。

[0583] 7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯的合成

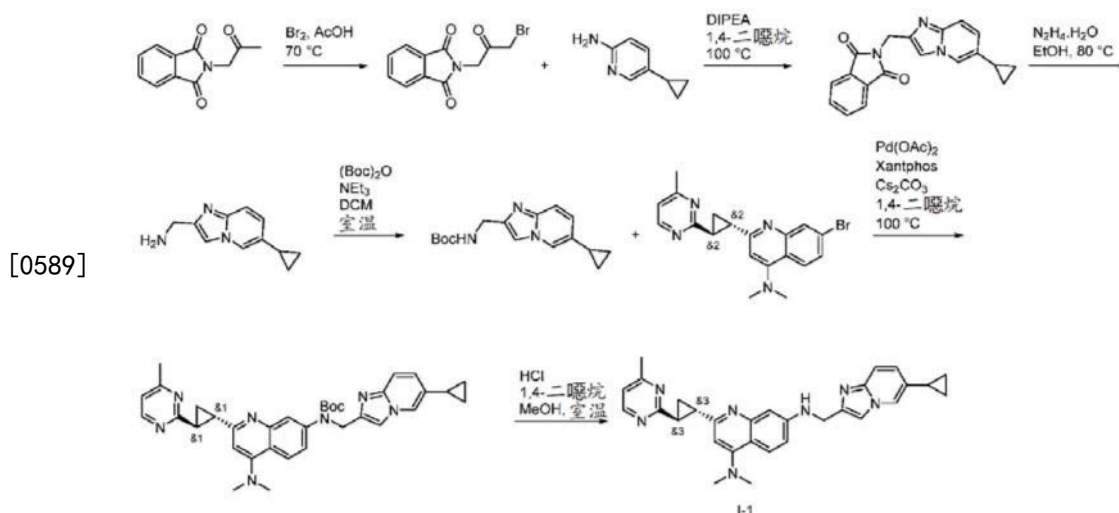
[0584] 在室温下向7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (4.8g, 17mmol) 在 MeOH (50mL) 中的混合物中逐滴添加 SOCl_2 (4.0g, 34mmol)。将混合物在 70°C 下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩并用 EtOAc (200mL) 稀释, 用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 接着真空浓缩, 得到粗产物。将其通过硅胶色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=1/10$) 纯化, 得到呈黄色固体的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯 (3.8g, 76%, 2步)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.0。

[0585] (7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇的合成

[0586] 在 -65°C 下向7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯 (3.3g, 11mmol) 在THF (60mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (1M于己烷中, 33mL, 33mmol)。将混合物在 -65°C 下搅拌2h。在 -65°C 下将反应混合物用 NaOH (1M于水中, 50mL) 淬灭并升温至室温, 接着用 EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=1/5$) 纯化, 得到呈黄色固体的所需产物 (2.8g, 95%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.0。

[0587] 实施例1

[0588] N7-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N4,N4-二甲基-2-(2-(4-甲基咪唑啉-2-基) 环丙基) 喹啉-4,7-二胺 (I-1) 的合成



[0590] 2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0591] 在 70°C 下将 Br_2 (3.8mL, 74mmol) 的AcOH (45mL) 溶液逐滴添加到2-(2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (10g, 49mmol) 的搅拌溶液中。将混合物在 70°C 下搅拌90min,接着使之冷却并真空浓缩。将残余物溶解于DCM (100mL) 中,并用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.0M水溶液, 100mL) 和 Na_2CO_3 (20%水溶液, $2 \times 100\text{mL}$) 洗涤。使有机层通过相分离管柱,接着真空浓缩。将残余物用 Et_2O 研磨,得到呈白色固体的标题化合物 (12g, 88%)。

[0592] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.88 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.01 (s, 2H)。

[0593] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0594] 将5-环丙基吡啶-2-胺 (4.5g, 34mmol)、2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (10g, 37mmol) 和DIPEA (8.8mL, 50mmol) 在1,4-二噁烷 (340mL) 中的混合物在 100°C 下加热72h。将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-100% $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ 洗脱来纯化,得到呈红色固体的标题化合物 (3.6g, 33%)。

[0595] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=1.8, 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 0.96 (ddd, $J=4.4, 6.3, 8.4\text{Hz}$, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)。

[0596] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺的合成

[0597] 将 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.6g, 56.72mmol) 添加到2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (3.6g, 11.34mmol) 在EtOH (55mL) 中的溶液中,并将混合物在 80°C 下加热18h。将混合物冷却,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物加载到SCX管柱上,用MeOH/DCM洗涤并用(7N NH_3 的MeOH溶液)/DCM洗脱,接着真空浓缩,得到呈橙色胶状物的标题化合物 (2.0g, 94%)。

[0598] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=1.6, 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[0599] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0600] 将二碳酸二叔丁酯 (1.4g, 5.3mmol) 添加到(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺 (1.0g, 5.3mmol) 在DCM (55mL) 中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌18h。添加 NaHCO_3

(饱和水溶液, 50mL), 并将混合物用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物(930mg, 60%)。

[0601] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.26 (dd, J=5.7, 5.7Hz, 1H), 6.95 (dd, J=1.9, 9.2Hz, 1H), 4.19 (d, J=6.1Hz, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.91 (ddd, J=4.3, 6.3, 8.5Hz, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

[0602] rac-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(二甲基氨基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0603] 将((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(99mg, 0.34mmol)、rac-7-溴-N,N-二甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-胺(110mg, 0.28mmol)、Pd(OAc)₂、Xantphos(17mg, 0.028mmol)和Cs₂CO₃(190mg, 0.029mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物用N₂脱气并在100℃下加热18h。将混合物通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化, 得到标题化合物(50mg, 30%)。

[0604] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.43 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.12 (d, J=1.4Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

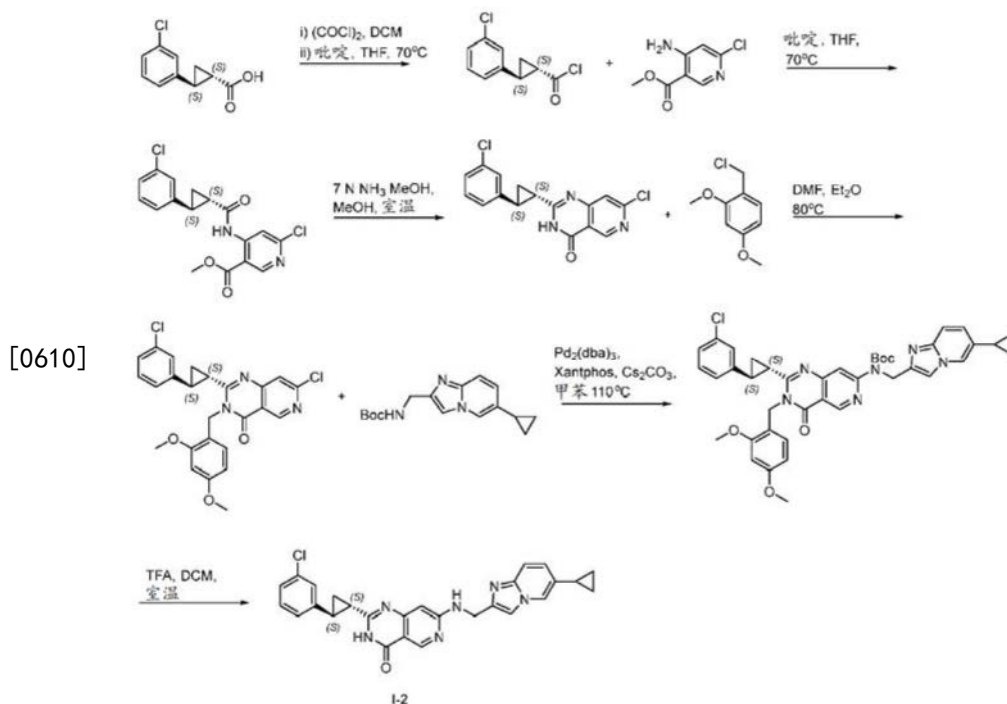
[0605] rac-N⁷-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N⁴, N⁴-二甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4,7-二胺的合成

[0606] 将HCl(4.0M于1,4-二噁烷中, 0.19mL, 0.76mmol)添加到rac-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(二甲基氨基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 0.076mmol)在MeOH(1.0mL)中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌3h。将混合物真空浓缩并通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(3mg, 8%) (为甲酸盐)。

[0607] ESI-MS (M+H)⁺: 490.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.62 (dd, J=5.7, 5.7Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.44 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

[0608] 实施例2

[0609] 2-((1S, 2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(I-2)的合成



[0611] 6-氯-4-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)烟酸甲酯的合成

[0612] 在0℃下向(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(0.45g, 2.3mmol)在DCM(10mL)中的冷却溶液中添加一滴DMF,并将混合物搅拌2h。将混合物真空浓缩并添加到4-氨基-6-氯烟酸甲酯(0.36g, 1.92mmol)在THF(10mL)、吡啶(1.6mL, 19.2mmol)的混合物中的溶液中并加热至70℃保持18h。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。合并有机相,经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(335mg, 48%)。

[0613] ESI-MS(M+H)⁺: 365.1, ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.45(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.24-7.21(m, 2H), 7.10(d, J=1.9Hz, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.62(ddd, J=4.0, 6.5, 9.3Hz, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.79-1.74(m, 1H), 1.49-1.44(m, 1H)。

[0614] 7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成

[0615] 将6-氯-4-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)烟酸甲酯添加到密封小瓶中的7N NH₃的MeOH溶液(13mL)和MeOH(13mL)的混合物中。将混合物在室温下搅拌18h。将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(179mg, 58%)。

[0616] ESI-MS(M+H)⁺: 332.1, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.88(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.22-7.20(m, 1H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.33-2.27(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.75(ddd, J=4.5, 6.6, 8.4Hz, 1H)。

[0617] 7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成

[0618] 将K₂CO₃(0.15g, 1.08mmol)、7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(0.18g, 0.542mmol)、DMB-Cl(0.13mL, 0.813mmol)在DMF(5mL)和Et₂O(2mL)混合物中的混合物加热至80℃保持18h。将混合物用盐水(50mL)、水(75mL)稀释并用EtOAc(3x25mL)萃取。合并有机相,真空浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100%

EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(111mg,43%)。

[0619] ESI-MS (M+H)⁺: 482.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.11 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.33 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 5.35-5.21 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (ddd, J=4.1, 6.5, 9.0Hz, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.61 (ddd, J=4.4, 6.6, 8.1Hz, 1H)。

[0620] (2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0621] 将含在甲苯(2mL)中的7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(0.11g, 0.22mmol)、((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.079g, 0.22mmol)、Pd₂(dba)₃(0.021g, 0.02mmol)、Xantphos(0.026g, 0.045mmol)、Cs₂CO₃(0.15g, 0.45mmol)的混合物加热至110℃保持18h。将混合物通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到呈淡黄色胶状物的标题化合物(64mg, 38%)。

[0622] ESI-MS (M+H)⁺: 733.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2.3, 8.4Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32-5.20 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

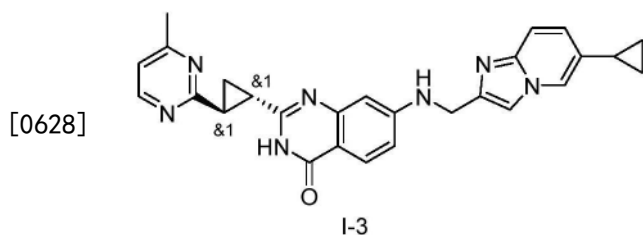
[0623] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成

[0624] 将TFA(0.5mL)添加到2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.068mmol)和苯甲醚(0.074mL, 0.68mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物真空浓缩到二氧化硅上并通过硅胶柱色谱法(以0%-10%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱)、随后通过制备型HPLC来纯化,得到标题化合物(11mg, 33%)(为甲酸盐)。

[0625] ESI-MS (M+H)⁺: 483.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.3Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.58 (d, J=3.8Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

[0626] 实施例3

[0627] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(I-3)的合成

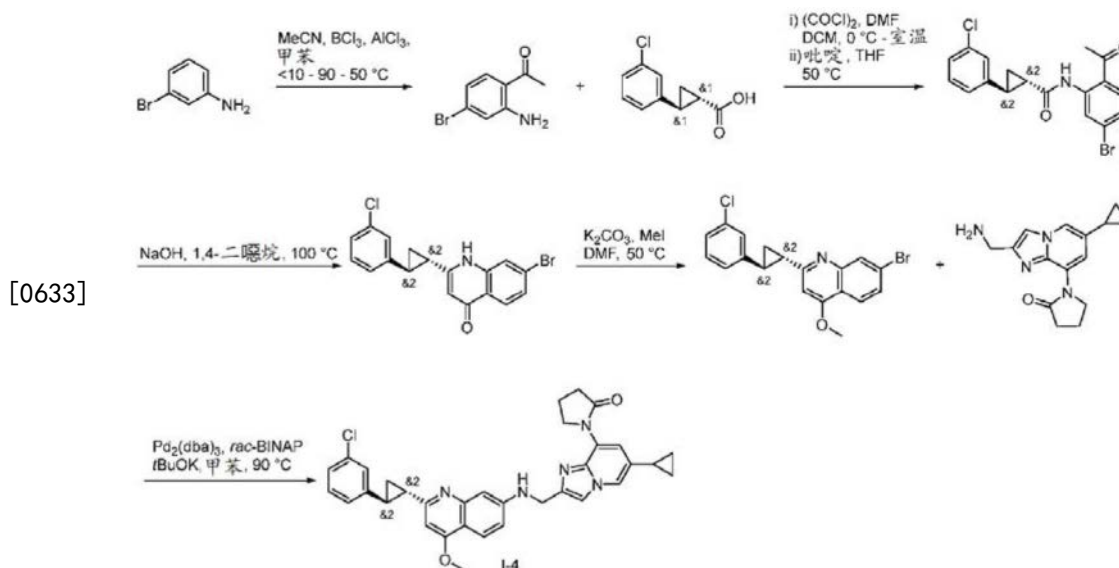


[0629] 以与针对2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮描述的方式类似的方式,以2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯和rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-碳酰氯(2.3mg,25%)为起始合成标题化合物。

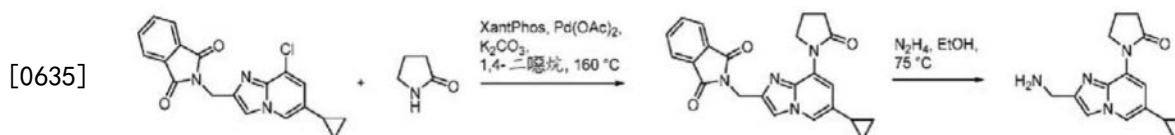
[0630] ESI-MS (M+H)⁺: 464.3, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.79 (dd, J=2.3, 8.8Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[0631] 实施例4

[0632] rac-1-(2-(((2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吡咯烷-2-酮(I-4)的合成



[0634] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吡咯烷-2-酮的合成



[0636] 2-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0637] 将吡咯烷-2-酮(0.65mL,8.5mmol)、2-((8-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(2000mg,5.7mmol)、Xantphos(660mg,1.1mmol)和K₂CO₃(1600mg,11mmol)的1,4-二噁烷(20mL)溶液用N₂脱气5min。添加Pd(OAc)₂(130mg,

0.57mmol), 并将反应混合物在微波中于160℃下加热2h。将混合物冷却至室温, 通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以20%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到标题化合物(1.0g, 44%)。

[0638] ESI-MS (M+H)⁺: 401.3, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.87 (dd, J=3.0, 5.5Hz, 2H), 7.72 (dd, J=3.1, 5.5Hz, 2H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.27 (dd, J=7.1, 7.1Hz, 2H), 2.58 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

[0639] 1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吡咯烷-2-酮的合成

[0640] 将2-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.0g, 2.50mmol)和水合肼(0.16mL, 4.99mmol)在EtOH(15mL)中的溶液加热至75℃保持2h。将混合物冷却至室温, 接着施加至SCX柱, 将其用3:1 DCM:MeOH洗涤, 接着用3:1 (7N NH₃的MeOH溶液):DCM洗脱, 得到标题化合物(0.60g, 89%)。

[0641] ESI-MS (M+H)⁺: 271.3, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.77 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.28 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.99 (d, J=0.6Hz, 2H), 2.62 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)。未观察到NH₂

[0642] 1-(2-氨基-4-溴苯基)乙-1-酮的合成

[0643] 将BCl₃(1.0M于DCM中, 32mL, 32mmol)逐滴添加到3-溴苯胺(5.0g, 29mmol)在MeCN(15mL, 290mmol)和甲苯(35mL)中的搅拌浆液中, 同时保持混合物温度低于10℃。在冷却下将AlCl₃(5.8g, 44mmol)逐份添加到反应混合物中。将混合物在90℃下搅拌17h。将反应混合物冷却至室温并添加HCl(2.0M水溶液, 50mL)。将反应混合物在50℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温, 用水(100mL)稀释并用DCM(3×150mL)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到呈棕色固体的标题化合物(4.6g, 74%)。

[0644] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.55 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[0645] rac-(1S*, 2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0646] 将草酰氯(0.44g, 5.1mmol)逐滴添加到rac-(1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(500mg, 2.5mmol)和DMF(0.05mL)在DCM(10mL)中的溶液中至0℃。将反应混合物在0℃下搅拌2.5h。使反应混合物升温至室温并真空浓缩。将残余物悬浮于THF(10mL)中并添加吡啶(2.1mL, 25mmol)和1-(2-氨基-4-溴苯基)乙-1-酮(520mg, 2.4mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 用水(75mL)稀释并搅拌2h。通过过滤收集所得沉淀物, 用水(100mL)洗涤并真空干燥, 得到标题化合物(850mg, 85%)。

[0647] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.51 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H)。

[0648] rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[0649] 将NaOH(100mg, 2.6mmol)与甲苯(2×)共沸并添加到rac-(1S*, 2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(250mg, 0.64mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的溶液中, 将其置于N₂气氛下。将反应混合物在100℃下搅拌3h, 接着冷却至室温并用NH₄Cl(饱和水溶液, 20mL)稀释。通过过滤收集所得沉淀物, 用水(50mL)洗涤并真空干燥, 得到呈

米色固体的标题化合物(200mg, 83%)。

[0650] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.65-11.62 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=1.5, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=1.8, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 一个CH隐藏在DMSO峰下。

[0651] rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉的合成

[0652] 将rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(100mg, 0.27mmol)和 K_2CO_3 (74mg, 0.53mmol)在DMF(2.5mL)中的混合物在50℃下搅拌1.5h。将反应混合物冷却至室温并添加MeI(0.019mL, 0.29mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌5h,接着冷却至室温并且再添加MeI(0.019mL, 0.29mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用水(25mL)淬灭并用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(82mg, 79%)。

[0653] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=1.9, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 7.07 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H)。

[0654] rac-1-(2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吡咯烷-2-酮的合成

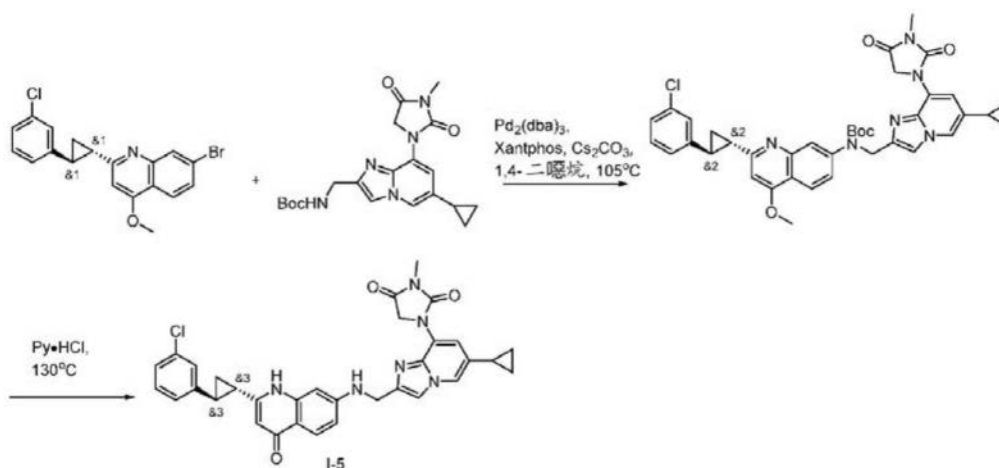
[0655] 将rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉(41mg, 0.11mmol)、1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吡咯烷-2-酮(34mg, 0.13mmol)、rac-BINAP(6.6mg, 0.010mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.8mg, 0.0053mmol)和tBuOK(24mg, 0.21mmol)在甲苯(1.5mL)中的混合物脱气5min并在90℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温并通过Celite®过滤且真空浓缩。将残余物溶解于DCM(25mL)中并用 NH_4Cl (饱和水溶液, 3×50mL)洗涤。使合并的有机物通过疏水玻璃料并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5% MeOH/DCM、接着是10% (7N NH_3 的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(25mg, 41%)。

[0656] ESI-MS (M+H) $^+$: 578.5, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.32-7.15 (m, 5H), 7.13 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.19 (dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H) 2CH隐藏在溶剂峰下。

[0657] 实施例5

[0658] rac-1-(2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-5)的合成

[0659]



[0660] rac- (2- ((1S*,2S*) -2- (3-氯苯基) 环丙基) -4-甲氧基喹啉-7-基) ((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0661] 将rac-7-溴-2- ((1S*,2S*) -2- (3-氯苯基) 环丙基) -4-甲氧基喹啉 (100mg, 0.26mmol) 添加到 ((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (123mg, 0.31mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12mg, 0.013mmol)、Xantphos (15mg, 0.026mmol)、 Cs_2CO_3 (251mg, 0.77mmol) 在1,4-二噁烷 (5.0mL) 中的混合物中,并将混合物加热至105℃保持18h。将混合物通过 **Celite®** 过滤,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到粗标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一阶段。

[0662] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.02-4.01 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H)。

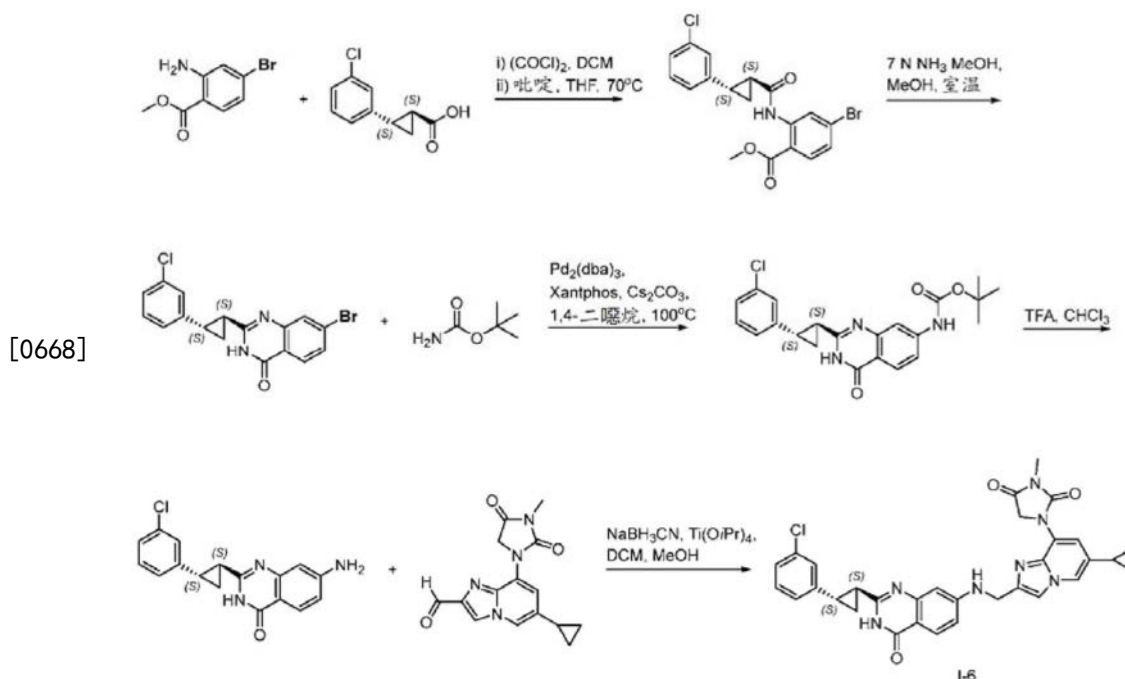
[0663] rac-1- (2- (((2- ((1S*,2S*) -2- (3-氯苯基) 环丙基) -4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基) 氨基) 甲基) -6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0664] 将吡啶·HCl (392mg, 3.39mmol) 添加到rac- (2- ((1S*,2S*) -2- (3-氯苯基) 环丙基) -4-甲氧基喹啉-7-基) ((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.085mmol) 中,并将混合物加热至130℃保持2h。将混合物用水和10% MeOH/DCM稀释,接着用10% MeOH/DCM萃取。合并有机相,干燥,接着真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物 (3mg, 3%)。

[0665] ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 593.3, 纯度: 91.4%, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.98-10.97 (m, 1H), 8.26 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, $J=2.1, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.43 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.94 (dd, $J=8.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0666] 实施例6

[0667] 1-(2-(((2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-6)的合成



[0669] 4-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯甲酸甲酯的合成

[0670] 在0℃下向(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(1.0g,5.1mmol)和草酰氯(0.44mL,5.1mmol)在DCM(20mL)中的冷却溶液中添加一滴DMF,并将混合物搅拌1h。将混合物浓缩,接着再溶解于THF(20mL)中。添加2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯(1.2g,5.1mmol),接着添加吡啶(1.2mL,15.3mmol),并将混合物加热至70℃保持18h。将冷却的混合物用水稀释,接着用DCM萃取。将合并的有机物通过疏水管柱,真空浓缩到二氧化硅上,接着通过硅胶柱色谱法以0%-100%EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(800mg,38%)。

[0671] ESI-MS (M+H)⁺:410.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ10.88 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41 (dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H)。

[0672] 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[0673] 将7N NH₃的MeOH溶液(20mL)添加到4-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(400mg,0.98mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中,并将混合物加热至80℃保持18h。将混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,通过疏水管柱并真空浓缩至二氧化硅上,接着通过硅胶柱色谱法以0%-80% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物,其直接用于下一步骤中。

[0674] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.55 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H)。

[0675] (2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0676] 将4-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(100mg, 0.27mmol)、Xantphos(62mg, 0.11mmol)、氨基甲酸叔丁酯(34mg, 0.29mmol)、 Cs_2CO_3 (260mg, 0.8-0.9mmol)在1,4-二噁烷中的溶液用 N_2 吹扫5min,并加热至100℃保持18h。将混合物通过Celite®过滤,真空浓缩,接着通过硅胶柱色谱法以0%-80% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(120mg,定量)。

[0677] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.97 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=2.1, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 10H)。

[0678] 7-氨基-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[0679] 将TFA(2.0mL)添加到(2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.48mmol)在 CHCl_3 (2mL)中的混合物中。将反应物在微波条件下加热至70℃保持30min。将混合物用 NaHCO_3 (饱和水溶液)处理,接着用DCM萃取。使合并的有机物通过疏水管柱,接着真空浓缩,得到标题化合物(124mg, 82%)。

[0680] ESI-MS (M+H) $^+$: 312.3

[0681] 1-(2-(((2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

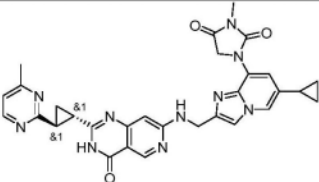
[0682] 将 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.079mL, 0.27mmol)添加到7-氨基-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(84mg, 0.27mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(80mg, 0.27mmol)在DCM(0.5mL)和MeOH(0.5mL)中的混合物中并加热至50℃保持18h。将反应物冷却至室温并添加 NaCNBH_3 (34mg, 0.27mmol)。将反应物在室温下搅拌2h,接着用水稀释,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM中,用水、接着是盐水洗涤,通过疏水管柱,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% 7N NH_3 的MeOH溶液/DCM梯度洗脱来纯化,随后通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(8mg, 5%)。

[0683] ESI-MS (M+H) $^+$: 594.4, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=2.3, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.53 (dd, $J=4.3, 14.7\text{Hz}$, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

[0684] 使用与上述程序类似的程序,用rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸和4-氨基-6-氯烟酸甲酯合成表2中的化合物。

[0685] 表2

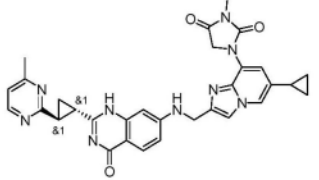
[0686]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
7	 I-7 <i>rac</i>-1-(6-环丙基-2-(((2-((1<i>S</i>*,2<i>S</i>*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-7)	<i>rac</i> -7-氨基-2-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-4(3 <i>H</i>)-酮	ESI-MS (M+H): + 577.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.69 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 1 H 隐藏在 DMSO 下。

[0687] 使用与上述程序类似的程序,用*rac*-(1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸和2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯合成表3中的化合物。

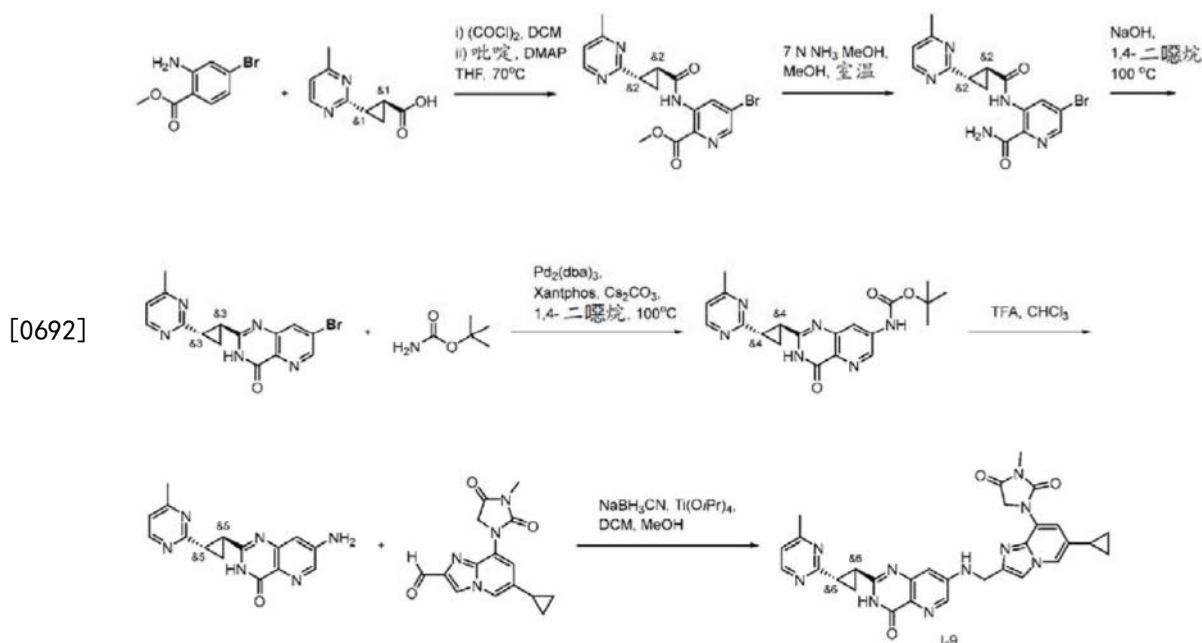
[0688] 表3

[0689]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
8	 I-8 <i>rac</i>-1-(6-环丙基-2-(((2-((1<i>S</i>*,2<i>S</i>*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-8)	<i>rac</i> -7-氨基-2-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-4(3 <i>H</i>)-酮	ESI-MS (M+H)+: 576.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H)。

[0690] 实施例9

[0691] 1-(6-环丙基-2-(((2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-9)的合成



[0693] rac-5-溴-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯的合成

[0694] 在0℃下将草酰氯(0.78mL,8.90mmol)逐滴添加到rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷甲酸(793mg,4.45mmol)和DMF(0.050mL)在THF(10mL)中的搅拌溶液中并在0℃下搅拌30min。接着将反应物真空浓缩。将残余物悬浮于THF(20mL)中,接着添加3-氨基-5-溴-吡啶-2-甲酸甲酯(1079mg,4.67mmol)、DMAP(109mg,0.890mmol)和吡啶(3.6mL,44.5mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌16h,接着冷却至室温并用EtOAc和水稀释。将有机物用NaHCO₃(饱和水溶液)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到呈黑色固体的标题化合物(1.26g,72%)。

[0695] ESI-MS(M+H)⁺:391.2,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ11.24(s,1H),9.41(d,J=2.0Hz,1H),8.46-8.43(m,2H),6.99(d,J=5.1Hz,1H),4.02(s,3H),2.92-2.86(m,1H),2.49(s,3H),2.39-2.34(m,1H),1.80-1.71(m,2H)。

[0696] rac-5-溴-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶酰胺的合成

[0697] 将rac-5-溴-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(1.26g,3.22mmol)悬浮于7N NH₃的MeOH(26mL)溶液中并在65℃下搅拌18h。将反应物冷却至室温并真空浓缩,得到标题化合物(1.2g,67%)。

[0698] ESI-MS(M+H)⁺:376.1,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.18(s,1H),9.39(d,J=2.0Hz,1H),8.43(d,J=5.1Hz,1H),8.26(d,J=2.0Hz,1H),8.00-8.00(m,1H),6.97(d,J=5.4Hz,1H),5.56(s,1H),2.88-2.83(m,1H),2.47(s,3H),2.39-2.34(m,1H),1.78-1.69(m,2H)。

[0699] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成

[0700] 将NaOH(383mg,9.57mmol)(与甲苯共沸3次)添加到rac-5-溴-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶酰胺(1200mg,3.19mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌混合物中,接着将反应物在100℃下搅拌18h。将反应物冷却至室温并在水

与EtOAc之间分配。将水层用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.9g, 79%)。

[0701] ESI-MS (M+H)⁺: 358.1 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 2H)。

[0702] rac- (2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3, 2-d]嘧啶-7-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0703] 将rac-7-溴-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4 (3H) -酮(400mg, 1.12mmol)、氨基甲酸叔丁酯(196mg, 1.68mmol)、Pd (OAc)₂ (13mg, 0.056mmol)、Xantphos (65mg, 0.11mmol) 和Cs₂CO₃ (1092mg, 3.35mmol) 悬浮于1,4-二噁烷(5mL) 中并用N₂脱气5min。接着将反应物加热至100℃并搅拌16h。再添加氨基甲酸叔丁酯(196mg, 1.68mmol)、Pd (OAc)₂ (13mg, 0.056mmol) 和Xantphos (65mg, 0.11mmol), 并且再将混合物在100℃下搅拌24h。将反应物冷却至室温并通过 Celite® 过滤。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物(220mg, 60%)。ESI-MS (M+H)⁺: 395.3

[0704] rac-7-氨基-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4 (3H) -酮的合成

[0705] 将TFA (0.43mL, 5.58mmol) 添加到rac- (2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3, 2-d]嘧啶-7-基) 氨基甲酸叔丁酯(220mg, 0.56mmol) 在氯仿(6mL) 中的搅拌溶液中并在室温下搅拌16h。将反应物真空浓缩, 并将残余物加载到SCX管柱上, 用3:1 DCM: MeOH洗涤。使用7N NH₃的MeOH溶液/DCM释放该化合物, 得到标题化合物(150mg), 其不经进一步纯化即继续用于下一步骤中。

[0706] ESI-MS (M+H)⁺: 295.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.58-8.55 (m, 1H), 8.09 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.24 (dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 6.78 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.18 (d, J=5.3Hz, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.44 (d, J=2.3Hz, 3H), 1.83-1.67 (m, 2H)。

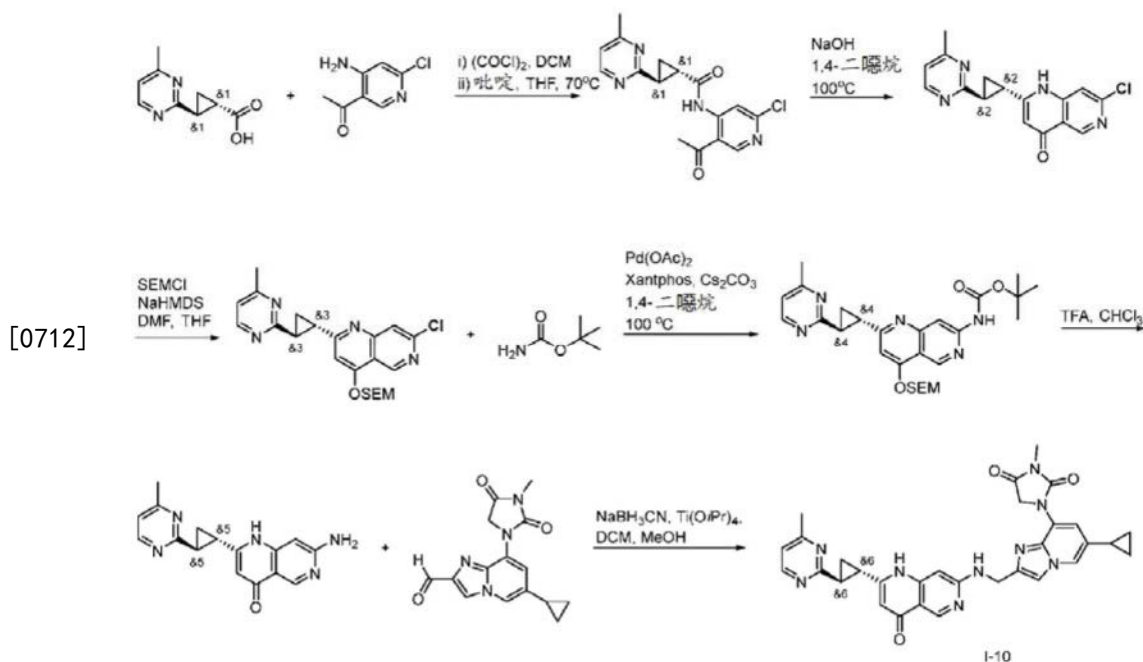
[0707] rac-1- (6-环丙基-2- (((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3, 2-d]嘧啶-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1, 2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-9)的合成

[0708] 使用与1- (2- (((2- ((1S, 2S) -2- (3-氯苯基) 环丙基) -4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基) 氨基) 甲基) -6-环丙基咪唑并[1, 2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮类似的方法, 由rac-7-氨基-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4 (3H) -酮和6-环丙基-8- (3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基) 咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-甲醛制备标题化合物(17.9mg, 6%)。

[0709] ESI-MS (M+H)⁺: +577.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.56 (dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

[0710] 实施例10

[0711] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-10)的合成



[0713] rac-(1S*,2S*)-N-(5-乙酰基-2-氯吡啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0714] 在0℃下将草酰氯(0.98mL,11.2mmol)逐滴添加到1-(4-氨基-6-氯-3-吡啶基)乙酮(1.00g,5.89mmol)和DMF(0.050mL)在THF(10mL)中的搅拌溶液中并在0℃下搅拌30min。接着将反应物浓缩至干,接着悬浮于THF(10mL)中,随后添加rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(1.00g,5.61mmol)和吡啶(4.5mL,56.1mmol)。接着将反应物加热至70℃并搅拌16h。将反应物冷却至室温并用EtOAc稀释。将反应物用NaHCO₃(饱和水溶液)和盐水洗涤。将有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈淡蓝色固体的标题化合物(900mg,95%)。

[0715] ESI-MS(M+H)⁺:331.1,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.10-12.05(m,1H),8.85(s,1H),8.76(s,1H),8.44(d,J=5.1Hz,1H),6.98(d,J=4.8Hz,1H),2.91-2.84(m,1H),2.68(s,3H),2.48(s,3H),2.39-2.33(m,1H),1.81-1.72(m,2H)。

[0716] rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮的合成

[0717] 将NaOH(435mg,10.9mmol)(已与甲苯共沸3次)添加到rac-(1S*,2S*)-N-(5-乙酰基-2-氯吡啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(900mg,2.72mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌悬浮液中。接着将反应物加热至100℃保持1h。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机物用NaHCO₃(饱和水溶液)、接着是盐水洗涤,经MgSO₄干燥,接着真空浓缩,得到呈淡黄色固体的标题化合物(400mg,87%)。

[0718] ESI-MS(M+H)⁺:313.1,¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.92(s,1H),8.95(s,1H),8.58(d,J=5.1Hz,1H),7.44(s,1H),7.25(d,J=5.4Hz,1H),6.08(s,1H),2.73-2.67(m,1H),2.45

(s, 3H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1H被DMSO信号遮蔽。

[0719] rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)-1,6-萘啶的合成

[0720] 在室温下将NaHMDS(1M于THF中, 1.2mL, 1.25mmol)逐滴添加到rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(390mg, 1.25mmol)在DMF(3.00mL)中的搅拌悬浮液中并搅拌10min。接着添加SEM-Cl(0.22mL, 1.25mmol), 并将反应物在室温下搅拌18h。将反应物用水淬灭, 接着用EtOAc萃取。将合并的有机物用NaHCO₃(饱和水溶液)和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到呈橙色油状物的标题化合物(300mg, 54%)。

[0721] ESI-MS (M+H)⁺: 443.3, ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.48 (d, J=1.8Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0722] rac-(2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)-1,6-萘啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0723] 将rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)-1,6-萘啶(300mg, 0.68mmol)、氨基甲酸叔丁酯(119mg, 1.02mmol)、Pd(OAc)₂(7.6mg, 0.034mmol)、Xantphos(39mg, 0.068mmol)和Cs₂CO₃(662mg, 2.03mmol)悬浮于1,4-二噁烷(5.0mL)中并用N₂吹扫5min。接着将反应物加热至100℃并搅拌1h。将混合物通过Celite®过滤, 接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(300mg, 84%)。

[0724] ESI-MS (M+H)⁺: 524.4, ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.94 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.44 (d, J=1.9Hz, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)。

[0725] rac-7-氨基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮的合成

[0726] 将TFA(0.44mL, 5.73mmol)添加到rac-(2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)-1,6-萘啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.573mmol)在CHCl₃(4.00mL)中的溶液中, 将所得溶液在室温下搅拌4h。将反应物真空浓缩。将残余物加载到SCX管柱上, 将其用DCM/MeOH洗涤并用7N NH₃的MeOH溶液/DCM洗脱, 得到呈淡橙色固体的产物的标题化合物(100mg, 60%)。

[0727] ESI-MS (M+H)⁺: 294.2, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.64 (d, J=1.8Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H)。

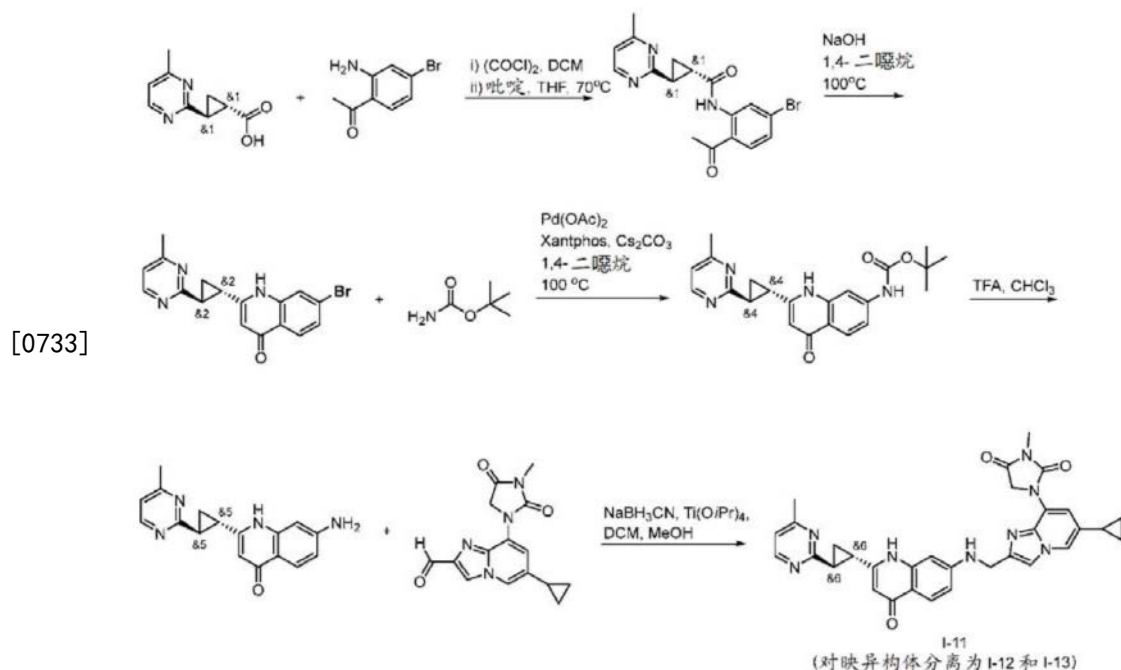
[0728] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0729] 将 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.20mL, 0.682mmol) 添加到rac-7-氨基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(40mg, 0.136mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化-咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(41mg, 0.136mmol)在MeOH(2.0mL)和DCM(2.0mL)的1:1混合物中的搅拌溶液中。接着将混合物在密封管中于50℃下加热12h。将反应物冷却至室温。添加 NaCNBH_3 (30mg, 0.477mmol), 接着将混合物在室温下搅拌18h。将反应物用水(1.0mL)稀释, 通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% (7N NH_3 的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化, 随后通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(10.6mg, 12%)。

[0730] ESI-MS(M+H)⁺: +576.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.15(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.56(d, J=5.1Hz, 1H), 8.24(d, J=1.1Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.48(dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.34(d, J=1.5Hz, 1H), 7.23(d, J=5.1Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.91(s, 2H), 4.57(d, J=5.9Hz, 2H), 2.99(s, 3H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.46-2.41(m, 4H), 1.98-1.90(m, 1H), 1.75-1.64(m, 2H), 0.97-0.92(m, 2H), 0.67-0.62(m, 2H)。

[0731] 实施例11-13

[0732] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-11)的合成



[0734] rac-(1S*, 2S*)-N-(2-乙酰基-5-氯苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0735] 在0℃下将草酰氯(0.71mL, 5.61mmol)逐滴添加到1-(2-氨基-4-溴苯基)乙-1-酮(631mg, 2.95mmol)和DMF(0.050mL)在THF(20mL)中的搅拌溶液中并在0℃下搅拌30min。接着将反应物浓缩至干。将残余物悬浮于THF(20mL)中, 随后添加rac-(1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(500mg, 2.81mmol)和吡啶(2.3mL, 28.1mmol)。接着将反应物加热至70℃并搅拌16h。将反应物冷却至室温并用EtOAc稀释, 接着用 NaHCO_3 (饱和水溶液)和盐水洗涤。将有机物经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100%

EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到标题化合物(890mg,80%)。

[0736] ESI-MS (M+H)⁺:376.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.52-11.50 (m, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 4H), 2.45-2.44 (m, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H)。来自ED01395-188

[0737] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[0738] 将NaOH(435mg,10.9mmol)(已与甲苯共沸3次)添加到rac-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(890mg,2.38mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌悬浮液中。接着将反应物加热至100℃并搅拌1h,接着冷却至室温并用NH₄Cl(饱和水溶液)淬灭。将形成的沉淀物过滤,用水洗涤并真空干燥,得到呈棕色固体的标题化合物(680mg,87%)。

[0739] ESI-MS (M+H)⁺:358.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.59-8.57 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 2H)。1H缺失(假设在DMSO峰下),未观察到1H。

[0740] rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0741] 将rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(340mg,0.954mmol)、氨基甲酸叔丁酯(168mg,1.43mmol)、Pd(OAc)₂(21mg,0.095mmol)、Xantphos(110mg,0.191mmol)和Cs₂CO₃(933mg,2.86mmol)悬浮于1,4-二噁烷(10mL)中并用N₂吹扫5min。接着将反应物加热至100℃并搅拌1h。将混合物通过Celite®过滤,真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% DCM/MeOH洗脱来纯化,得到标题化合物(150mg,纯度约60%)。其不经进一步纯化即继续用于下一步骤中。

[0742] ESI-MS (M+H)⁺:393.3

[0743] rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[0744] 将TFA(0.35mL,4.59mmol)添加到rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(60%,150mg,0.229mmol)在氯仿(4.00mL)中的搅拌溶液中并在室温下搅拌30min。将反应物真空浓缩。将残余物加载到SCX管柱上,将其用3:1DCM:MeOH洗涤并用7N NH₃的MeOH溶液/DCM洗脱,得到100mg所需产物,纯度约60%。将该物质通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到呈橙色固体的标题化合物(50mg,43%)。

[0745] ESI-MS (M+H)⁺:293.3, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.03 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.53 (dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H)。1H被DMSO信号遮蔽。

[0746] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0747] 将Ti(OiPr)₄(0.25mL,0.855mmol)添加到rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(50mg,0.171mmol,1.00当量)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(51mg,0.171mmol,1.00当量)在MeOH

(2.0mL)和DCM(2.0mL)的1:1混合物中的搅拌溶液中。接着将反应物在密封管中于50℃下加热5h。LCMS显示良好转化为亚胺。将反应物冷却至室温。添加NaCNBH₃(38mg,0.599mmol),接着将反应物在室温下搅拌1h。用水(1.0mL)淬灭并通过Celite®过滤。用MeOH(3x5mL)洗涤,浓缩,得到粗残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(以0%-20%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱)、随后通过制备型HPLC来纯化,得到标题化合物(28mg,28%),为对映异构体的混合物。

[0748] ESI-MS (M+H)⁺:575.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.03 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.9Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.44-2.43 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。1H缺失,假设在DMSO下。

[0749] 对1-(6-环丙基-2-(((2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(即,1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮和1-(6-环丙基-2-(((2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮)的对映异构体进行SFC分离(LUX Cellulose-4 21.2x250 mm, 5μm 45/55EtOH(0.1% DEA)/CO₂, 100mL/min, 120巴, 40℃),得到:

[0750] 第一洗脱异构体:(4.4mg)(实施例12, I-12)

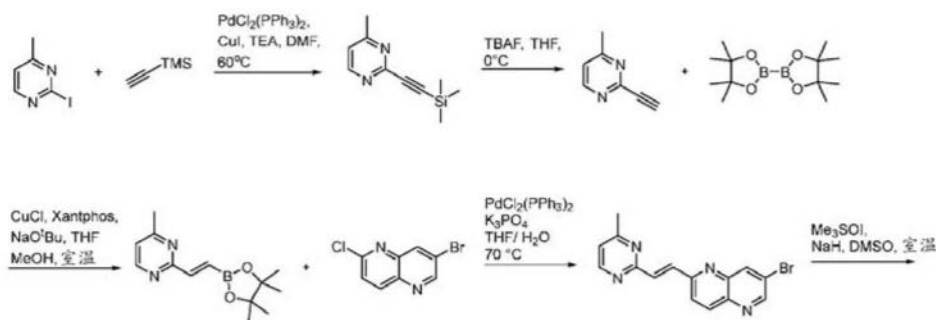
[0751] ESI-MS (M+H)⁺:575.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.03 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.97 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.9Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。对映异构体RT=20.7

[0752] 第二洗脱异构体:(4.4mg)(实施例13, I-13)

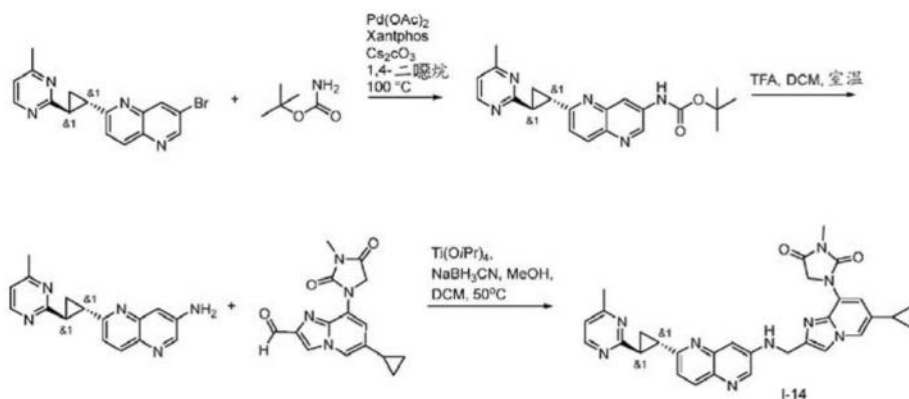
[0753] ESI-MS (M+H)⁺:575.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.05 (s, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 8.26 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.45 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.42 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。对映异构体RT=27.4

[0754] 实施例14

[0755] rac-1-(6-环丙基-2-(((6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,5-萘啶-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-14)的合成



[0756]



[0757] 4-甲基-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶的合成

[0758] 将 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.55g, 5.06mmol) 添加到2-氯-4-甲基嘧啶 (13g, 101.12)、 NEt_3 (131.2mL, 941.4mmol)、TMS-乙炔 (16.8mL, 121.35mmol) 和 CuI (1.93g, 10.11mmol) 在DMF (13mL) 的 N_2 吹扫溶液中, 并将混合物加热至 60°C 保持18h。将反应物用 EtOAc 稀释并通过 **Celite®** 过滤。将有机物用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 2x200mL)、接着是盐水 (100mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-35% EtOAc /环己烷洗脱来纯化, 得到标题化合物 (6.98g, 36%)。

[0759] ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 191.2, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.29 (s, 9H)。

[0760] 2-乙炔基-4-甲基嘧啶的合成

[0761] 在 0°C 下将TBAF (1M, 44mL, 44.1mmol) 逐滴添加到4-甲基-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (7.00g, 36.8mmol) 在THF (75mL) 中的冷却溶液中, 并将反应混合物搅拌45min。使反应混合物升温至室温, 用水 (75mL) 淬灭并用 EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-85% EtOAc /环己烷洗脱来纯化, 得到呈淡黄色固体的标题化合物 (2.88g, 66.3%)。

[0762] ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 119.3, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[0763] (E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶的合成

[0764] 将 CuCl (60mg, 0.609mmol)、Xantphos (353mg, 0.609mmol) 和 NaO^tBu (117mg, 1.22mmol) 悬浮于THF (8.0mL) 中并在室温下搅拌30min。添加 $(\text{BPin})_2$ (3.25g, 12.8mmol) 的THF (4.0mL) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌10min。添加含2-乙炔基-4-甲基嘧啶 (1.44g,

12.2mmol)的THF(3.0mL)和MeOH(0.99mL,24.4mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-40% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈淡黄色油状物的标题化合物(2.53g,76%),其静置时固化。

[0765] ESI-MS(M+H)⁺:247.3,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.57(d,J=5.1Hz,1H),7.46(d,J=18.2Hz,1H),7.01(m,2H),2.52(s,3H),1.30(s,12H)。

[0766] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)-1,5-萘啶的合成

[0767] 将7-溴-2-氯-1,5-萘啶(470mg,1.93mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(475mg,1.93mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(68mg,0.0965mmol)和K₃PO₄(819mg,3.86mmol)悬浮于THF(30mL)和水(3.0mL)中。接着将反应混合物用N₂吹扫5min并加热至70℃保持1h。将反应物冷却至室温,用EtOAc稀释,接着用NaHCO₃(饱和水溶液)和盐水洗涤。将有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100%EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到标题化合物(110mg,17%)。

[0768] ESI-MS(M+H)⁺:327.1,329.0,¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.08(d,J=2.3Hz,1H),8.78(dd,J=0.8,2.2Hz,1H),8.75(d,J=5.1Hz,1H),8.50(d,J=8.8Hz,1H),8.33(d,J=8.8Hz,1H),8.13(d,J=16.1Hz,1H),7.85(d,J=15.7Hz,1H),7.35(d,J=5.0Hz,1H),2.55(s,3H)。

[0769] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,5-萘啶的合成

[0770] 在氮气环境和室温下将NaH(60%于矿物油中,38mg,0.941mmol)添加到三甲基碘化亚砷(222mg,1.01mmol)在DMSO(12mL)中的搅拌溶液中,将反应物在室温下搅拌1.5h。接着添加(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)-1,5-萘啶(110mg,0.336mmol)的DMSO(25mL)溶液,并将混合物在室温下搅拌18h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液)淬灭并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到粗标题化合物(100mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0771] ESI-MS(M+H)⁺:341.1,343.1,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.87(d,J=2.3Hz,1H),8.47-8.45(m,2H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),6.97(d,J=5.1Hz,1H),3.03-2.98(m,1H),2.93-2.88(m,1H),2.49(s,3H),2.01-1.93(m,2H)。

[0772] rac-(6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,5-萘啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0773] 将rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,5-萘啶(100mg,0.293mmol)、氨基甲酸叔丁酯(52mg,0.440mmol)、Pd(OAc)₂(3.3mg,0.0147mmol)、Xantphos(17mg,0.0293mmol)和Cs₂CO₃(286mg,0.879mmol)悬浮于1,4-二噁烷(5.00mL)中并用N₂吹扫5min。接着将反应物加热至100℃保持1h。将反应物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的产物的标题化合物(100mg,80%)。

[0774] ESI-MS(M+H)⁺:378.3,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.78(d,J=2.5Hz,1H),8.45(d,J=5.1Hz,1H),8.40-8.37(m,1H),8.14(d,J=8.9Hz,1H),7.43(d,J=9.0Hz,1H),6.95(d,J=4.9Hz,1H),6.82(s,1H),3.01-2.95(m,1H),2.90-2.84(m,1H),2.48(s,3H),2.02-1.83(m,2H),1.57(s,9H)。

[0775] rac-6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,5-萘啶-3-胺的合成

[0776] 将TFA(0.20mL, 2.65mmol)添加到rac- (6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -1,5-萘啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.265mmol) 在氯仿(3mL) 中的搅拌溶液中并在室温下搅拌2h。将混合物真空浓缩, 并将残余物使用SCX管柱, 用3:1DCM/MeOH洗涤并用(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化, 得到标题化合物(45mg, 61%)。

[0777] ESI-MS (M+H)⁺: 278.2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.46-8.42 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H)。

[0778] rac-1- (6-环丙基-2- (((6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -1,5-萘啶-3-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

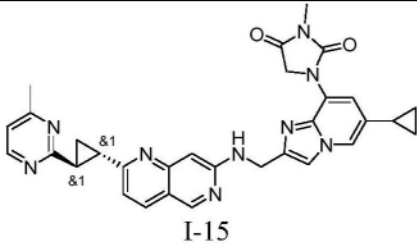
[0779] 将Ti(OiPr)₄ (0.24mL, 0.811mmol) 添加到rac-6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -1,5-萘啶-3-胺(45mg, 0.162mmol) 和6-环丙基-8- (3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(48mg, 0.162mmol) 在MeOH(2.0mL) 和DCM(2.0mL) 的1:1混合物中的搅拌溶液中。接着将混合物在密封管中加热至50℃保持12h。将反应物冷却至室温, 接着添加NaCNBH₃ (36mg, 0.568mmol)。接着将混合物在室温下搅拌18h, 接着用水(1mL) 淬灭, 通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% (7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化, 随后通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(14.7mg, 16%)。

[0780] ESI-MS (M+H)⁺: 560.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.55-8.50 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J=4.7, 4.7Hz, 2H), 7.03 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (dd, J=7.1, 7.1Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.64 (q, J=5.2Hz, 2H)。

[0781] 以与rac-1- (6-环丙基-2- (((6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -1,5-萘啶-3-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮类似的方式, 由(E)-4-甲基-2- (2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 乙烯基) 嘧啶和7-溴-2-氯-1,6-萘啶合成表4中的化合物。

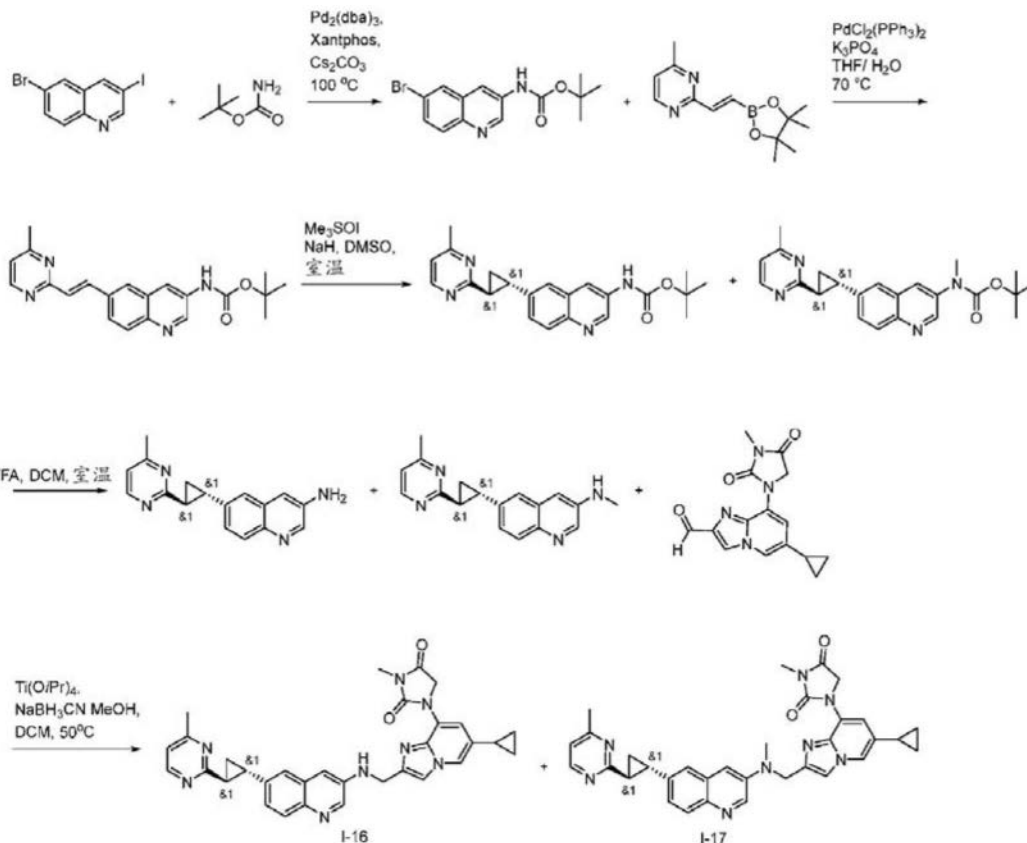
[0782] 表4

[0783]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
15	 I-15 rac-1- (6-环丙基-2- (((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -1,6-萘啶-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮甲酸盐 (I-15)	rac-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -1,6-萘啶-7-胺	ESI-MS (M+H) ⁺ : + 560.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 - 8.84 (m, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。

[0784] 实施例16-17

[0785] rac-1-(2-(((6-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-16)和rac-1-(2-((甲基(6-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-17)的合成



[0786]

[0787] (6-溴喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0788] 将1,4-二噁烷(5.0mL)中的6-溴-3-碘喹啉(1.00g,2.99mmol)、氨基甲酸叔丁酯(0.35g,2.99mmol)、Xantphos(0.69g,1.20mmol)、Cs₂CO₃(2.93g,8.98mmol)、Pd₂(dba)₃(0.55g,0.60mmol)用N₂吹扫并在100℃下搅拌过夜。将混合物通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.55g,51%)。

[0789] ESI-MS(M+H)⁺:323.1,325.0,¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.98(s,1H),8.88-8.86(m,1H),8.48(s,1H),8.21(d,J=2.1Hz,1H),7.89-7.85(m,1H),7.73-7.69(m,1H),1.54(s,9H)

[0790] (E)-(6-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0791] 将(6-溴喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(540mg,1.67mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(411mg,1.67mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(59mg,0.0835mmol)、K₃PO₄(709mg,3.34mmol)悬浮于THF(30mL)和H₂O(3.0mL)中。将混合物用N₂吹扫,接着加热至70℃保持18h。接着将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用NaHCO₃(饱和和水溶液)洗涤,接着用盐水洗涤。使有机物通过疏水玻璃料并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(420mg,56%)。

[0792] ESI-MS (M+H)⁺: 363.3, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.62-8.59 (m, 2H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.12 (d, J=16.1Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.34 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。

[0793] rac- (6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基甲酸叔丁酯和rac-甲基 (6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0794] 在室温下持续1.5h将NaH (60%于矿物油中, 62mg, 1.55mmol) 添加到三甲基碘化亚砷 (364mg, 1.66mmol) 在DMSO (5.0mL) 中的搅拌溶液中。添加(E) - (6- (2- (4-甲基嘧啶-2-基) 乙烯基) 喹啉-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.552mmol) 的DMSO (5.0mL) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌18h。向反应混合物中添加氢化钠 (60%于矿物油中, 22mg, 0.552mmol)、三甲基碘化亚砷 (121mg, 0.552mmol) 在DMSO (5.0mL) 中的混合物 (在室温下预搅拌1h), 并将所得混合物加热至60℃保持3h。将混合物用NH₄Cl (饱和水溶液) 淬灭并用EtOAc萃取。使合并的有机物通过疏水玻璃料, 接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到标题化合物的混合物 (90mg), 其不经进一步纯化即使用。

[0795] rac-6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-胺和rac-N-甲基-6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-胺的合成

[0796] 将TFA (0.037mL, 0.478mmol) 添加到rac- (6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基甲酸叔丁酯和rac-甲基 (6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (90mg) 在DCM (5.0mL) 中的混合物中。将反应物在室温下搅拌3h。将混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液) 淬灭并用DCM萃取。使合并的有机物通过疏水玻璃料, 接着真空浓缩, 得到呈棕色固体的标题化合物的混合物 (85mg), 其不经进一步纯化即使用。

[0797] rac-1- (6-环丙基-2- (((6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1, 2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2, 4-二酮和rac-1- (6-环丙基-2- ((甲基 (6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1, 2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2, 4-二酮的合成

[0798] 将rac-6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-胺和rac-N-甲基-6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-胺 (90mg, 0.310mmol)、6-环丙基-8- (3-甲基-2, 4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-甲醛 (111mg, 0.372mmol)、Ti (OiPr)₄ (0.092mL, 0.310mmol) 在DCM (0.50mL) 和MeOH (0.50mL) 中的粗混合物在密封管中于50℃下搅拌18h。将反应物冷却至室温并添加NaCNBH₃ (39mg, 0.620mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 接着用水 (1mL) 稀释, 通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物。

[0799] rac-1- (6-环丙基-2- (((6- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-3-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1, 2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2, 4-二酮 (4.8mg, 2%)

[0800] ESI-MS (M+H)⁺: 559.3, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.54-8.49 (m, 2H), 8.25 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.44 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.83 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.96-4.95 (m, 2H), 4.47 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.00-2.99 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.43-2.42 (m,

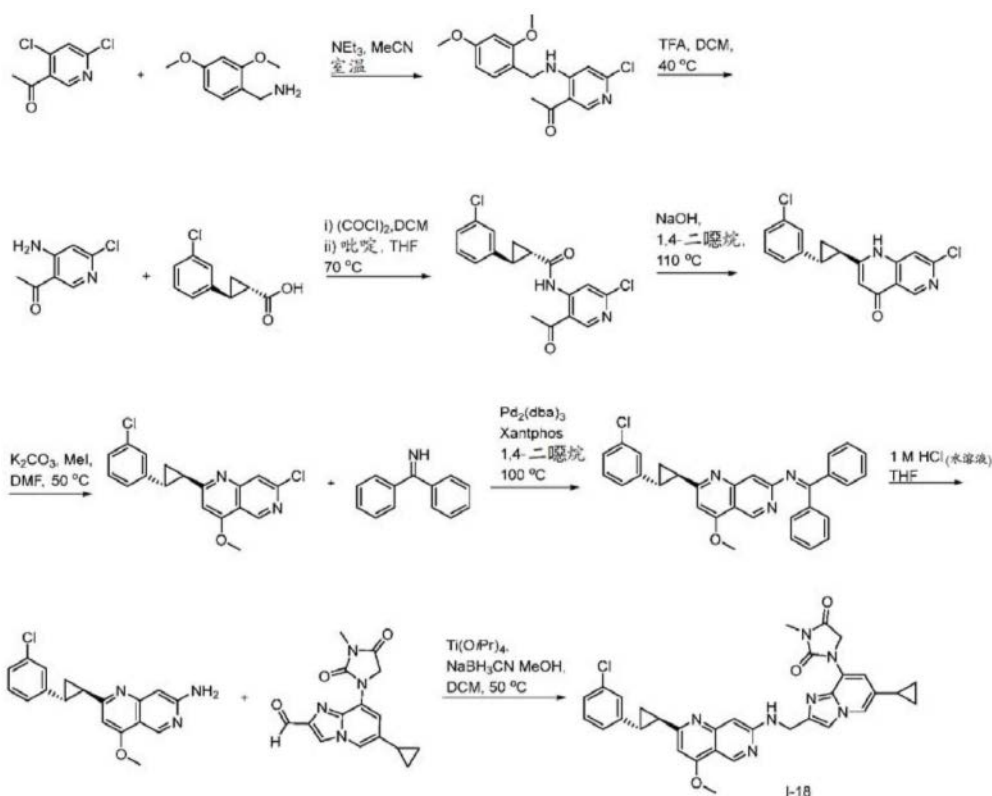
3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0801] rac-1-(6-环丙基-2-((甲基(6-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-3-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (3.7mg, 2%)

[0802] ESI-MS (M+H)⁺: 573.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.53 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H), cPr CH信号被DMSO信号遮蔽。

[0803] 实施例18

[0804] 1-(2-(((2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (I-18) 的合成



[0806] 1-(6-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-基)乙-1-酮的合成

[0807] 在0℃下向1-(4,6-二氯吡啶-3-基)乙-1-酮 (400mg, 2.11mmol) 和NEt₃ (0.44mL, 3.16mmol) 在MeCN (10mL) 中的冷却混合物中逐滴添加(2,4-二甲氧基苄基)甲胺 (0.47mL, 3.16mmol)。使混合物升温至室温并搅拌18h。添加水, 并将混合物用EtOAc萃取。使合并的有机物通过疏水玻璃料, 接着真空浓缩, 得到标题化合物 (420mg, 62%)。

[0808] ESI-MS (M+H)⁺: 321, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.47-9.44 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.44 (dd, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 4.34 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0809] 1-(4-氨基-6-氯吡啶-3-基)乙-1-酮的合成

[0810] 将TFA (1.0mL, 1.31mmol) 添加到1-(6-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-

基)乙-1-酮(420mg,1.31mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌18h。添加NaHCO₃(饱和水溶液),并将混合物用DCM萃取。使合并的有机物通过疏水玻璃料,接着真空浓缩,得到标题化合物(260mg,定量)。

[0811] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ,8.69(s,1H),6.79(s,1H),2.59(s,3H)。2H(NH₂)缺失。

[0812] (1S,2S)-N-(5-乙酰基-2-氯吡啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0813] 在0℃下将草酰氯(0.44mL,5.09mmol)逐滴添加到(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷甲酸(1.00g,5.09mmol)和DMF(0.050mL)在THF(25mL)中的冷却搅拌溶液中并在0℃下搅拌30min。接着将反应物真空浓缩。将残余物悬浮于THF(20mL)中,添加1-(2-氨基-4-溴-苯基)乙酮(87mg,5.09mmol)和吡啶(1.2mL,15.26mmol),接着将混合物加热至70℃保持18h。将混合物冷却至室温并用水(50mL)淬灭。过滤所得沉淀物,用水洗涤,干燥,得到标题化合物(860mg,48%)。

[0814] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.74(s,1H),9.00(s,1H),8.46(s,1H),7.33-7.20(m,4H),2.67(s,3H),2.56-2.53(m,1H),2.35-2.29(m,1H),1.60-1.48(m,2H)。

[0815] 7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮的合成

[0816] 将NaOH(229mg,5.73mmol)(已与甲苯共沸三次)添加到(1S,2S)-N-(5-乙酰基-2-氯吡啶-4-基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(500mg,1.43mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌悬浮液中。将反应物在100℃下加热1h。将反应物冷却至室温并倒入NH₄Cl(饱和水溶液,50mL)中。过滤所得沉淀物并干燥,得到标题化合物(450mg,94%)。

[0817] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.90(s,1H),8.93(s,1H),7.47(s,1H),7.37-7.32(m,2H),7.29-7.21(m,2H),6.02(s,1H),2.57-2.54(m,1H),2.33-2.21(m,1H),1.83-1.76(m,1H),1.72-1.66(m,1H)。

[0818] 7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶的合成

[0819] 将MeI(0.093mL,1.49mmol)添加到7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(450mg,1.36mmol)和K₂CO₃(376mg,2.71mmol)在DMF(5.0mL)中的搅拌混合物中。将反应物加热至50℃保持1h。将反应物冷却至室温并用水稀释,接着用EtOAc萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到标题化合物(185mg,39%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0820] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.22(s,1H),7.80(s,1H),7.37-7.23(m,5H),4.10(s,3H),2.75-2.64(m,2H),2.01-1.93(m,1H),1.75-1.69(m,1H)。

[0821] N-(2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-基)-1,1-二苯基甲亚胺的合成

[0822] 将Xantphos(124mg,0.214mmol)、二苯甲酮亚胺(0.099mL,0.589mmol)、Cs₂CO₃(524mg,1.61mmol)和Pd₂(dba)₃(98mg,0.107mmol)添加到7-氯-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶(185mg,0.536mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中。将溶液用N₂脱气,并在100℃下加热18h。使混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(60mg 21%)。

[0823] ESI-MS(M+H)⁺:490.3,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 9.20(s,1H),7.85-7.80(m,2H),7.51-7.38(m,4H),7.07-7.03(m,8H),6.94-6.94(m,1H),6.54(s,1H),4.00-3.99(m,3H),

2.65-2.59(m, 1H), 2.33-2.28(m, 1H), 1.97-1.92(m, 1H), 1.54-1.48(m, 1H)。

[0824] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-胺的合成

[0825] 将HCl (1M水溶液, 1.2mL, 1.22mmol) 添加到N-(2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-基)-1,1-二苯基甲亚胺 (60mg, 0.122mmol) 在THF (1mL) 中的搅拌溶液中, 并将反应物在0℃下搅拌30min。将反应混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液) 淬灭并用DCM萃取。使有机物通过疏水玻璃料并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% (7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化, 得到标题化合物 (40mg, 定量)。

[0826] ESI-MS (M+H)⁺: 326.1 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.05 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 4H), 6.74-6.74 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H)。

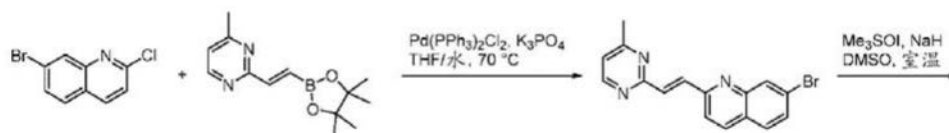
[0827] 1-(2-(((2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0828] 将Ti(OiPr)₄ (0.036mL, 0.123mmol) 添加到2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基-1,6-萘啶-7-胺 (40mg, 0.123mmol) 和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (44mg, 0.147mmol) 在DCM (0.50mL) 和MeOH (0.50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在密封管中于50℃下搅拌16h, 接着冷却至室温。添加NaCNBH₃ (15mg, 0.246mmol), 并将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用水 (1.0mL) 稀释并通过Celite®过滤, 接着真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (6.5mg, 9%)。

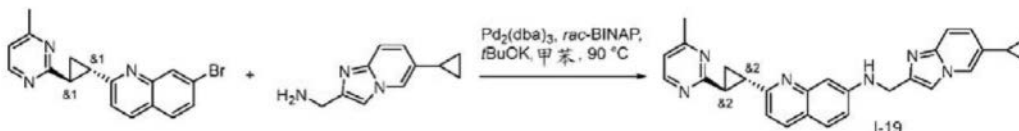
[0829] ESI-MS (M+H)⁺: 608.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.93 (s, 1H), 8.25-8.24 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36-7.19 (m, 6H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.59 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.59-2.55 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0830] 实施例19

[0831] rac-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪唑啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺 (I-19) 的合成



[0832]



[0833] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基咪唑啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[0834] 将(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)咪唑啶 (500mg, 2.0mmol)、7-溴-2-氯喹啉 (490mg, 2.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (71mg, 0.10mmol) 和K₃PO₄ (860mg, 4.1mmol) 在THF (20mL) 和水 (2.0mL) 中的混合物用N₂脱气5min并在70℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (100mL) 稀释, 接着用NaHCO₃ (饱和水溶液, 100mL) 和盐水 (饱和水溶液, 150mL) 洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到标题化合物 (300mg, 45%)。

[0835] ESI-MS (M+H)⁺: 326.0, 327.9, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

[0836] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0837] 向三甲基碘化亚砷(200mg, 0.92mmol)在DMSO(2.5mL)的溶液中添加NaH(60%于矿物油中, 34mg, 0.86mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(100mg, 0.31mmol)在DMSO(2.5mL)中的混合物加热直至溶解为止, 并将其添加到反应混合物中。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用NH₄Cl(饱和水溶液, 50mL)淬灭, 接着用EtOAc(20mL)稀释。将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取, 并将合并的有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到标题化合物(35mg, 34%)。

[0838] ESI-MS (M+H)⁺: 340.0, 341.9, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H)。

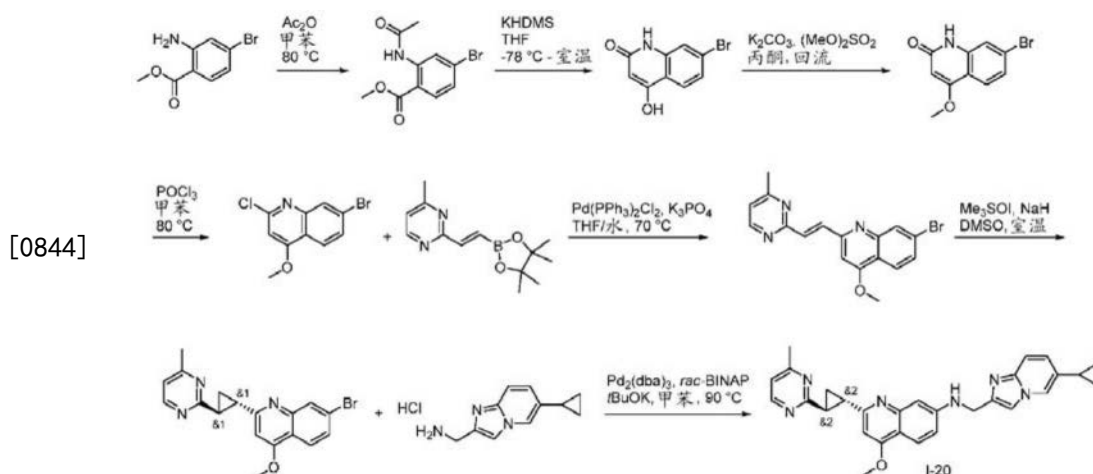
[0839] rac-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[0840] 将rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(35mg, 0.10mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(23mg, 0.12mmol)、rac-BINAP(6.4mg, 0.01mmol)、Pd₂(dba)₃(4.7mg, 0.005mmol)和KOtBu(23mg, 0.21mmol)在甲苯(3.0mL)中的混合物用N₂脱气5min并在90℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温, 通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20% (7N NH₃的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱来纯化, 接着通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(13mg, 28%)。

[0841] ESI-MS (M+H)⁺: 447.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.3, 8.9Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.8, 9.3Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.48 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H)。

[0842] 实施例20

[0843] rac-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(I-20)的合成



[0845] 2-乙酰胺基-4-溴苯甲酸甲酯的合成

[0846] 将Ac₂O (8.0mL, 85mmol) 添加到2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯 (13g, 56mmol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液中, 并将混合物在80℃下搅拌18h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用环己烷和EtOAc (10:1) 洗涤并真空浓缩, 得到标题化合物 (13g, 85%)。

[0847] ESI-MS (M+H)⁺: 274.0, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=1.9, 8.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0848] 7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮的合成

[0849] 在-78℃下将2-乙酰胺基-4-溴苯甲酸甲酯 (10g, 37mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液添加到KHMDS (1.0M于THF中, 110mL, 110mmol) 中的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌1h, 接着使之升温至室温。将反应混合物用水 (150mL) 淬灭并用EtOAc (200mL) 洗涤。将水相用HCl (2.0M水溶液) 酸化, 直至形成沉淀物为止。通过过滤收集沉淀物并用EtOAc洗涤, 接着在高真空下干燥24h, 得到标题化合物 (4.6g, 52%)。

[0850] ESI-MS (M+H)⁺: 240.0, 242.0, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.00-10.95 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.28 (dd, J=1.9, 8.5Hz, 1H), 5.58 (s, 1H)。

[0851] 7-溴-4-甲氧基喹啉-2(1H)-酮的合成

[0852] 将7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮 (6.6g, 27mmol) 和K₂CO₃ (7.5g, 55mmol) 在丙酮 (120mL) 中的混合物在回流下搅拌3h。添加硫酸二甲酯 (2.6mL, 27mmol), 并将悬浮液在回流下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并用水 (150mL) 淬灭。将反应混合物浓缩以去除丙酮并过滤残余的水性混合物。将收集的沉淀物用水在高真空下洗涤18h, 得到标题化合物 (5.6g, 81%)。

[0853] ESI-MS (M+H)⁺: 254.0, 256.0, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.45-11.39 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[0854] 7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉的合成

[0855] 在7-溴-4-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (5.5g, 22mmol) 在POCl₃ (10mL, 110mmol) 中的混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物用甲苯 (10mL) 稀释并在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用水 (50mL) 洗涤, 用NaHCO₃ (饱和水溶液) 碱化并用EtOAc (3×100mL) 萃取。使合并的有机层通过疏水玻璃料并真空浓缩, 得到标题化合物 (5.1g, 86%)。

[0856] ESI-MS (M+H)⁺: 273.9, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.0, 8.9Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)。

[0857] (E)-7-溴-4-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[0858] 将(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(500mg, 2.0mmol)、7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉(550mg, 2.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(71mg, 0.10mmol)和K₃PO₄(860mg, 4.1mmol)在THF(20mL)和水(2.0mL)中的混合物用N₂脱气5min并在70℃下搅拌8h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释并用NaHCO₃(饱和水溶液, 100mL)洗涤。将有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱硅胶色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(200mg, 28%)。

[0859] ESI-MS (M+H)⁺: 356.1, 358.1, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=16.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.9, 8.8Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

[0860] rac-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0861] 向三甲基碘化亚砷(370mg, 1.7mmol)在DMSO(5.0mL)的溶液中添加NaH(60%于矿物油中, 63mg, 1.6mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将(E)-7-溴-4-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(200mg, 0.56mmol)在DMSO(3.0mL)中的混合物逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用NH₄Cl(饱和水溶液, 80mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(饱和水溶液, 100mL)洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(50mg, 24%)。

[0862] ESI-MS (M+H)⁺: 370.1, 372.1, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.9, 8.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H)。

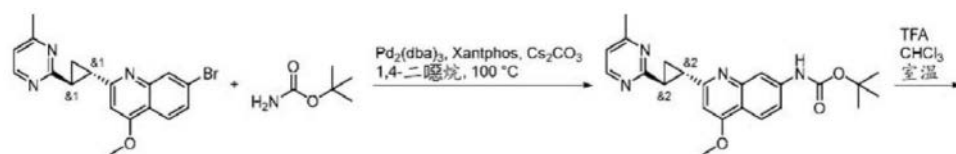
[0863] rac-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺甲酸盐的合成

[0864] 将rac-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(50mg, 0.14mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(36mg, 0.16mmol)、rac-BINAP(8.4mg, 0.01mmol)、Pd₂(dba)₃(6.2mg, 0.008mmol)和KOtBu(45mg, 0.41mmol)在甲苯(3.0mL)中的混合物用N₂脱气5min并在90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱来纯化,随后通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(5.0mg, 8%)。

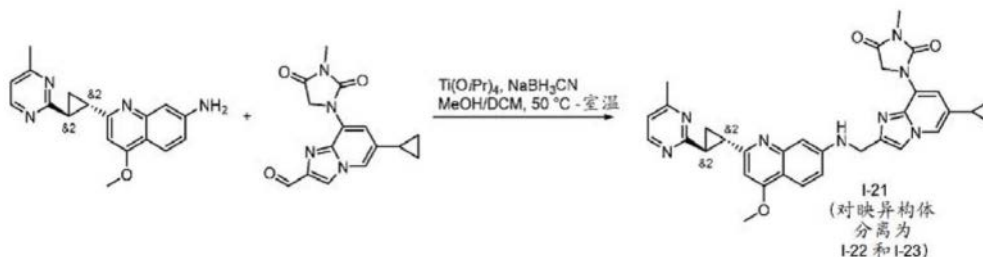
[0865] ESI-MS (M+H)⁺: 477.3, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 3H), 4.44 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

[0866] 实施例21-23

[0867] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-21)的合成



[0868]



[0869] rac-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0870] 将rac-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(70mg, 0.19mmol)、氨基甲酸叔丁酯(24mg, 0.21mmol)、Xantphos(44mg, 0.08mmol)、Cs₂CO₃(190mg, 0.57mmol)在1,4-二噁烷(3.0mL)中的悬浮液用N₂脱气10min。添加Pd₂(dba)₃(35mg, 0.04mmol),并将反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(91mg,定量)。

[0871] ESI-MS(M+H)⁺:407.4, ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.44(d,J=5.0Hz,1H),8.02(d,J=8.9Hz,1H),7.70(d,J=2.1Hz,1H),7.63(d,J=9.2Hz,1H),6.94(d,J=5.0Hz,1H),6.65(s,1H),6.56(s,1H),3.99(s,3H),2.96-2.77(m,2H),2.47(s,3H),2.00-1.94(m,1H),1.88-1.82(m,1H),1.55(s,9H)。

[0872] rac-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[0873] 将rac-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.22mmol)和TFA(0.34mL,4.5mmol)溶解于CHCl₃(2.0mL)中,并将混合物在室温下搅拌1.5h,接着真空浓缩。将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液,25mL)洗涤并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到标题化合物(62mg,90%),其不经进一步纯化即使用。

[0874] ESI-MS(M+H)⁺:307.2, ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.44(d,J=5.1Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=2.1Hz,1H),6.93(d,J=5.1Hz,1H),6.82(dd,J=2.3,8.8Hz,1H),6.43(s,1H),3.95(s,2H),2.94-2.77(m,2H),2.47(s,3H),1.95-1.82(m,2H)。

[0875] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0876] 将Ti(iPrO)₄(0.30mL,1.0mmol)添加到rac-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(62mg,0.20mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(60mg,0.20mmol)在DCM(3.0mL)和MeOH(3.0mL)中的溶液中,将反应混合物在密封小瓶中于50℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用MeOH(1.0mL)稀释并添加NaCNBH₃(45mg,0.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌40min。将反应

混合物用水(1.0mL)淬灭,用MeOH(5.0mL)稀释,用MeOH(3×3.0mL)通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(以0%-10%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱)、接着通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(41mg,38%),为对映异构体的混合物。

[0877] ESI-MS (M+H)⁺: 589.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.66 (d, J=5.0Hz, 2H)。

[0878] 使用SFC(YMC Cellulose-C 10x250 mm, 5μm 55/45MeOH(0.1% DEA)/CO₂, 15mL/min, 120巴, 40℃)分离混合物,得到两种对映异构体:1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮和1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基-2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮。

[0879] 第一洗脱异构体(实施例22, I-22)

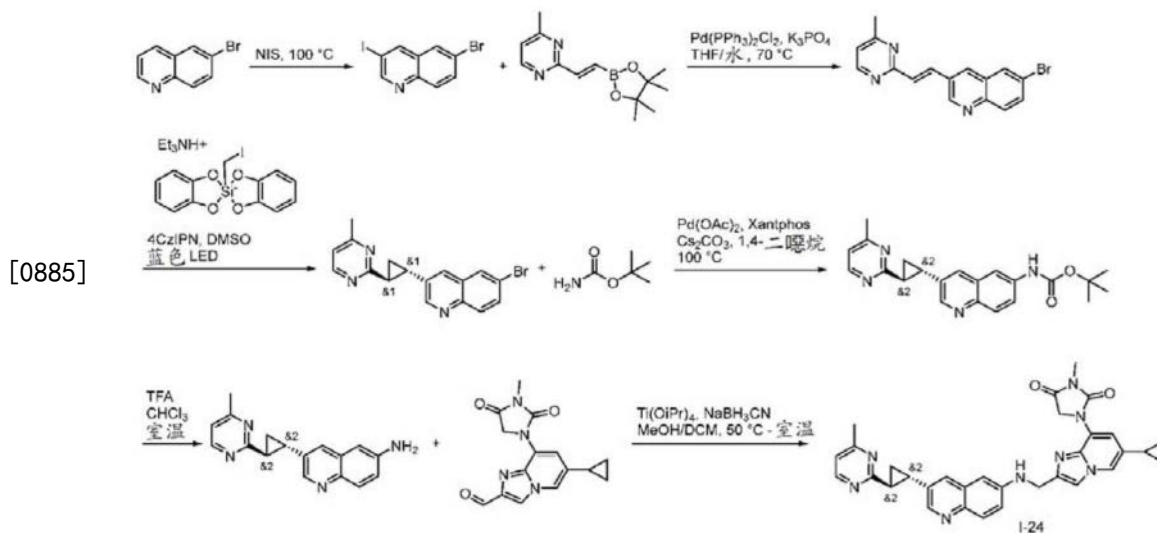
[0880] ESI-MS (M+H)⁺: 589.6, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H)。RT=2.64min, 100% e.e。

[0881] 第二洗脱异构体(实施例23, I-23)

[0882] ESI-MS (M+H)⁺: 589.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.39 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。RT=8.46min, 100% e.e。

[0883] 实施例24

[0884] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-24)的合成



[0886] 6-溴-3-碘喹啉的合成

[0887] 将NIS (3.2g, 14mmol) 逐份添加到6-溴喹啉 (2.0g, 9.6mmol) 在AcOH (20mL) 中的搅拌溶液中, 并将反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解于DCM (150mL) 中, 并用NaHCO₃ (饱和水溶液, 2×100mL)、Na₂SO₃ (饱和水溶液, 100mL) 和盐水 (饱和水溶液, 150mL) 洗涤。将有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (1.0g, 31%)。

[0888] ESI-MS (M+H)⁺: 333.9, 335.9, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H)。

[0889] (E)-6-溴-3-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[0890] 将6-溴-3-碘喹啉 (1.0g, 3.0mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶 (740mg, 3.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (110mg, 0.15mmol) 和 K₃PO₄ (1300mg, 6.0mmol) 在THF (30mL) 和水 (3.0mL) 中的悬浮液用N₂脱气5min, 并将反应混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (100mL) 稀释并用NaHCO₃ (饱和水溶液, 2×100mL) 和盐水 (饱和水溶液, 150mL) 洗涤。将有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到呈淡黄色固体的标题化合物 (600mg, 58%)。

[0891] ESI-MS (M+H)⁺: 326.0, 328.0, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.37 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.73-8.68 (m, 2H), 8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.58 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

[0892] rac-6-溴-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0893] 将(E)-6-溴-3-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉 (420mg, 1.3mmol)、双(邻苯二酚)碘甲基硅酸三乙铵 (1.9g, 3.9mmol) 和4CzIPN (100mg, 0.13mmol) 在DMSO (30mL) 中的悬浮液用N₂脱气5min。将搅拌混合物用蓝色LED辐照16h。将混合物冷却至室温并用EtOAc (100mL) 和NaHCO₃ (饱和水溶液, 100mL) 稀释。搅拌混合物, 添加Celite® (10g) 并过滤, 得到双相混合物。分离各层, 并将有机层用盐水 (饱和水溶液, 100mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到标题化

合物(100mg, 23%), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0894] ESI-MS (M+H)⁺: 340.1, 342.1

[0895] rac-(3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0896] 将rac-6-溴-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(160mg, 0.47mmol)、氨基甲酸叔丁酯(83mg, 0.71mmol)、Pd(OAc)₂(5.3mg, 0.02mmol)、Xantphos(27mg, 0.05mmol)和Cs₂CO₃(460mg, 1.4mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物用N₂脱气5min。将反应混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(135mg, 51%)。

[0897] ESI-MS (M+H)⁺: 377.3

[0898] rac-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-胺的合成

[0899] 将TFA(0.27mL, 3.6mmol)添加到rac-(3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.36mmol)在CHCl₃(3.0mL)中的搅拌溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,并将残余物加载到SCX管柱上,将其用MeOH/DCM(1:3)洗涤并用(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM(1:3)洗脱,得到标题化合物(75mg, 52%)。

[0900] ESI-MS (M+H)⁺: 277.2

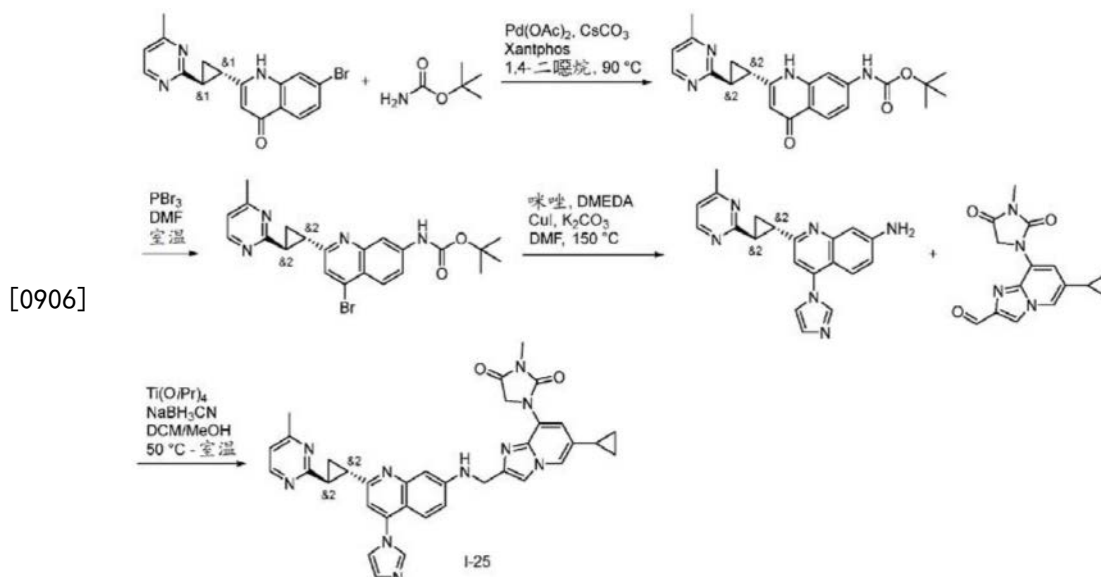
[0901] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0902] 将Ti(PrO)₄(0.40mL, 1.4mmol)添加到rac-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-胺(75mg, 0.27mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(81mg, 0.27mmol)在MeOH(2.0mL)和DCM(2.0mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在密封管中于50℃下搅拌4h,接着冷却至室温并添加NaCNBH₃(60mg, 0.95mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,接着用水(1.0mL)淬灭,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱来纯化,接着通过制备型HPLC纯化两次,得到标题化合物(17mg, 11%)(为甲酸盐)。

[0903] ESI-MS (M+H)⁺: +599.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.69 (q, J=5.1Hz, 2H), 1H峰被DMSO信号遮蔽。

[0904] 实施例25

[0905] rac-1-(2-(((4-(1H-咪唑-1-基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-25)的合成



[0907] rac- (2- ((1S*,2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0908] 将rac-7-溴-2- ((1S*,2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-4(1H)-酮 (3.0g, 8.4mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 13mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (95mg, 0.42mmol)、Xantphos (490mg, 0.84mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.2g, 25mmol) 在1,4-二噁烷 (84mL) 中的混合物用 N_2 脱气10min并在 90°C 下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并用 N_2 脱气10min。再添加氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 13mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (95mg, 0.42mmol) 和Xantphos (490mg, 0.84mmol), 并将反应混合物在 100°C 下搅拌16h。将混合物冷却至室温并用 N_2 脱气。再添加氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 13mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (95mg, 0.42mmol)、Xantphos (490mg, 0.84mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.2g, 25mmol), 并将所得混合物在 100°C 下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 用DCM和MeOH (9:1, 100mL) 通过Celite® 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0% -10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化, 得到呈奶油色固体的标题化合物 (790mg, 24%)。

[0909] ESI (M+H)⁺: 393.4, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.49 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.20 (q, J=3.6Hz, 1H), 5.79 (d, J=1.8Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.52-1.51 (m, 9H)。一个环丙基信号被DMSO信号遮蔽。

[0910] rac- (4-溴-2- ((1S*,2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0911] 将 PBr_3 (0.28mL, 3.0mmol) 逐滴添加到rac- (2- ((1S*,2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯 (790mg, 2.0mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物中, 将反应混合物置于 N_2 气氛下并在室温下搅拌16h。将混合物用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 50mL) 淬灭并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以5% -40% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化, 得到标题化合物 (280mg, 30%)。

[0912] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.6Hz,

1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0913] rac-4-(1H-咪唑-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[0914] 将rac-(4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.17mmol)、1H-咪唑(13mg, 0.18mmol)、CuI(3.1mg, 0.017mmol)、DMEDA(0.0035mL, 0.033mmol)和K₂CO₃(46mg, 0.33mmol)在DMF(1.7mL)中的混合物用N₂脱气15min并在N₂气氛和150℃下搅拌12h。再添加CuI(3.1mg, 0.017mmol),并将混合物用N₂脱气5min,接着在150℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(25mL)稀释并用NaHCO₃(饱和水溶液, 25mL)和盐水(饱和水溶液, 25mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色胶状物的标题化合物(50mg, 89%),其不经进一步纯化即使用。

[0915] ESI (M+H)⁺: 343.2。

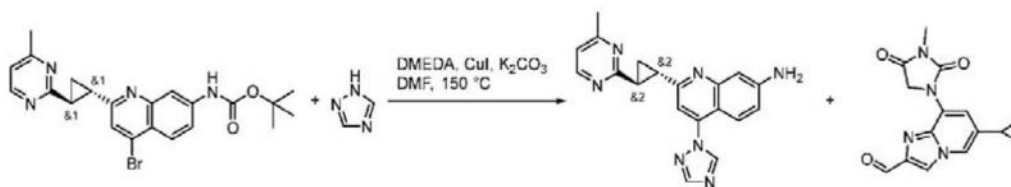
[0916] rac-1-(2-(((4-(1H-咪唑-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[0917] 将Ti(OiPr)₄(0.22mL, 0.73mmol)添加到rac-4-(1H-咪唑-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(50mg, 0.15mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(44mg, 0.15mmol)在MeOH(2.2mL)和DCM(2.2mL)中的溶液中。将溶液密封并在50℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并添加NaCNBH₃(32mg, 0.51mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。添加水(2.0mL),并将混合物通过Celite®过滤,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以1%-20%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM梯度洗脱来纯化,接着通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色冻干固体的标题化合物(8mg, 9%)。

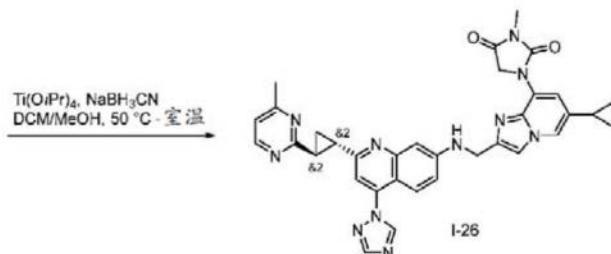
[0918] ESI (M+H)⁺: 625.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.41 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.06 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0919] 实施例26

[0920] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-26)的合成



[0921]



[0922] *rac*-2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)喹啉-7-胺的合成

[0923] 将*rac*-(4-溴-2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(63mg,0.14mmol)、1,2,4-三唑(10mg,0.14mmol)、DEMDA(1.5μL,0.014mmol)、CuI(1.3mg,6.9μmol)、K₂CO₃(38mg,0.28mmol)在DMF(3.00mL)中的混合物置于N₂气氛下并在150℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释并用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)和盐水(饱和水溶液,50mL)洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物加载到SCX管柱上,用MeOH/DCM(1:1)洗涤,用(7*N* NH₃的MeOH溶液)/DCM(1:1)洗脱并真空浓缩,得到标题化合物(54mg,定量)。

[0924] ESI (M+H)⁺:344.2, ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.51(s,1H),8.45(d,J=5.1Hz,1H),8.24-8.22(m,1H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.19(d,J=2.3Hz,1H),7.11-7.10(m,1H),6.97-6.92(m,2H),4.21-4.17(m,2H),3.01-2.94(m,1H),2.89-2.83(m,1H),2.48(s,3H),2.03-1.96(m,1H),1.95-1.89(m,1H)。

[0925] *rac*-1-(6-环丙基-2-(((2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

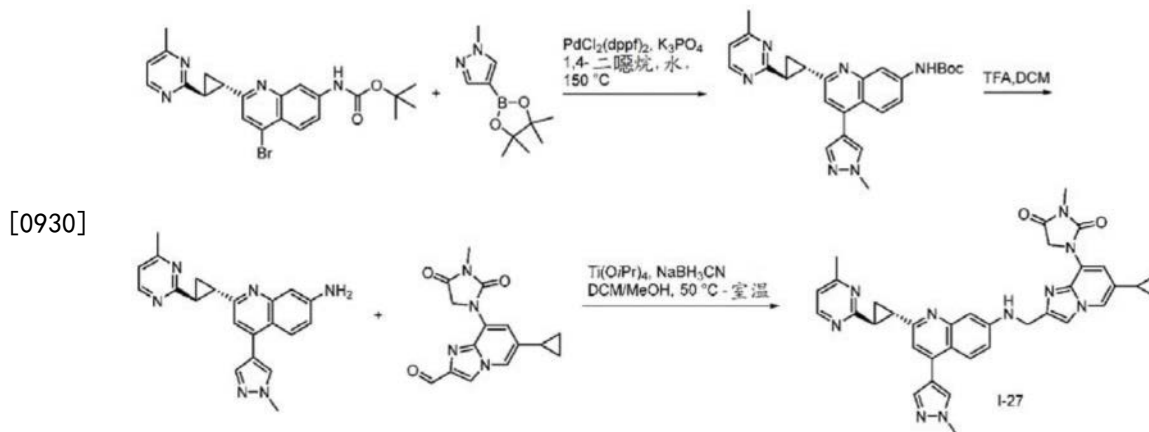
[0926] 将Ti(OiPr)₄(0.23mL,0.79mmol)添加到*rac*-2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)喹啉-7-胺(54mg,0.16mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醛(47mg,0.16mmol)在MeOH(2.5mL)和DCM(2.5mL)中的混合物中。将反应混合物用N₂脱气10min,并在密封小瓶中于50℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用MeOH(1.0mL)稀释并添加NaCNBH₃(35mg,0.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。再添加NaCNBH₃(35mg,0.55mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(2.0mL)淬灭,通过Celite®垫过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(19mg,19%)。

[0927] ESI (M+H)⁺:626.4, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.14(s,1H),8.52(d,J=5.0Hz,1H),8.38(s,1H),8.26(d,J=1.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.73(d,J=9.2Hz,1H),7.37(s,1H),7.35(d,J=1.5Hz,1H),7.18(d,J=5.1Hz,1H),7.14(dd,J=2.2,9.2Hz,1H),7.08(t,J=6.0Hz,1H),6.91(d,J=2.0Hz,1H),4.94(s,2H),4.52(d,J=5.6Hz,2H),2.97(s,3H),2.81-2.74

(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

[0928] 实施例27

[0929] 1-(6-环丙基-2-(((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-27)的合成



[0931] (4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0932] 将(4-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(48mg, 0.11mmol)(使用与rac-(4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯类似的途径,由(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸制备而来)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(24mg, 0.12mmol)和 K_3PO_4 (67mg, 0.32mmol)在二噁烷(1.0mL)和水(0.2mL)中的混合物用 N_2 脱气5min。添加 $PdCl_2(dppf)_2$ (4.3mg, 0.0053mmol),并将混合物在微波反应器中于100 °C下加热30min。将混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到呈金色胶状物的标题化合物(32mg, 67%)。

[0933] ESI (M+H)⁺: 457.5

[0934] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[0935] 将(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(32mg, 0.070mmol)溶解于DCM(2.0mL)中并添加TFA(0.4mL)。将混合物搅拌90min,接着真空浓缩。将残余物加载到SCX管柱上,用DCM、接着是10% MeOH/DCM洗涤,用10% (7N NH_3 的MeOH溶液)/DCM洗脱,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物(20mg, 80%)。ESI (M+H)⁺: 357.3

[0936] 1-(6-环丙基-2-(((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

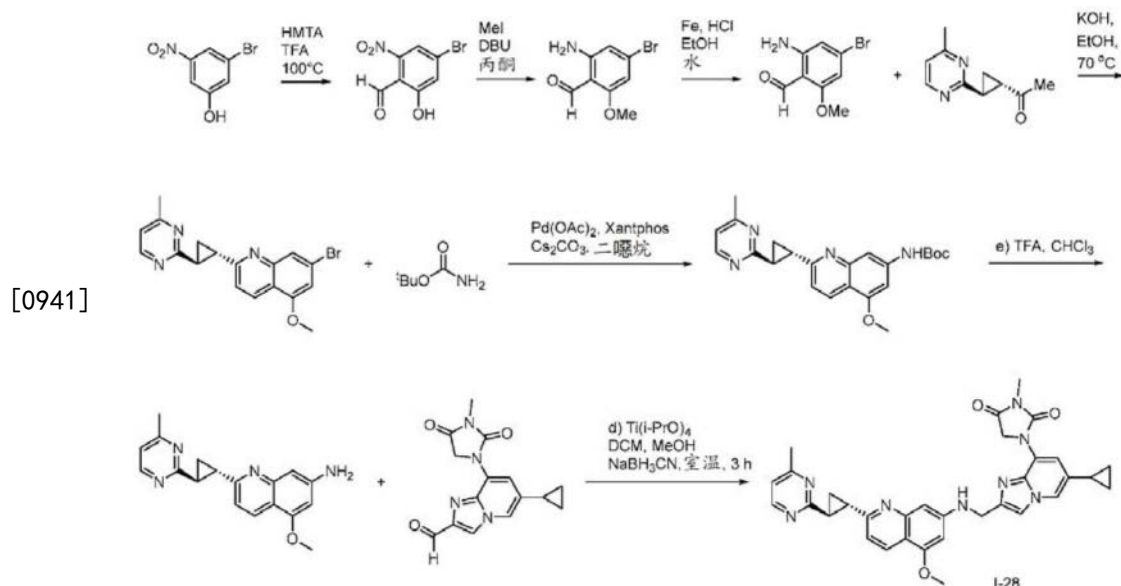
[0937] 使用与rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-

(1H-1,2,4-三唑-1-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮类似的程序,由4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(20mg,0.056mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(17mg,0.056mmol)制备标题化合物(为甲酸盐),接着通过制备型HPLC纯化(19mg,53%)。

[0938] ESI (M+H)⁺: 639.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.28-8.18 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.09 (dd, J=2.4, 9.2Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

[0939] 实施例28

[0940] 1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-28)的合成



[0942] 1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成



[0944] (1S,2S)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[0945] 在0℃下将草酰氯(7.3mL,84.2mmol)逐滴添加到(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷甲酸(7.50g,42.1mmol)和DMF(0.050mL)在THF(10mL)中的搅拌溶液中并在0℃下搅拌30min。接着将反应物浓缩至干。将残余物悬浮于THF(20mL)中,随后添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(4.93g,50.5mmol)和吡啶(14mL,0.168mmol)。接着将反应物加热至50℃并搅拌3h,接着冷却至室温并在水与DCM之间分配。分离各层,并将水层用DCM进一步萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈棕色油状物的标题化合物(7.4g,79%)。

[0946] ESI-MS (M+H)⁺: 222.3, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 3H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H)。

[0947] 1-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)乙-1-酮的合成

[0948] 在0℃下经5min将甲基溴化镁溶液(3M于Et₂O中, 20mL, 60.2mmol)逐滴添加到(1S, 2S)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(7.40g, 33.4mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中, 将反应物在0℃下搅拌1h。将反应物升温至室温并用NH₄Cl(饱和水溶液)淬灭。接着将混合物用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱来纯化, 得到呈蓝色油状物的标题化合物(4.76g, 81%)。

[0949] ESI-MS (M+H)⁺: 177.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.4Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 2H)。

[0950] 4-溴-2-羟基-6-硝基苯甲醛的合成

[0951] 将3-溴-5-硝基-苯酚(2.0g, 9.17mmol)和六亚甲基四胺(2.57g, 18.3mmol)悬浮于TFA(10mL, 0.131mol)中并在密封管中于100℃下加热24h。将反应物冷却至室温并倒入冰/水中。接着将溶液用DCM(x3)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到标题产物, 其为两种位置异构体的混合物(1.15g, 51%)。

[0952] ESI-MS (M+H)⁺: 244.0/246.0, 位置异构体A ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.5Hz, 1H), 位置异构体B ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.8Hz, 1H), 1.43 (s, 1H)。

[0953] 4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯甲醛的合成

[0954] 将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1.4mL, 9.35mmol)和碘甲烷(0.87mL, 14.0mmol)添加到4-溴-2-羟基-6-硝基-苯甲醛(1.15g, 4.67mmol)在丙酮(20mL)中的搅拌溶液中。接着将反应物在室温下搅拌16h。将反应物浓缩, 接着悬浮于EtOAc和NaHCO₃中。将水层用EtOAc进一步萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/己烷洗脱来纯化, 得到位置异构体的混合物(1.0g, 82%)。

[0955] 异构体A ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。异构体B ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[0956] 2-氨基-4-溴-6-甲氧基苯甲醛的合成

[0957] 将氯化氢(2M, 10mL, 2.00mmol)添加到铁(322mg, 5.77mmol)和4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯甲醛(500mg, 1.92mmol)在EtOH(10mL)和水(2.5mL)中的搅拌混合物中。接着将反应物加热至60℃并搅拌5h。将反应物冷却至室温并浓缩, 将残余物用DCM和NaHCO₃稀释。将水层用DCM进一步萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化, 得到标题化合物(160mg, 36%)。

[0958] ESI-MS (M+H)⁺: 230.1, 232.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.26-10.26 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.39 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[0959] 7-溴-5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[0960] 将KOH(25.4mg,0.45mmol)添加到1-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)乙-1-酮(80mg,0.45mmol)和2-氨基-4-溴-6-甲氧基苯甲醛(104mg,0.45mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌溶液中,接着将其在70℃下搅拌30min。将反应物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解于DCM中并用NaHCO₃洗涤。将有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到标题化合物(80mg,48%)。

[0961] ESI-MS(M+H)⁺:370.2,372.2,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.44(d,J=5.1Hz,1H),8.33(d,J=8.3Hz,1H),7.75(s,1H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),6.94(d,J=5.1Hz,1H),6.87-6.84(m,1H),3.97(s,3H),2.99-2.93(m,1H),2.89-2.82(m,1H),2.47(s,3H),1.99-1.87(m,2H)。

[0962] (5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0963] 将7-溴-5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(80mg,0.216mmol)、氨基甲酸叔丁酯(38mg,0.324mmol)、Pd(OAc)₂(2.4mg,0.011mmol)、Xantphos(13mg,0.022mmol)和Cs₂CO₃(211mg,0.648mmol)悬浮于1,4-二噁烷(5.0mL)中并脱气5min。接着将反应物加热至100℃并搅拌3h。将反应物冷却至室温,通过Celite®过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到标题化合物(75mg,85%)。

[0964] ESI-MS(M+H)⁺:407.4,¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.44(d,J=5.1Hz,1H),8.28(d,J=8.6Hz,1H),7.38-7.35(m,1H),7.17(s,1H),7.13(d,J=8.6Hz,1H),6.93(d,J=5.1Hz,1H),6.69(s,1H),3.99(s,3H),2.97-2.91(m,1H),2.86-2.80(m,1H),2.47(s,3H),1.96-1.84(m,2H),1.57(s,9H)。

[0965] 5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[0966] 将TFA(0.14mL,1.85mmol)添加到(5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.185mmol)在CHCl₃(3mL)中的搅拌溶液中。将反应物在室温下搅拌3h,接着真空浓缩并加载到SCX管柱上。将其用3:1DCM:MeOH洗涤并用3:1DCM:7N NH₃的MeOH溶液洗脱,接着真空浓缩,得到标题化合物(52mg,92%)。

[0967] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.57(d,J=5.1Hz,1H),8.10(d,J=8.3Hz,1H),7.23(d,J=5.6Hz,1H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.50(d,J=1.3Hz,1H),6.43(d,J=1.8Hz,1H),5.72(s,2H),4.14(q,J=5.2Hz,1H),3.92(s,3H),2.79-2.67(m,2H),2.47(s,3H),1.83-1.74(m,2H)。

[0968] 1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

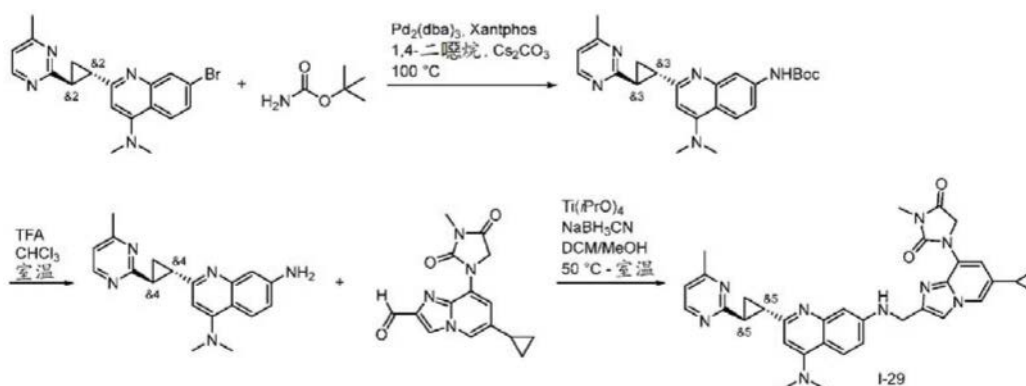
[0969] 将Ti(iPrO)₄(0.25mL,0.849mmol)添加到5-甲氧基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(52mg,0.170mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(51mg,0.170mmol)在MeOH(4.0mL)和DCM(4.0mL)的1:1混合物中的搅拌溶液中。接着将反应物在密封管中于50℃下加热16h。将反应物冷却至室温,添加NaCNBH₃(37mg,0.594mmol),接着将反应物在室温下搅拌2h。将反应物用水(1.0mL)淬灭。接着将反应混合物通过Celite®过滤,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10%(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱来纯化,接着通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物

(50mg, 46%)。

[0970] ESI-MS (M+H)⁺: 598.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.78 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 0.99 (ddd, J=4.3, 6.3, 8.3Hz, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)。

[0971] 实施例29

[0972] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-29)的合成



[0974] rac-(4-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0975] 将rac-7-溴-N,N-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-胺(150mg, 0.39mmol)、氨基甲酸叔丁酯(69mg, 0.59mmol)、Pd₂(dba)₃(36mg, 0.039mmol)、Xantphos(45mg, 0.078mmol)和Cs₂CO₃(260mg, 0.78mmol)在1,4-二噁烷(4.0mL)中的混合物用N₂脱气并在100℃下加热18h。将混合物通过Celite®过滤,接着真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法以0%-100%EtOAc/环己烷洗脱来纯化,得到呈黄色胶状物的标题化合物(120mg, 70%)。

[0976] ESI-MS (M+H)⁺: 420.4, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=2.3, 9.2Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[0977] rac-N⁴,N⁴-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4,7-二胺的合成

[0978] 将rac-(4-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(115mg, 0.274mmol)在TFA(2.5mL)和CHCl₃(2.7mL)中的溶液在室温下搅拌2h,接着真空浓缩。将残余物溶解于NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)中并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到呈黄色胶状物的标题化合物(79mg, 90%)。

[0979] ESI-MS (M+H)⁺: 320.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.71-7.66

(m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.91 (br s, 6H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H)。

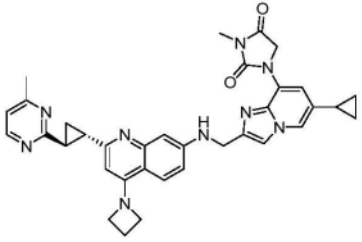
[0980] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

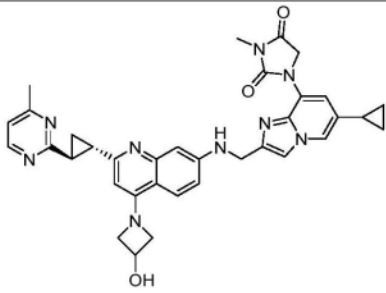
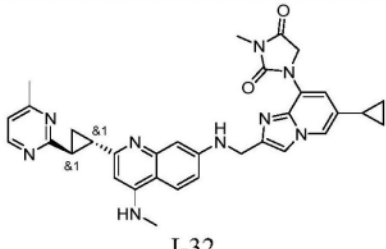
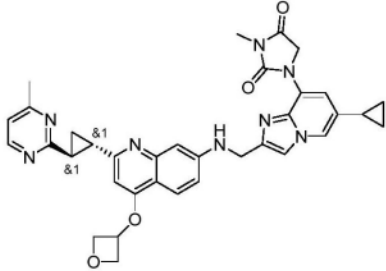
[0981] 将 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.26mL, 0.88mmol) 添加到rac-N,N-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4,7-二胺 (49mg, 0.18mmol) 和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (53mg, 0.178mmol) 在DCM (1.8mL) 和MeOH (1.8mL) 中的搅拌溶液中。将反应物密封并在50℃下搅拌18h。将混合物冷却至室温,并且再添加 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.26mL, 0.88mmol)。将混合物在50℃下搅拌2h,接着冷却至室温。添加 NaCNBH_3 (39mg, 0.62mmol), 并将混合物在室温下搅拌18h。添加水 (1.0mL) 并将混合物真空浓缩到硅胶上,接着通过硅胶柱色谱法(以1%-20% (7N NH_3 的MeOH溶液)/DCM洗脱)、接着通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的标题化合物 (12mg, 12%) (为甲酸盐)。

[0982] ESI-MS (M+H)⁺: 560.3, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.85-8.84 (m, 1H), 8.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.45 (s, 0.5H), 8.25-8.24 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.28 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0983] 以与rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮类似的方式,由6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛和适当的偶联配偶体合成表1中的化合物。

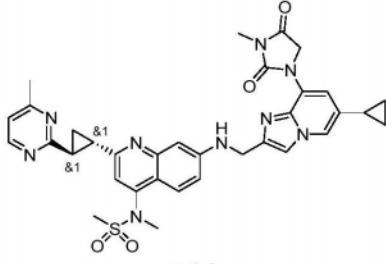
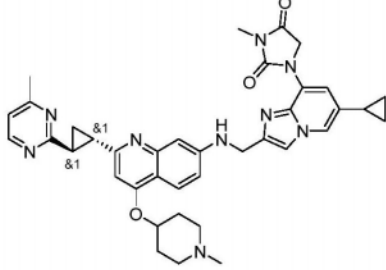
[0984] 表1

实施 例	化合物	偶联配偶体	分析数据
[0985] 30	 I-30 1-(2-(((4-(氮杂环丁烷-1-	4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉	ESI-MS (M+H) ⁺ : 614.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.95 (s,

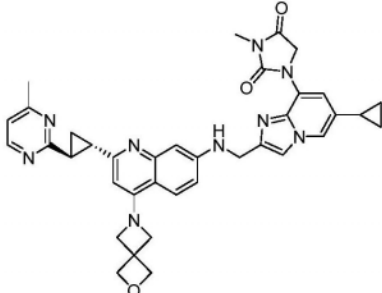
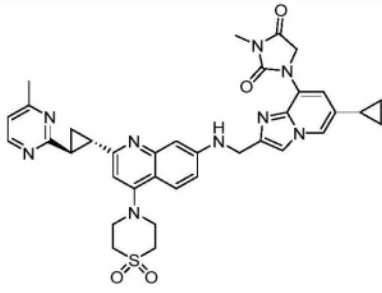
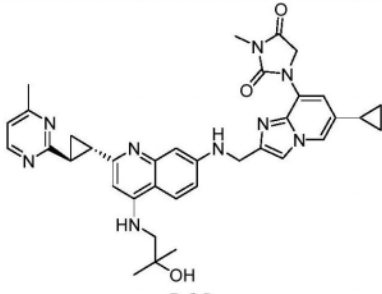
实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
	基)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮, 甲酸盐(I-30)		¹ H), 4.93 (s, 2H), 4.44 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 5H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.67 - 0.61 (m, 2H)。
31	 I-31 1-(6-环丙基-2-(((4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-31)	1-(7-溴-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氮杂环丁烷-3-醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 630.5. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.44 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H)。
32	 I-32 <i>rac</i>-1-(6-环丙基-2-(((4-(甲基氨基)-2-((1<i>S</i>[*],2<i>S</i>[*])-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮, 甲酸盐(I-32)	<i>rac</i> -7-溴- <i>N</i> -甲基-2-((1 <i>S</i> [*] ,2 <i>S</i> [*])-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-胺	ESI-MS (M+H) ⁺ : 588.4. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.88 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.3 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。
33		<i>rac</i> -7-溴-2-((1 <i>S</i> [*] ,2 <i>S</i> [*])-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)喹啉	ESI-MS (M+H) ⁺ : 630, 纯度: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.8,

[0986]

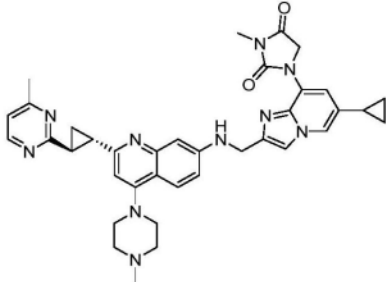
[0987]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
	I-33 <i>rac</i>-1-(6-环丙基-2-(((2-((1<i>S</i>*,2<i>S</i>*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-33)		5.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.67 - 4.62 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。
34	 I-34 <i>rac</i>-<i>N</i>-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1<i>S</i>*,2<i>S</i>*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-<i>N</i>-甲基甲烷磺酰胺, 甲酸盐(I-34)	<i>rac</i> - <i>N</i> -(7-溴-2-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)- <i>N</i> -甲基甲烷磺酰胺	ESI-MS (M+H) ⁺ : 666.5。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。
35	 I-35 <i>rac</i>-1-(6-环丙基-2-(((4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-2-((1<i>S</i>*,2<i>S</i>*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-35)	<i>rac</i> -7-溴-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-2-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉	ESI-MS (M+H) ⁺ : 672, 纯度: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.48 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 0.94 (ddd, J=4.4, 6.4, 8.3 Hz, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。

[0988]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
36	 I-36 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮, 甲酸盐(I-36)	6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷	ESI-MS (M+H) ⁺ : 656.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.80 - 4.78 (m, 4H), 4.52 - 4.46 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.72 - 0.67 (m, 2H)。环丙基 1H 信号被 DMSO 信号遮蔽。
37	 I-37 1-(6-环丙基-2-(((4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮, 甲酸盐(I-37)	4-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物	ESI-MS (M+H) ⁺ : 692.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 0.8H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 2H), 3.53 - 3.52 (m, 4H), 3.39 - 3.39 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。
38	 I-38 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-38)	1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 646.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.17 (s, 6H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。环丙基 CH 被 DMSO 掩蔽。

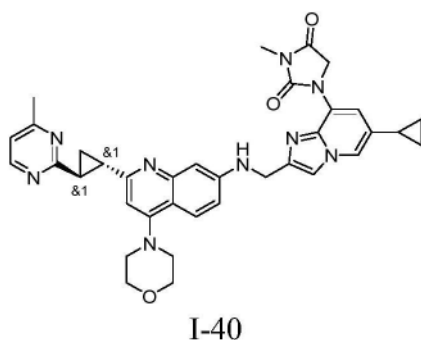
[0989]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
39	 I-39 1-(6-环丙基-2-(((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮, 甲酸盐(I-39)	7-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉	ESI-MS (M+H) ⁺ : 657, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.72 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。

[0990] 实施例40-42

[0991] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-40)的合成

[0992]



[0993] (对映异构体分离为I-41和I-42)

[0994] 使用与rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(二甲基氨基)-2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮类似的程序,由rac-4-(7-溴-2-((1*S**,2*S**)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)吗啉(26mg,23%) (为对映异构体的混合物)制备标题化合物。

[0995] ESI-MS (M+H)⁺:644.3,纯度99.7%,¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.52(1H,d,J=5.1Hz),8.27(1H,d,J=1.0Hz),7.77(1H,s),7.69(1H,d,J=9.2Hz),7.36(1H,d,J=1.5Hz),7.18(1H,d,J=5.4Hz),7.00(1H,dd,J=2.4,9.0Hz),6.76-6.71(3H,m),4.96(2H,s),4.48(2H,d,J=5.6Hz),3.86-3.81(4H,m),3.10-3.07(4H,m),2.99(3H,s),2.73-2.68(1H,m),2.65-2.60(1H,m),2.42(3H,s),1.98-1.91(1H,m),1.79-1.73(1H,m),1.71-1.66(1H,m),0.97-0.91(2H,m),0.68-0.63(2H,m)。

[0996] 使用SFC(YMC Amylose-C 10x250 mm,5μm 50/50IPA(0.1% DEA)/CO₂,15ml/min,120巴,40C)分离对映异构体,得到两种对映异构体:1-(6-环丙基-2-(((2-((1*S*,2*S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-3-

甲基咪唑烷-2,4-二酮和1-(6-环丙基-2-(((2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-吗啉代喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮。

[0997] 第一洗脱异构体 (7.5mg) (实施例41, I-41)

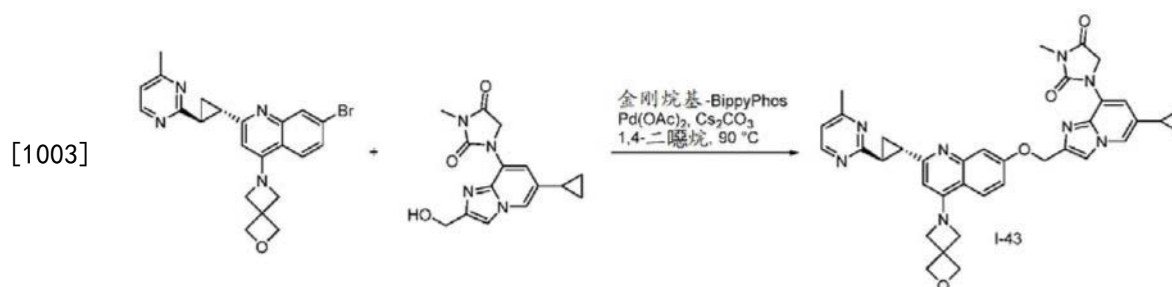
[0998] ESI-MS (M+H)⁺: 644.6, ¹H NMR (400MHz, DMSO): d, ppm 8.52 (1H, d, J=5.0Hz), 8.27 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=1.6Hz), 7.18 (1H, d, J=5.1Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 6.76-6.71 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5Hz), 3.86-3.82 (4H, m), 3.11-3.07 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.73-2.68 (1H, m), 2.65-2.60 (1H, m), 2.42 (3H, s), 1.98-1.91 (1H, m), 1.79-1.66 (2H, m), 0.97-0.92 (2H, m), 0.68-0.63 (2H, m), RT=6.40min, 100% e.e.

[0999] 第二洗脱异构体 (7.3mg) (实施例42, I-42)

[1000] ESI-MS (M+H)⁺: 644.5, ¹H NMR (400MHz, DMSO): d, ppm 8.52 (1H, d, J=5.1Hz), 8.27 (1H, d, J=1.1Hz), 7.77 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=1.5Hz), 7.18 (1H, d, J=5.1Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 6.77-6.71 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.9Hz), 3.84 (4H, dd, J=4.4, 4.4Hz), 3.09 (4H, dd, J=4.1, 4.1Hz), 2.99 (3H, s), 2.73-2.68 (1H, m), 2.65-2.60 (1H, m), 2.42 (3H, s), 1.98-1.91 (1H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.71-1.66 (1H, m), 0.97-0.91 (2H, m), 0.68-0.63 (2H, m). RT=8.70min, 98.9% e.e.

[1001] 实施例43

[1002] 1-[6-环丙基-2-[[2-[(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基]-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-7-喹啉基]氧基甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (I-43) 的合成



[1004] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

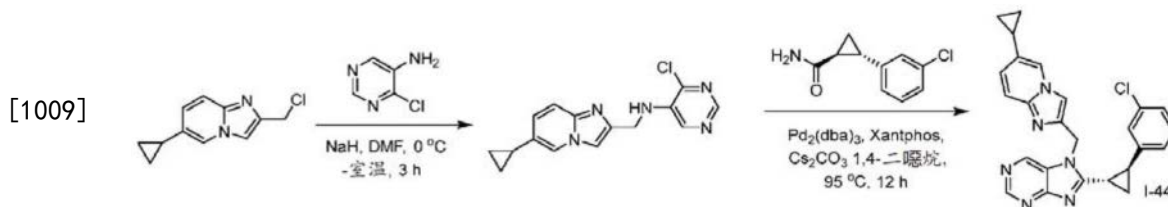
[1005] 将6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (110mg, 0.24mmol)、1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (72mg, 0.24mmol)、Cs₂CO₃ (240mg, 0.72mmol) 和金刚烷基-BippyPhos (32mg, 0.048mmol) 在1,4-二噁烷 (1.0mL) 中的悬浮液用N₂脱气10min。添加Pd(OAc)₂ (5.4mg, 0.024mmol), 并将反应混合物在90℃下搅拌18h。将反应混合物通过Celite® 垫过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (以0%-20% (7N NH₃的MeOH溶液)/DCM洗脱)、接着通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (16mg, 10%) (甲酸盐)。

[1006] ESI-MS (M+H)⁺: 657, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.7, 9.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.30

(s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

[1007] 实施例44

[1008] 8-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7H-嘌呤(I-44)的合成



[1010] 4-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-5-胺的合成

[1011] 在0 °C下向4-氯嘧啶-5-胺(1.2g, 9.3mmol)在DMF(40mL)中的溶液中添加NaH(0.48g, 12mmol, 于矿物油中的60%分散液)。在N₂和室温下搅拌1h后,向反应混合物中添加2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.6g, 7.7mmol)在DMF(10mL)中的溶液。再将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水(60mL)淬灭。将水相用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的4-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-5-胺(330mg, 14%)。ESI-MS[M+H]⁺; 300.1

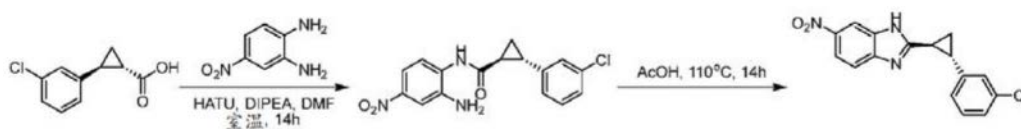
[1012] 8-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7H-嘌呤的合成

[1013] 向4-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-5-胺(50mg, 0.17mmol)、(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(40mg, 0.20mmol)和Cs₂CO₃(166mg, 0.51mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(31mg, 0.034mmol)和Xantphos(20mg, 0.034mmol)。将反应混合物在N₂和95 °C下搅拌12h。将反应混合物通过Celite[®]过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(V/V=10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以6% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的8-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7H-嘌呤(20mg, 27%)。

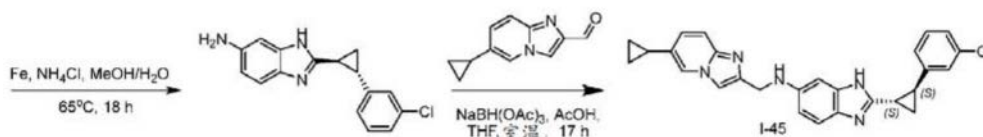
[1014] ESI-MS[M+H]⁺; 441.2, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.16(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.40-7.25(m, 4H), 7.21-7.12(m, 1H), 7.06-6.94(m, 1H), 5.90-5.75(m, 2H), 3.05-2.92(m, 1H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.05-1.89(m, 2H), 1.85-1.72(m, 1H), 1.04-0.88(m, 2H), 0.78-0.63(m, 2H)。

[1015] 实施例45

[1016] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(I-45)的合成



[1017]



[1018] (1S,2S)-N-(2-氨基-4-硝基苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1019] 将(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(236mg,1.2mmol)4-硝基苯-1,2-二胺(153mg,1mol)、HATU(950mg,2.5mmol)和DIPEA(645mg,5mmol)在DMF(5mL)中的混合物在N₂和60℃下搅拌14h。添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=0%-5%)纯化,得到呈黄色油状物的(1S,2S)-N-(2-氨基-4-硝基苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,60%)。ESI-MS[M+H]⁺:332.1。

[1020] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑的合成

[1021] 将(1S,2S)-N-(2-氨基-4-硝基苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,0.6mmol)在AcOH(10mL)中的溶液在110℃下搅拌14h。蒸发混合物以去除AcOH,将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(180mg,95%)。ESI-MS[M+H]⁺:314.1。

[1022] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺的合成

[1023] 将2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(180mg,0.57mmol)、Fe(160mg,2.85mmol)和NH₄Cl(302mg,5.7mmol)在MeOH/H₂O(6mL/2mL)中的混合物在N₂和65℃下搅拌18h。将反应混合物通过Celite[®]过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。向滤液中添加水(30mL)并用DCM/MeOH(10/1,50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(160mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:284.1。

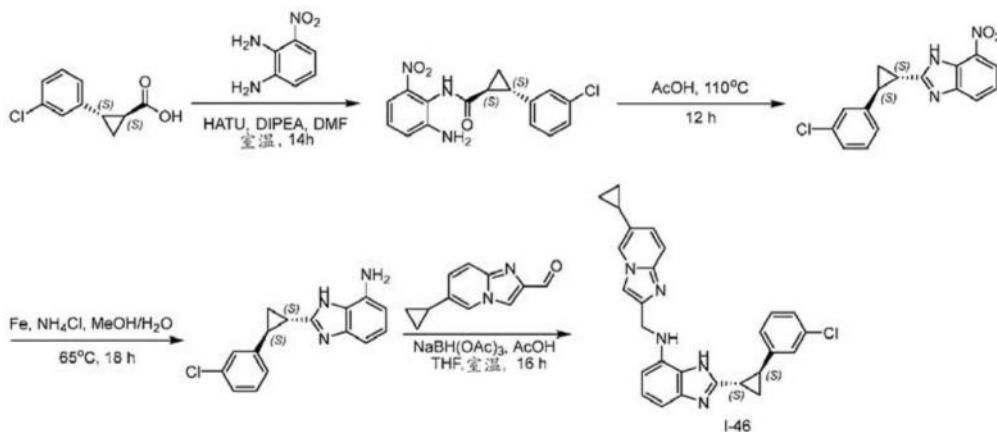
[1024] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺的合成

[1025] 向2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(100mg,0.35mmol)和6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(65mg,0.35mol)在THF(15mL)中的混合物中添加乙酸(0.1mL)。将所得溶液在室温下搅拌16h。添加NaBH(OAc)₃(148mg,0.7mmol),并且再将溶液搅拌1小时。将反应物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH:10/1)纯化,得到呈红色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(23mg,14%)。

[1026] ESI-MS $[M+H]^+$: 454.2, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=9.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.59-6.42 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.33 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)

[1027] 实施例46

[1028] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(I-46)的合成



[1029]

[1030] (1S,2S)-N-(2-氨基-6-硝基苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1031] 向(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(480mg, 2.45mmol)和3-硝基苯-1,2-二胺(306mg, 2.0mmol)在DMF(20mL)中的混合物中添加HATU(1.94g, 5.08mmol)和DIPEA(1.3g, 10.15mmol)。将所得反应混合物在 N_2 和室温下搅拌14h。将反应物倒入水(200mL)中并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0-5%)纯化,得到呈黄色油状物的(1S,2S)-N-(2-氨基-6-硝基苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(520mg, 78%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 332.1。

[1032] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-硝基-1H-苯并[d]咪唑的合成

[1033] 将(1S,2S)-N-(2-氨基-6-硝基苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(520mg, 1.57mmol)在AcOH(20mL)中的混合物在110°C下搅拌12h。将混合物真空浓缩以去除AcOH,将残余物用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-5%)纯化,得到呈黄色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-硝基-1H-苯并[d]咪唑(450mg, 92%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 314.1。

[1034] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺的合成

[1035] 向2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-硝基-1H-苯并[d]咪唑(375mg, 1.2mmol)在MeOH/水(15mL/5mL)中的溶液中添加Fe(336mg, 6.0mmol)和 NH_4Cl (320mg, 6.0mmol)。将反应物在 N_2 和65°C下搅拌18h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。向滤液中添加水(30mL)并用DCM/MeOH(10/1, 30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(320mg, 粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS $[M+H]^+$

H]⁺; 284.2

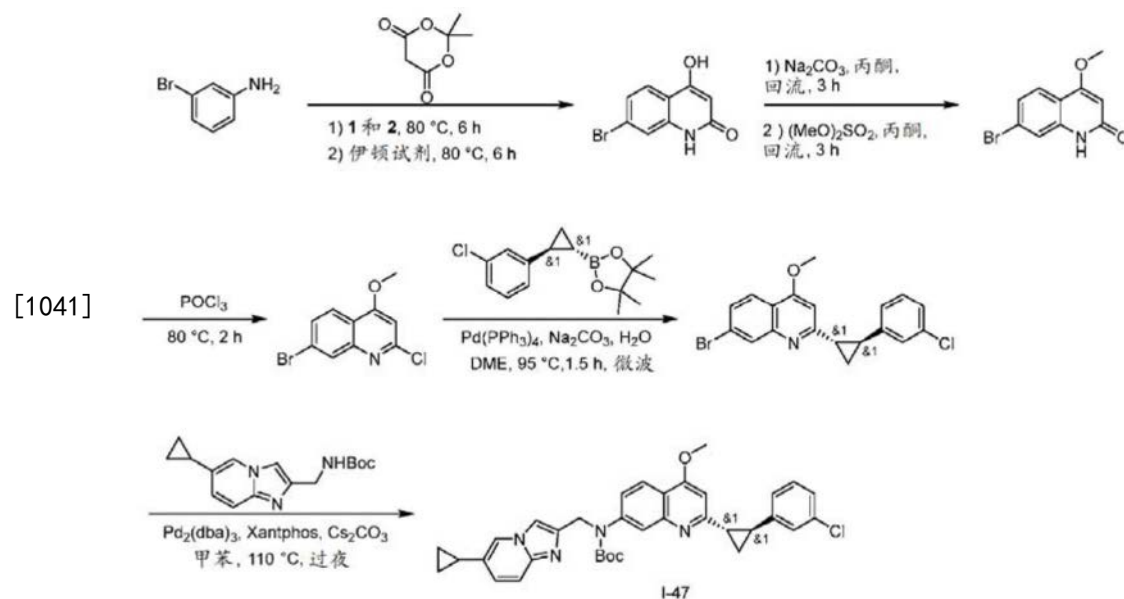
[1036] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺的合成

[1037] 向2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(120mg,粗物质)和6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(65mg,0.35mol)在THF(15mL)中的混合物中添加乙酸(0.1mL)。将所得溶液在室温下搅拌16h。添加NaBH(OAc)₃(148mg,0.7mmol),并且再将混合物搅拌一小时。将反应物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH:10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(6.8mg,4%)。

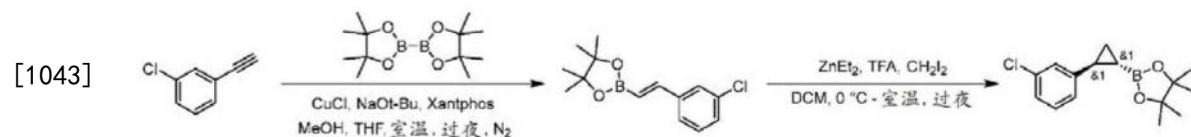
[1038] ESI-MS[M+H]⁺:454.1[M+H]⁺, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ12.09(s,1H),8.30(s,1H),7.66(s,1H),7.40(d,J=9.3Hz,1H),7.35-7.31(m,2H),7.25(d,J=8.6Hz,1H),7.20(d,J=7.7Hz,1H),6.97-6.95(m,1H),6.86(t,J=7.8Hz,1H),6.64(s,1H),6.27(s,1H),5.70-5.67(m,1H),4.48(d,J=5.4Hz,2H),2.48-2.45(m,1H),2.41-2.36(m,1H),1.94-1.87(m,1H),1.79(s,1H),1.64-1.59(m,1H),0.92-0.88(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1039] 实施例47

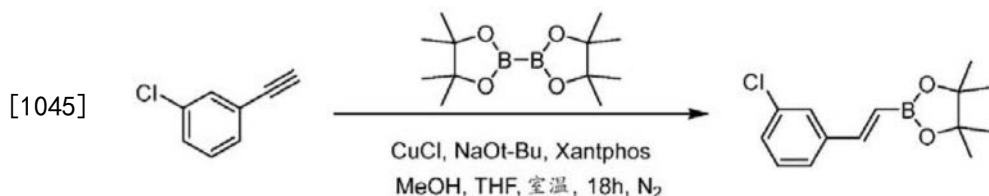
[1040] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(I-47)的合成



[1042] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成

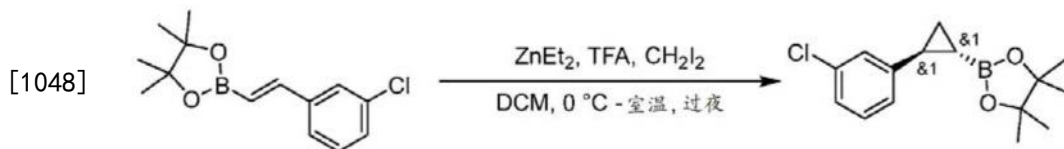


[1044] (E)-2-(3-氯苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成



[1046] 将CuCl (287mg, 2.9mmol)、t-BuONa (557mg, 5.8mmol) 和Xantphos (1.7g, 2.9mmol) 置于氮气下烘干的Schlenk管中, 并添加THF (60mL)。将反应混合物在室温下搅拌30min, 接着添加双(频哪醇合)二硼 (7.4g, 29mmol) 的THF (30mL) 溶液。将反应混合物搅拌10min并添加1-氯-3-乙炔基苯 (4g, 29mmol), 随后添加MeOH (1.8g, 58mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。在完成后, 将反应混合物用水 (80mL) 淬灭, 用EtOAc (80mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-3%) 纯化, 得到呈淡黄色粘稠油状物的(E)-2-(3-氯苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4.4g, 57%)。ESI-MS [M+H]⁺: 265.1。

[1047] rac-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成



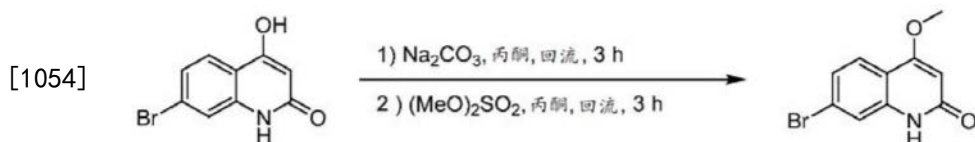
[1049] 在0°C下向ZnEt₂ (20mL, 20mmol, 1M于己烷中) 在无水的DCM (25mL) 中的溶液中 (非常缓慢地) 添加三氟乙酸 (2.3g, 20mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液。在添加后 (25分钟), 再将反应混合物在0°C下搅拌30分钟。接着向其中添加二碘甲烷 (5.4g, 20mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液。在再于0°C下搅拌30分钟后, 将(E)-2-(3-氯苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.7g, 10mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液添加到上述反应物中, 并使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应物用NH₄Cl (饱和水溶液, 50mL) 淬灭并用DCM (50mL x 3) 萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: PE/EtOAc=20:1) 纯化, 得到呈无色油状物的2-(2-(3-氯苯基)环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.1g, 收率75%)。

[1050] ESI-MS [M+H]⁺: 279.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.27-7.23 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 12H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 1H)。

[1051] 7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮和5-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮的合成

[1052] 在烘干的100mL圆底烧瓶中, 添加3-溴苯胺 (10g, 58mmol) 和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (10g, 69mmol) 并在80°C下加热6h。在消耗起始物质 (TLC) 后, 将反应物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 50mL) 稀释, 用EtOAc (100mL x 3) 洗涤。弃去有机层。用浓HCl将水层的pH调节至pH=1, 接着用DCM (75mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (70mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其用伊顿试剂 (Eaton's reagent) (80g) 在80°C下处理6h。在完成后, 将反应混合物冷却至0°C, 用冷水 (100mL) 淬灭并搅拌30min, 直至沉淀出固体为止。将混合物过滤, 并将滤饼干燥, 得到呈白色固体的7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮 (6.5g粗物质, 与5-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮混合)。ESI-MS: [M+H]⁺, 240.0

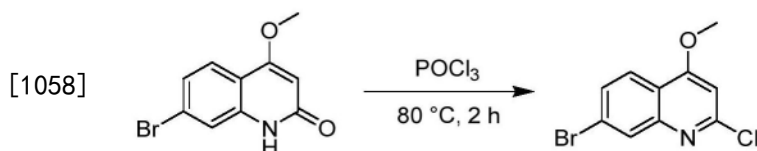
[1053] 7-溴-4-甲氧基喹啉-2(1H)-酮的合成



[1055] 将7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(6.5g粗物质,与5-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮混合)和 K_2CO_3 (7.5g,54mmol)在丙酮(120mL)中的混合物回流3h。将反应物冷却至室温,添加硫酸二甲酯(3.4g,27mmol),并且再将混合物回流3h。将反应物真空浓缩以去除溶剂,将残余物用 H_2O (80mL)稀释,用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到7-溴-4-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(3.3g,粗物质),其不经进一步纯化即使用。

[1056] ESI-MS: $[M+H]^+$, 254.0

[1057] 7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉和5-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉的合成



[1059] 将7-溴-4-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(2.4g,粗物质)和 $POCl_3$ (7.2g,47mmol)的混合物在80℃下搅拌2h。在去除过量 $POCl_3$ 后,将深棕色液体添加到冷水(150mL)中,并用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液,50mL)中和,随后用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到白色固体,将其通过制备型HPLC(色谱柱:Kromasil-C18100x 21.2mm x 5um,流动相:ACN- H_2O (0.1% FA),梯度:60-70)纯化,得到呈白色固体的白色固体的7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉(640mg,6%,3步)。

[1060] ESI-MS: $[M+H]^+$, 272.0, ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.11(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.04(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.74(dd, $J=8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 4.09(s, 3H)。

[1061] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉的合成

[1062] 将7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉(300mg,1.1mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (380mg,0.33mmol)、2-(2-(3-氯苯基)环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷(473mg,1.7mmol)和 Na_2CO_3 (350mg,3.3mmol)在DME(8mL)和 H_2O (2mL)中的混合物在密封管中搅拌并在微波中于95℃下辐照1.5h。将混合物用水(60mL)稀释并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EA/PE=1/15)纯化,得到呈无色油状物的7-溴-2-(2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉(90mg,收率21%)。

[1063] ESI-MS: $[M+H]^+$, 388.0, ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.01-7.98(m, 2H), 7.59(dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.13(m, 5H), 4.04(s, 3H), 2.64-2.57(m, 2H), 1.92-1.88(m, 1H), 1.64-1.59(m, 1H)。

[1064] rac-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

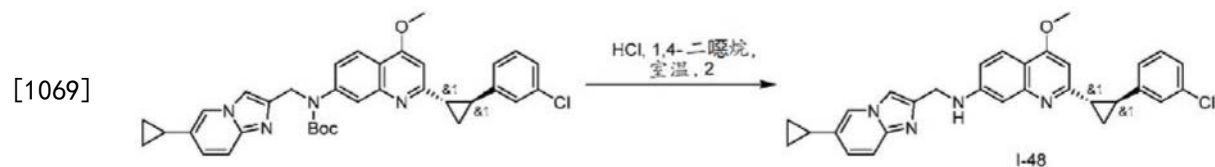
[1065] 将((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(59mg,0.21mmol)、7-溴-2-(2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉(80mg,0.21mmol)、 $Pd_2(dba)_3$

(38mg, 0.041mmol)、Xantphos(47mg, 0.082mmol)和 Cs_2CO_3 (200mg, 0.62mmol)在甲苯(8mL)中的混合物在 N_2 和110℃下搅拌过夜。将反应物过滤并真空浓缩。将残余物用水(30mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 收率16%)。

[1066] ESI-MS[M+H]⁺: 595.3。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.14(s, 1H), 8.04(d, J=8.9Hz, 1H), 7.72(d, J=1.8Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.35(d, J=9.3Hz, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.20-7.16(m, 2H), 7.12(d, J=7.7Hz, 1H), 7.04(dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.05(s, 3H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.49-2.45(m, 1H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.57-1.53(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.97-0.92(m, 2H), 0.69-0.67(m, 2H)。

[1067] 实施例48

[1068] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(I-48)的合成

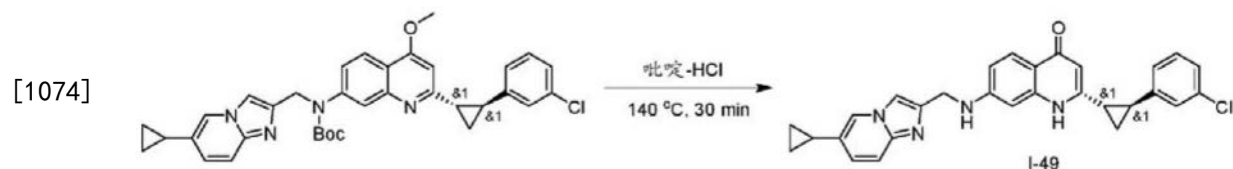


[1070] 向rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 0.017mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl(0.2mL, 0.8mmol, 4M于1,4-二噁烷中)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(4mg, 收率48%)。

[1071] ESI-MS[M+H]⁺: 495.2。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.12(s, 1H), 7.86(d, J=9.0Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.38(d, J=9.3Hz, 1H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.13-7.11(m, 1H), 7.06(dd, J=9.3, 1.6Hz, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 6.85(d, J=2.1Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.61(s, 2H), 4.03(s, 3H), 2.57-2.52(m, 1H), 2.44-2.39(m, 1H), 2.05-2.00(m, 1H), 1.84-1.79(m, 1H), 1.57-1.52(m, 1H), 0.97-0.92(m, 2H), 0.71-0.67(m, 2H)。

[1072] 实施例49

[1073] rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4(1H)-酮(I-49)的合成



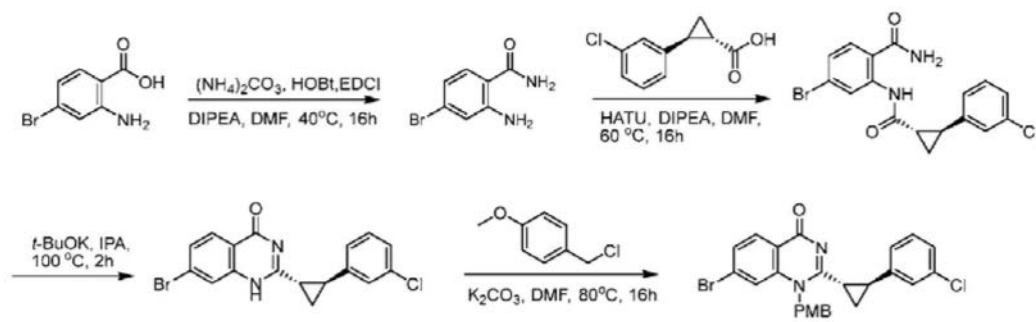
[1075] 将rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 0.042mmol)和吡啶-HCl(0.10g)的混合物加热至140℃保持30min。将所得混合物用 H_2O (20mL)淬灭,接着用EtOAc(25mL x 3)

萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4(1H)-酮(12mg,60%)。

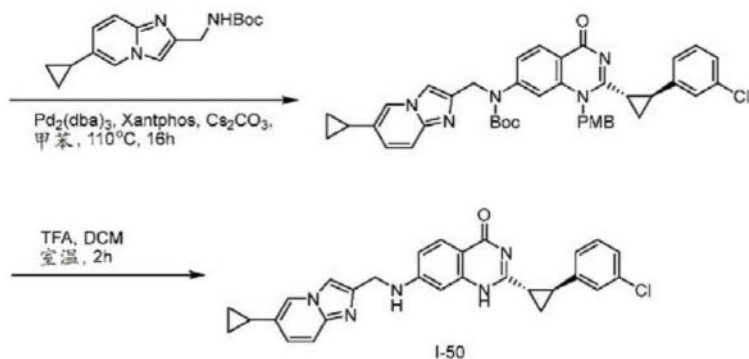
[1076] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.1, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39-7.16 (m, 5H), 6.96 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.39 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H)。

[1077] 实施例50

[1078] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4(1H)-酮(I-50)的合成



[1079]



[1080] 2-氨基-4-溴苯甲酰胺的合成

[1081] 向2-氨基-4-溴苯甲酸(4g, 18.6mmol)在DMF(80mL)中的溶液中添加 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (8.88g, 92.5mmol)、HOBt(3.64g, 27mmol)、EDCI(5.18g, 27mmol)和DIPEA(13.9g, 108mmol)。接着将混合物在40°C下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的2-氨基-4-溴苯甲酰胺(3.2g, 80%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1。

[1082] 4-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[1083] 向2-氨基-4-溴苯甲酰胺(2g, 9.3mmol)在DMF(40mL)中的溶液中添加(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基-1-甲酸(1.82g, 9.3mmol)、HATU(7.06g, 18.6mmol)和DIPEA(3.6g, 27.9mmol)。接着将反应混合物在60°C下搅拌16h。将反应物冷却至室温,添加水(100mL)并

用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩并通过硅胶柱色谱法以0%-35% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的4-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯甲酰胺(2.1g,58%)。ESI-MS[M+H]⁺:394.1

[1084] 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹唑啉-4(1H)-酮的合成

[1085] 将4-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯甲酰胺(2g,5.1mmol)和t-BuOK(1.7g,15.2mmol)在i-PrOH(50mL)中的溶液在100℃下搅拌2h。将反应物冷却至室温并真空浓缩,将残余物用水(100mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹唑啉-4(1H)-酮(1.5g,79%)。ESI-MS[M+H]⁺:375.1。

[1086] 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(1H)-酮的合成

[1087] 将7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹唑啉-4(1H)-酮(200mg,0.53mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(91mg,0.58mmol)和K₂CO₃(183mg,1.32mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈白色固体的7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(1H)-酮(110mg,42%)。ESI-MS[M+H]⁺:495.1。

[1088] (2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1089] 向7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(1H)-酮(100mg,0.2mmol)、((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(64mg,0.22mmol)和Cs₂CO₃(196mg,0.6mmol)在甲苯(5mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(27mg,0.03mmol)和Xantphos(35mg,0.06mmol)。将反应混合物在N₂和110℃下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=50/1)纯化,得到呈黄色油状物的(2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,28%)。ESI-MS[M+H]⁺:702.1。

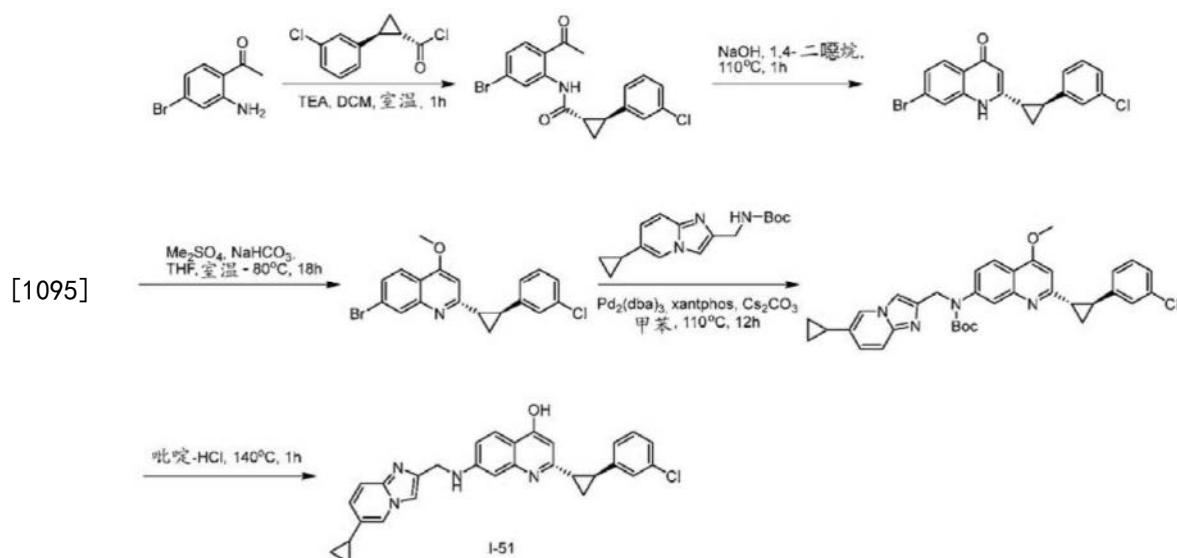
[1090] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹唑啉-4(1H)-酮的合成

[1091] 向(2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.057mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。接着将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物真空浓缩,得到残余物,将其用NaHCO₃(饱和水溶液,30mL)洗涤并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩。将粗物质通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹唑啉-4(1H)-酮(17mg,62%)。

[1092] ESI-MS $[M+H]^+$: 482.1. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 0.98-0.82 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

[1093] 实施例51

[1094] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4-醇 (I-51) 的合成



[1096] (1S,2S)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1097] 在0℃下向1-(2-氨基-4-溴苯基)乙-1-酮(600mg, 2.8mmol)和TEA(848mg, 8.4mmol)在DCM(12mL)中的混合物中添加(1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-碳酰氯(731mg, 3.4mmol)在DCM(3mL)中的溶液。将所得反应物在室温下搅拌1h。将反应物用水(30mL)淬灭,用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=100/1-40/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(900mg, 82%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 392.2。

[1098] 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[1099] 向(1S,2S)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(900mg, 2.3mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加NaOH(276mg, 6.9mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌1h。将反应物冷却至室温,用水(30mL)稀释,接着用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=100/1-40/1)纯化,得到呈黄色固体的7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(700mg, 82%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 374.2。

[1100] 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成。

[1101] 向7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(700mg, 1.87mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加 $NaHCO_3$ (314mg, 3.74mmol)和 Me_2SO_4 (235mg, 1.87mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌18h。将反应物用水(30mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的

有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: $\text{DCM}/\text{MeOH}=100/1-50/1$) 纯化, 得到呈黄色固体的 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉 (550mg, 76%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.2。

[1102] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1103] 向 7-溴-2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉 (90mg, 0.23mmol)、((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (66mg, 0.23mmol) 和 Cs_2CO_3 (225mg, 0.69mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31mg, 0.034mmol) 和 Xantphos (27mg, 0.046mmol)。将反应混合物在 N_2 和 110℃ 下搅拌 12h。将反应混合物冷却至室温, 用 DCM (20mL) 稀释, 通过 Celite® 过滤, 并将滤饼用 DCM/MeOH (20/1, 50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$) 纯化, 得到呈黄色固体的 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (28mg, 20%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 595.2。

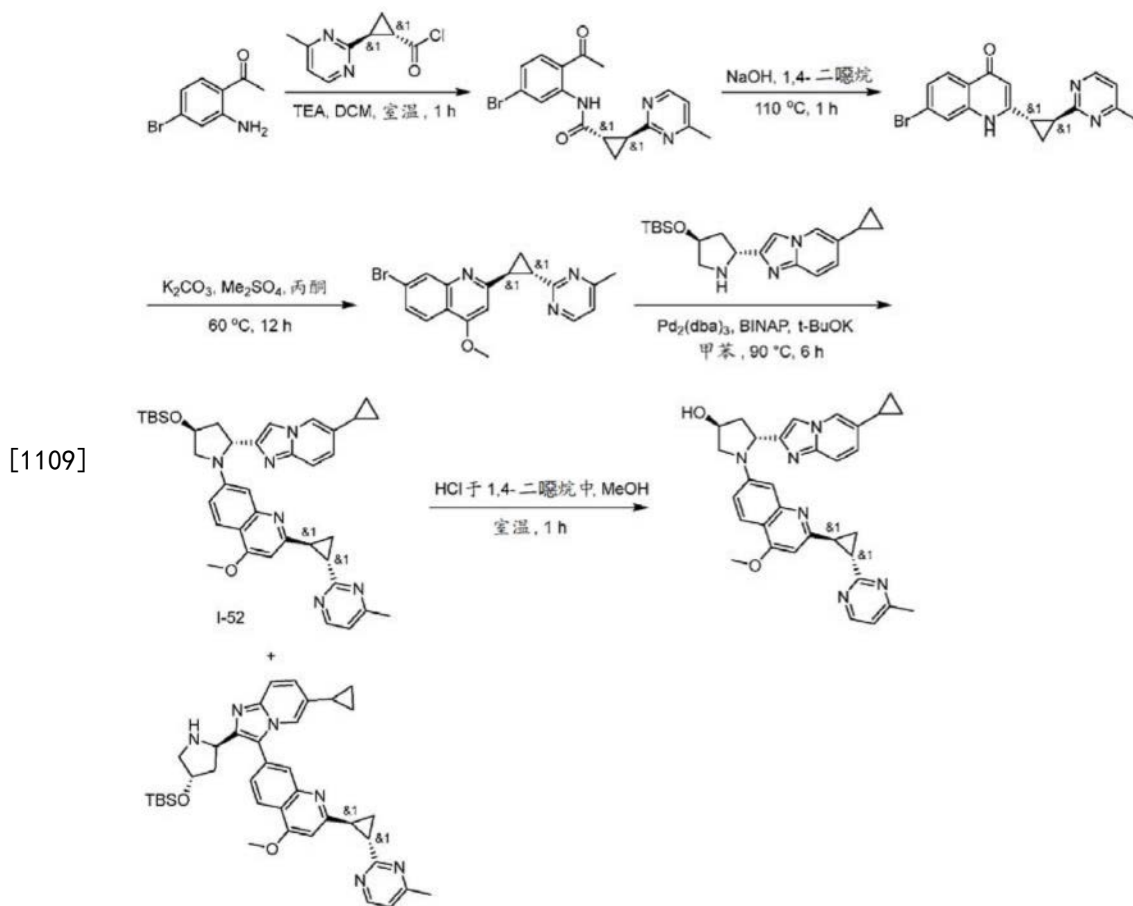
[1104] 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4-醇的合成

[1105] 将 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4-甲氧基喹啉-7-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (28mg, 0.047mmol) 和吡啶盐酸盐 (54mg, 0.47mmol) 的混合物在 N_2 和 140℃ 下搅拌 1h。将反应物用水 (20mL) 淬灭, 用 EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$) 纯化, 得到呈白色固体的 2-((1S,2S)-2-(3-氯苯基)环丙基)-7-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-4-醇 (8mg, 35%)。

[1106] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.17 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H)。

[1107] 实施例 52

[1108] 7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1RS,2RS)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (I-52) 的合成



[1110] *rac*-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1111] 在0℃下向1-(2-氨基-4-溴苯基)乙-1-酮(556mg, 2.6mmol)和TEA(787.8mg, 7.8mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加*rac*-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-碳酰氯(607mg, 3.1mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物在DCM(30mL)中稀释,用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以10%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈淡色固体的*rac*-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.78g, 80%)。ESI-MS[M+H]⁺:374.0。

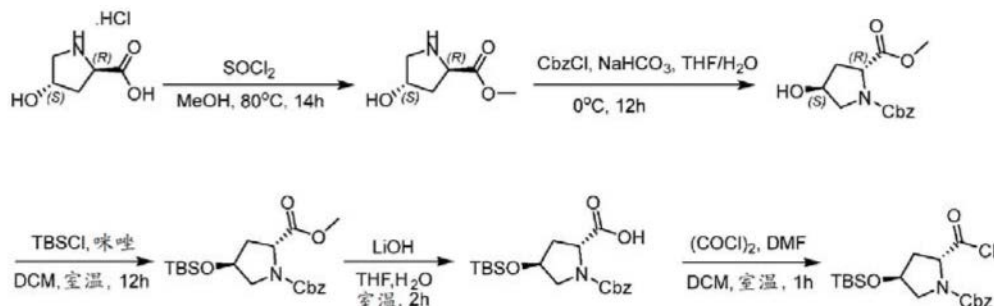
[1112] *rac*-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[1113] 将*rac*-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.78g, 2.1mmol)和NaOH(0.33g, 8.4mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在110℃下搅拌1h。将反应混合物倒入水(60mL)中,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(以0%-5% MeOH/DCM洗脱)纯化,得到呈淡色固体的*rac*-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(0.57g, 76%)。ESI-MS[M+H]⁺:356.1。

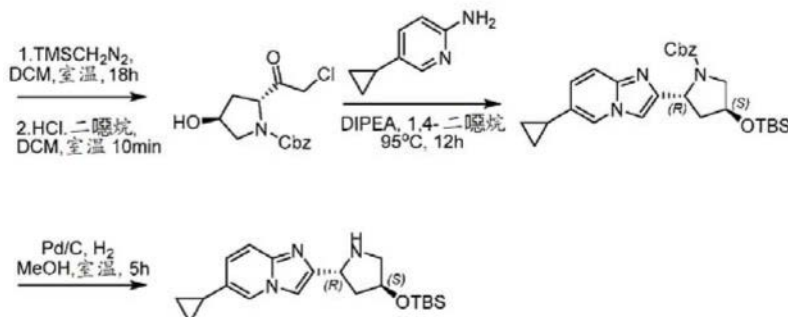
[1114] *rac*-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1115] 将*rac*-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(300mg, 0.84mmol)和K₂CO₃(116mg, 0.84mmol)在丙酮(10mL)中的混合物在回流下搅拌2h。在冷却至室温后,添加硫酸二甲酯(106mg, 0.84mmol),并且再在回流下搅拌12h。将反应混合

物冷却至室温并用H₂O (50mL) 淬灭。将所得混合物真空浓缩以去除丙酮并用EtOAc (40mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (80mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法以10% - 30% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈白色固体的rac-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (130mg, 42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 370.0。



[1116]



[1117] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成

[1118] 在0℃下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸盐(5g, 29.8mmol)在MeOH (50mL) 中的溶液中缓慢添加SOCl₂ (10.6g, 89.4mmol)。在80℃下搅拌12h后, 将反应物真空浓缩, 得到呈灰色固体的(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 (4g, 粗物质)。ESI-MS [M+H]⁺: 146.2。

[1119] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成

[1120] 在0℃下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 (4g, 27.5mmol) 在THF (80mL) 中的溶液中添加饱和NaHCO₃水溶液 (60mL), 随后添加CbzCl (5.6g, 33.1mmol)。再将反应混合物在0℃下搅拌1h, 接着用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法 (EtOAc/PE=1/5) 纯化, 得到呈黄色油状物的(2R,4s)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯 (5.8g, 75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 280.1。

[1121] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成

[1122] 将(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯 (4g, 14.3mmol)、TMSCl (2.3g, 21.5mmol)、咪唑 (1.9g, 28.6mmol) 在DCM (40mL) 中的混合物在室温下搅拌12h。将反应物用水 (50mL) 洗涤, 接着用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法 (EtOAc/PE=1/3) 纯化, 得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯 (4g, 71%)。ESI-MS [M+H]⁺: 394.1。

[1123] (2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸

的合成

[1124] 向 (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯 (4g, 10.2mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中添加LiOH (1.25g, 30.6mmol) 和水 (4mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h, 接着真空浓缩以去除THF。用HCl (1.0M) 将所得残余物的pH调节至3-4, 接着将混合物用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈黄色油状物的粗物质 (2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸 (3.3g, 87%)。ESI-MS[M+H]⁺: 394.1。

[1125] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成

[1126] 在0℃下向 (2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸 (2g, 来自上一步骤的粗物质) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加DMF (2滴) 和(COCl)₂ (1.0g, 7.91mmol)。在室温下搅拌1h后, 将滤液浓缩, 得到呈黄色油状物的 (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (2.1g粗物质), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 394.1。

[1127] (2R,4S)-2-(2-氯乙酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成

[1128] 向 (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (400mg, 1mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加TMSCH₂N₂ (1mL, 2M于己烷中)。在室温下搅拌12h后, 将溶液真空浓缩, 得到粗物质, 将其再溶解于DCM (10mL) 中, 接着添加HCl (4.0M于1,4-二噁烷中, 0.5mL)。在再于室温下搅拌10min后, 将溶液浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=1/5) 纯化, 得到呈黄色油状物的 (2R,4S)-2-(2-氯乙酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (150mg, 36%)。ESI-MS[M+H]⁺: 298.2。

[1129] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成

[1130] 将 (2R,4S)-2-(2-氯乙酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (150mg, 0.51mmol)、5-环丙基吡啶-2-胺 (134mg, 1.0mmol) 和DIPEA (329mg, 2.55mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在95℃下搅拌12h。将所得混合物真空浓缩, 得到粗物质, 将其用硅胶色谱法 (洗脱液: DCM/MeOH=15/1) 纯化, 得到呈黄色固体的 (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (150mg, 58%)。ESI-MS[M+H]⁺: 492.1。

[1131] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1132] 将 (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (150mg, 0.31mmol) 和Pd/C (20mg) 在MeOH (10mL) 中的混合物在H₂气氛和室温下搅拌5h。将反应物过滤, 用MeOH (30mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到呈黄色固体的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (120mg, 粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺: 358.2。

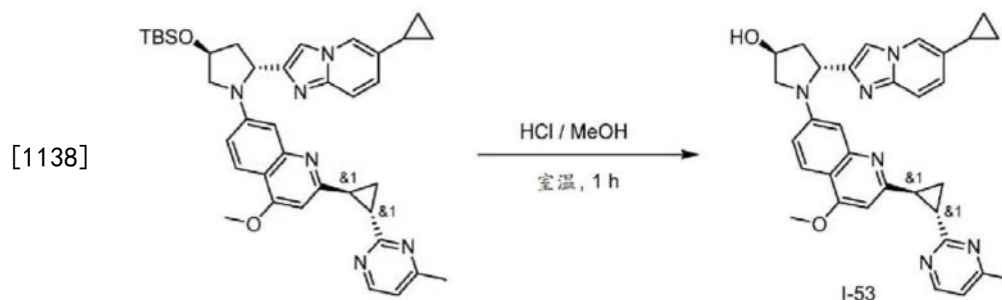
[1133] 7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1134] 将rac-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(130mg,0.35mmol)、2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(125mg,0.35mmol)、Pd₂(dba)₃(16mg,0.017mmol)、BINAP(21mg,0.034mmol)和t-BuOK(76mg,0.68mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在N₂和90℃下搅拌6h。在将反应物冷却至室温后,添加水(50mL)并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的所需7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(30mg,13%)。还分离出非所需的呈黄色固体的7-(2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(40mg,18%)。

[1135] ESI-MS[M+H]⁺:647.4。

[1136] 实施例53

[1137] (3S,5R)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-2-(rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-3-醇(I-53)的合成

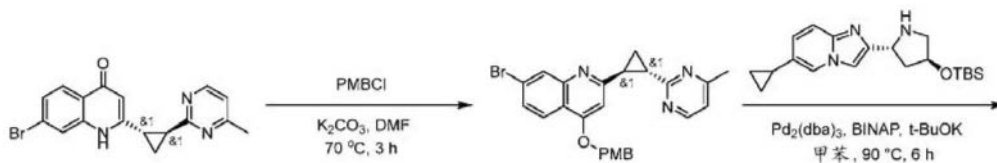


[1139] 将7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(30mg,0.044mmol)在HCl(于二噁烷中的4N HCl,2.0mL)和MeOH(2.0mL)中的溶液在室温下搅拌1h。添加水(30mL),通过添加NaHCO₃(饱和水溶液)将反应混合物的pH调节至8-9,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-12% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(3S,5R)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-2-(rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-3-醇(15mg,64%)。

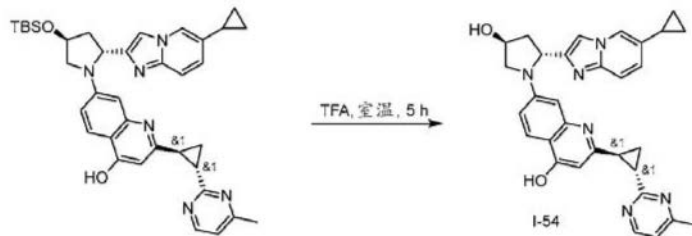
[1140] ESI-MS[M+H]⁺:533.3, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.54(d,J=5.1Hz,1H),8.22(d,J=6.6Hz,1H),7.85-7.75(m,1H),7.58(d,J=4.1Hz,1H),7.39(dd,J=9.3,4.0Hz,1H),7.20(d,J=4.6Hz,1H),7.07-6.90(m,2H),6.80-6.65(m,2H),5.26-5.10(m,2H),4.62-4.52(m,1H),4.01(s,3H),3.96-3.87(m,1H),3.33-3.30(m,1H),2.95-2.65(m,2H),2.42(s,3H),2.37-2.32(m,1H),2.30-2.23(m,1H),1.93-1.83(m,2H),1.81-1.72(m,1H),0.92-0.84(m,2H),0.68-0.58(m,2H)。

[1141] 实施例54

[1142] rac-7-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-醇(I-54)的合成



[1143]



[1144] rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1145] 将rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(192mg, 0.54mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(109.2mg, 0.7mmol)和 K_2CO_3 (124.2mg, 0.90mmol)在DMF(6.0mL)中的混合物在70℃下搅拌3h。将反应混合物倒入水(40mL)中,接着用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL x 1)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法以10%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(190mg, 74%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 476.0

[1146] 7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1147] 将rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(70mg, 0.15mmol)、2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(54mg, 0.15mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (6.9mg, 0.0075mmol)、BINAP(9.3mg, 0.015mmol)和t-BuOK(34mg, 0.30mmol)在甲苯(4.0mL)中的混合物在 N_2 和90℃下搅拌6h。将反应混合物在水(30mL)中稀释,接着用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-60% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(74mg, 65%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 753.3。

[1148] rac-7-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-醇的合成

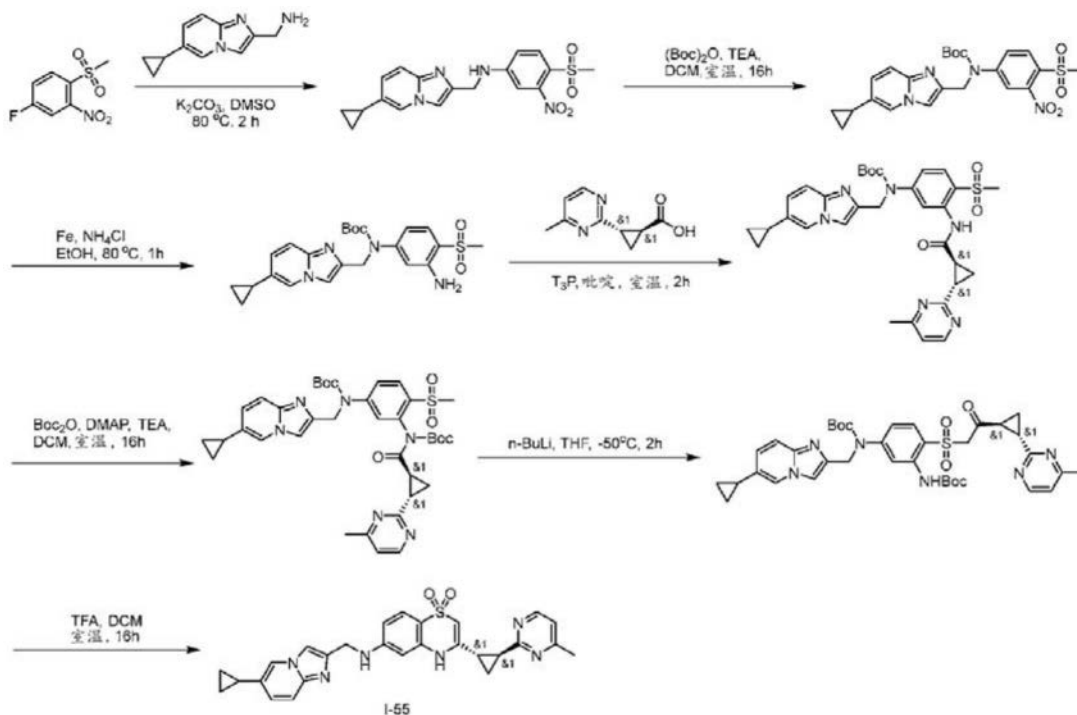
[1149] 将7-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(74mg, 0.098mmol)在TFA(4.0mL)中的混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物真空浓缩,并将残余物用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 20mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈淡色固体的7-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑

并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-2-(rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-醇(35mg,69%)。

[1150] ESI-MS $[M+H]^+$: 519.2, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 8.20 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.17 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.08-4.96 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.42 (d, $J=3.5$ Hz, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H)。

[1151] 实施例55

[1152] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(I-55)的合成



[1154] N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯胺的合成

[1155] 将4-氟-1-(甲基磺酰基)-2-硝基苯(430mg, 1.96mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(403mg, 2.16mmol)和 K_2CO_3 (676mg, 4.9mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在 N_2 和80°C下搅拌2h。将反应物冷却至室温,用水(50mL)稀释并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯胺(740mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 387.1。

[1156] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1157] 将N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯胺(740mg,粗物质)、二碳酸二叔丁酯(820mg, 3.8mmol)、DMAP(23mg, 0.19mmol)和TEA(576mg, 5.7mmol)在DCM(30mL)中的混合物在 N_2 和室温下搅拌16h。将反应物浓缩,得到粗产物,将其

通过硅胶柱色谱法以1%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 95%,经2步)。ESI-MS[M+H]⁺:487.2。

[1158] (3-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1159] 将((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 1.85mmol)、NH₄Cl(1.08g, 20mmol)和Fe粉(311mg, 5.55mmol)在EtOH(20mL)中的混合物在N₂和80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温并通过Celite®过滤,将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-4% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(3-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(450mg, 53%)。ESI-MS[M+H]⁺:457.2。

[1160] rac-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

[1161] 在N₂和室温下向(3-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.44mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(78mg, 0.44mmol)在吡啶(5mL)中的混合物中逐滴添加T₃P(4.2g, 6.6mmol, 于EtOAc中的50%溶液)。将混合物在室温下搅拌2h。添加水(30mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 74%)。ESI-MS[M+H]⁺:617.3。

[1162] rac-(3-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1163] 向rac-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.16mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加二碳酸二叔丁酯(70mg, 0.32mmol)、DMAP(2mg, 0.016mmol)和TEA(48mg, 0.48mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用DCM(50mL)稀释,用H₂O(20mL x 2)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(3-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 87%)。ESI-MS[M+H]⁺:717.2

[1164] rac-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1165] 在N₂和-50℃下向rac-(3-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.14mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.4M,

0.26mL, 0.63mmol)。将混合物在N₂和-50℃下搅拌2h。将反应物用NH₄Cl (饱和水溶液, 20mL) 淬灭并用EtOAc (30mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型TLC (洗脱液: DCM/MeOH=15/1) 纯化, 得到呈白色固体的rac- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -4- ((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -2-氧乙基) 磺酰基) 苯基) ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 80%)。ESI-MS [M+H]⁺: 717.3

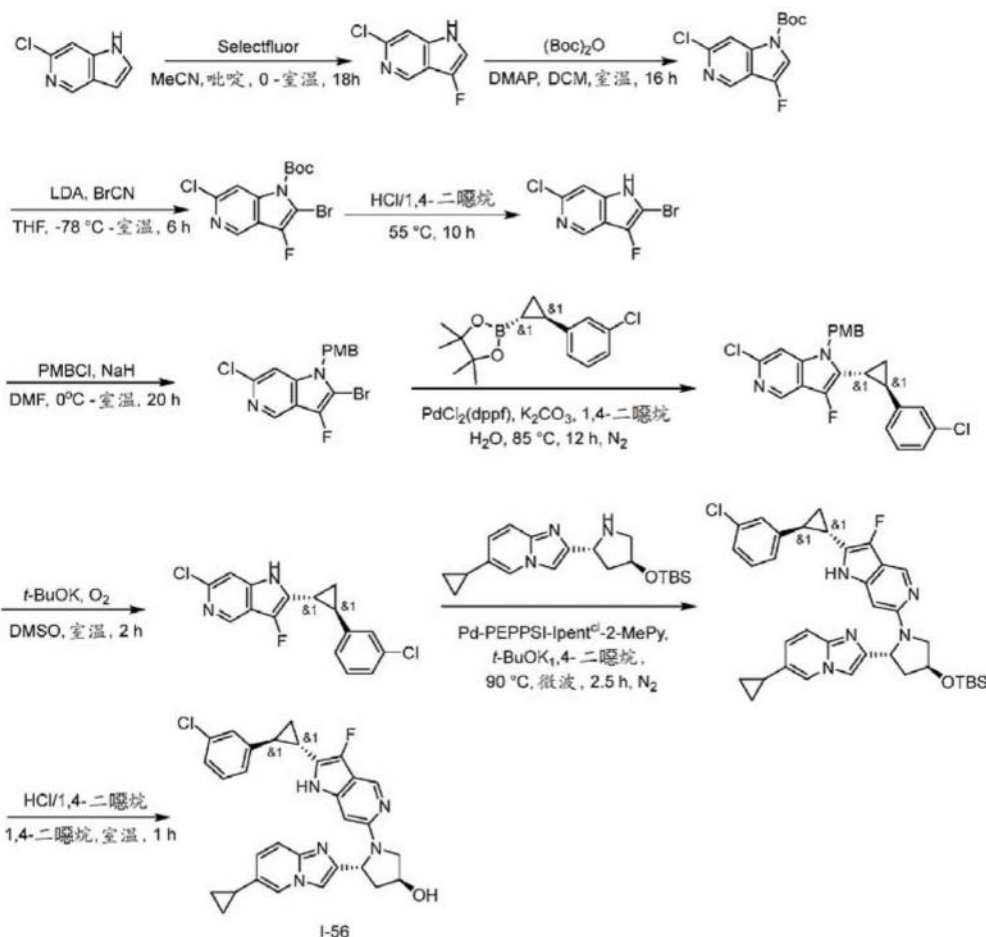
[1166] rac-6- (((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基) -3- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4H-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物的合成

[1167] 向rac- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -4- ((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -2-氧乙基) 磺酰基) 苯基) ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 0.11mmol) 在DCM (2mL) 的溶液中添加TFA (1mL), 并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩。将残余物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 20mL) 洗涤并用DCM (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型TLC (洗脱液: DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到呈白色固体的rac-6- (((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基) -3- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4H-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物 (20mg, 36%)。

[1168] ESI-MS [M+H]⁺: 499.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.03 (t, J=5.8Hz, 1H), 6.96 (dd, J=9.3, 1.6Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 6.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.36 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.66-0.64 (m, 2H)。

[1169] 实施例56

[1170] rac- (3S, 5R) -1- (2- ((1S*, 2S*) -2- (3-氯苯基) 环丙基) -3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) -5- (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 吡咯烷-3-醇 (I-56) 的合成



[1172] 6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶的合成

[1173] 在0℃下向6-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(5.0g, 33mmol)在MeCN(50mL)中的混合物中添加吡啶(15mL), 随后添加Selectfluor®(14g, 39mmol), 并将反应物在室温下搅拌18h。将反应物真空浓缩。将残余物用水(50mL)稀释, 接着用EtOAc(70mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: MeOH/DCM=0%-10%)纯化, 得到呈红色固体的6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(3.1g, 55%)。

[1174] ESI-MS[M+H]⁺: 171.2

[1175] 6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1176] 向6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(3.1g, 18mmol)和DMAP(220mg, 1.8mmol)在DCM(45mL)中的混合物中添加(Boc)₂O(4.4g, 20mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用DCM(50mL)稀释, 接着用水(50mL)洗涤。将有机相用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗物质, 将其用硅胶柱色谱法(洗脱液: EtOAc/PE=0%-20%)纯化, 得到呈白色固体的6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(3g, 61%)。

[1177] ESI-MS[M+H]⁺: 271.2

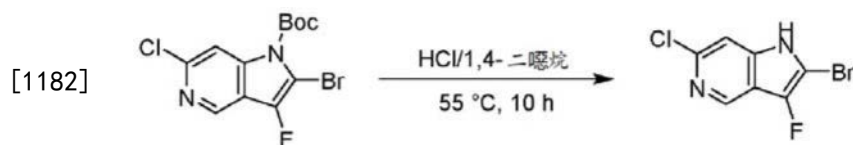
[1178] 2-溴-6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1179] 在-78℃下向6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(3g, 11mmol)在THF(90mL)中的溶液中缓慢添加LDA(6mL, 12mmol, 2M于THF中)。在-78℃下搅拌30min后, 在-78℃下添加BrCN(4.2g, 39mmol)在THF(10mL)中的溶液。将反应物升温至室温并在N₂下搅拌

6h。将反应物用 NH_4Cl (饱和水溶液, 50mL) 淬灭, 接着用 EtOAc (40mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=0\%-10\%$) 纯化, 得到呈白色固体的2-溴-6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (3.4g, 收率88%)。

[1180] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.2

[1181] 2-溴-6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的合成



[1183] 将2-溴-6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (3.4g, 9.8mmol) 的 $\text{HCl}/1, 4$ -二噁烷 (60mL, 4M于1, 4-二噁烷中) 溶液在55℃下搅拌10h。将反应物真空浓缩, 得到呈白色固体的2-溴-6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 (2.9g, 定量), 其不经纯化即用于下一步骤中。

[1184] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.2

[1185] 2-溴-6-氯-3-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的合成

[1186] 在 N_2 和0℃下向2-溴-6-氯-3-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 (1.1g, 4.4mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液中添加 NaH (0.44g, 11mmol, 于矿物油中的60%分散液)。在搅拌1h后, 添加 PMBCl (1.4g, 8.8mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液。将所得反应物在 N_2 和室温下搅拌20h。将反应物用 NH_4Cl (饱和水溶液, 30mL) 淬灭, 接着用 EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=0\%-10\%$) 纯化, 得到呈白色固体的2-溴-6-氯-3-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 (1.2g, 收率74%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.2

[1187] rac-6-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的合成

[1188] 向2-溴-6-氯-3-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 (1.2g, 3.4mmol) 在1, 4-二噁烷 (30mL) 和 H_2O (3mL) 中的混合物中添加rac-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷 (1.2g, 4.2mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.25g, 0.34mmol) 和 K_2CO_3 (1.4g, 10mmol)。将混合物在 N_2 和85℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并过滤, 将滤液用 H_2O (80mL) 稀释并用 EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤 (60mL), 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=0\%-10\%$) 纯化, 得到呈淡黄色粘稠油状物的rac-6-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 (1g, 收率67%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.2

[1189] rac-6-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的合成

[1190] 向rac-6-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 (0.40g, 0.9mmol) 在DMSO (10mL) 中的溶液中逐滴添加t-BuOK (7.8mL, 7.8mmol, 于THF中的1M溶液)。将反应物在 O_2 气氛和室温下搅拌2h。将反应物用 NH_4Cl (饱和水溶液, 40mL) 淬灭, 接着用 EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经

Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-10%)纯化,得到呈淡黄色固体的rac-6-氯-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(100mg,35%)。

[1191] ESI-MS[M+H]⁺:321.2

[1192] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1193] 将密封管中的rac-6-氯-2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(40mg,0.12mmol)、2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(43mg,0.12mmol)、Pd-PEPPSI-Ipenc1-2-MePy(20mg,0.024mmol)和t-BuOK(40mg,0.36mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在微波中于90℃下辐照2.5h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC(Waters MS触发的制备型LC,具有QDA检测器,X bridge 5u C18150x 19mm 20ml/min 0.1% NH₃的H₂O溶液-ACN)纯化,得到呈淡黄色固体的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(5.5mg,收率7%)。

[1194] ESI-MS[M+H]⁺:642.2

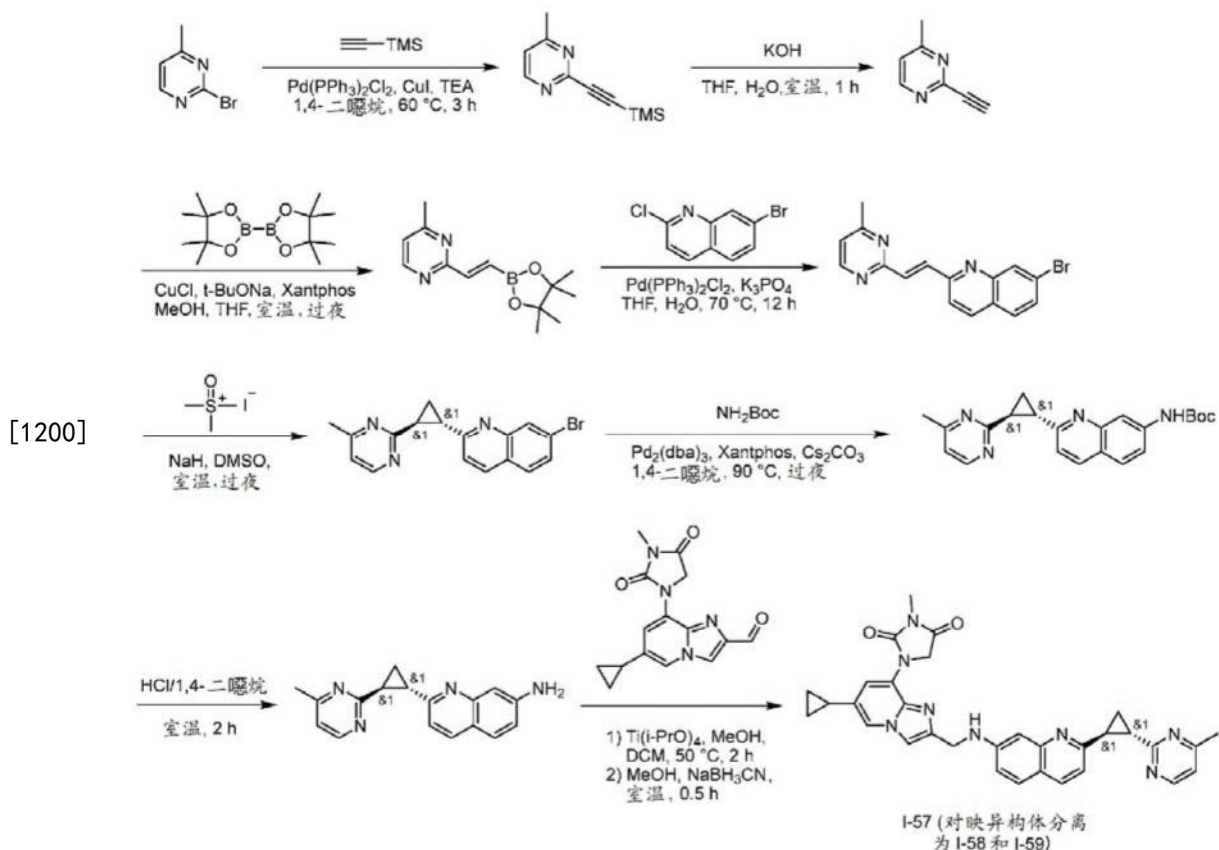
[1195] rac-(3S,5R)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-3-醇的合成

[1196] 向2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(5.5mg,0.0086mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl(0.5mL,4M于1,4-二噁烷中)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液,10mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩并通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈淡黄色固体的(3S,5R)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(3-氯苯基)环丙基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-3-醇(1.7mg,收率38%)。

[1197] ESI-MS[M+H]⁺:528.2。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.48(s,1H),8.21(s,1H),7.53(d,J=3.1Hz,1H),7.37-7.34(m,1H),7.25(s,1H),6.99-6.92(m,2H),6.39-6.32(m,3H),5.08(s,1H),4.94-4.91(m,1H),4.54-4.51(m,1H),3.82-3.78(m,1H),3.19-3.15(m,1H),2.30-2.18(m,3H),2.02-1.96(m,1H),1.91-1.85(m,1H),1.59-1.54(m,1H),1.50-1.44(m,1H),0.91-0.85(m,2H),0.65-0.58(m,2H)。

[1198] 实施例57-59

[1199] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-57)的合成



[1201] 4-甲基-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶的合成

[1202] 向2-溴-4-甲基嘧啶 (6.0g, 35mmol) 在1,4-二噁烷 (90mL) 中的混合物中添加乙炔基三甲基硅烷 (6.8g, 69mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.73g, 1.0mmol)、CuI (0.66g, 3.5mmol) 和TEA (11g, 110mmol)。将混合物在N₂和60°C下搅拌3h。将反应混合物过滤, 用EtOAc (80mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-10%) 纯化, 得到呈棕色固体的4-甲基-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (5.8g, 收率87%)。

[1203] ESI-MS[M+H]⁺: 191.2

[1204] 2-乙炔基-4-甲基嘧啶的合成

[1205] 向4-甲基-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (5.8g, 30mmol) 在THF (80mL) 中的混合物中添加KOH (3.4g, 60mmol) 在H₂O (20mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌1h。将反应物用H₂O (40mL) 稀释并用EtOAc (40mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-10%) 纯化, 得到呈淡黄色固体的2-乙炔基-4-甲基嘧啶 (3.2g, 收率90%)。

[1206] ESI-MS[M+H]⁺: 119.2

[1207] (E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶的合成

[1208] 将CuCl (79mg, 0.80mmol)、t-BuONa (154mg, 1.6mmol) 和Xantphos (462mg, 0.80mmol) 在THF (150mL) 中的混合物在室温下搅拌0.5h, 向其中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (6.9g, 27mmol) 在THF (10mL) 中的溶液并且再搅拌10min。接着添加2-乙炔基-4-甲基嘧啶 (3.2g, 27mmol) 在THF (5mL) 中的溶液, 随后添加MeOH (4.8g, 150mmol)。将所得反应混合物在N₂和室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤并真

空浓缩。将残余物用H₂O (70mL) 稀释并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-10%) 纯化, 得到呈淡黄色粘稠油状物的 (E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 乙烯基) 喹啉 (6g, 收率91%)。ESI-MS[M+H]⁺: 247.2

[1209] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基喹啉-2-基) 乙烯基) 喹啉的合成

[1210] 在N₂下向 (E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 乙烯基) 喹啉 (2.9g, 12mmol) 和7-溴-2-氯喹啉 (2.9g, 12mmol) 在THF (90mL) 和H₂O (9mL) 中的溶液中添加K₃PO₄ (7.6g, 36mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.83g, 1.2mmol)。将混合物在N₂和70℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并真空浓缩。将残余物用水 (70mL) 稀释, 接着用DCM (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: MeOH/DCM=0%-15%) 纯化, 得到呈白色固体的 (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基喹啉-2-基) 乙烯基) 喹啉 (2.3g, 收率59%)。ESI-MS[M+H]⁺: 326.2

[1211] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉的合成

[1212] 在N₂和室温下向三甲基碘化亚砷 (2.9g, 13mmol) 在DMSO (30mL) 中的混合物中添加NaH (0.52g, 13mmol, 于矿物油中的60%分散液)。将混合物在室温下搅拌1h。添加 (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基喹啉-2-基) 乙烯基) 喹啉 (2.3g, 7.1mmol) 在DMSO (5mL) 中的溶液。将悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应物用NH₄Cl (饱和水溶液, 30mL) 淬灭, 接着用DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-20%) 纯化, 得到呈无色粘稠油状物的 rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉 (0.75g, 收率31%)。ESI-MS[M+H]⁺: 340.2

[1213] rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1214] 向 rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉 (400mg, 1.2mmol) 和NH₂Boc (160mg, 1.4mmol) 在1,4-二噁烷 (30mL) 中的混合物中添加Pd₂(dba)₃ (110mg, 0.12mmol)、Xantphos (133mg, 0.23mmol) 和Cs₂CO₃ (1.2g, 4.1mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将反应物过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-40%) 纯化, 得到呈淡黄色固体的 rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯 (420mg, 93%)。ESI-MS[M+H]⁺: 377.2

[1215] rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺的合成

[1216] 向 rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯 (420mg, 1.1mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 中的混合物中添加HCl (3mL, 12mmol, 4M于1,4-二噁烷中)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物真空浓缩。将残余物用NH₃ (2mL, 7M于MeOH中) 处理并搅拌10min。将溶液真空浓缩并通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: MeOH/DCM=0%-6%) 纯化, 得到呈黄色固体的 rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺 (290mg, 收率95%)。ESI-MS[M+H]⁺: 277.2

[1217] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1218] 向 rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基喹啉-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺 (65mg, 0.24mmol) 和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (70mg,

0.24mmol) 在DCM(3mL) 和MeOH(3mL) 中的混合物中添加Ti(Oi-Pr)₄(205mg, 0.72mmol)。将混合物在50℃下搅拌2h。将反应溶液冷却至室温, 添加MeOH(1mL), 随后添加NaBH₃CN(52mg, 0.83mmol)。在再于室温下搅拌0.5h后。将反应物用水(30mL) 稀释并用EtOAc(30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水(30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液: 100%EA) 纯化, 得到呈淡黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(25mg, 收率19%), 为对映异构体的混合物。

[1219] ESI-MS[M+H]⁺: 559.3。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 8.25(d, J=1.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.57(d, J=8.9Hz, 1H), 7.35(d, J=1.4Hz, 1H), 7.17(d, J=5.1Hz, 1H), 7.11(d, J=8.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.80(t, J=5.7Hz, 1H), 6.76(d, J=1.9Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.48(d, J=5.6Hz, 2H), 2.98(s, 3H), 2.72-2.65(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.77-1.68(m, 2H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.66-0.62(m, 2H)。

[1220] 使用手性柱分离[CHIRALPAK OZ-H, 0.46cm×15cm, MeOH/DEA=100/0.1, 1mL/min, 35℃] 分离混合物, 得到两种对映异构体: 1-(6-环丙基-2-(((2-((1R, 2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮和1-(6-环丙基-2-(((2-((1S, 2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮。

[1221] 第一洗脱异构体(1-(6-环丙基-2-(((2-((1R, 2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮)(实施例58, I-58)

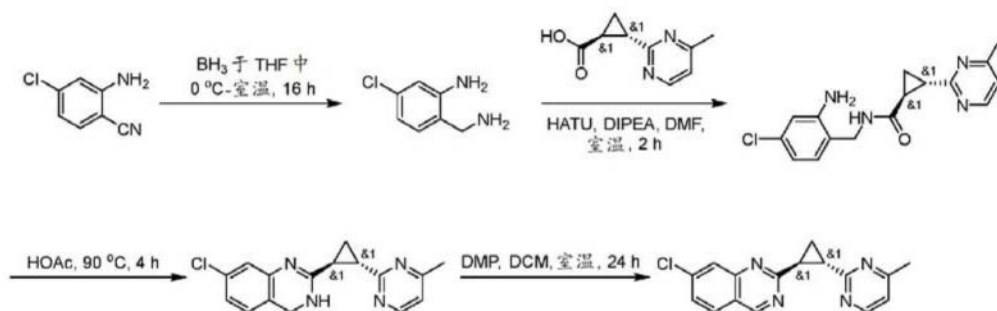
[1222] ESI-MS[M+H]⁺: 559.3。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.91(d, J=8.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35(d, J=1.4Hz, 1H), 7.17(d, J=5.1Hz, 1H), 7.11(d, J=8.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.81(t, J=5.7Hz, 1H), 6.76(d, J=1.8Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.48(d, J=5.6Hz, 2H), 2.98(s, 3H), 2.72-2.65(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.75-1.68(m, 2H), 0.96-0.90(m, 2H), 0.66-0.62(m, 2H)。RT=8.746min, 99.75% e.e。

[1223] 第二洗脱异构体(1-(6-环丙基-2-(((2-((1S, 2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮)(实施例59, I-59)

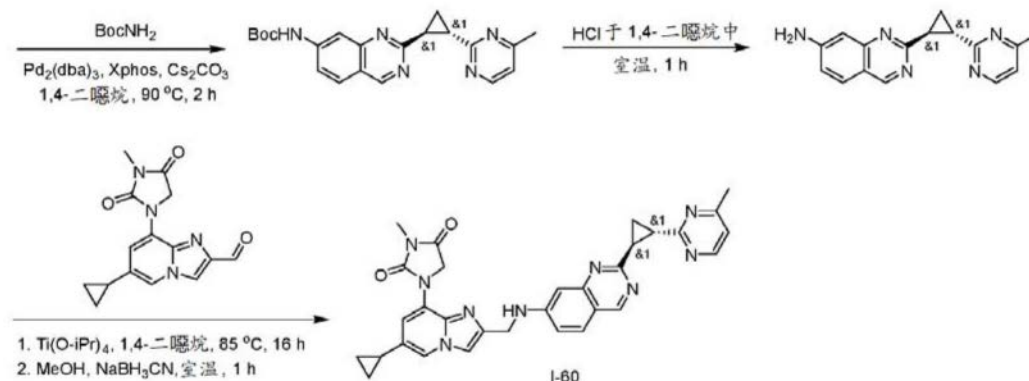
[1224] ESI-MS[M+H]⁺: 559.3。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.91(d, J=8.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35(d, J=1.4Hz, 1H), 7.17(d, J=5.1Hz, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.81(t, J=5.7Hz, 1H), 6.76(d, J=1.8Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.48(d, J=5.6Hz, 2H), 2.98(s, 3H), 2.73-2.64(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.77-1.68(m, 2H), 0.96-0.89(m, 2H), 0.66-0.62(m, 2H)。RT=11.89min, 99.72% e.e。

[1225] 实施例60

[1226] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-60)的合成



[1227]



[1228] 2-(氨基甲基)-5-氯苯胺的合成

[1229] 在0℃下向2-氨基-4-氯苄腈(300mg, 1.97mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加BH₃(10mL, 10mmol, 1.0M于THF中)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用EtOH(10mL)和HCl(4N于1,4-二噁烷中, 10mL)淬灭。过滤所得混合物, 将沉淀物干燥, 得到呈白色固体的5-(氨基甲基)-2-氯吡啶-4-胺(为盐酸盐)(0.45g, 粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺: 157.2。

[1230] rac-(1S*, 2S*)-N-(2-氨基-4-氯苄基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1231] 将2-(氨基甲基)-5-氯苯胺(150mg, 粗物质)、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(110mg, 0.62mmol)、HATU(251mg, 0.66mmol)和DIPEA(387mg, 3.0mmol)在无水DMF(5.0mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将反应物用水(50mL)淬灭, 接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法以0%-6% MeOH/DCM洗脱来纯化, 得到呈白色固体的rac-(1S*, 2S*)-N-(2-氨基-4-氯苄基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(150mg, 72%, 2步)。ESI-MS[M+H]⁺: 317.2。

[1232] rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3,4-二氢喹唑啉的合成

[1233] 将rac-(1S*, 2S*)-N-(2-氨基-4-氯苄基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(140mg, 0.44mmol)在HOAc(5.0mL)中的溶液在90℃下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩, 得到呈黄色固体的rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3,4-二氢喹唑啉(130mg, 粗物质), 其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 299.1。

[1234] rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉的合成

[1235] 将rac-7-氯-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3,4-二氢喹唑啉(130mg, 粗物质)和DMP(560mg, 1.3mmol)在DCM(10mL)中的混合物在N₂和室温下搅拌24h。将

反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以6% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉(80mg,61%,经2步)。ESI-MS[M+H]⁺:297.2。

[1236] rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1237] 向rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉(60mg, 0.20mmol)、BocNH₂(31mg,0.26mmol)和Cs₂CO₃(170mg,0.52mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(18mg,0.020mmol)和X-Phos(19mg,0.040mmol)。将反应混合物在N₂和90℃下搅拌2h。将所得混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,79%)。ESI-MS[M+H]⁺:378.2。

[1238] rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-胺的合成

[1239] 将rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.2mmol)在HCl(4N于1,4-二噁烷中,5.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到呈白色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-胺(为盐酸盐)(50mg,粗物质),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:278.2。

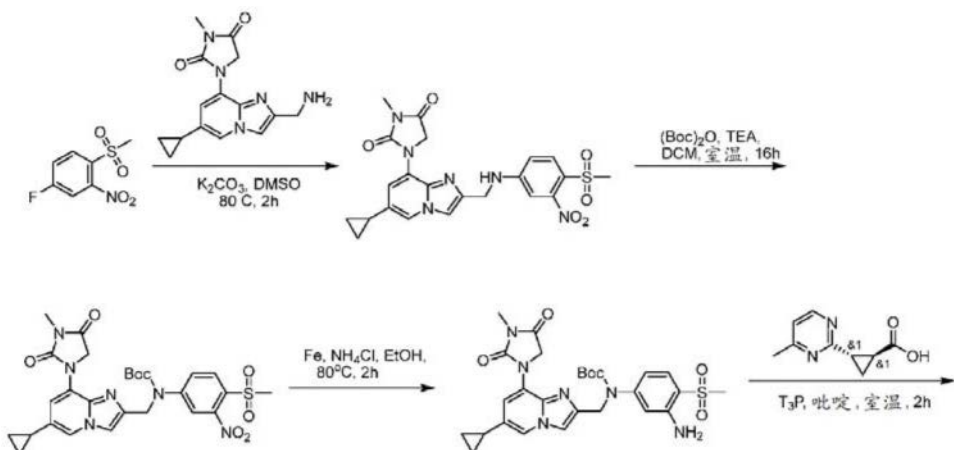
[1240] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1241] 将rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-胺(28mg, 0.10mmol)、6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(30mg,0.10mmol)和Ti(O-iPr)₄(140mg,0.49mmol)在1,4-二噁烷(4.0mL)中的混合物在85℃下搅拌16h。在冷却至0℃后,随后向混合物中添加NaBH₃CN(19mg,0.30mmol)和MeOH(2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈浅黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹唑啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(6.0mg,11%)。

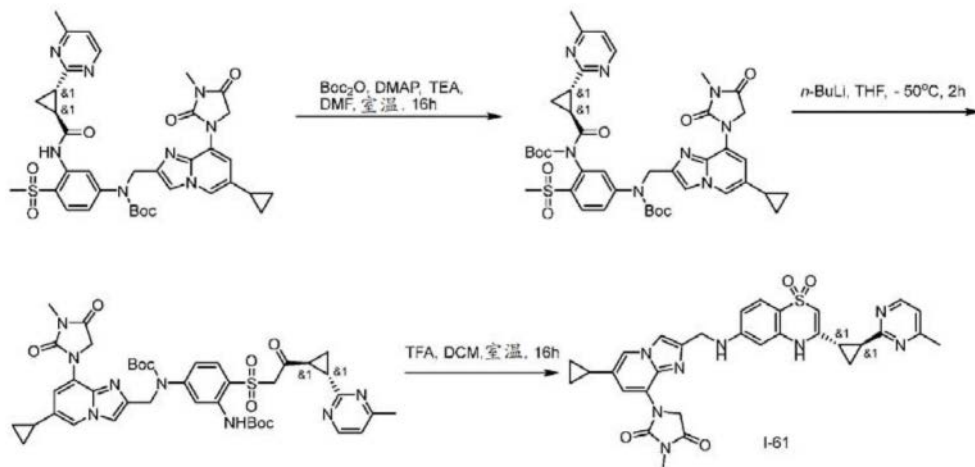
[1242] ESI-MS[M+H]⁺:560.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.94(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.46(s,1H),8.25(s,1H),7.79(s,1H),7.69(d,J=8.9Hz,1H),7.47(s,1H),7.35(s,1H),7.18(d,J=5.2Hz,1H),7.11(d,J=9.0Hz,1H),6.64(s,1H),4.92(s,2H),4.51(d,J=5.4Hz,2H),2.97(s,3H),2.76-2.60(m,2H),2.41(s,3H),1.94-1.93(m,1H),1.78-1.71(m,2H),0.93-0.92(m,2H),0.64-0.63(m,2H)。

[1243] 实施例61

[1244] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,1-二氧化化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-61)的合成



[1245]



[1246] 1-(6-环丙基-2-(((4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1247] 向4-氟-1-(甲基磺酰基)-2-硝基苯(600mg, 2.74mmol)和1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(900mg, 3mmol)在DMSO(10mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (945mg, 6.85mmol),并将反应混合物在 N_2 和80°C下搅拌2h。将反应物冷却至室温,用 H_2O (50mL)稀释并用EtOAc(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈棕色油状物的1-(6-环丙基-2-(((4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.3g, 95%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 499.2。

[1248] ((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1249] 向1-(6-环丙基-2-(((4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.3g, 2.6mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.13g, 5.2mmol)、DMAP(32mg, 0.26mmol)和TEA(791mg, 7.83mmol)。将反应混合物在 N_2 和室温下搅拌16h。将反应物用DCM(30mL)稀释,用 H_2O (20mL x 2)洗涤,接着用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-5%MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪

唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,45%)。ESI-MS[M+H]⁺:599.2。

[1250] (3-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1251] 将((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-(甲基磺酰基)-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.0mmol)、NH₄Cl(583mg,11mmol)和Fe粉(168mg,3mmol)在EtOH(15mL)中的混合物在N₂和80℃下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(3-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺:569.2。

[1252] rac-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1253] 在室温下向(3-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗物质)和rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(125mg,0.7mmol)在吡啶(10mL)中的混合物中逐滴添加T₃P(6.7g,10.5mmol,50%于EtOAc中)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将反应物用水(30mL)稀释,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,55%,经2步)。ESI-MS[M+H]⁺:729.3。

[1254] rac-(3-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1255] 向rac-((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.55mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(240mg,1.1mmol)、DMAP(134mg,1.1mmol)和TEA(167mg,1.65mmol)。将混合物在N₂和室温下搅拌16h。将反应物用H₂O(50mL)稀释,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-25% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-(3-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,88%)。ESI-MS[M+H]⁺:829.3

[1256] rac-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1257] 在 N_2 和 -50°C 下向rac-(3-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.24mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.4M于己烷中,0.25mL,0.6mmol)。将混合物在 N_2 和 -50°C 下搅拌2h。将反应物用 NH_4Cl (饱和水溶液,20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,30%)。ESI-MS[M+H]⁺:829.2

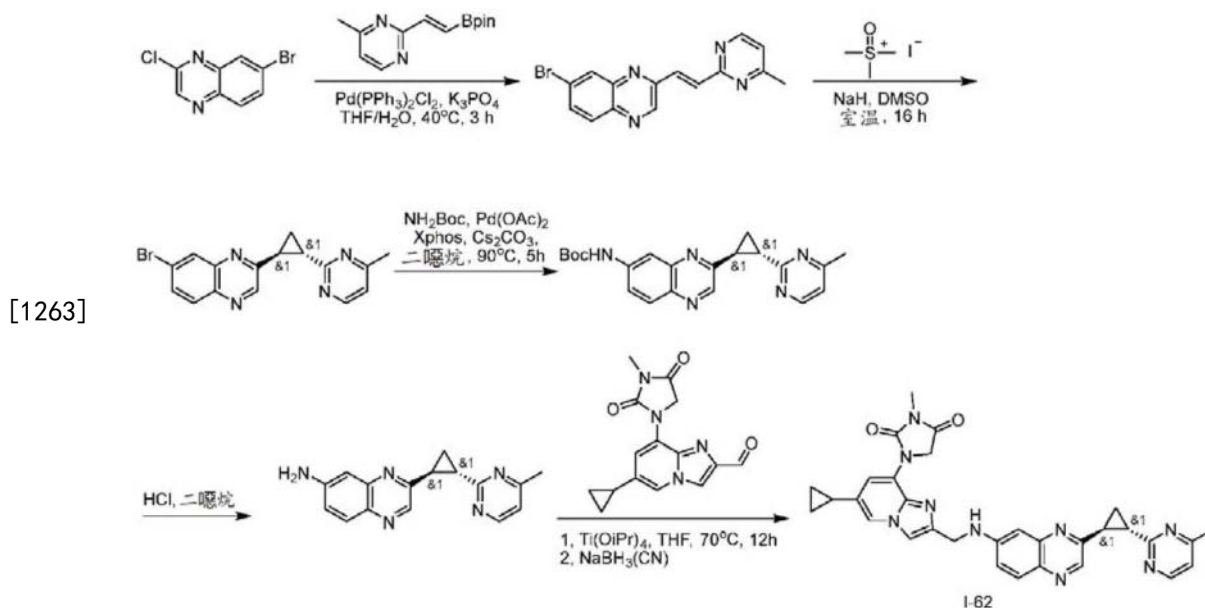
[1258] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,1-二氧化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1259] 向rac-(3-((叔-丁氧基羰基)氨基)-4-((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)苯基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.072mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在 N_2 和室温下搅拌16h。添加 NaHCO_3 (饱和水溶液,20mL),并将混合物用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈灰白色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,1-二氧化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(30mg,68%)。

[1260] ESI-MS[M+H]⁺:611.2, ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.23(s,1H),8.53(d,J=5.1Hz,1H),8.27(s,1H),7.69(s,1H),7.43(d,J=8.9Hz,1H),7.35(s,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),7.05(s,1H),6.62(d,J=8.9Hz,1H),6.30(s,1H),5.71(s,1H),4.87(s,2H),4.40(s,2H),2.97(s,3H),2.47-2.44(m,1H),2.41(s,3H),2.31-2.29(m,1H),1.93-1.92(m,1H),1.68-1.61(m,1H),1.55-1.52(m,1H),0.94-0.93(m,2H),0.65-0.64(m,2H)。

[1261] 实施例62

[1262] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹喔啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-62)的合成



[1264] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1265] 向7-溴-2-氯喹啉(4.0g, 16.5mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(3.7g, 15mmol)和 K_3PO_4 (9.5g, 45mmol)在THF/水(100/10mL)中的混合物中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (526mg, 0.75mmol)。将所得混合物在 N_2 和40°C下搅拌3h。将反应物倒入水(100mL)中并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-3%)纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(2.0g, 41%)。ESI-MS[M+H]⁺: 327.0。

[1266] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1267] 向NaH(1.2g, 60%于矿物油中, 30.5mmol)在DMSO(30mL)中的搅拌溶液中逐份添加三甲基碘化亚砷(6.7g, 30.5mmol),并将混合物在 N_2 和室温下搅拌1h。缓慢添加(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(2.0g, 6.1mmol)在DMSO(10mL)中的溶液,并将所得反应混合物在室温下搅拌16h。将非均质混合物倒入盐水(200mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-3%)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(460mg, 22%)。ESI-MS[M+H]⁺: 341.0。

[1268] rac-(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1269] 向7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(440mg, 1.3mmol)、BocNH₂(304mg, 2.6mmol)、Xphos(124mg, 0.26mmol)、 Cs_2CO_3 (1.3g, 3.9mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌混合物中添加 $Pd(OAc)_2$ (29mg, 0.13mmol),并将反应混合物在 N_2 和90°C下搅拌5h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH:DCM=0%-3%)纯化,得到呈黄色固体的rac-(3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 82%)。ESI-MS[M+H]⁺: 378.2。

[1270] rac-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-胺的合成

[1271] 向rac-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹喔啉-6-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.1mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加HCl(5mL,于1,4-二噁烷中的4M溶液)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-5%)纯化,得到呈黄色固体的rac-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹喔啉-6-胺(120mg,39%)。ESI-MS[M+H]⁺:278.1。

[1272] rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹喔啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

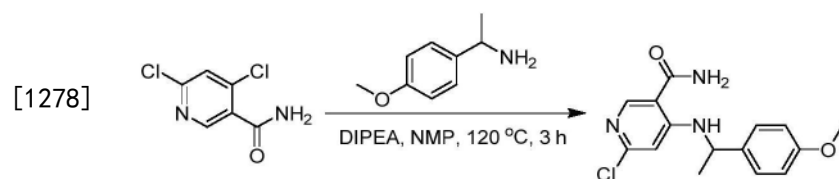
[1273] 向rac-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹喔啉-6-胺(55mg,0.2mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(60mg,0.2mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加Ti(Oi-Pr)₄(284mg,1mmol),并将所得混合物在70℃下搅拌12h。在将反应物冷却至室温后,添加MeOH(2mL)和NaBH₃CN(38mg,0.6mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=40/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹喔啉-6-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(36.5mg,33%)。

[1274] ESI-MS[M+H]⁺:560.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.55-8.50(m,2H),8.27(s,1H),7.80(s,1H),7.70(d,J=9.1Hz,1H),7.36(s,1H),7.30-7.28(m,2H),7.19(d,J=5.1Hz,1H),7.14(t,J=5.7Hz,1H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),4.94(s,2H),4.52(d,J=5.5Hz,2H),2.98(s,3H),2.84-2.78(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.42(s,3H),1.95-1.90(m,1H),1.80-1.77(m,2H),0.96-0.90(m,2H),0.67-0.61(m,2H)

[1275] 实施例63

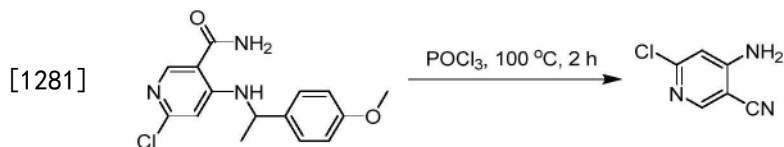
[1276] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-63)的合成

[1277] 6-氯-4-((1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基)烟酰胺的合成



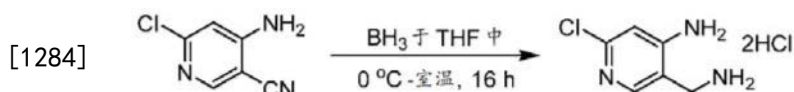
[1279] 将4,6-二氯烟酰胺(2.3g,12mmol)、1-(4-甲氧基苯基)乙-1-胺(1.8g,12mmol)和DIPEA(3.1g,24mmol)在NMP(20mL)中的混合物在120℃下搅拌3h。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的6-氯-4-((1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基)烟酰胺(2.6g,粗物质),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。ESI-MS[M+H]⁺:306.2。

[1280] 4-氨基-6-氯烟腈的合成



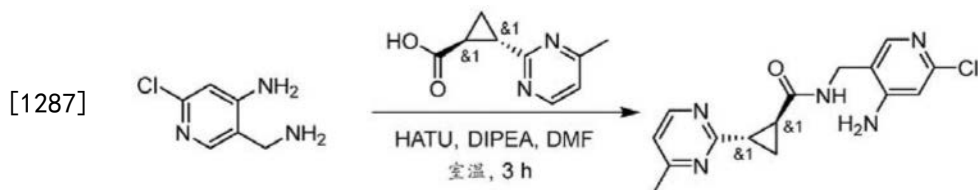
[1282] 将6-氯-4-((1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基)烟酰胺(2.6g,粗物质)在POCl₃(15.0mL)中的混合物在N₂和100℃下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩,得到残余物,将其用NaHCO₃(饱和水溶液,80mL)稀释并用EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-2% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的4-氨基-6-氯烟腈(1.0g,54%,经2步)。ESI-MS[M+H]⁺:154.2。

[1283] 5-(氨基甲基)-2-氯吡啶-4-胺的合成



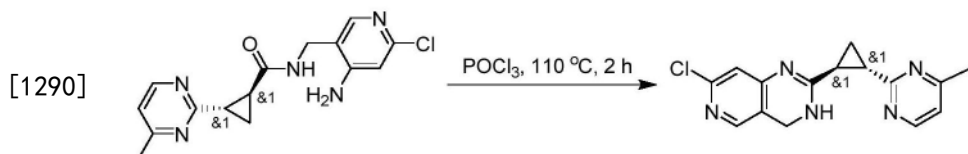
[1285] 在0℃下向4-氨基-6-氯烟腈(1.2g,7.8mmol)在THF(30mL)中的混合物中添加BH₃(1.0N于THF中,39.0mL,39.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用EtOH(20mL)和HCl(4N于1,4-二噁烷中,20mL)淬灭。过滤混合物,收集滤饼并干燥,得到呈白色固体的5-(氨基甲基)-2-氯吡啶-4-胺(为盐酸盐)(1.0g,粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺:158.2。

[1286] rac-(1S*,2S*)-N-((4-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1288] 将(4-(17-氮烷基)-6-氯吡啶-3-基)甲胺盐酸盐(500mg,粗物质)、rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(392mg,2.2mmol)、HATU(1.67g,4.4mmol)和DIPEA(1.4g,11mmol)在无水DMF(15mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用水(60mL)稀释,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-6% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-((4-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(0.35g,50%)。ESI-MS[M+H]⁺:318.2。

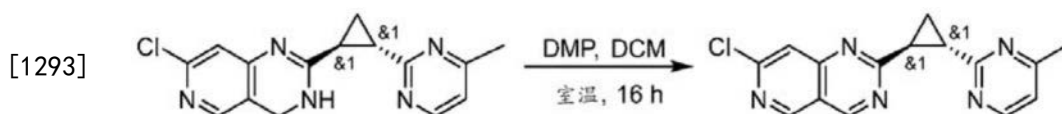
[1289] rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶的合成



[1291] 将rac-(1S*,2S*)-N-((4-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(350mg,1.1mmol)在POCl₃(5.0mL)中的混合物在110℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色

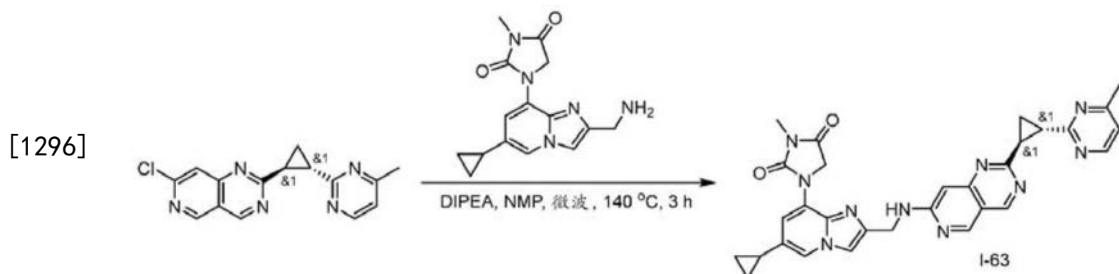
固体的rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺:300.1。

[1292] rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的合成



[1294] 将rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0mmol)和DMP(0.85g,2.0mmol)在DCM(10mL)中的混合物在N₂和室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(180mg,61%)。ESI-MS[M+H]⁺:298.2。

[1295] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

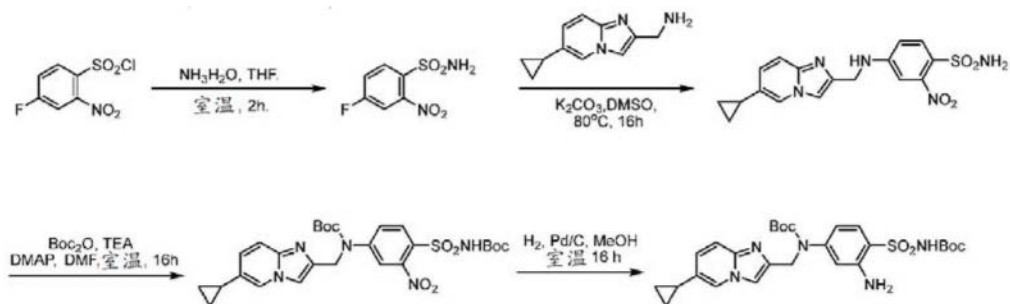


[1297] 将rac-7-氯-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50mg,0.17mmol)、1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(50mg,0.17mmol)和DIPEA(66mg,0.51mmol)在NMP(3mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N₂脱气1min后,将所得混合物在微波反应器中于140℃下辐照3h。接着将反应物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(16mg,17%)。

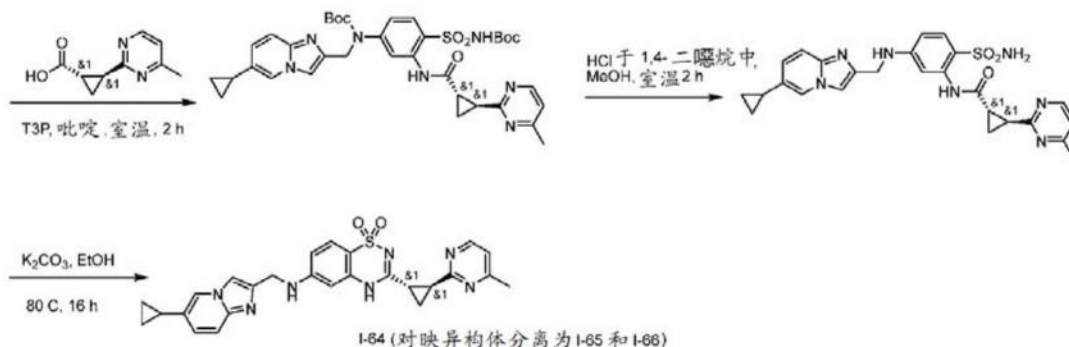
[1298] ESI-MS[M+H]⁺:561.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.16(s,1H),8.99(s,1H),8.53(d,J=5.1Hz,1H),8.23(s,1H),7.95(t,J=5.9Hz,1H),7.75(s,1H),7.34(d,J=1.4Hz,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),6.49(s,1H),4.91(s,2H),4.63(s,2H),2.97(s,3H),2.82-2.63(m,2H),2.41(s,3H),1.96-1.98(m,1H),1.88-1.69(m,2H),1.00-0.85(m,2H),0.71-0.52(m,2H)。

[1299] 实施例64-66

[1300] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-64)的合成



[1301]



[1302] 4-氟-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1303] 向4-氟-2-硝基苯磺酰氯(500mg, 2.1mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1mL, 浓)。将反应混合物在室温下搅拌2h,接着浓缩,得到呈黄色固体的4-氟-2-硝基苯磺酰胺(460mg, 定量.)。ESI-MS[M+H]⁺: 221.2。

[1304] 4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1305] 将4-氟-2-硝基苯磺酰胺(460mg, 2.1mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(430mg, 2.3mmol)和 K_2CO_3 (725mg, 5.25mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在 N_2 和80°C下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用 H_2O (30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-40% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(500mg, 62%)。ESI-MS[M+H]⁺: 388.1。

[1306] (4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1307] 向4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(500mg, 1.29mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加二碳酸二叔丁酯(562mg, 2.58mmol)、DMAP(315mg, 2.58mmol)和TEA(391mg, 3.87mmol)。将混合物在 N_2 和室温下搅拌16h。将反应物用水(30mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-4% MeOH/DCM梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 40%)。ESI-MS[M+H]⁺: 588.2。

[1308] (3-氨基-4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1309] 向(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.51mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg)。将反应混合物在H₂和室温下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(3-氨基-4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(170mg, 60%)。ESI-MS[M+H]⁺: 558.3。

[1310] rac-(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1311] 在N₂和室温下向(3-氨基-4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(170mg, 0.3mmol)、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(53mg, 0.3mmol)在吡啶(3mL)中的混合物中逐滴添加T₃P(1.9g, 3mmol, 50%于EtOAc中)。将混合物在室温下搅拌2h,接着用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 46%)。ESI-MS[M+H]⁺: 718.2。

[1312] rac-(1S*, 2S*)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1313] 向rac-(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.14mmol)在MeOH(2mL)中的混合物中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液, 2mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的rac-(1S*, 2S*)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(72mg, 粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]⁺: 518.2

[1314] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1315] 向rac-(1S*, 2S*)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(72mg, 0.14mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(72mg, 0.52mmol)。将反应混合物在N₂和80℃下搅拌16h。将反应物冷却至室温,用水(20mL)稀释并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(32mg, 45%),为对映异构体的混合物。

[1316] ESI-MS[M+H]⁺: 500.2。纯度: 97.14(214nm), 96.73(254nm), ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.94(s, 1H), 8.55(d, J=5.1Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.23(d,

$J=5.1\text{Hz}$, 2H), 6.96 (dd, $J=9.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H)。

[1317] 使用SFC(DaiceI CHIRALPAK OZ-H 20x 250mm, 5.0 μm , 30/70MeOH(0.2% NH_4OH)/ CO_2 , 50g/min, 35 $^\circ\text{C}$)分离混合物, 得到两种对映异构体: 6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物和6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物

[1318] 第一洗脱异构体(实施例65, I-65)

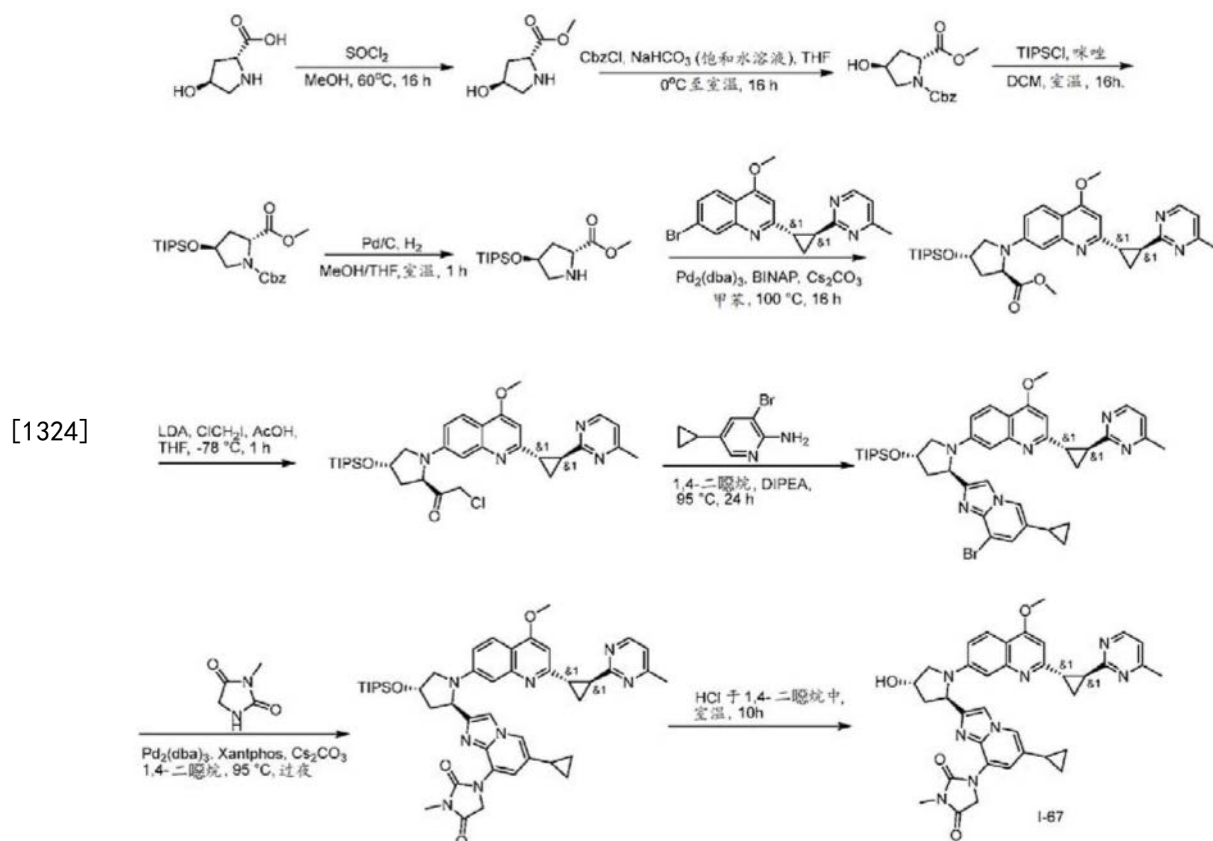
[1319] ESI-MS (M+H) $^+$: 500.2。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=9.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)。RT=1.442min, 98.36e.e。

[1320] 第二洗脱异构体(实施例66, I-66)

[1321] ESI-MS (M+H) $^+$: 500.2。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=9.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)。RT=1.652min, 98.24%e.e。

[1322] 实施例67

[1323] rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-67)的合成



[1325] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成

[1326] 在 0°C 下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(5g, 38.2mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中逐滴添加 SOCl_2 (9.0g, 76.4mmol),并将混合物在 60°C 下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,接着用 NaHCO_3 (饱和水溶液,100mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(5.0g, 90%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:146.2。

[1327] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成

[1328] 在 0°C 下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(5.0g, 34.5mmol)在THF(50mL)和 NaHCO_3 (饱和水溶液,50mL)中的溶液中添加 CbzCl (5.9g, 34.5mmol)在THF(50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌16h。添加水(100mL),并将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2二甲酸1-苄酯2-甲酯(7.8g, 81%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:280.1。

[1329] (2R,4S)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成

[1330] 将(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2二甲酸1-苄酯2-甲酯(7.8g, 28.0mmol)、TIPSCl(5.4g, 28.0mmol)和咪唑(1.9g, 28.0mmol)在DCM(100mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2二甲酸1-苄酯2-甲酯(5.8g, 48%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:436.2。

[1331] (2R,4S)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成

[1332] 将(2R,4S)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(5.8g,13.3mmol)和Pd/C(580mg)在MeOH/THF(50mL/50mL)中的混合物在H₂和室温下搅拌1h。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(2R,4S)-4-((三异-丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(3.2g,80%)。ESI-MS[M+H]⁺:302.2。

[1333] rac-(2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成

[1334] 向rac-7-溴-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(2g,5.4mmol)和(2R,4S)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.6g,8.7mmol)在甲苯(80mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(494mg,0.54mmol)、BINAP(684mg,1.1mmol)和Cs₂CO₃(5.2g,16mmol)。将混合物在N₂和100℃下搅拌16h。将反应物过滤并真空浓缩。将残余物用H₂O(50mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-30%)纯化,得到呈淡黄色固体的rac-(2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.4g,收率75%)。ESI-MS[M+H]⁺:591.3

[1335] rac-2-氯-1-((2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮的合成

[1336] 在-78℃下向rac-(2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.4g,4.1mmol)和氯碘甲烷(2.9g,16mmol)在THF(30mL)中的混合物中缓慢添加LDA(8.1mL,16.25mmol,2M于THF中)。将反应物在-78℃下搅拌30min。在低于-60℃下缓慢添加AcOH(0.98g,16mmol)在THF(0.5mL)中的溶液。在将混合物在-78℃下搅拌20min后,将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液,100mL)淬灭,接着用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-30%)纯化,得到呈淡黄色固体的rac-2-氯-1-((2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮(1.3g,收率52%)。ESI-MS[M+H]⁺:611.3

[1337] 7-((2R,4S)-2-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-((三异-丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1338] 向rac-2-氯-1-((2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮(0.80g,1.3mmol)和3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(0.40g,1.9mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物中添加DIPEA(0.50g,3.9mmol)。将反应物在95℃下搅拌24h,接着冷却至室温并真空浓缩。将残余物用水(40mL)淬灭,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=17/1)纯化,得到呈淡黄色固体的7-((2R,4S)-2-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-((三异丙

基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(0.12g, 收率12%)。ESI-MS[M+H]⁺: 767.3

[1339] 1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1340] 向7-((2R,4S)-2-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(122mg, 0.16mmol)和3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(182mg, 1.6mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(21mg, 0.023mmol)、Xantphos(27mg, 0.047mmol)和Cs₂CO₃(155mg, 0.47mmol)。将反应混合物在N₂和95℃下搅拌过夜。将反应物用水(30mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:PE/EA=1/2)纯化,得到呈淡黄色固体的1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(110mg, 收率86%)。ESI-MS[M+H]⁺: 801.3

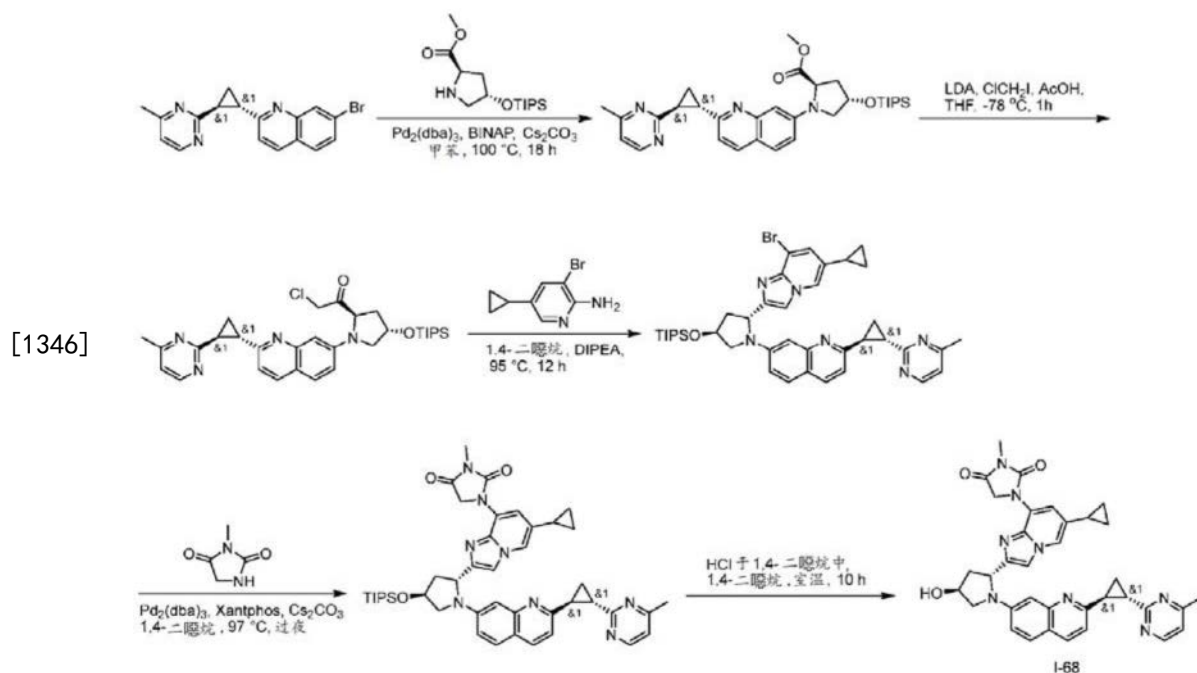
[1341] rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1342] 向1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(110mg, 0.14mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl(2.5mL, 4M于1,4-二噁烷中)。将反应混合物在室温下搅拌10h。将混合物真空浓缩。将混合物用NH₃(2mL, 7M于MeOH中)中和,接着真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈淡黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(4-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(67mg, 收率74%)。

[1343] ESI-MS[M+H]⁺: 645.3。 ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.52(d, J=5.1Hz, 1H), 8.15-8.14(m, 1H), 7.77(d, J=9.1Hz, 1H), 7.62-7.61(m, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.17(d, J=5.1Hz, 1H), 6.92(d, J=9.1Hz, 1H), 6.72-6.70(m, 2H), 5.20(d, J=4.6Hz, 1H), 5.15-5.13(m, 1H), 4.94-4.93(m, 2H), 4.61-4.57(m, 1H), 3.97-3.90(m, 4H), 3.30-3.26(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.76-2.70(m, 1H), 2.68-2.63(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.35-2.28(m, 2H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.83-1.75(m, 1H), 1.72-1.67(m, 1H), 0.93-0.87(m, 2H), 0.63-0.58(m, 2H)。

[1344] 实施例68

[1345] rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-68)的合成



[1347] (2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成

[1348] 向rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(1.4g,4.1mmol)和(2R,4S)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.0g,6.6mmol)在甲苯(40mL)中的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (375mg,0.41mmol)、BINAP(510mg,0.82mmol)和 Cs_2CO_3 (4.0g,12.2mmol)。将混合物在 N_2 和100℃下搅拌18h。将反应物冷却至室温,过滤并真空浓缩。将残余物用水(50mL)稀释,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-50%)纯化,得到呈淡黄色固体的(2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(1.6g,收率70%)。ESI-MS[M+H]⁺:561.1

[1349] 2-氯-1-((2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮的合成

[1350] 在-78℃下向(2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(1.6g,2.85mmol)和氯碘甲烷(2.0g,11mmol)在THF(30mL)中的混合物中缓慢添加锂二异丙基酰胺(5.5mL,11mmol,2M于THF中)。将反应物在-78℃下搅拌30min。接着在低于-60℃下缓慢添加乙酸(660mg,11mmol)在THF(0.5mL)中的溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌20min。接着将反应物用 NH_4Cl (饱和水溶液,100mL)淬灭,接着用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-26%)纯化,得到呈淡黄色粘稠油状物的2-氯-1-((2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮(810mg,收率49%)。

[1351] ESI-MS[M+H]⁺:579.1

[1352] 7-((2R,4S)-2-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-((三异-丙基甲硅

烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1353] 向2-氯-1-((2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮(810mg,1.4mmol)和3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(596mg,2.8mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的混合物中添加DIPEA(722mg,5.6mmol)。将反应物在95℃下搅拌12h。将反应物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用水(30mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈棕色固体的7-((2R,4S)-2-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(170mg,17%)。ESI-MS[M+H]⁺:737.1

[1354] 1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1355] 向7-((2R,4S)-2-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(120mg,0.16mmol)和3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(194mg,1.7mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(26mg,0.024mmol)、Xantphos(28mg,0.049mmol)和Cs₂CO₃(160mg,0.49mmol)。将混合物在97℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,过滤并真空浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,接着用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2:1)纯化,得到呈淡黄色固体的1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(74mg,60%)。ESI-MS[M+H]⁺:771.3

[1356] rac-1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

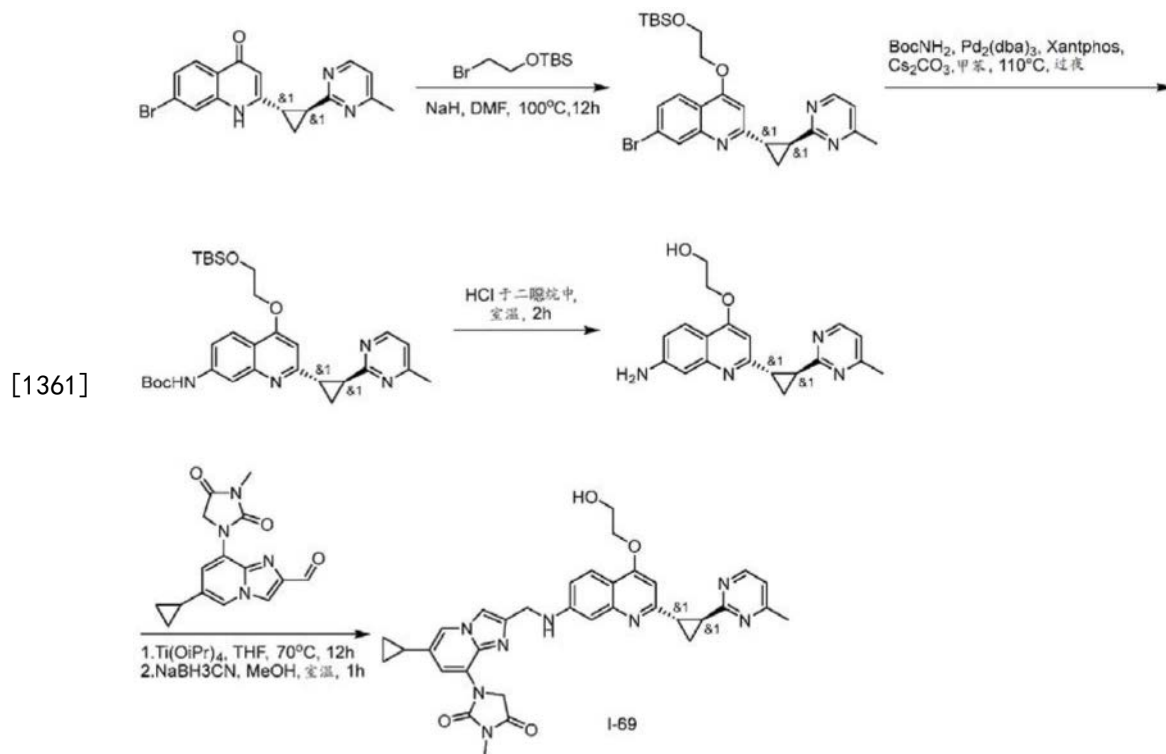
[1357] 向1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)-4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(74mg,0.096mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物中添加HCl(2.0mL,4M于1,4-二噁烷中)。将反应物在室温下搅拌10h。将反应物真空浓缩。将残余物用NH₃(7M于MeOH中,2.0mL)中和,接着真空浓缩并通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈淡黄色固体的1-(6-环丙基-2-((2R,4S)-4-羟基-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)吡咯烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(55mg,93%)。

[1358] ESI-MS[M+H]⁺:615.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.15-8.14(m,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.63(d,J=3.4Hz,1H),7.61-7.58(m,1H),7.36-7.34(m,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),7.01-6.98(m,1H),6.77-6.75(m,1H),5.21-5.15(m,2H),4.95-4.94(m,2H),4.61-4.58(m,1H),3.96-3.92(m,1H),3.30-3.28(m,1H),2.97(s,3H),2.71-2.65(m,2H),2.41(s,3H),2.36-2.28(m,2H),1.93-1.87(m,1H),

1.78-1.69 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)。

[1359] 实施例69

[1360] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (I-69) 的合成



[1362] rac-7-溴-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1363] 将rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮 (285mg, 0.80mmol)、(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (382mg, 1.60mmol) 和NaH (128mg, 3.20mmol, 于矿物油中的60%分散液) 在DMF (8mL) 中的溶液在100°C下搅拌12h。将反应物冷却至室温并用NH₄Cl (饱和水溶液, 50mL) 淬灭, 用EtOAc (40mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型TLC (洗脱液: PE/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈黄色固体的rac-7-溴-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (210mg, 51%)。

[1364] ESI-MS [M+H]⁺: 514.2

[1365] rac-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1366] 将rac-7-溴-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (210mg, 0.41mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (96mg, 0.82mmol)、Pd₂(dba)₃ (57mg, 0.062mmol)、Xantphos (69mg, 0.12mmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.1mmol) 在甲苯中的混合物在N₂和110°C下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 将滤饼用DCM/MeOH (10/1, 50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其用制备型TLC (洗脱液: PE/EtOAc=) 纯化, 得到呈黄色固体的rac-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲

基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,66%)。

[1367] ESI-MS[M+H]⁺:551.1。

[1368] rac-2-((7-氨基-2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氧基)乙-1-醇的合成

[1369] 向rac-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.27mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液中添加HCl(1mL,于二噁烷中的4M溶液)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩,得到呈黄色油状物的rac-2-((7-氨基-2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氧基)乙-1-醇(140mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:337.1。

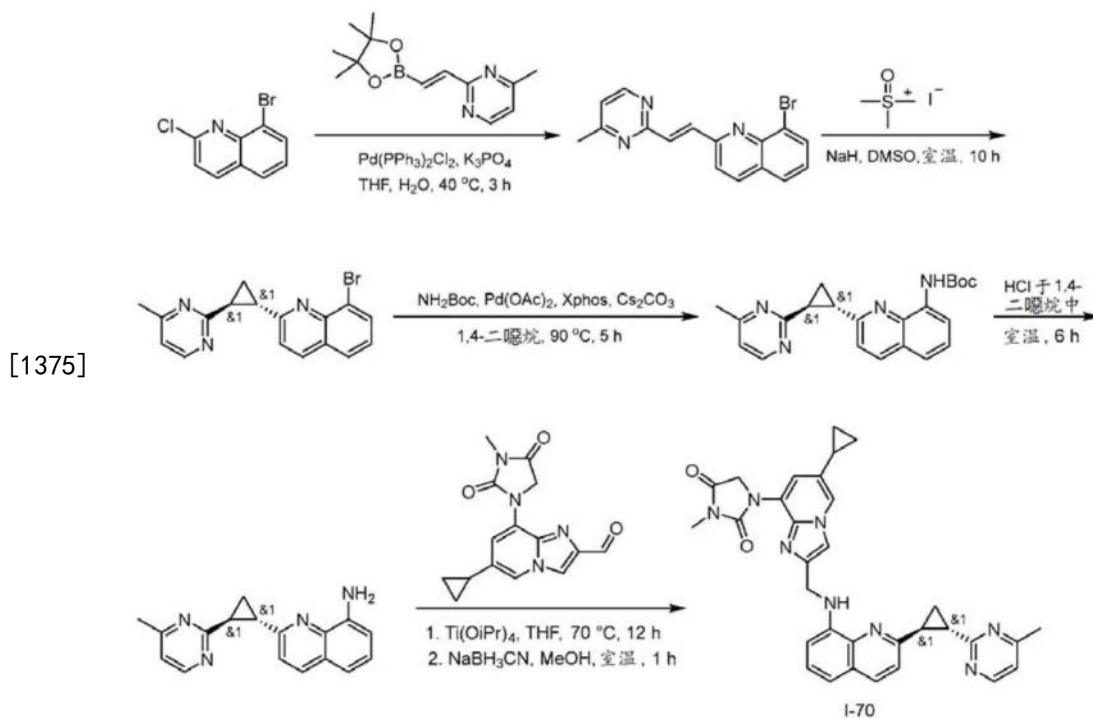
[1370] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1371] 将rac-2-((7-氨基-2-((1R,2R)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氧基)乙-1-醇(140mg,粗物质)、6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(72mg,0.24mmol)和Ti(OiPr)₄(340mg,1.20mmol)在THF(10mL)中的混合物在70℃下搅拌12h。将反应物冷却至室温,添加MeOH(2mL),随后添加NaBH₃CN(60mg,0.96mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h,接着用水(30mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基乙氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(74mg,50%)。

[1372] ESI-MS[M+H]⁺:619.3, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.25(s,1H),7.84(d,J=9.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.35(s,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),6.97(d,J=8.1Hz,1H),6.74-6.70(m,3H),5.03-4.89(m,3H),4.47(d,J=5.5Hz,2H),4.17(s,2H),3.83-3.77(m,2H),2.98(s,3H),2.71-2.60(m,2H),2.41(s,3H),1.95-1.88(m,1H),1.72-1.66(m,2H),0.98-0.86(m,2H),0.68-0.57(m,2H)。

[1373] 实施例70

[1374] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-70)的合成



[1376] (E)-8-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1377] 将8-溴-2-氯喹啉(484mg, 2.0mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(492mg, 2.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (145mg, 0.20mmol)和 K_3PO_4 (1.3g, 6.0mmol)在THF/ H_2O (10/1, 11mL)中的混合物在 N_2 和40℃下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈浅黄色固体的(E)-8-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(300mg, 46%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.0。

[1378] rac-8-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1379] 在0℃下向NaH(100mg, 60%于矿物油中, 2.5mmol)在DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加三甲基碘化亚砷(552mg, 2.5mmol)。将所得混合物在 N_2 和室温下搅拌1h。添加(E)-8-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(260mg, 0.79mmol)在DMSO(2.0mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌10h。接着将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(以0%-5% MeOH/DCM洗脱)来纯化,得到呈浅黄色固体的rac-8-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(100mg, 37%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.0。

[1380] rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1381] 将rac-8-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(100mg, 0.29mmol)、 NH_2Boc (68mg, 0.58mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.0mg, 0.029mmol)、X-Phos(14mg, 0.029mmol)和 Cs_2CO_3 (280mg, 0.86mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在 N_2 和90℃下搅拌5h。将混合物通过Celite®过滤并用DMC/MeOH(10/1, 20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈浅黄色固体的rac-(2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基甲酸叔丁酯(67mg, 61%)。ESI-MS $[\text{M}+$

H]⁺; 377.2。

[1382] rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-胺的合成

[1383] 将rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.21mmol)在1,4-二噁烷(3.0mL)和HCl(4N于1,4-二噁烷中,3.0mL,12mmol)中的溶液在室温下搅拌6h。将混合物真空浓缩,得到残余物,将其用NaHCO₃(饱和水溶液,20mL)稀释并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈浅黄色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-胺(30mg,52%)。ESI-MS[M+H]⁺; 277.1。

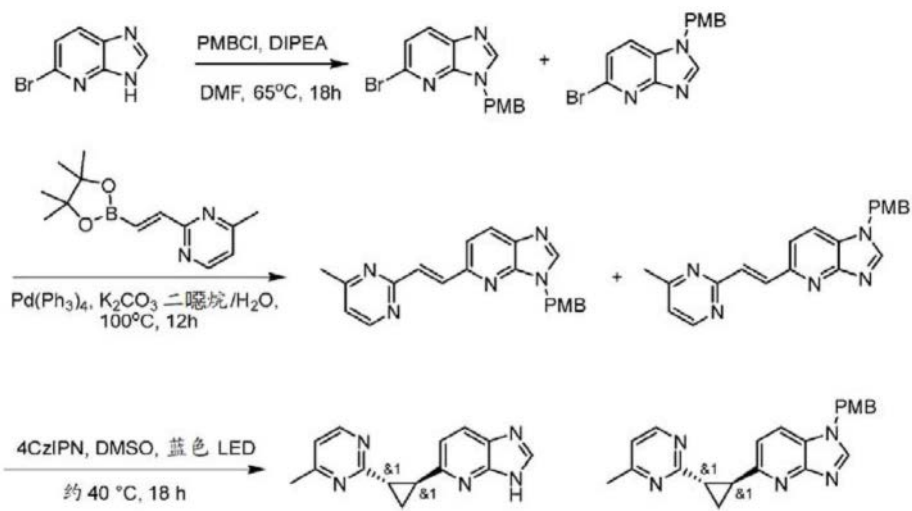
[1384] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1385] 将rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-胺(38mg,0.13mmol)、6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(36mg,0.13mmol)和Ti(OiPr)₄(170mg,0.60mmol)在THF(5mL)中的混合物在N₂和70℃下搅拌10h。在冷却至室温后,随后向混合物中添加MeOH(1mL)和NaBH₃CN(28mg,0.45mmol)。将所得混合物在室温下在室温下搅拌1h。将反应物用H₂O(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(以6% MeOH/DCM洗脱)来纯化,得到呈浅黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-8-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(9.4mg,13%)。

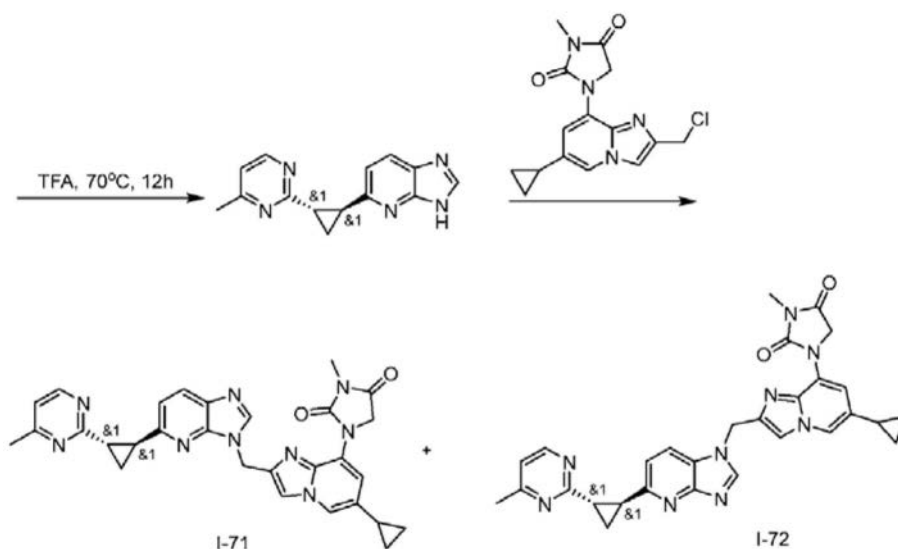
[1386] ESI-MS[M+H]⁺; 559.2, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.52(d, J=5.1Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.34(d, J=1.3Hz, 1H), 7.24(t, J=7.9Hz, 1H), 7.18(d, J=5.1Hz, 1H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.67(d, J=7.7Hz, 1H), 5.02-4.88(m, 2H), 4.62(d, J=5.8Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 2.89-2.80(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.96-1.89(m, 2H), 1.83-1.79(m, 1H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.65-0.61(m, 2H)。

[1387] 实施例71-72

[1388] rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-71)和rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-72)的合成



[1389]



[1390] 5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

[1391] 向5-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(4.0g, 20.4mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (5.6g, 40.8mmol)、PMBCl(4.8g, 30.6mmol),并将混合物在65°C下搅拌18h。将混合物用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 100mL)淬灭并用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE, 0至30%)纯化,得到呈黄色固体的5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(3.1g, 为混合物, 收率48%)。ESI-MS[M+H]⁺: 318.0

[1392] (E)-3-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基咪唑-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和(E)-1-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基咪唑-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

[1393] 向5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(2.5g, 7.9mmol)在1,4-二噁烷/ H_2O (50mL/10mL)中的溶液中添加(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)咪唑(2.5g, 10.2mmol)、 K_2CO_3 (3.3g, 23.6mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (1.4g, 1.2mmol)。将混合物在 N_2 和100°C下搅

拌12h。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH:DCM=0%-5%)纯化,得到呈黄色固体的(E)-3-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和(E)-1-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(2.3g,为混合物,收率82%)。ESI-MS[M+H]⁺:358.2

[1394] rac-3-(4-甲氧基苄基)-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和rac-1-(4-甲氧基苄基)-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

[1395] 将(E)-3-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和(E)-1-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100mg,为混合物,0.28mmol)、双(邻苯二酚)碘甲基硅酸三乙铵(205mg,0.42mmol)、4CzIPN(32mg,0.04mmol)在DMSO(6mL)中的混合物在N₂下脱气3次。接着将混合物置于一个蓝色LED前面,并在40℃下搅拌18h。将反应混合物通过水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈黄色固体的rac-3-(4-甲氧基苄基)-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和rac-1-(4-甲氧基苄基)-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(84mg,为混合物,收率81%)。ESI-MS[M+H]⁺:372.2

[1396] rac-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

[1397] 将rac-3-(4-甲氧基苄基)-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和rac-1-(4-甲氧基苄基)-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(84mg,为混合物,0.23mmol)在TFA(3mL)中的混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液,100mL)淬灭并用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=20:1)纯化,得到rac-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(15mg,收率26%)。ESI-MS[M+H]⁺:252.2

[1398] rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮和rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1399] 向1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(29mg,0.09mmol)和K₂CO₃(41mg,0.30mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加3-(4-甲氧基苄基)-5-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(15mg,0.06mmol)的DMF(2mL)溶液。将混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈白色固体的rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(12mg,收率38%)和rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,

2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(6mg, 收率19%)。

[1400] rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(实施例71, I-71)

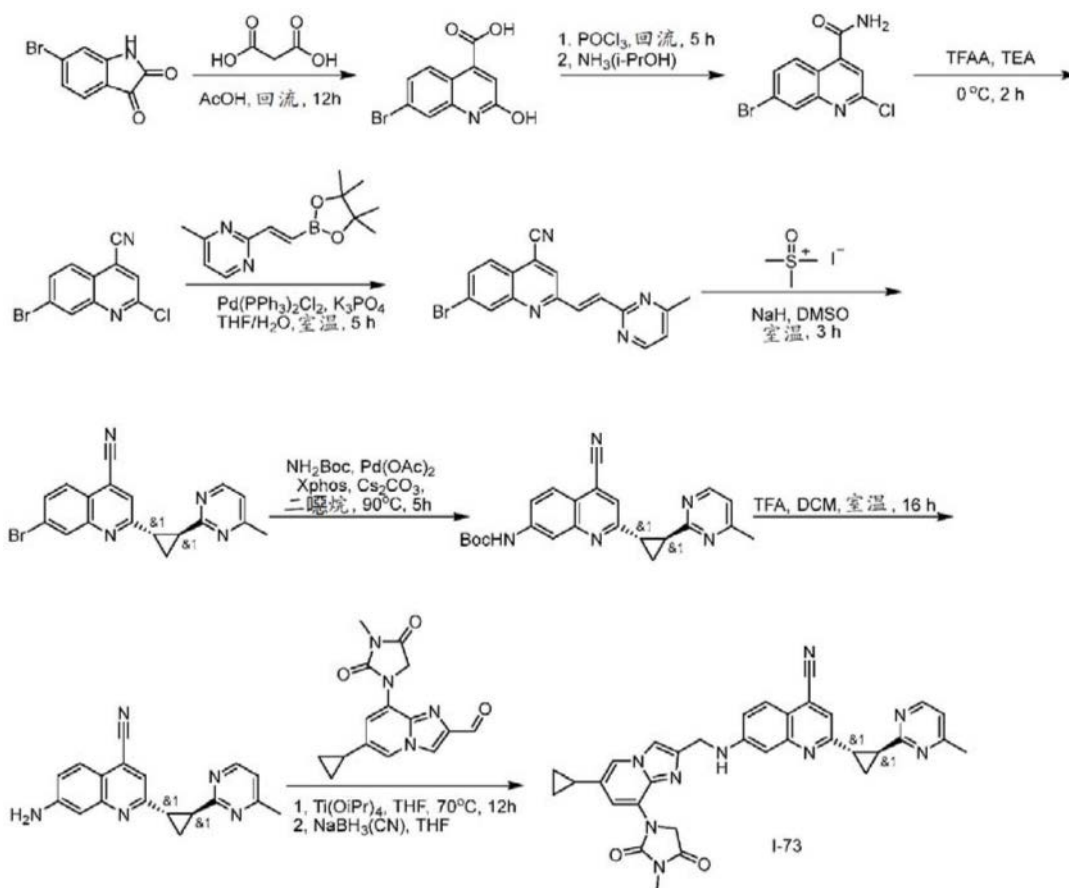
[1401] ESI-MS $[M+H]^+$: 534.2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.54-8.47 (m, 2H), 8.28-8.23 (m, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H)。

[1402] rac-1-(6-环丙基-2-((5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(实施例72, I-72)

[1403] ESI-MS $[M+H]^+$: 534.2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。

[1404] 实施例73

[1405] rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(I-73)的合成



[1406]

[1407] 7-溴-2-羟基喹啉-4-甲酸的合成

[1408] 将6-溴靛红 (22.6g, 100mmol) 和丙二酸 (52g, 500mmol) 在AcOH (300mL) 中的混合物回流12h。在冷却至室温后, 将反应混合物倒入水 (1L) 中。将混合物过滤, 用水洗涤滤饼, 得到棕色固体。将固体在NaHCO₃ (饱和水溶液, 100mL) 中搅拌并加热, 得到近澄清溶液, 滤出不溶物质。收集滤液并用浓HCl酸化至pH=1, 形成固体并过滤, 将滤饼用水 (100mL x 3) 洗涤并真空干燥, 得到呈棕色固体的7-溴-2-羟基喹啉-4-甲酸 (20g, 75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 267.9。

[1409] 7-溴-2-氯喹啉-4-甲酰胺的合成

[1410] 将7-溴-2-羟基-4-喹啉甲酸 (20g, 75mmol) 在POCl₃ (50mL) 中的溶液回流5h。在冷却至室温后, 将反应混合物真空浓缩, 得到黑色固体, 将其在0°C下分份添加到NH₃在i-PrOH (300mL, 2M) 中的溶液中。将所得混合物真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: MeOH/DCM=0%-5%) 纯化, 得到呈白色固体的7-溴-2-氯喹啉-4-甲酰胺 (10g, 47%)。ESI-MS [M+H]⁺: 286.9。

[1411] 7-溴-2-氯喹啉-4-甲腈的合成

[1412] 在0°C下向7-溴-2-氯喹啉-4-甲酰胺 (10g, 35mmol) 和TEA (20mL) 在THF (100mL) 中的混合物中添加TFAA (10mL), 将所得混合物在0°C下搅拌2h。将反应混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 200mL) 淬灭并用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: MeOH/DCM=0%-2%) 纯化, 得到呈黄色固体的7-溴-2-氯喹啉-4-甲腈 (6g, 64%)。ESI-MS [M+H]⁺: 268.9。

[1413] 3-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-6-胺的合成

[1414] 向7-溴-2-氯喹啉-4-甲腈(4.0g, 15mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(3.3g, 13.4mmol)和 K_3PO_4 (8.5g, 40.2mmol)在THF/ H_2O (100/10mL)中的混合物中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (470mg, 0.67mmol)。将混合物在 N_2 和室温下搅拌5h。将混合物倒入水(300mL)中并用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-2%)纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-甲腈(2.5g, 53%)。ESI-MS[M+H]⁺:351.0。

[1415] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈的合成

[1416] 在0℃下向NaH(860mg, 60%于矿物油中, 21.5mmol)在DMSO(12mL)中的搅拌溶液中逐份添加三甲基碘化亚砷(4.7g, 21.5mmol),将所得混合物在 N_2 和室温下搅拌1h。添加(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-甲腈(1.5g, 4.3mmol)在DMSO(8mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-2%)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(200mg, 13%)。ESI-MS[M+H]⁺:365.0

[1417] rac-(4-氰基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1418] 向rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(120mg, 0.33mmol)、 $BocNH_2$ (77mg, 0.66mmol)、Xphos(33mg, 0.07mmol)、 Cs_2CO_3 (323mg, 0.99mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加 $Pd(OAc)_2$ (11mg, 0.05mmol)。接着将反应物在 N_2 和90℃下搅拌5h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-2%)纯化,得到呈黄色固体的rac-(4-氰基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 61%)。ESI-MS[M+H]⁺:402.2。

[1419] rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈的合成

[1420] 向rac-(4-氰基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.2mmol)在DCM(10mL)中的反应混合物中添加TFA(1mL)。将反应物在室温下搅拌16h。将反应物用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 30mL)淬灭并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(40mg, 67%)。ESI-MS[M+H]⁺:302.2。

[1421] rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈的合成

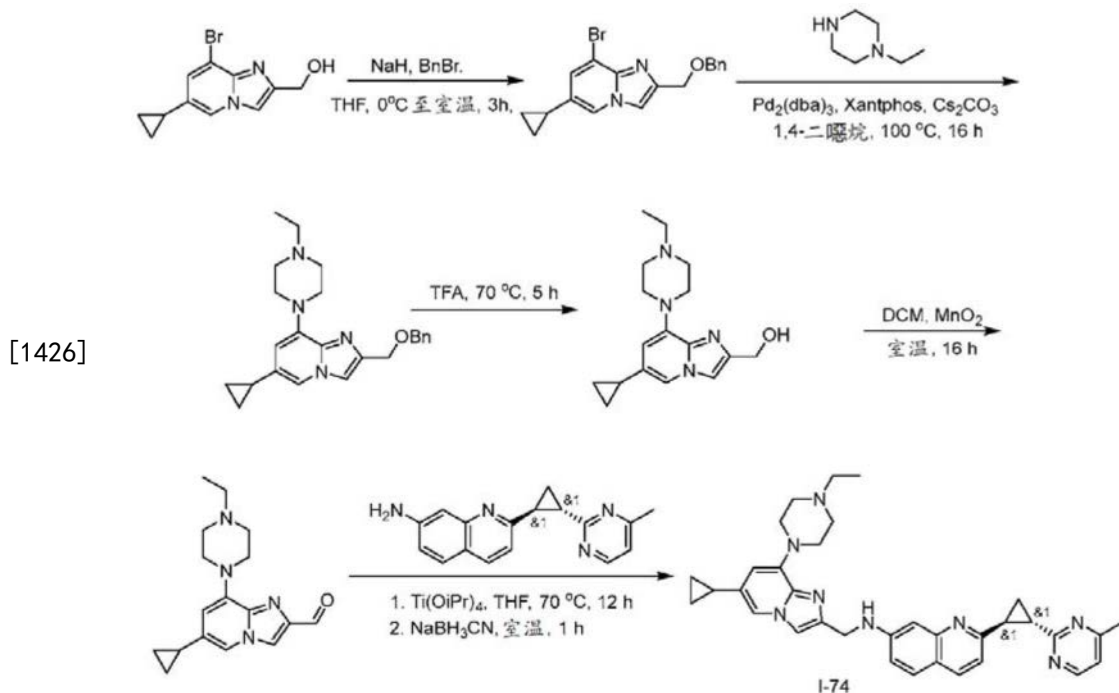
[1422] 向rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(40mg, 0.13mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(43mg, 0.14mmol)在THF(10mL)中的反应混合物中添加 $Ti(Oi-Pr)_4$ (185mg, 0.65mmol)。将所得溶液在70℃下搅拌12小时。在将反应物冷却至室温后,添加MeOH(1mL)和 $NaBH_3CN$ (25mg, 0.39mmol),并且再将混合物在室温下搅拌1小时。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物

质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=40/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲腈(15mg,20%)。

[1423] ESI-MS $[M+H]^+$: 584.2, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.35 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

[1424] 实施例74

[1425] rac-N-(((6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(I-74)的合成



[1427] 2-((苄氧基)甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1428] 在0℃下向(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(500mg,1.88mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%于矿物油中,150mg,3.76mmol)。将反应混合物在N₂和0℃下搅拌1h,接着添加(溴甲基)苯(320mg,1.88mmol)在THF(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-((苄氧基)甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(500mg,75%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 357.2。

[1429] 2-((苄氧基)甲基)-6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1430] 向2-((苄氧基)甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,0.56mmol)、1-乙基哌嗪(205mg,1.8mmol)和Cs₂CO₃(456mg,1.4mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(42mg,0.046mmol)和Xantphos(53mg,0.092mmol)。将所得混合物在N₂和100℃下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体

的2-((苄氧基)甲基)-6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(130mg, 59%)。ESI-MS[M+H]⁺: 391.2。

[1431] (6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成

[1432] 将2-((苄氧基)甲基)-6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(120mg, 0.31mmol)在TFA(5.0mL)中的溶液在N₂和70℃下搅拌5h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其用NaHCO₃(饱和水溶液, 30L)稀释,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以0%-10%MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(70mg, 75%)。ESI-MS[M+H]⁺: 301.2。

[1433] 6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成

[1434] 将(6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(70mg, 0.23mmol)和MnO₂(200mg, 2.3mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(55mg, 80%)。ESI-MS[M+H]⁺: 299.2。

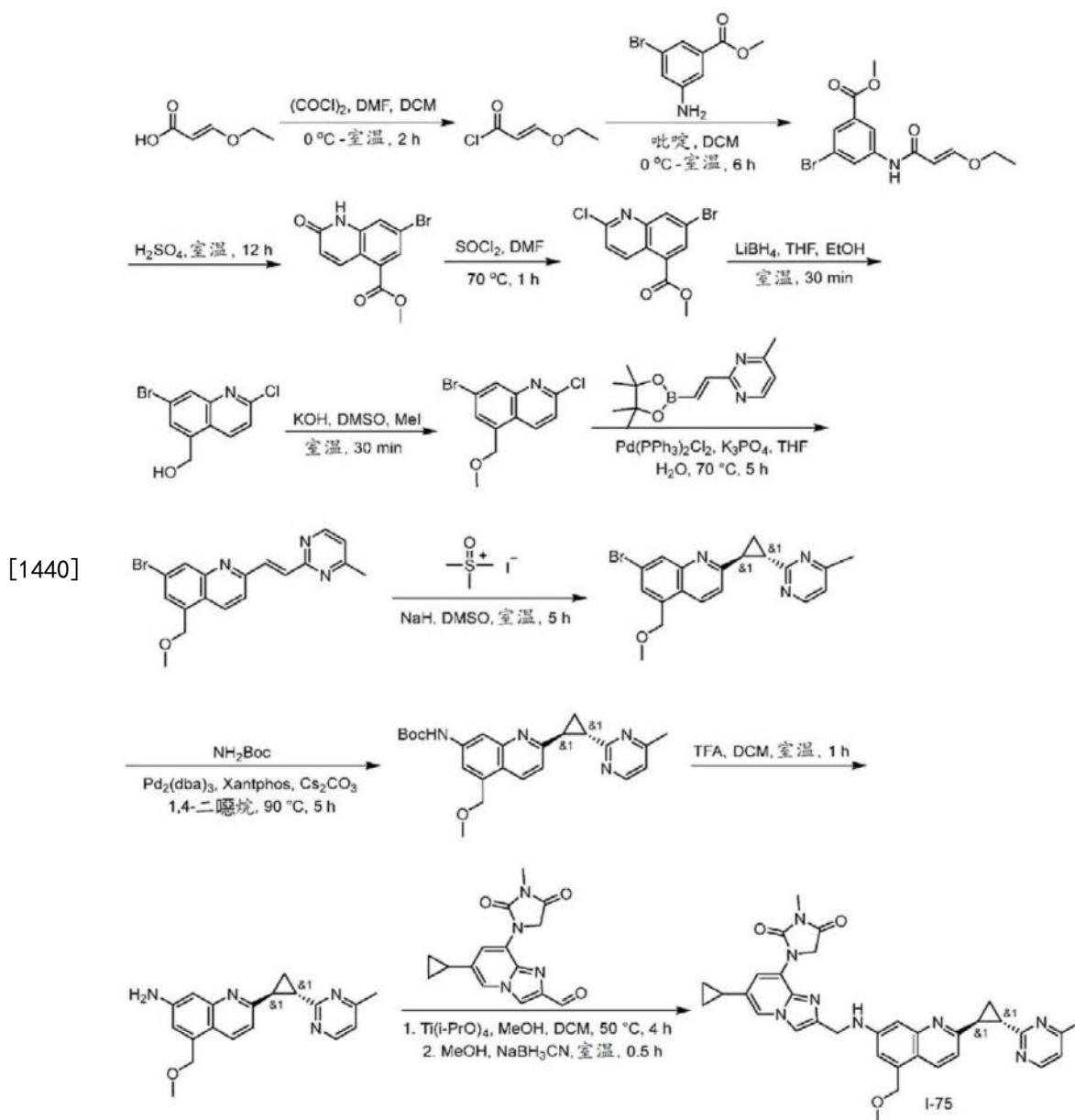
[1435] rac-N-((6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[1436] 将6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(60mg, 0.20mmol)、rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(55mg, 0.20mmol)和Ti(O-iPr)₄(280mg, 0.99mmol)在THF(10mL)中的混合物在N₂和70℃下搅拌12h。在冷却至0℃后,随后向混合物中添加MeOH(2.0mL)和NaBH₃CN(38mg, 0.60mmol)。再将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭,接着用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-N-((6-环丙基-8-(4-乙基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(18mg, 16%)。

[1437] ESI-MS[M+H]⁺: 559.2, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 7.90(d, J=8.2Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56(d, J=8.9Hz, 1H), 7.17(d, J=5.2Hz, 1H), 7.11(d, J=8.2Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.80(d, J=1.6Hz, 1H), 6.76(t, J=5.6Hz, 1H), 6.16(s, 1H), 4.44(d, J=5.4Hz, 2H), 3.50(s, 4H), 2.76-2.64(m, 2H), 2.57(s, 4H), 2.41(s, 5H), 1.86-1.81(m, 1H), 1.79-1.67(m, 2H), 1.03(t, J=7.1Hz, 3H), 0.89-0.80(m, 2H), 0.69-0.61(m, 2H)。

[1438] 实施例75

[1439] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-75)的合成



[1441] (E)-3-乙氧基丙烯酰氯的合成

[1442] 在 0°C 下向(E)-3-乙氧基丙烯酸(6.1g, 52mmol)在DCM(60mL)中的搅拌溶液中缓慢添加 $(\text{COCl})_2$ (8.6g, 68mmol)和DMF(0.10mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩并真空干燥,得到呈浅棕色固体的(E)-3-乙氧基丙烯酰氯(7.0g, 定量)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 131.1 (于MeOH中)。

[1443] (E)-3-溴-5-(3-乙氧基丙烯酰胺基)苯甲酸甲酯的合成

[1444] 在 0°C 下向3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(6.0g, 26mmol)在DCM/吡啶(10/1, 60mL)中的搅拌溶液中缓慢添加(E)-3-乙氧基丙烯酰氯(7.0g, 52mmol)在DCM(30mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌10h。将反应物用水(80mL)淬灭,接着真空浓缩以去除挥发物。向剩余残余物中添加HCl(3N于 H_2O 中, 10mL),再搅拌10min,接着用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 100mL x 2)和盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以5%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(E)-3-溴-5-(3-乙氧基丙烯酰胺基)苯甲酸甲酯(6.2g, 73%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:

328.0。

[1445] 7-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲酸甲酯的合成

[1446] 将(E)-3-溴-5-(3-乙氧基丙烯酰胺基)苯甲酸甲酯(6.2g,19mmol)在浓H₂SO₄(30mL)中的溶液在室温下搅拌12h。将反应混合物倒入冰水(300mL)中,得到沉淀物,将其通过过滤分离并用EtOAc(100mL)研磨。将滤饼真空干燥,得到呈黄色固体的7-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲酸甲酯(5.3g,定量)。ESI-MS[M+H]⁺:282.0。

[1447] 7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸甲酯的合成

[1448] 将7-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲酸甲酯(2.5g,8.9mmol)和DMF(0.78g,11mmol)在SOCl₂(20mL)中的混合物在70℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩。将残余物用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)洗涤,接着经Na₂SO₄干燥。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸甲酯(1.9g,71%)。ESI-MS[M+H]⁺:300.0。

[1449] (7-溴-2-氯喹啉-5-基)甲醇的合成

[1450] 在0℃下向7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸酯(1.9g,6.3mmol)在THF(60mL)和EtOH(5.0mL)中的搅拌溶液中分份添加LiBH₄(0.27g,13mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液,20mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL x 1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到呈白色固体的(7-溴-2-氯喹啉-5-基)甲醇(1.7g,定量)。ESI-MS[M+H]⁺:271.9。

[1451] 7-溴-2-氯-5-(甲氧基甲基)喹啉的合成

[1452] 向(7-溴-2-氯喹啉-5-基)甲醇(1.7g,6.3mmol)在DMSO(30mL)中的搅拌溶液中添加KOH(1.1g,19mmol)。在室温下搅拌10min后,逐滴添加MeI(4.4g,31mmol),并将所得混合物在室温下搅拌5h。添加水(150mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的7-溴-2-氯-5-(甲氧基甲基)喹啉(1.5g,83%)。ESI-MS[M+H]⁺:286.0。

[1453] (E)-7-溴-5-(甲氧基甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1454] 将7-溴-2-氯-5-(甲氧基甲基)喹啉(1.5g,5.2mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(1.8g,7.2mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.38g,0.52mmol)和K₃PO₄(3.2g,15mmol)在THF(30mL)和H₂O(3.0mL)中的混合物在N₂和70℃下搅拌10h。在将反应物冷却至室温后,添加水(100mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以10%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-5-(甲氧基甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(1.3g,68%)。ESI-MS[M+H]⁺:370.1。

[1455] rac-7-溴-5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1456] 向NaH(0.40g,60%于矿物油中,10mmol)在DMSO(15mL)中的搅拌悬浮液中分份添加三甲基碘化亚砷(2.2g,10mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,直至获得澄清溶液为止。接着添加(E)-7-溴-5-(甲氧基甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(1.2g,3.3mmol)在DMSO(5mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物倒入水(60mL)中,接

着用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (80mL x 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法以0% -20% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的rac-7-溴-5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (0.45g, 35%)。ESI-MS[M+H]⁺: 384.1。

[1457] rac-(5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1458] 将rac-7-溴-5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (0.46g, 1.2mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (0.27g, 2.3mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.11g, 0.12mmol)、Xantphos (0.13g, 0.23mmol) 和Cs₂CO₃ (1.1g, 3.5mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 中的混合物在N₂和90℃下搅拌4h。将反应混合物稀释于DCM/MeOH (10/1, 50mL) 中, 接着过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法以0% -20% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈黄色浆料的rac-(5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.35g, 70%)。ESI-MS[M+H]⁺: 421.2。

[1459] rac-5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[1460] 向rac-(5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.31g, 0.74mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (2mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩以去除挥发物。将残余物用水 (30mL) 稀释, 并通过NaHCO₃ (饱和水溶液, 10mL) 将所得混合物的pH调节至9-10, 接着用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法以0% -50% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的rac-5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺 (0.20g, 84%)。ESI-MS[M+H]⁺: 321.2。

[1461] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

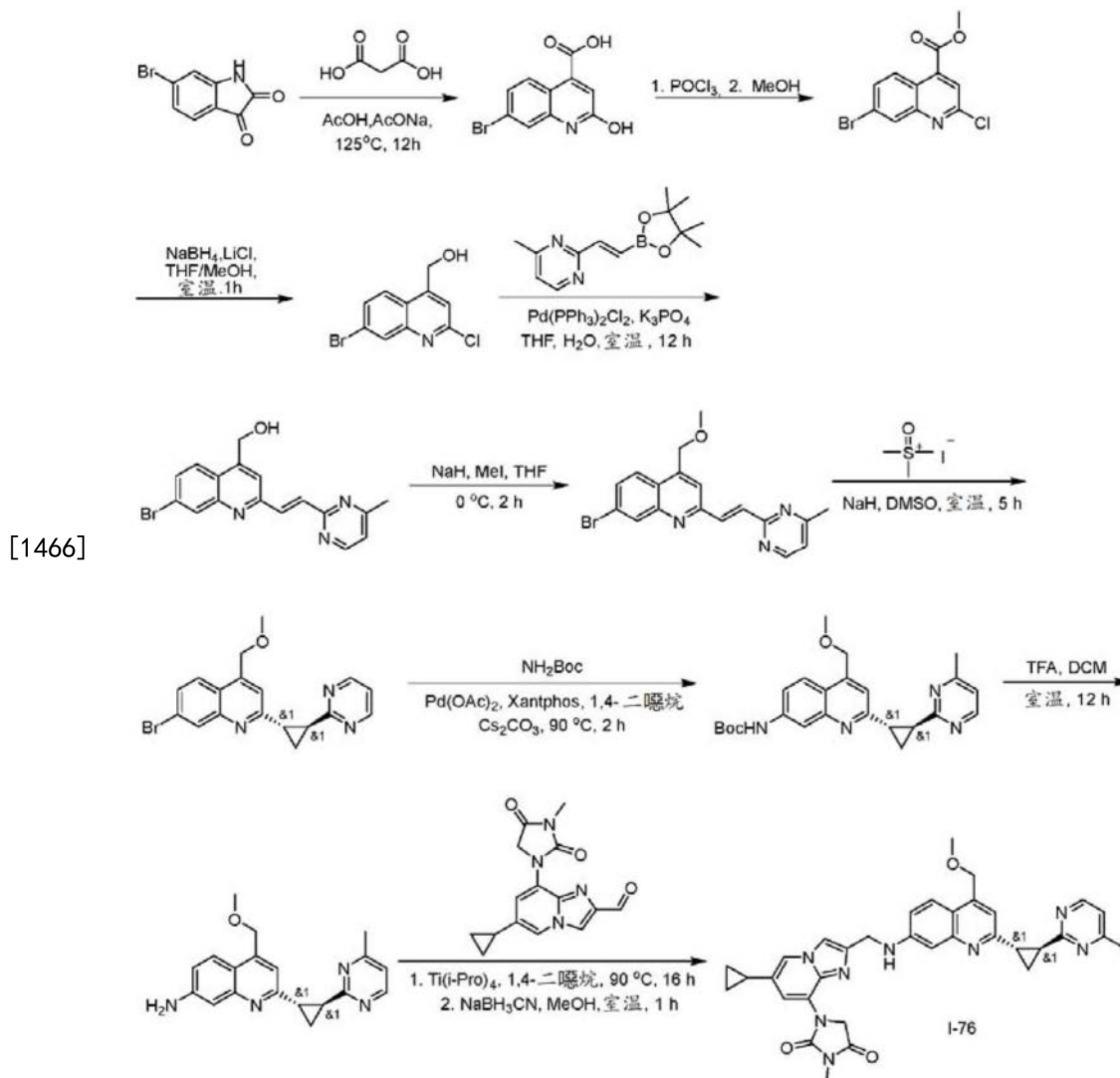
[1462] 向rac-5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺 (81mg, 0.25mmol) 和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (77mg, 0.26mmol) 在MeOH (5.0mL) 和DCM (5.0mL) 中的搅拌溶液中添加Ti(i-PrO)₄ (0.36g, 1.3mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌4h, 接着冷却至室温。分份添加NaBH₃CN (80mg, 1.27mmol), 并且再在室温下搅拌0.5h。将反应混合物在水 (50mL) 中稀释并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法以0% -50% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (0.11g, 73%)。

[1463] ESI-MS[M+H]⁺: 603.3。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J=13.1, 6.8Hz, 2H), 7.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.82 (t, J=5.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.40

(s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H)。

[1464] 实施例76

[1465] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-76)的合成



[1467] 7-溴-2-羟基喹啉-4-甲酸的合成

[1468] 将6-溴喹啉-2,3-二酮(5.65g, 25mmol)、丙二酸(2.86g, 27.5mmol)和AcONa(4.1g, 50mmol)在AcOH(60mL)中的混合物在125°C下搅拌12h。将反应物真空浓缩。将水(100mL)添加到残余物中,并将混合物搅拌10min,接着过滤并用水(150mL)洗涤。将滤饼干燥,得到呈棕色固体的粗产物7-溴-2-羟基喹啉-4-甲酸(6.0g,粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺: 269.2

[1469] 7-溴-2-氯喹啉-4-甲酸甲酯的合成

[1470] 将7-溴-2-羟基喹啉-4-甲酸(6.0g,粗物质)在POCl₃(40mL)中的溶液在115°C下搅拌2h。接着将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH(100mL)中并在室温下搅拌20min。接着将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:PE/EA=4:1)纯化,得到呈黄色固体的产物7-溴-2-氯喹啉-4-甲酸甲酯(4.5g, 60%, 经两步)。ESI-MS[M+

H]⁺; 301.1

[1471] (7-溴-2-氯喹啉-4-基) 甲醇的合成

[1472] 在0℃下向7-溴-2-氯喹啉-4-甲酸甲酯(4.5g, 15mmol)和LiCl(630mg, 15mmol)在THF/MeOH(60mL/20mL)中的混合物中添加NaBH₄(1.14g, 30mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物真空浓缩并用HCl(1M水溶液)将残余物的pH调节至7。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其用快速色谱法(洗脱液:PE/EA=3:1)纯化,得到呈黄色固体的产物(7-溴-2-氯喹啉-4-基)甲醇。(3.06g, 75%)。ESI-MS[M+H]⁺; 273.2

[1473] (E)-(7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-基) 甲醇的合成

[1474] 将(7-溴-2-氯喹啉-4-基) 甲醇(2.6g, 9.7mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(2.0g, 8.1mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.60g, 0.81mmol)和K₃PO₄(5.1g, 24mmol)在THF/H₂O(3/1, 33mL)中的溶液在室温下搅拌12h。接着将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以50% PE/EtOAc洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(E)-(7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-基) 甲醇(0.84g, 29%)。

[1475] ESI-MS[M+H]⁺; 356.2

[1476] (E)-7-溴-4-(甲氧基甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1477] 在0℃下向(E)-(7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-基) 甲醇(0.84g, 2.4mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(0.10g, 60%于矿物油中, 2.5mmol)。在室温下搅拌1h后,缓慢添加MeI(1.7g, 12mmol),并且再将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以50% PE/EtOAc洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-4-(甲氧基甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(0.49g, 55%)。

[1478] ESI-MS[M+H]⁺; 370.1

[1479] rac-7-溴-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1480] 将三甲基碘化亚砷(0.86g, 3.9mmol)和NaH(0.16g, 60%于矿物油中, 3.9mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在室温下搅拌1h。添加(E)-7-溴-4-(甲氧基甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(0.49g, 1.3mmol)在DMSO(3.0mL)中的溶液。在将所得混合物在室温下搅拌4h后,将反应物用H₂O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以30% PE/EtOAc洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-7-溴-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(0.18g, 36%)。ESI-MS[M+H]⁺; 384.1

[1481] rac-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1482] 将rac-7-溴-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(0.18g, 0.47mmol)、NH₂Boc(82mg, 0.71mmol)、Pd(OAc)₂(21mg, 0.094mmol)和Xantphos(54mg, 0.094mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物在90℃下搅拌2h。接着将反应混合物过滤,

并将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以30% PE/EtOAc洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.13g,66%)。ESI-MS[M+H]⁺:421.2

[1483] rac-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[1484] 向rac-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.13g,0.31mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。在室温下搅拌12h后,将所得混合物真空浓缩,并将残余物溶解于NH₃(7N于MeOH中,5mL)中。接着将混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(88mg,88%)。ESI-MS[M+H]⁺:321.2

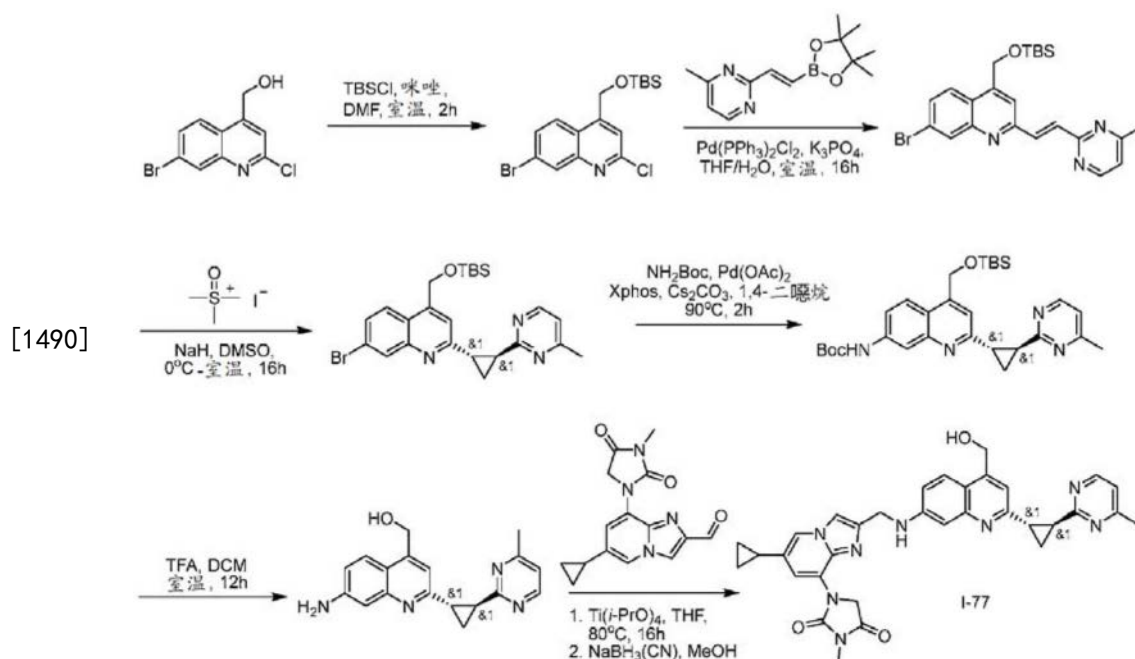
[1485] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1486] 向rac-4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(88mg,0.28mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(83mg,0.28mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加Ti(OiPr)₄(0.39g,1.4mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,向反应混合物中添加MeOH(2mL)和NaBH₃CN(52mg,0.83mmol)。再将所得混合物在室温下搅拌1h。接着将反应物用H₂O(30mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(甲氧基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(35mg,21%)。

[1487] ESI-MS[M+H]⁺:603.3, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71(d, J=9.1Hz, 1H), 7.35(d, J=1.1Hz, 1H), 7.17(d, J=5.1Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.07(dd, J=9.1, 2.2Hz, 1H), 6.84-6.77(m, 2H), 4.94(s, 2H), 4.75(s, 2H), 4.49(d, J=5.6Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 2.98(s, 3H), 2.75-2.62(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.98-1.88(m, 1H), 1.81-1.73(m, 1H), 1.73-1.65(m, 1H), 0.96-0.87(m, 2H), 0.67-0.60(m, 2H)。

[1488] 实施例77

[1489] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(羟甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-77)的合成



[1491] 7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氯喹啉的合成

[1492] 向(7-溴-2-氯喹啉-4-基)甲醇(3.0g, 11.0mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加TBSCl(4.14g, 16.5mmol)和咪唑(1.5g, 11.0mmol),将所得混合物在室温下搅拌2h。添加水(100mL),并将混合物通过EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EA=10/1)纯化,得到呈白色固体的7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氯喹啉(3.15g, 74%)。ESI-MS[M+H]⁺:387.2

[1493] (E)-7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1494] 向7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氯喹啉(2.56g, 6.6mmol)在THF/H₂O(50mL/5mL)中的溶液中添加(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(1.49g, 6.04mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(423mg, 0.6mmol)和K₃PO₄(3.84g, 18.1mmol)。将反应混合物在N₂和室温下搅拌16h。在将反应物冷却至室温后,添加水(100mL),并将混合物通过EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1)纯化,得到呈黄色油状物的(E)-7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(2.5g, 88%)。ESI-MS[M+H]⁺:472.1

[1495] rac-7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1496] 向三甲基碘化亚砷(2.34g, 10.6mmol)在DMSO(30mL)的溶液中添加NaH(340mg, 60%于矿物油中, 8.5mmol),并将混合物在室温下搅拌1h。接着添加(E)-7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(1.0g, 2.12mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。添加水(100mL),并将混合物通过EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=80/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(150mg, 15%)。ESI-MS[M+H]⁺:486.2。

[1497] rac-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸酯的合成

[1498] 向rac-7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(130mg,0.27mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加NH₂Boc(47mg,0.40mmol)、Pd(OAc)₂(13mg,0.053mmol)、Xphos(26mg,0.053mmol)和Cs₂CO₃(263mg,0.81mmol)。将反应混合物在N₂和90℃下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EA=2/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸酯(100mg,71%)。ESI-MS[M+H]⁺:521.2。

[1499] rac-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)甲醇的合成

[1500] 向rac-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸酯(100mg,0.19mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌16h,接着真空浓缩。通过添加NH₃(7M的MeOH溶液=,5mL)将混合物的pH调节至8。将混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)甲醇(52mg,90%)。ESI-MS[M+H]⁺:307.1

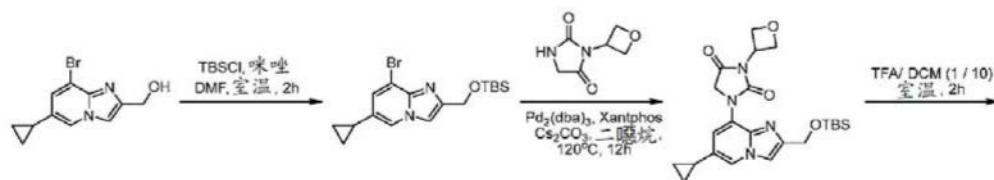
[1501] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(羟甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1502] 向rac-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)甲醇(52mg,0.17mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(51mg,0.17mmol)和Ti(i-PrO)₄(241mg,0.85mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h。在冷却至室温后,添加MeOH(2mL)和NaBH₃CN(32mg,0.509mmol)的混合物。接着将混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(羟甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(15mg,15%)。

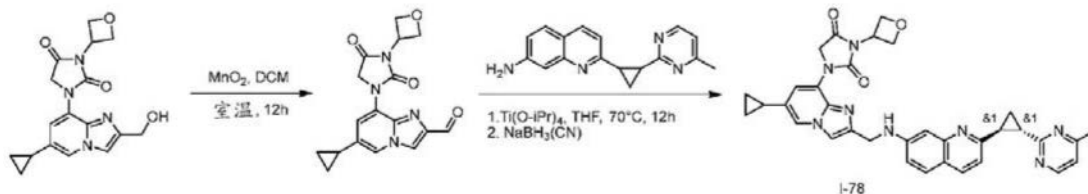
[1503] ESI-MS[M+H]⁺:589.3。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.24(d,J=4.4Hz,2H),7.74(s,1H),7.69(d,J=9.0Hz,1H),7.34(d,J=1.1Hz,1H),7.22-7.10(m,2H),7.04(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),6.80(d,J=2.1Hz,1H),6.75(t,J=5.8Hz,1H),5.38(s,1H),4.95(s,2H),4.85(s,2H),4.48(d,J=5.5Hz,2H),2.98(s,3H),2.72-2.60(m,2H),2.41(s,3H),1.96-1.89(m,1H),1.82-1.74(m,1H),1.73-1.65(m,1H),0.95-0.90(m,2H),0.69-0.57(m,2H)。

[1504] 实施例78

[1505] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-78)的合成



[1506]



[1507] 8-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1508] 向(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(2g, 7.5mmol)和咪唑(1.53g, 22.5mmol)在DMF(20mL)中的混合物中添加TBSCl(1.7g, 22.5mmol), 将混合物在室温下搅拌2h。添加水(100mL), 并将反应物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=0%-5%)纯化, 得到呈黄色固体的8-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.8g, 收率63%)。ESI-MS[M+H]⁺: 381.2。

[1509] 1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1510] 在120°C下持续12h向8-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(600mg, 1.57mmol)、3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(734mg, 4.71mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(137mg, 0.15mmol)、xantphos(173mg, 0.30mmol)、Cs₂CO₃(1.54g, 4.72mmol)。将反应混合物通过Celite®过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 100mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=DCM/MeOH=0%-5%)纯化, 得到呈黄色固体的1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(400mg, 收率56%)。ESI-MS[M+H]⁺: 457.2。

[1511] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1512] 向1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(280mg, 0.61mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加TFA(1mL), 并将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到呈黄色油状物的1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(200mg, 95%)。ESI-MS[M+H]⁺: 343.2。

[1513] 6-环丙基-8-(3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成

[1514] 将1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(200mg, 0.53mmol)和MnO₂(452mg, 5.3mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温

下搅拌12h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-30%)纯化,得到呈黄色固体的6-环丙基-8-(3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(100mg,55%)。ESI-MS[M+H]⁺:341.2。

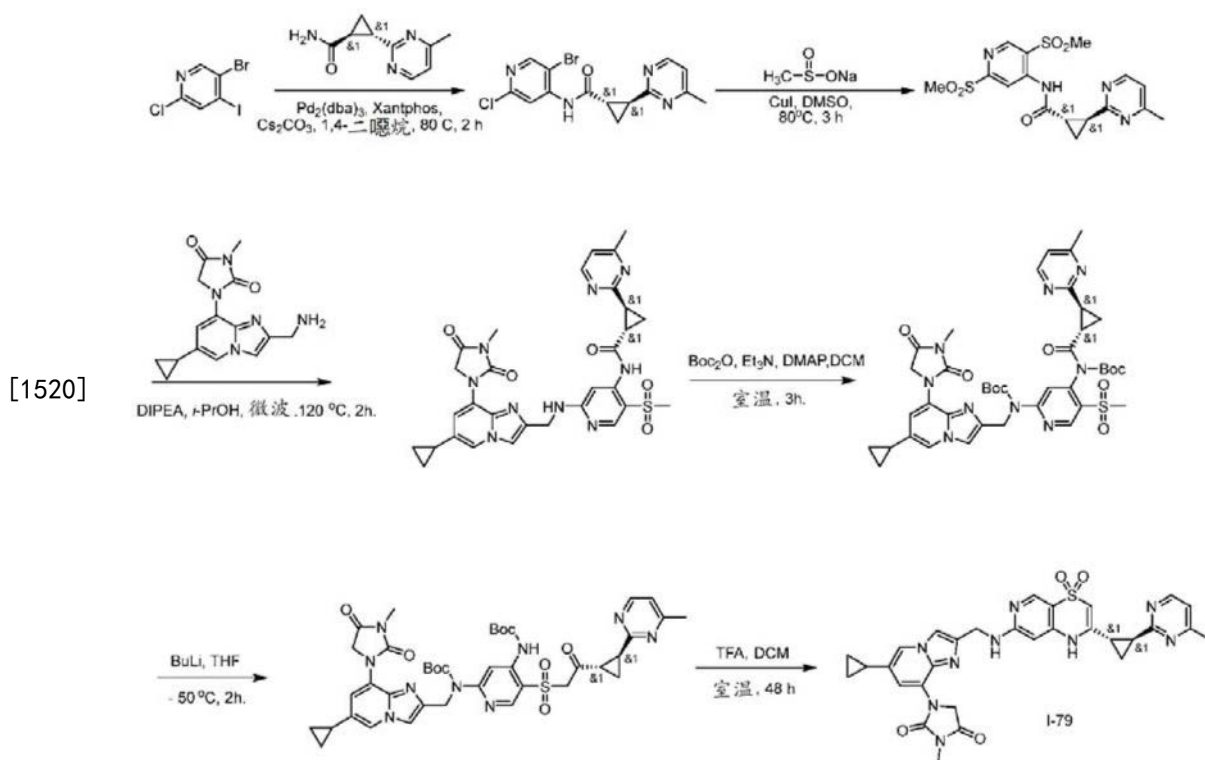
[1515] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1516] 向6-环丙基-8-(3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(50mg,0.15mmol)和rac-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(25mg,28%)。ESI-MS[M+H]⁺:601.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.26(d,J=1.0Hz,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.77(s,1H),7.58(d,J=8.9Hz,1H),7.35(d,J=1.4Hz,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),7.05(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),6.83-6.80(m,1H),6.76(d,J=1.8Hz,1H),5.14-5.11(m,2H),4.95(s,2H),4.73-4.70(m,2H),4.49(d,J=5.6Hz,2H),2.72-2.65(m,2H),2.41(s,3H),1.96-1.91(m,1H),1.77-1.69(m,2H),0.96-0.91(m,2H),0.66-0.62(m,2H)。

[1517] ESI-MS[M+H]⁺:601.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.26(d,J=1.0Hz,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.77(s,1H),7.58(d,J=8.9Hz,1H),7.35(d,J=1.4Hz,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),7.05(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),6.83-6.80(m,1H),6.76(d,J=1.8Hz,1H),5.14-5.11(m,2H),4.95(s,2H),4.73-4.70(m,2H),4.49(d,J=5.6Hz,2H),2.72-2.65(m,2H),2.41(s,3H),1.96-1.91(m,1H),1.77-1.69(m,2H),0.96-0.91(m,2H),0.66-0.62(m,2H)。

[1518] 实施例79

[1519] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4,4-二氧化-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-79)的合成



[1521] $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(5\text{-溴-2-氯吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1522] 向5-溴-2-氯-4-碘吡啶 (1g, 3.15mmol)、 $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺 (以与 $(1\text{S},2\text{S})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺类似的方式制备而来) (558mg, 3.15mmol)、 Cs_2CO_3 (2.05g, 6.3mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (577mg, 0.63mmol) 和 Xantphos (365mg, 0.63mmol), 将反应混合物在 N_2 和 80°C 下搅拌 2h。将反应混合物冷却至室温, 接着通过 Celite[®] 过滤, 并将滤饼用 DCM/MeOH (10/1, 50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: PE/EtOAc = 3/1) 纯化, 得到呈白色固体的 $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(5\text{-溴-2-氯吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺 (800mg, 69%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.2。

[1523] $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(2,5\text{-双(甲基磺酰基)吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1524] 向 $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(5\text{-溴-2-氯吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺 (600mg, 1.63mmol)、甲烷亚磺酸钠盐 (502mg, 4.92mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物中添加 CuI (935mg, 4.92mmol)。将混合物在 N_2 和 80°C 下搅拌 3h。添加水 (50mL), 并将混合物用 EtOAc (50mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈白色固体的 $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(2,5\text{-双(甲基磺酰基)吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺 (300mg, 45%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.1。

[1525] $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(2-(((6\text{-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1526] 将 $\text{rac}-(1\text{S}^*,2\text{S}^*)-\text{N}-(2,5\text{-双(甲基磺酰基)吡啶-4-基})-2-(4\text{-甲基嘧啶-2-基})$ 环

丙烷-1-甲酰胺(300mg, 0.73mmol)、1-(2-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(284mg, 0.95mmol)和DIPEA(283mg, 2.19mmol)在i-PrOH(5mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N₂脱气1min后,将反应物在微波反应器中于120℃下辐照2h,将反应物冷却至室温并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(2-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(250mg, 54%)。ESI-MS[M+H]⁺:630.2。

[1527] rac-(4-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1528] 向rac-(1S*,2S*)-N-(2-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(150mg, 0.24mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(366mg, 1.68mmol)、DMAP(59mg, 0.48mmol)和TEA(97mg, 0.96mmol)。将混合物在N₂和室温下搅拌3h。将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(4-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 75%)。ESI-MS[M+H]⁺:830.3。

[1529] rac-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)吡啶-2-基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1530] 在N₂和-50℃下向rac-(4-((1S*,2S*)-N-(叔丁氧基羰基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.14mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(0.3mL, 0.72mmol, 2.4M于THF中)。将混合物在N₂和-50℃下搅拌2h。将混合物用NH₄Cl(饱和水溶液, 20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)吡啶-2-基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 42%)。ESI-MS[M+H]⁺:830.2

[1531] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4,4-二氧化-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

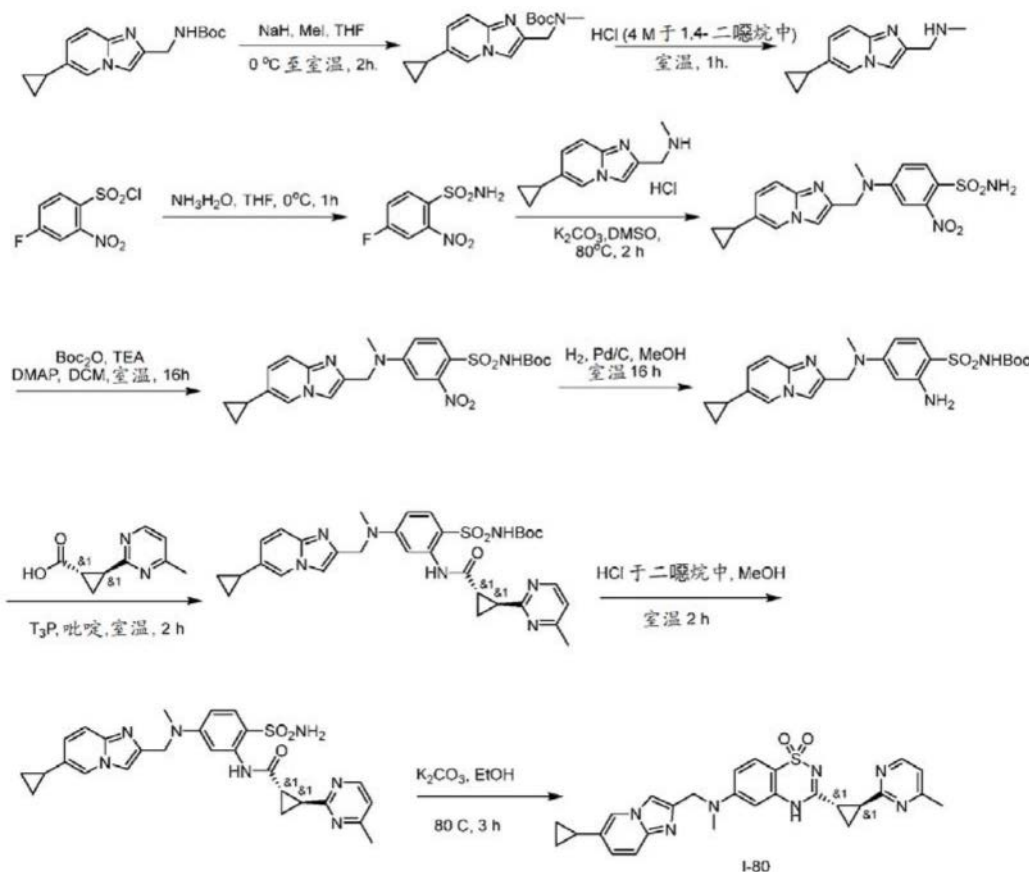
[1532] 向(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-((2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-2-氧乙基)磺酰基)吡啶-2-基)((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.048mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加TFA

(1mL)。将混合物在N₂和室温下搅拌48h。将混合物真空浓缩,将残余物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 20mL) 中和并用DCM (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC (洗脱液:DCM/MeOH=10/1) 纯化,得到呈白色固体的rac-1- (6-环丙基-2- ((2- ((1S*,2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4,4-二氧化-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) -3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (10mg, 34%)。

[1533] ESI-MS[M+H]⁺: 612.2, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.33 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H)。

[1534] 实施例80

[1535] rac-6- (((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) (甲基) 氨基) -3- ((1S*, 2S*) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物 (I-80) 的合成



[1537] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1538] 在0°C下向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.90g, 10.1mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中添加NaH (60%于矿物油中, 808mg, 20.2mmol)。将反应混合物在N₂和0°C下搅拌0.5h,接着添加MeI (1.43g, 10.1mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层

用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=40/1)纯化,得到呈白色固体的((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.7g,89%)。ESI-MS[M+H]⁺:302.2。

[1539] 1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-甲基甲胺的合成

[1540] 将((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.7g,9.0mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,20mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物用 NaHCO_3 (饱和水溶液,60mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-甲基甲胺(1.6g,88%)。ESI-MS[M+H]⁺:202.2。

[1541] 4-氟-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1542] 在0℃下向4-氟-2-硝基苯磺酰氯(1g,4.2mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加 NH_4OH (1mL,浓)。将混合物在0℃下搅拌1h并真空浓缩,得到呈黄色固体的4-氟-2-硝基苯磺酰胺(920mg,定量)。ESI-MS[M+H]⁺:221.0。

[1543] 4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1544] 将4-氟-2-硝基苯磺酰胺(800mg,3.64mmol)、1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(949mg,4mmol)和 K_2CO_3 (1.26g,9.1mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在 N_2 和85℃下搅拌2h,将反应物冷却至室温,接着用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈黄色固体的4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(600mg,41%)。ESI-MS[M+H]⁺:402.1。

[1545] ((4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1546] 向4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(600mg,1.5mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(562mg,2.58mmol)、DMAP(315mg,2.58mmol)和TEA(391mg,3.87mmol)。将混合物在 N_2 和室温下搅拌16h。添加水(30mL),并将混合物用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈黄色固体的(4-(N-(叔丁氧羰基)氨基磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,40%)。ESI-MS[M+H]⁺:502.2。

[1547] ((2-氨基-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1548] 向((4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.4mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加Pd/C(50mg)。将混合物在 H_2 和室温下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的((2-氨基-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,53%)。ESI-MS[M+H]⁺:472.2。

[1549] rac-((4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1550] 在室温下向((2-氨基-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(38mg,0.21mmol)在吡啶(3mL)中的混合物中逐滴添加T₃P(1g,1.57mmol,50%于EtOAc中)。将混合物在室温下搅拌2h。添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-((4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,75%)。ESI-MS[M+H]⁺:632.3。

[1551] rac-(1S*,2S*)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1552] 向rac-((4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加HCl(于二噁烷中的4M溶液,2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(84mg,定量),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:532.2

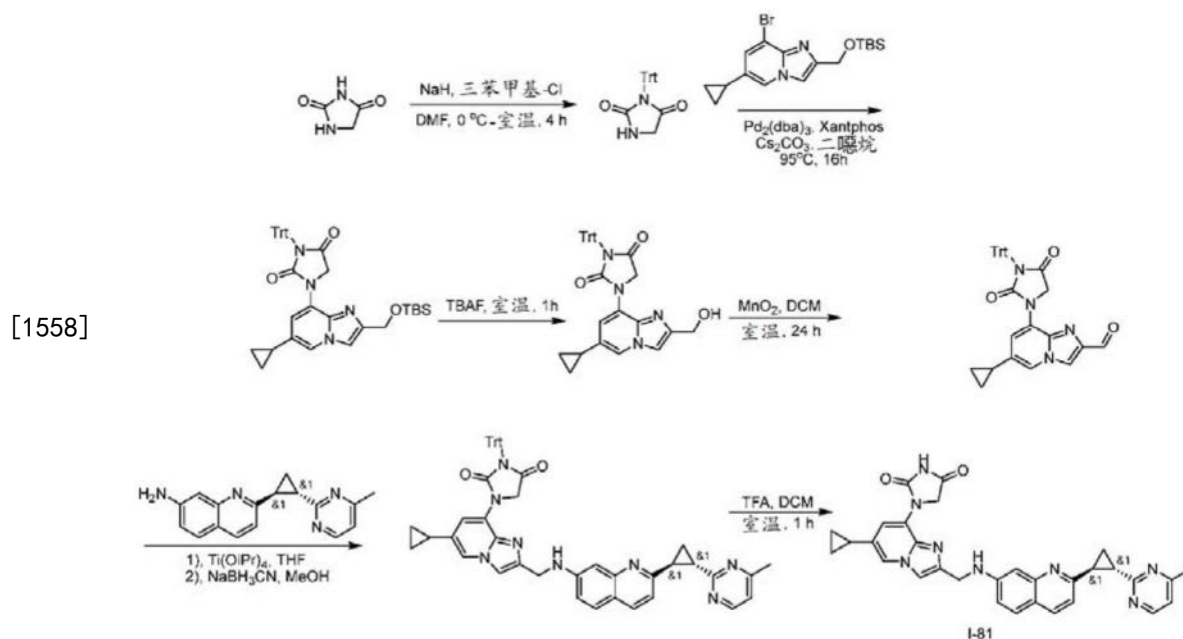
[1553] rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1554] 向rac-(1S*,2S*)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(84mg,0.16mmol)在EtOH(3mL)中的溶液中添加K₂CO₃(110mg,0.8mmol)。将混合物在80℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(40mg,49%)。

[1555] ESI-MS[M+H]⁺:514.3。纯度:96.74(214nm),96.26(254nm),¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 12.03(s,1H),8.55(d,J=5.1Hz,1H),8.25(s,1H),7.56(s,1H),7.49(d,J=9.0Hz,1H),7.37(d,J=9.3Hz,1H),7.24(d,J=5.1Hz,1H),6.96(dd,J=9.3,1.7Hz,1H),6.90(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.41(d,J=1.9Hz,1H),4.67(s,2H),3.12(s,3H),2.67-2.64(m,1H),2.47-2.44(m,1H),2.43(s,3H),1.89-1.88(m,1H),1.69-1.66(m,2H),0.91-0.86(m,2H),0.67-0.62(m,2H)。

[1556] 实施例81

[1557] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-81)的合成



[1559] 3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1560] 在N₂下向咪唑烷-2,4-二酮(100mg, 1.0mmol)在DMF(4mL)中的混合物中添加NaH(60mg, 于矿物油中的60%分散液, 1.50mmol)。将所得反应物在室温下搅拌0.5h, 接着添加三苯甲基氯(418mg, 1.50mmol)的DMF(1mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌4h。将反应物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: EA/PE=1/100-100/1)纯化, 得到呈淡色固体的3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(150mg, 44%)。ESI-MS[M+H]⁺: 343.2。

[1561] 1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1562] 在N₂下向8-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(494mg, 1.3mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(890mg, 2.6mmol)、Cs₂CO₃(1.27g, 3.9mmol)、Xantphos(150mg, 0.26mmol)和Pd₂(dba)₃(120mg, 0.13mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌16h。在将反应物冷却至室温后, 将混合物通过Celite®过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 100mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: EtOAc/PE, 0至20%)纯化, 得到呈白色固体的1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(630mg, 75%)。ESI-MS[M+H]⁺: 643.3。

[1563] 1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1564] 向1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(630mg, 1.0mmol)在THF(5mL)的溶液中添加TBAF(2mL, 2.0mmol, 1M于THF中), 并将混合物在室温下搅拌1h。添加水(50mL)并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液: EtOAc/PE, 0至50%)纯化, 得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(270mg, 51%)。ESI-MS[M+H]⁺: 529.2。

[1565] 6-环丙基-8-(2,4-二氧化-3-三苯甲基咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成

[1566] 将1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(270mg, 0.51mmol)和MnO₂(890mg, 10mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌24h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE, 0至30%)纯化,得到呈白色固体的6-环丙基-8-(2,4-二氧化-3-三苯甲基咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(190mg, 70%)。ESI-MS[M+H]⁺: 527.2

[1567] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1568] 在氮气和室温下向6-环丙基-8-(2,4-二氧化-3-三苯甲基咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(190mg, 0.36mmol)和rac-2-(((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(100mg, 0.36mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加Ti(OiPr)₄(511mg, 1.8mmol),并将混合物在70℃下搅拌16h。在将反应物冷却至室温后,添加MeOH(2mL),随后添加NaBH₃CN(113mg, 1.8mmol),并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用NH₄Cl(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:MeOH:DCM=0%-5%)纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(230mg, 81%)。ESI-MS[M+H]⁺: 787.3。

[1569] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮的合成

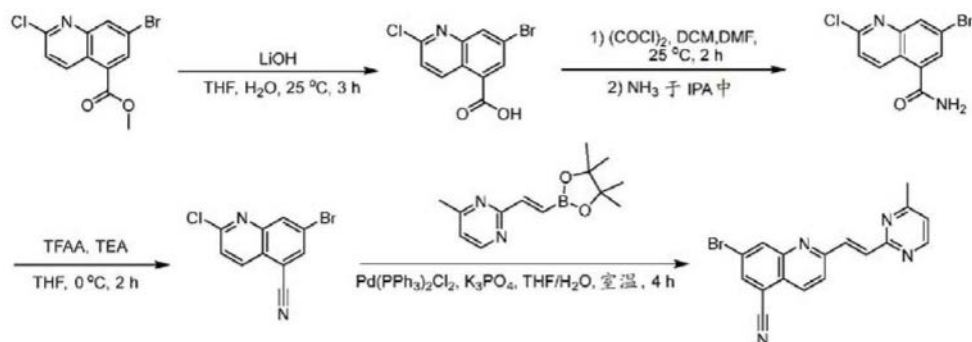
[1570] 向rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-三苯甲基咪唑烷-2,4-二酮(130mg, 0.16mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加TFA(2mL),将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(60mg, 68%)。

[1571] ESI-MS[M+H]⁺: 545.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.34(s, 1H), 8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 8.23(d, J=1.1Hz, 1H), 7.91(d, J=8.2Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.57(d, J=8.9Hz, 1H), 7.34(d, J=1.5Hz, 1H), 7.17(d, J=5.1Hz, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.82-6.79(m, 1H), 6.77(d, J=1.9Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 4.48(d, J=5.7Hz, 2H), 2.74-2.63(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.78-1.69(m, 2H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.68-0.59(m, 2H)。

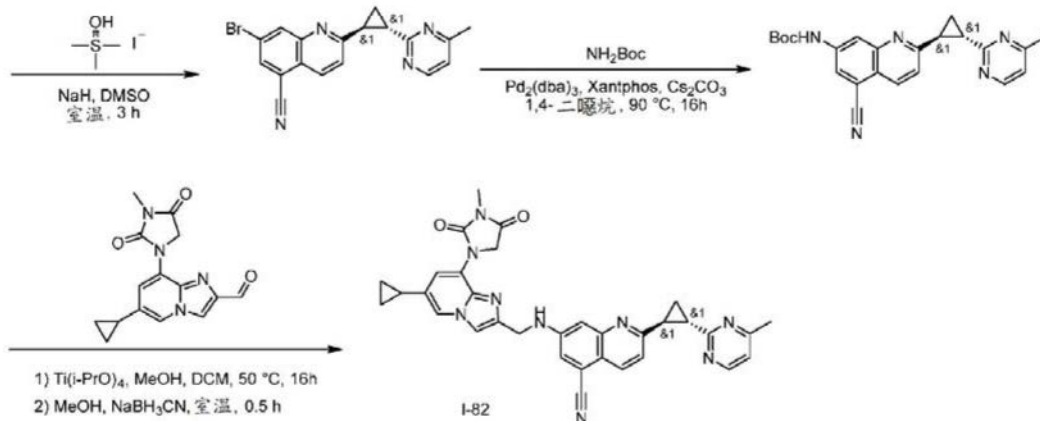
[1572] 实施例82

[1573] rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-(((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(I-82)的合

成



[1574]



[1575] 7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸的合成

[1576] 将7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸甲酯(1.8g, 6.0mmol)和LiOH·H₂O(1.26g, 30.0mmol)在THF/H₂O(25mL/25mL)中的混合物在25℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并用HCl(4M于水中, 10mL)酸化, 用DCM/MeOH(10/1, 100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=1/1)纯化, 得到呈黄色固体的7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸(1.5g, 87%)。ESI-MS[M+H]⁺: 285.9。

[1577] 7-溴-2-氯喹啉-5-甲酰胺的合成

[1578] 将7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸(1.5g, 5.3mmol)、(COCl)₂(1.33g, 11.0mmol)和DMF(0.1mL)在DCM(15mL)中的混合物在25℃下搅拌3h。将反应混合物浓缩, 并将残余物用NH₃(2M, 于i-PrOH溶液中, 20mL)中和。将反应混合物在25℃下搅拌1h, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到呈白色固体的7-溴-2-氯喹啉-5-甲酰胺(1.4g, 92%)。ESI-MS[M+H]⁺: 284.9。

[1579] 7-溴-2-氯喹啉-5-甲腈的合成

[1580] 将7-溴-2-氯喹啉-5-甲酰胺(1.4g, 4.9mmol)、TFAA(3.5mL)和TEA(7.2mL)在THF(30mL)中的混合物在N₂和0℃下搅拌2h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=2/1)纯化, 得到呈白色固体的7-溴-2-氯喹啉-5-甲腈(1.07g, 82%)。ESI-MS[M+H]⁺: 266.9。

[1581] 7-溴-2-氯喹啉-5-甲腈的合成

[1582] 将7-溴-2-氯喹啉-5-甲腈(1.07g, 4.0mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(990mg,4.0mmol)、 K_3PO_4 (2.56g,12.1mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(292mg,0.40mmol)在THF/H₂O(70mL/10mL)中的混合物在N₂和室温下搅拌4h。添加水(100mL),并将反应物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)纯化,得到呈黄色固体的7-溴-2-氯喹啉-5-甲腈(800mg,57%)。ESI-MS[M+H]⁺:351.1

[1583] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈的合成

[1584] 在0℃下向三甲基碘化亚砷(1.24g,5.63mmol)在DMSO(20mL)中的悬浮液中添加NaH(226mg,60%于矿物油中,5.66mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,接着添加(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲腈(660mg,1.88mmol)在DMSO(5mL)中的溶液。将所得混合物在N₂和室温下搅拌3h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(250mg,36%)。ESI-MS[M+H]⁺:365.1。trac-(5-氰基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1585] 向rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(70mg,0.19mmol)、NH₂Boc(34mg,0.29mmol)和Cs₂CO₃(190mg,0.58mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(18mg,0.019mmol)和XantPhos(22mg,0.038mmol)。将反应混合物在N₂和90℃下搅拌16h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的rac-(5-氰基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,66%)。ESI-MS[M+H]⁺:402.2。

[1586] rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈的合成

[1587] 向rac-(5-氰基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.12mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用NH₃(7M于MeOH中,10mL)淬灭并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(32mg,85%)。ESI-MS[M+H]⁺:302.2。

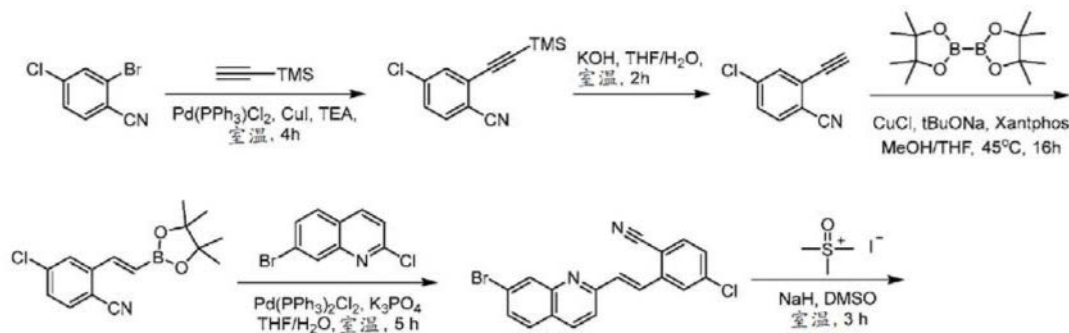
[1588] rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈的合成

[1589] 将rac-7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(30mg,0.10mmol)、6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(30mg,0.10mmol)和Ti(i-PrO)₄(151mg,0.53mmol)在DCM/MeOH(2mL/2mL)中的混合物在N₂和50℃下搅拌16h。在冷却至0℃后,添加NaBH₃CN(23mg,0.37mmol),并将混合物在室温下搅拌0.5h。添加水(20mL)并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1/3)纯化,得到呈白色固体的rac-7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-甲腈(30mg,51%)。

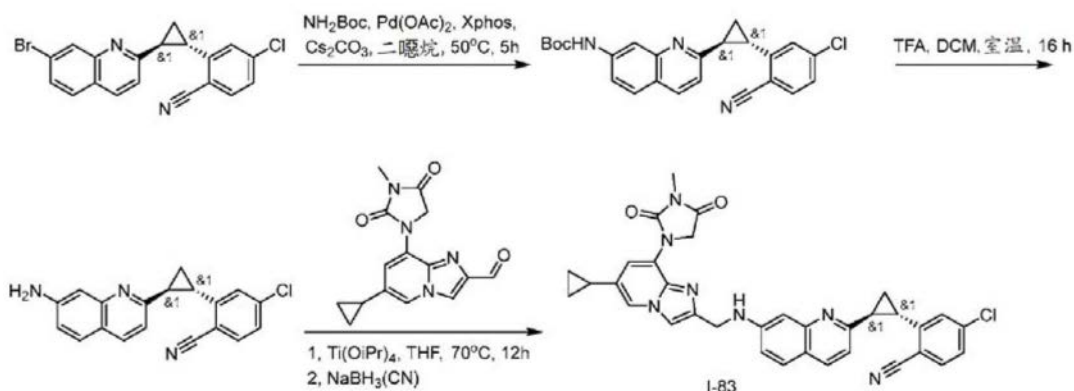
[1590] ESI-MS $[M+H]^+$: 584.2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ =8.52 (d, J=5.1, 1H), 8.26 (d, J=1.1, 1H), 8.06 (d, J=8.5, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.3, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J=1.9, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.7, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[1591] 实施例83

[1592] rac-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-2-基)环丙基)苄腈 (I-83) 的合成



[1593]



[1594] 4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈的合成

[1595] 向2-溴-4-氯苄腈 (8.6g, 40mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.46g, 2.0mmol) 和CuI (1.52g, 8.0mmol) 在Et₃N (20.20g, 200mmol) 中的反应混合物中添加乙炔基三甲基硅烷 (11.76g, 120mmol)。将反应物在N₂和室温下搅拌4h。添加水 (200mL), 并将混合物用EtOAc (80mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-10%) 纯化, 得到呈黄色固体的4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈 (6g, 64%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 234.0。

[1596] 4-氯-2-乙炔基苄腈的合成

[1597] 向4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈 (6g, 25.7mmol) 在THF (15mL) 中的搅拌混合物中添加KOH溶液 (1M, 60mL), 并将反应物在室温下搅拌2h。将反应混合物用NH₄Cl (饱和水溶液, 100mL) 淬灭并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-10%) 纯化, 得到呈白色固体的4-氯-2-乙炔基苄腈 (3.1g, 75%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 162.0。

[1598] (E)-4-氯-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)苄腈的

合成

[1599] 将CuCl (99mg, 1mmol)、t-BuONa (192mg, 2mmol) 和xantphos (579mg, 1mmol) 在THF (50mL) 中的混合物在室温下搅拌0.5h。接着添加4,4,4',4',5,5'-六甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (3.8g, 15mmol) 的THF (20mL) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌10min。相继添加2-乙炔基-4-甲基嘧啶 (1.61g, 10mmol) 在THF (10mL) 和MeOH (640mg, 20mmol) 中的溶液。将所得反应混合物在45℃下搅拌16h。将反应混合物用水 (100mL) 淬灭并用EtOAc (60mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE=0%-10%) 纯化, 得到呈白色固体的(E)-4-氯-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 乙烯基) 苕腈 (860mg, 30%)。ESI-MS[M+H]⁺: 290.1。

[1600] (E)-2-(2-(7-溴喹啉-2-基) 乙烯基) -4-氯苕腈的合成

[1601] 向(E)-4-氯-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 乙烯基) 苕腈 (860mg, 3mmol)、7-溴-2-氯喹啉 (792mg, 3.3mmol) 和K₃PO₄ (1.9g, 9mmol) 在THF/H₂O (30mL/3mL) 中的混合物中添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (233mg, 0.3mmol)。将混合物在N₂和室温下搅拌16h。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: PE/DCM=0%-50%) 纯化, 得到呈白色固体的(E)-2-(2-(7-溴喹啉-2-基) 乙烯基) -4-氯苕腈 (600mg, 55%)。ESI-MS[M+H]⁺: 370.9。

[1602] rac-2-((1S*,2S*)-2-(7-溴喹啉-2-基) 环丙基) -4-氯苕腈的合成

[1603] 向NaH (292mg, 60%于矿物油中, 7.3mmol) 在DMSO (20mL) 中的搅拌混合物中分份添加三甲基碘化亚砷 (1.79g, 8.1mmol), 并将混合物在N₂和室温下搅拌1h。添加(E)-2-(2-(7-溴喹啉-2-基) 乙烯基) -4-氯苕腈 (600mg, 1.62mmol) 在DMSO (10mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌2h。将最终反应混合物用水 (100mL) 淬灭并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: PE/DCM=0%-50%) 纯化, 得到呈黄色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(7-溴喹啉-2-基) 环丙基) -4-氯苕腈 (220mg, 35%)。ESI-MS[M+H]⁺: 383.0

[1604] rac-2-((1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1605] 向rac-2-((1S*,2S*)-2-(7-溴喹啉-2-基) 环丙基) -4-氯 (220mg, 0.57mmol)、BocNH₂ (67mg, 0.57mmol)、Xphos (52mg, 0.11mmol) 和Cs₂CO₃ (557mg, 1.71mmol) 在1,4-二噁烷 (30mL) 中的混合物中添加Pd(OAc)₂ (13mg, 0.06mmol), 并将混合物在N₂和50℃下搅拌5h。将反应混合物通过Celite®过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH (10/1, 30mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法 (洗脱液: MeOH/DCM=0%-2%) 纯化, 得到呈黄色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 25%)。ESI-MS[M+H]⁺: 420.1。

[1606] rac-2-((1S*,2S*)-2-(7-氨基喹啉-2-基) 环丙基) -4-氯苕腈的合成

[1607] 向rac-2-((1S*,2S*)-2-(5-氯-2-氰基苯基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.14mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌混合物中添加TFA (0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 30mL) 淬灭并用DCM (30mL x 3) 萃取。将合并的有

机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/40)纯化,得到呈黄色固体的rac-2-((1S*,2S*)-2-(7-氨基喹啉-2-基)环丙基)-4-氯苄腈(36mg,79%)。ESI-MS[M+H]⁺:320.1。

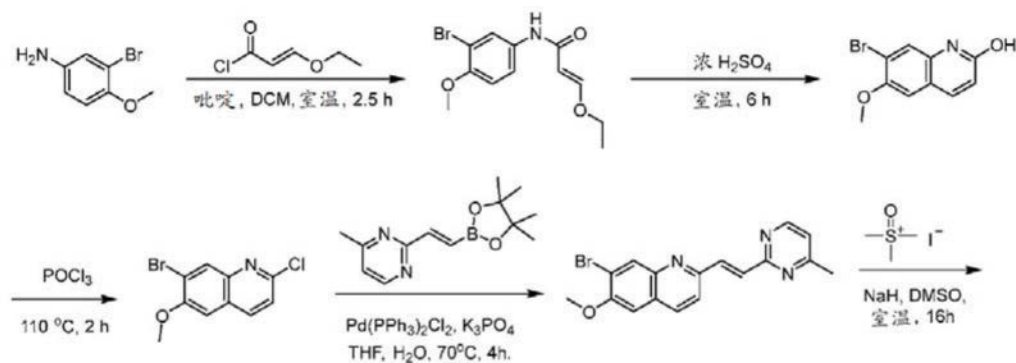
[1608] rac-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-2-基)环丙基)苄腈的合成

[1609] 向rac-2-((1S*,2S*)-2-(7-氨基喹啉-2-基)环丙基)-4-氯苄腈(27mg,0.084mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(36mg,0.12mol)在THF(15mL)中的混合物中添加 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (114mg,0.4mmol)。将所得溶液在70℃下搅拌12h,接着冷却至室温。添加MeOH(2mL)和 NaBH_3CN (15mg,0.24mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-4-氯-2-((1S*,2S*)-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-2-基)环丙基)苄腈(28mg,55%)。

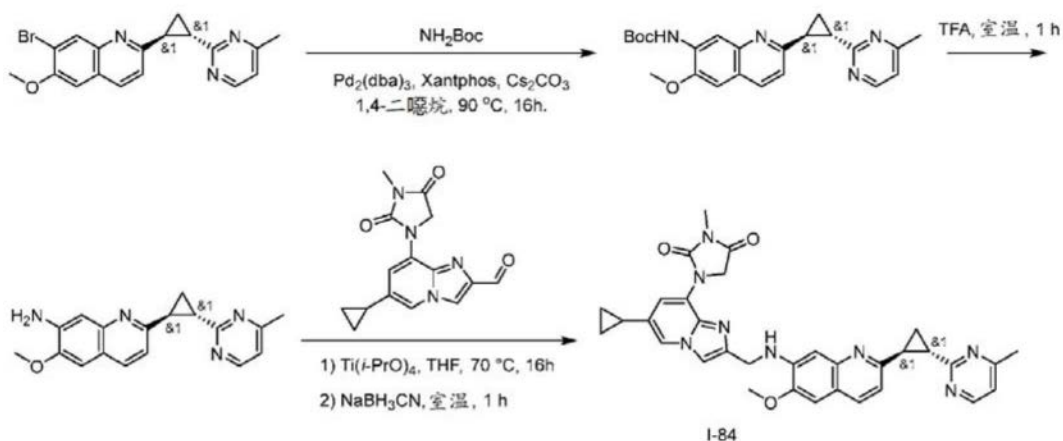
[1610] ESI-MS[M+H]⁺:602.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.24(d,J=1.0Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.76(s,1H),7.58(d,J=8.9Hz,1H),7.48-7.46(m,1H),7.43(d,J=1.9Hz,1H),7.35(d,J=1.4Hz,1H),7.17(d,J=8.2Hz,1H),7.07-7.04(m,1H),6.83-6.78(m,2H),5.00-4.91(m,2H),4.49(d,J=5.6Hz,2H),2.97(s,3H),2.76-2.66(m,2H),1.96-1.86(m,2H),1.71-1.67(m,1H),0.95-0.90(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

[1611] 实施例84

[1612] rac-1-(6-环丙基-2-(((6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-84)的合成



[1613]



[1614] (E)-N-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙烯酰胺的合成

[1615] 在室温下向3-溴-4-甲氧基苯胺(3.5g, 17.4mmol)和吡啶(2.7g, 34.8mmol)在DCM(40mL)中的混合物中逐滴添加(E)-3-乙氧基丙烯酰氯(4.6g, 34.8mmol)的DCM(20mL)溶液, 并将混合物在室温下搅拌2.5h。将混合物用水(50mL)和浓HCl(10mL)淬灭, 用DCM(60x 3mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=2/1)纯化, 得到呈黄色固体的(E)-N-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙烯酰胺(3.7g, 71%)。ESI-MS[M+H]⁺: 300.2。

[1616] 7-溴-6-甲氧基喹啉-2-醇的合成

[1617] 将(E)-N-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙烯酰胺(3.7g, 12.4mmol)在浓H₂SO₄(30mL)中的溶液在室温下搅拌6h。将混合物在搅拌下缓慢倒入冰水(100mL)中并用Na₂CO₃(饱和水溶液)调节pH=7-8。将混合物用DCM(100x 3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到呈黄色固体的7-溴-6-甲氧基喹啉-2-醇(3.3g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 254.0。

[1618] 7-溴-2-氯-6-甲氧基喹啉的合成

[1619] 将7-溴-6-甲氧基喹啉-2-醇(6.6g, 粗物质)在POCl₃(50mL)中的混合物在110℃下搅拌2h。在冷却至室温后, 将混合物真空浓缩并将残余物缓慢倒入冰水(100mL)中。将混合物用DCM(100x 3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=2/1)纯化, 得到呈白色固体的7-溴-2-氯-6-甲氧基喹啉(3.6g, 54%)。ESI-MS[M+H]⁺: 271.9。

[1620] (E)-7-溴-6-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1621] 在室温下向7-溴-2-氯-6-甲氧基喹啉(3.6g, 13.2mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(3.26g, 13.2mmol)和 K_3PO_4 (8.4g, 39.6mmol)在THF/ H_2O (50/5mL)中的混合物中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (925mg, 1.32mmol)。将混合物在 N_2 和70℃下搅拌4h。在冷却至室温后,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-6-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(950mg, 20%)。ESI-MS[M+H]⁺: 356.2。

[1622] rac-7-溴-6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1623] 在0℃下向三甲基碘化亚砷(1.68g, 7.65mmol)在DMSO(20mL)中的悬浮液中添加NaH(306mg, 60%于矿物油中, 7.65mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。接着添加(E)-7-溴-6-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(910mg, 2.55mmol)在DMSO(5mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用 NH_4Cl (饱和水溶液, 100mL)淬灭并用EtOAc(100x 3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-7-溴-6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(462mg, 49%)。ESI-MS[M+H]⁺: 370.1。

[1624] rac-(6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1625] 在室温下向rac-7-溴-6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(229mg, 0.62mmol)、氨基甲酸叔丁酯(109mg, 0.93mmol)和 Cs_2CO_3 (610mg, 1.86mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加 $Pd_2(dba)_3$ (57mg, 0.062mmol)和Xantphos(69mg, 0.12mmol)。将混合物在 N_2 和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-(6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(207mg, 82%)。ESI-MS[M+H]⁺: 407.2。

[1626] rac-6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[1627] 将rac-(6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(207mg, 0.51mmol)的TFA(5mL)溶液在室温下搅拌1h。将混合物真空浓缩,并将残余物用 NH_3 (7M, 于MeOH溶液中, 10mL)中和。将所得混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=5/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(135mg, 86%)。ESI-MS[M+H]⁺: 307.2。

[1628] rac-1-(6-环丙基-2-(((6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

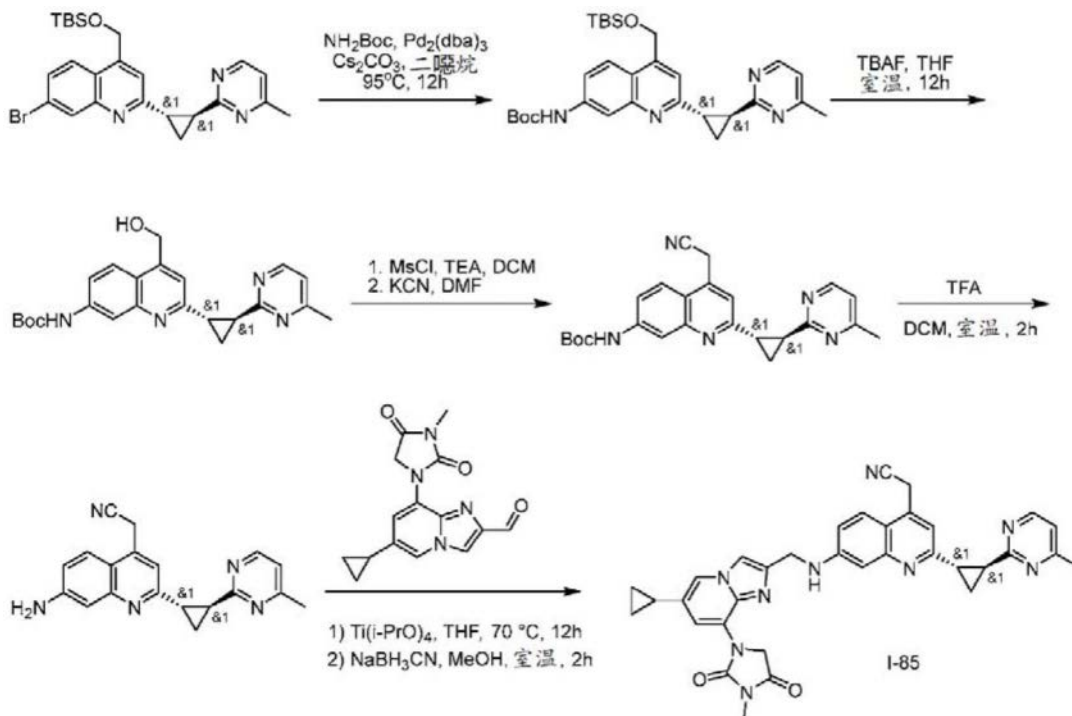
[1629] 在室温下向rac-6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(73mg, 0.24mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(72mg, 0.24mmol)在THF(10mL)中的混合物中逐滴添加 $Ti(i-PrO)_4$ (341mg, 1.20mmol)。将混合物在70℃下搅拌16h。在冷却至室温后,添加 $NaBH_3CN$ (45mg, 0.72mmol)和MeOH(2mL),并将混合物在室温下搅拌1h。添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃

取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1/2)纯化,得到呈粉红色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((6-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(70mg,50%)。

[1630] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:589.2。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.50(d,J=5.1Hz,1H),8.23(d,J=1.3Hz,1H),7.89(d,J=8.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.36(d,J=1.5Hz,1H),7.16-7.11(m,3H),6.76(s,1H),6.26(t,J=5.8Hz,1H),4.95(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),3.96(s,3H),2.98(s,3H),2.68-2.61(m,2H),2.40(s,3H),1.96-1.89(m,1H),1.74-1.65(m,2H),0.95-0.90(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

[1631] 实施例85

[1632] rac-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)氨基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈(I-85)的合成



[1633]

[1634] rac-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1635] 将7-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(200mg,0.41mmol)、氨基甲酸叔丁酯(73mg,0.62mmol)、 Cs_2CO_3 (400mg,1.23mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18mg,0.082mmol)和Xphos(39mg,0.082mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在 N_2 和95°C下搅拌2h。在将反应物冷却至室温后,将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0至40%)纯化,得到呈黄色固体的rac-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,52%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:521.3

[1636] rac-(4-(羟甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1637] 向rac-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.38mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(0.7mL,0.7mmol,1N于THF中),并将混合物在室温下搅拌12h。添加水(30mL),并将反应物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0至50%)纯化,得到呈白色固体的rac-(4-(羟甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,97%)。ESI-MS[M+H]⁺:407.2。

[1638] rac-(4-(氰基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1639] 向(4-(羟甲基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.37mmol)和TEA(153mg,1.51mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加MsCl(90mg,0.79mmol)。将混合物在室温下搅拌2h并真空浓缩。将残余物溶解于DMF(5mL)中并添加KCN(48mg,0.74mmol)。再将所得混合物在室温下搅拌2h并用水(50mL)淬灭。接着将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的rac-(4-(氰基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(210mg,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:416.2

[1640] rac-2-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈的合成

[1641] 向rac-(4-(氰基甲基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(210mg,粗物质)在DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(1mL),并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至50%)纯化,得到呈黄色油状物的rac-2-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈(60mg,51%,两步)。ESI-MS[M+H]⁺:316.1

[1642] rac-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈的合成

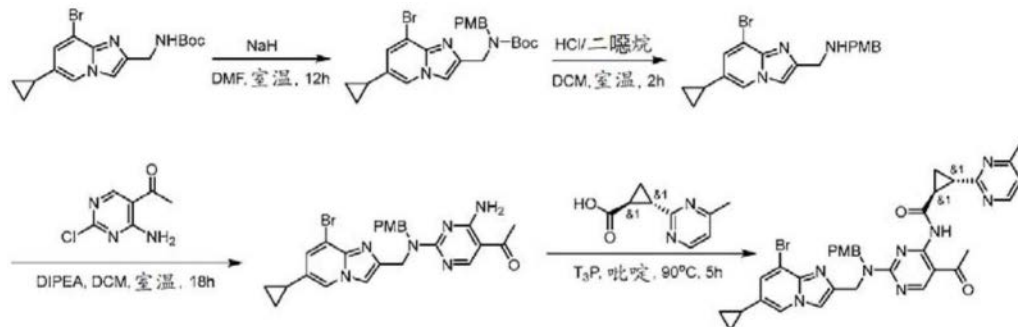
[1643] 向rac-2-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈(20mg,0.063mmol)、6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(27mg,0.09mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加Ti(OiPr)₄(85mg,0.3mmol),并将混合物在N₂和70℃下搅拌12h。在将反应物冷却至室温后,添加NaBH₃CN(20mg,0.33mmol)和MeOH(1mL),并将混合物在室温下搅拌2h。接着将混合物通过Celite[®]过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液浓缩,得到粗物质,并通过制备型TLC(洗脱液:EtOAc 100%)纯化,得到呈黄色固体的2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)乙腈(12mg,32%)。

[1644] ESI-MS[M+H]⁺:598.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.52(d,J=8.0Hz,1H),8.33(s,1H),

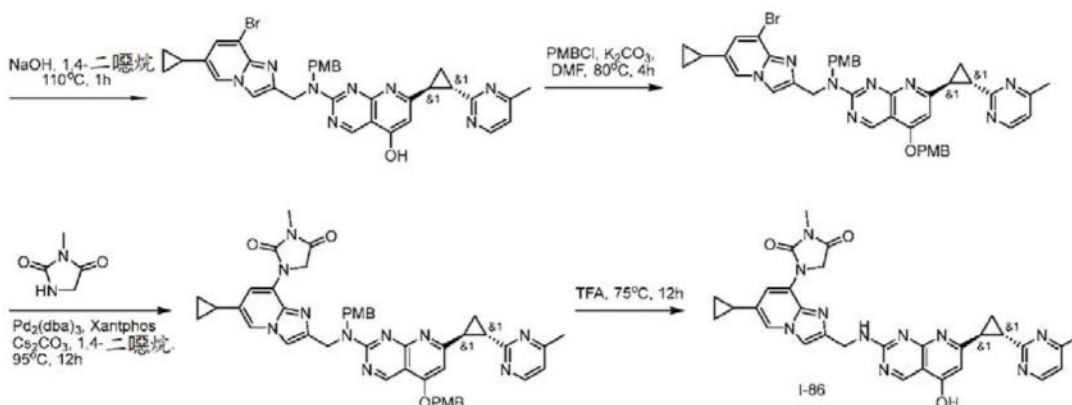
8.25 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.51 (d, J=8Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.66-0.64 (m, 2H)。

[1645] 实施例86

[1646] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-羟基-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (I-86) 的合成



[1647]



[1648] ((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1649] 向((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 5.46mmol)在DMF(50mL)中的混合物中逐份添加NaH(328mg, 60%于矿物油中, 8.19mmol), 并将混合物在室温下搅拌1h。添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.3g, 8.19mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液, 100mL)淬灭并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=0%-3%)纯化, 得到呈黄色固体的((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 88%)。ESI-MS[M+H]⁺: 486.2

[1650] ((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1651] 将((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 4.7mmol)在HCl/1,4-二噁烷(10mL, 4M于1,4-二噁烷中)中的溶液在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 得到呈黄色固体的1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

基)-N-(4-甲氧基苄基)甲胺盐酸盐(2.3g,粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺:386.2

[1652] 1-(4-氨基-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-酮的合成

[1653] 将1-(4-氨基-2-氯嘧啶-5-基)乙-1-酮(400mg,2.34mmol)、1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲胺(900mg,2.34mmol)、DIPEA(906mg,7.02mmol)在DCM(20mL)中的混合物在室温下搅拌18h。将反应物用水(30mL)洗涤,用DCM(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈白色固体的1-(4-氨基-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(850mg,70%)。

[1654] ESI-MS[M+H]⁺:521.2。

[1655] rac-(1S*,2S*)-N-(5-乙酰基-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1656] 向1-(4-氨基-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(800mg,1.53mmol)、rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(272mg,1.53mmol)在吡啶(5mL)中的混合物中添加T₃P(9.73g,15.3mmol,于EtOAc中的50%溶液)。将反应溶液在N₂和90℃下搅拌5h。将反应物用水(40mL)淬灭,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(5-乙酰基-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(500mg,48%)。ESI-MS[M+H]⁺:681.2。

[1657] rac-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-醇的合成

[1658] 向rac-(1S*,2S*)-N-(5-乙酰基-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(500mg,0.73mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加NaOH(88mg,2.2mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌1h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液,50mL)洗涤,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-醇(100mg,21%)。ESI-MS[M+H]⁺:663.2。

[1659] rac-N-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺的合成

[1660] 向rac-2-(((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-醇(70mg,0.11mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(46mg,0.3mmol)和PMBCl(34mg,0.22mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。将反应物用水(30mL)洗涤并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并

的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-N-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(40mg,47%)。ESI-MS[M+H]⁺:783.2。

[1661] 1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基苄基)(5-((4-甲氧基苄基)氧基)-7-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1662] 向rac-N-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(40mg,0.05mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(17mg,0.15mmol)和 Cs_2CO_3 (49mg,0.15mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.4mg,0.007mmol)和Xantphos(8.7mg,0.015mmol)。将反应混合物在 N_2 和95℃下搅拌12h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(20/1,40mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基苄基)(5-((4-甲氧基苄基)氧基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(17mg,41%)。ESI-MS[M+H]⁺:817.2。

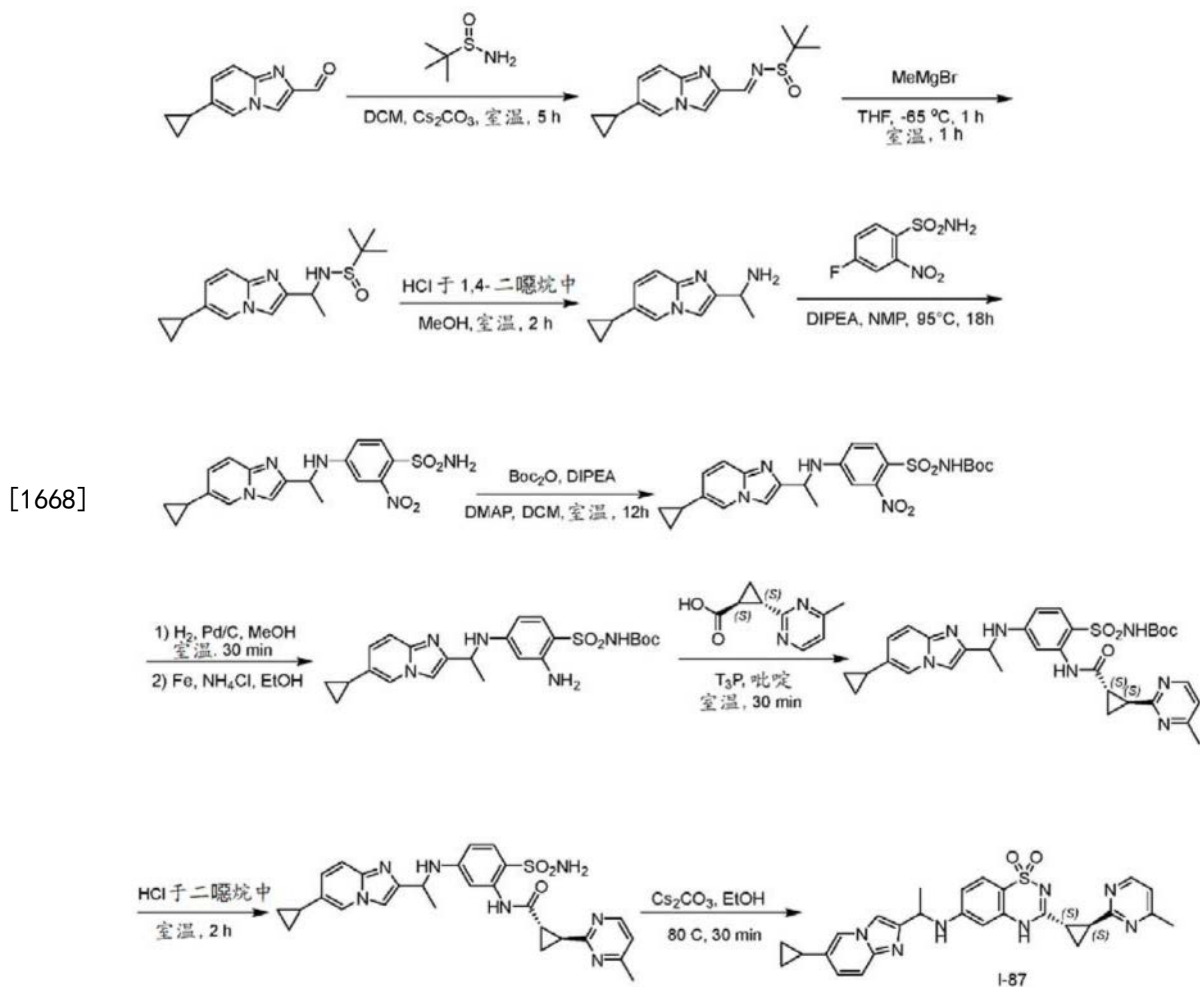
[1663] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-羟基-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1664] 将rac-1-(6-环丙基-2-(((4-甲氧基苄基)(5-((4-甲氧基苄基)氧基)-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(17mg,0.021mmol)在TFA(2mL)中的溶液在 N_2 和75℃下搅拌12h。将反应物真空浓缩,并将残余物用 NaHCO_3 (饱和水溶液,20mL)稀释,用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((5-羟基-7-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(5mg,42%)。

[1665] ESI-MS[M+H]⁺:577.2。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.74(s,1H),8.85(s,1H),8.53(d,J=4.4Hz,1H),8.44-8.26(m,1H),8.22(s,1),7.72(s,1),7.32(s,1H),7.20(d,J=4.5Hz,1H),5.74(s,1H),4.87(s,2H),4.64(s,2H),2.97(s,3H),2.53-2.50(m,2H),2.41(s,3H),1.97-1.92(m,1H),1.70-1.68(m,2H),0.97-0.84(m,2H),0.67-0.64(m,2H)。

[1666] 实施例87

[1667] 6-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-87)的合成



[1669] (E)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1670] 向6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(500mg, 2.69mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(423mg, 3.49mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.75g, 5.38mmol),并将混合物在室温下搅拌5h。添加水(50mL),并将反应物用EtOAc(30mL x 3)萃取萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0至50%)纯化,得到呈黄色固体的(E)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(760mg, 98%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:290.2

[1671] N-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1672] 在 -65°C 下向(E)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(750mg, 2.58mmol)在THF(15mL)中的混合物中添加甲基溴化镁(2.5mL, 3M于THF中)。将混合物在 -65°C 下搅拌1h,接着升温至室温再搅拌1h。将反应混合物用 NH_4Cl (饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0至5%)纯化,得到呈黄色固体的N-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(720mg, 收率91%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:306.2

[1673] 1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-胺的合成

[1674] 向N-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(720mg, 2.36mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl(5mL, 20mmol, 4N于1,4-二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,将残余物用NH₃(7N于MeOH中)碱化,接着浓缩至干。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0至10%)纯化,得到呈黄色固体的1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-胺(400mg, 85%)。ESI-MS[M+H]⁺: 202.1

[1675] 4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1676] 向1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-胺(550mg, 2.73mmol)和4-氟-2-硝基苯磺酰胺(501mg, 2.28mmol)在NMP(10mL)中的混合物中添加DIPEA(588mg, 4.56mmol),并将混合物在95℃下搅拌18h。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0至10%)纯化,得到呈黄色固体的4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(450mg, 收率49%)。ESI-MS[M+H]⁺: 402.1

[1677] ((4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1678] 向4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(150mg, 0.37mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(113mg, 1.12mmol)、DMAP(9mg, 0.07mmol)、Boc₂O(163mg, 0.75mmol)。接着将混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0至5%)纯化,得到呈黄色固体的((4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 54%)。ESI-MS[M+H]⁺: 502.2

[1679] ((2-氨基-4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1680] 将((4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.20mmol)和Pd/C(50mg, 50wt%)在THF/MeOH(4mL/4mL)中的混合物在H₂和室温下搅拌1h。接着将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤液真空浓缩。将残余物溶解于EtOH(10mL)中并添加Fe(56mg, 1.00mmol)和NH₄Cl(106mg, 2.00mmol)。将所得反应混合物在N₂和80℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体(41mg, 收率44%)的((2-氨基-4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯。ESI-MS[M+H]⁺: 472.2

[1681] ((4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基咪啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1682] 向((2-氨基-4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.064mmol)和(1S,2S)-2-(4-甲基咪啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(11mg, 0.06mmol)在吡啶(0.3mL)中的混合物中添加T₃P(607mg, 0.95mmol, 50%于EtOAc中),将混合物在室温下搅拌30min。接着将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x

3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM:MeOH=10:1)纯化, 得到呈黄色固体的((4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(22mg, 收率58%)。ESI-MS[M+H]⁺:632.3

[1683] (1S,2S)-N-(5-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1684] 向((4-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(22mg, 0.035mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl(1mL, 4N于1,4-二噁烷中), 并将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 得到呈黄色固体的(1S,2S)-N-(5-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg, 粗物质), 其直接用于下一步骤中。

[1685] ESI-MS[M+H]⁺:532.2

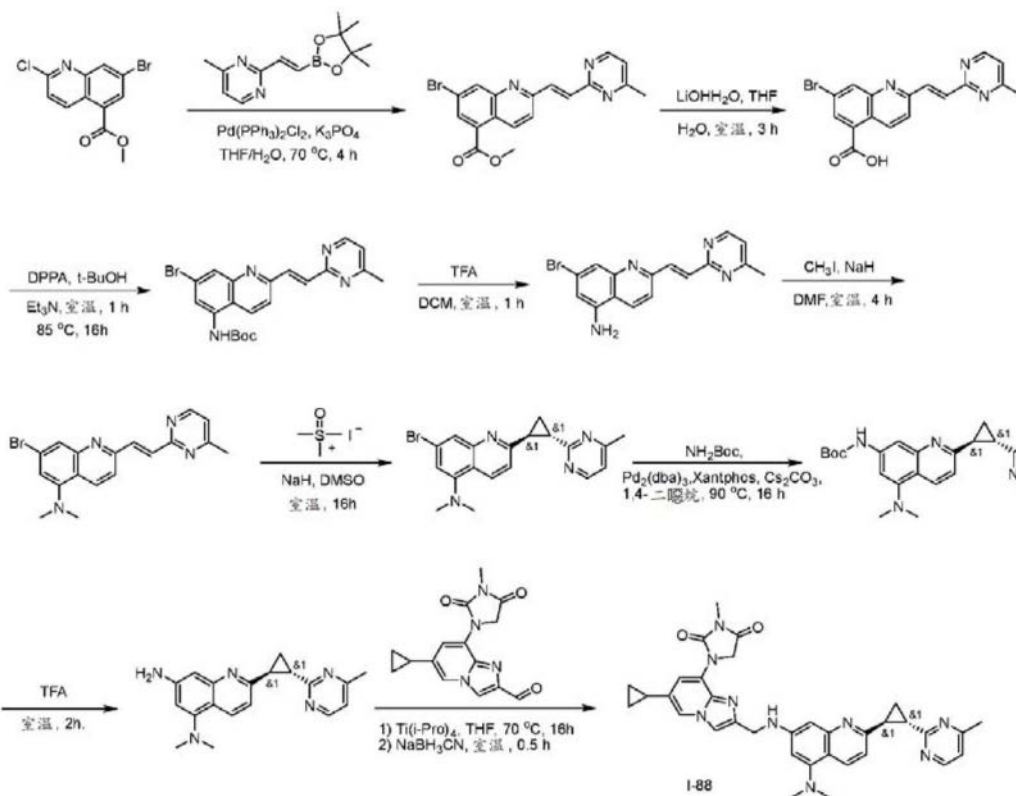
[1686] 6-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1687] 向(1S,2S)-N-(5-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(20mg, 粗物质)在EtOH(2mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (49mg, 0.15mmol), 并将混合物在80℃下搅拌30min。将反应混合物通过Celite®过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10:1)纯化, 得到呈白色固体的6-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(8mg, 收率45%, 2步)。

[1688] ESI-MS[M+H]⁺:514.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.90(s, 1H), 8.57-8.50(m, 1H), 8.26(d, J=10.5Hz, 1H), 7.52(d, J=6.3Hz, 1H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.07(d, J=6.8Hz, 1H), 7.00-6.92(m, 1H), 6.75-6.67(m, 1H), 6.19(s, 1H), 4.67-4.53(m, 1H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.46-2.43(m, 1H), 2.42(d, J=4.5Hz, 3H), 1.94-1.83(m, 1H), 1.70-1.62(m, 2H), 1.58-1.51(m, 3H), 0.92-0.85(m, 2H), 0.68-0.58(m, 2H)。

[1689] 实施例88

[1690] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-88)的合成



[1691]

[1692] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲酸甲酯的合成

[1693] 向7-溴-2-氯喹啉-5-甲酸甲酯(3.1g, 10.3mmol)在THF/H₂O(150mL/15mL)中的混合物中添加(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(3.05g, 12.4mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(732mg, 1.0mmol)和K₃PO₄(6.6g, 30.9mmol)。将反应混合物在N₂和70℃下搅拌4h。将混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=20/1-5/1)纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲酸甲酯(2.22g, 56%)。ESI-MS[M+H]⁺:384.0

[1694] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲酸的合成

[1695] 向(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲酸甲酯(2.22g, 5.78mmol)在THF/H₂O(20mL/20mL)中的混合物中添加LiOH·H₂O(486mg, 11.56mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。用1N HCl溶液将混合物调节至pH=3,接着真空浓缩,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲酸(2.6g, 粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺:370.0

[1696] (E)-(7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1697] 向(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-甲酸(2.6g, 粗物质)在t-BuOH(60mL)中的溶液中添加DPPA(3.18g, 11.6mmol)和Et₃N(2.4mL, 17.34mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h,接着在85℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈棕色油状物的(E)-(7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 收率24%, 经2步)。ESI-MS[M+H]⁺:441.0

[1698] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-胺的合成

[1699] 将(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.36mmol)在DCM(10mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=20/1)纯化, 得到呈棕色油状物的(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-胺(390mg, 收率84%)。ESI-MS[M+H]⁺: 341.0

[1700] (E)-7-溴-N,N-二甲基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-胺的合成

[1701] 在0℃下向(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-胺(390mg, 1.15mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加NaH(230mg, 60%于矿物油中, 5.75mmol), 并将混合物在室温下搅拌1h。添加CH₃I(490mg, 3.45mmol)在DMF(5mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: PE, EtOAc=3/1)纯化, 得到呈黄色油状物的(E)-7-溴-N,N-二甲基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-胺(300mg, 71%)。ESI-MS[M+H]⁺: 369.0

[1702] rac-7-溴-N,N-二甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-胺的合成

[1703] 在N₂和0℃下向三甲基碘化亚砷(535mg, 2.43mmol)在DMSO(10mL)中的悬浮液中添加NaH(97mg, 60%于矿物油中, 2.43mmol), 并将混合物在室温下搅拌1h。接着添加(E)-7-溴-N,N-二甲基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-5-胺(300mg, 0.81mmol)在DMSO(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌16h, 接着用H₂O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=5/1)纯化, 得到呈黄色油状物的rac-7-溴-N,N-二甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-胺(100mg, 32%)。ESI-MS[M+H]⁺: 383.0

[1704] rac-(5-(二甲基氨基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1705] 向rac-7-溴-N,N-二甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5-胺(80mg, 0.21mmol)、NH₂Boc(49mg, 0.42mmol)和Cs₂CO₃(205mg, 0.63mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(38mg, 0.042mmol)和xantphos(49mg, 0.084mmol)。将反应混合物在N₂和90℃下搅拌16h。在冷却至室温后, 将反应混合物通过Celite[®]过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 20mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=30/1-3/1)纯化, 得到呈黄色固体的rac-(5-(二甲基氨基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 91%)。ESI-MS[M+H]⁺: 420.2

[1706] rac-N5,N5-二甲基-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5,7-二胺的合成

[1707] 将rac-(5-(二甲基氨基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.19mmol)在TFA(2mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 将残余物用NH₃(7M于MeOH中, 10mL)中和并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制

备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的rac-N5,N5-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5,7-二胺(37mg,61%)。ESI-MS[M+H]⁺: 320.1

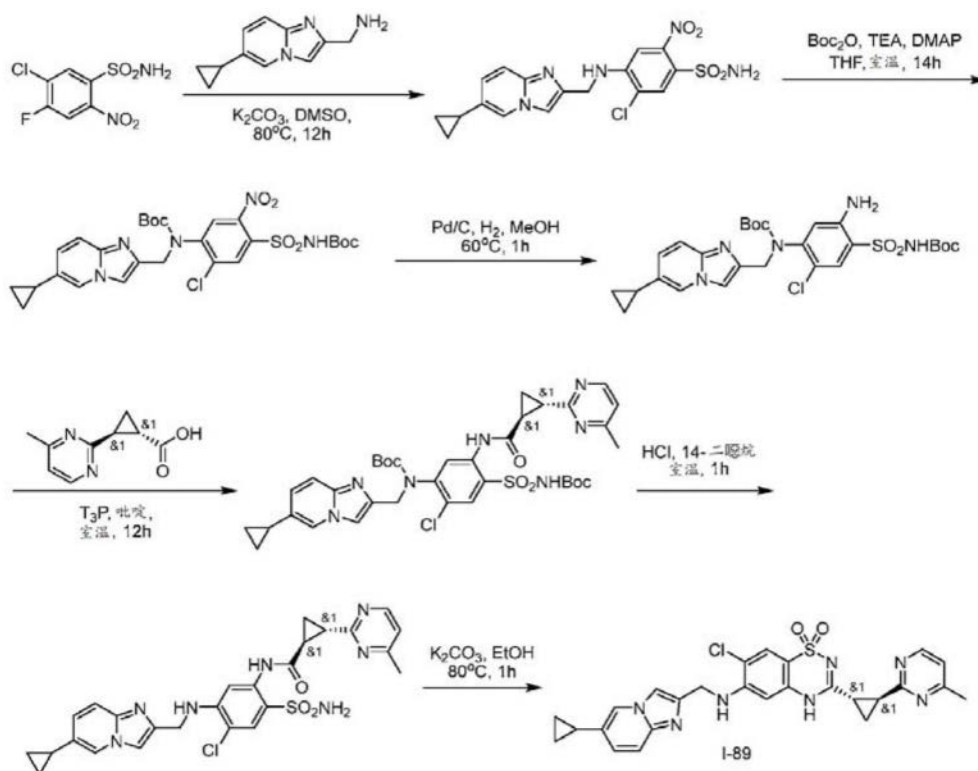
[1708] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1709] 向rac-N⁵,N⁵-二甲基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-5,7-二胺(18mg,0.056mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(17mg,0.056mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加Ti(i-PrO)₄(80mg,0.28mmol)。将所得混合物在N₂和70℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,添加NaBH₃CN(13mg,0.20mmol)和MeOH(1mL),将所得混合物在室温下搅拌0.5h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((5-(二甲基氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(11mg,32%)。

[1710] ESI-MS[M+H]⁺:602.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.47(d,J=5.1Hz,1H),8.23(d,J=1.1Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.31(d,J=1.5Hz,1H),7.13(d,J=5.1Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.65(t,J=5.7Hz,1H),6.61(d,J=2.0Hz,1H),6.41(d,J=1.6Hz,1H),4.92(s,2H),4.43(d,J=5.6Hz,2H),2.94(s,3H),2.72(s,6H),2.66-2.59(m,2H),2.37(s,3H),1.93-1.86(m,1H),1.72-1.64(m,2H),0.92-0.87(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

[1711] 实施例89

[1712] rac-7-氯-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-89)的合成



MeOH (50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=30/1) 纯化,得到呈黄色固体的(5-氨基-4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-2-氯苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,42%)。ESI-MS[M+H]⁺:592.2。

[1720] rac-(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-2-氯-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1721] 向(5-氨基-4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-2-氯苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.14mmol)、2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(25mg,0.14mmol)在吡啶(3mL)中的混合物中添加T₃P(890mg,1.4mmol,于EtOAc中的50%溶液)。将反应混合物在N₂和室温下搅拌12h。将反应物用水(20mL)淬灭,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-2-氯-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,43%)。ESI-MS[M+H]⁺:752.2。

[1722] rac-(1S*,2S*)-N-(4-氯-5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1723] 向rac-(4-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)-2-氯-5-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.06mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl(0.5mL,于1,4-二噁烷中的4M溶液)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩。将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液,20mL)稀释,用DCM/MeOH(15/1,30mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(4-氯-5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,91%)。ESI-MS[M+H]⁺:552.2

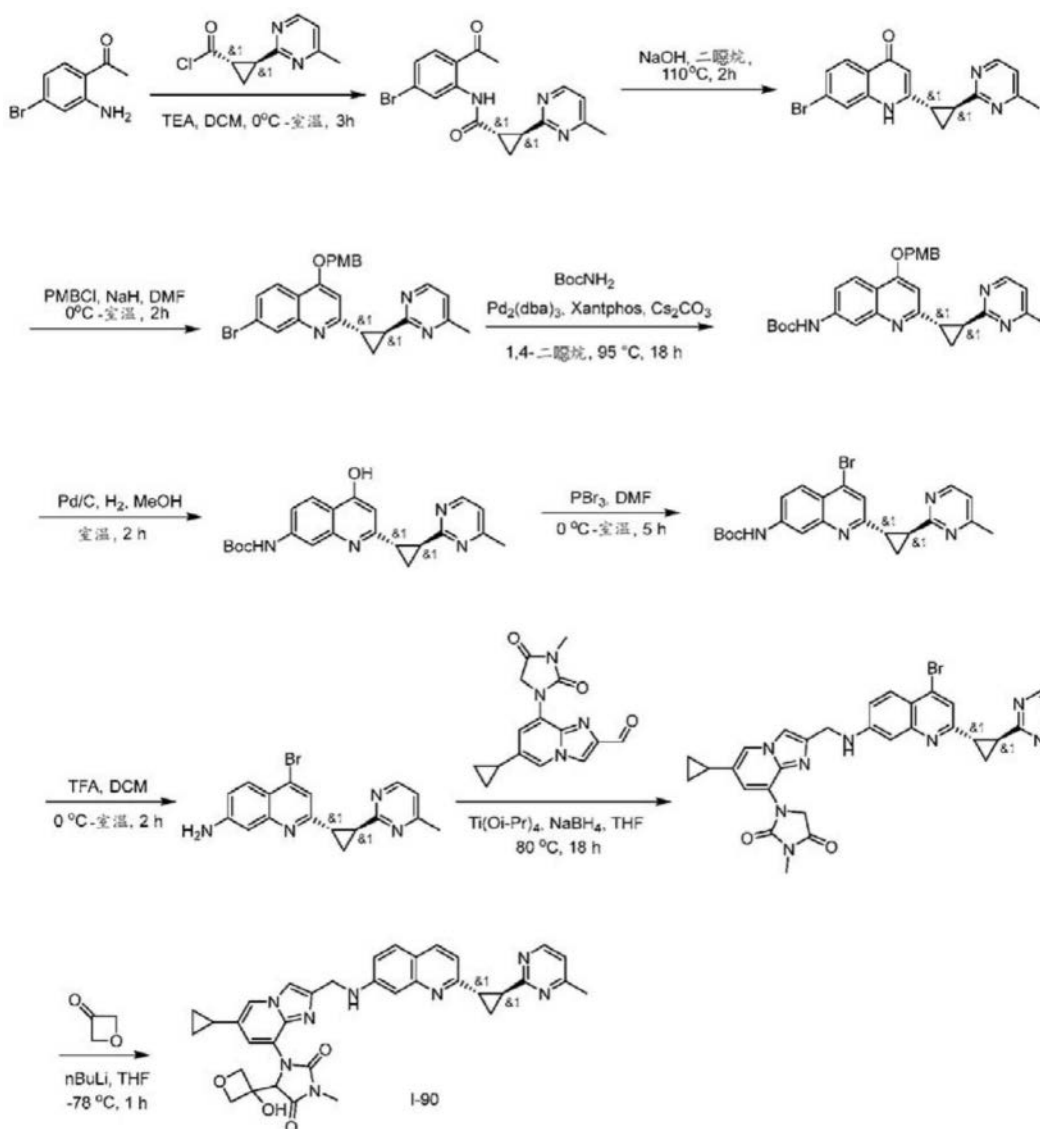
[1724] rac-7-氯-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1725] 向rac-(1S*,2S*)-N-(4-氯-5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(30mg,0.054mmol)在EtOH(3mL)中的混合物中添加K₂CO₃(21mg,0.15mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。将反应物冷却至室温并用水(15mL)淬灭,用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的rac-7-氯-6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(10mg,34%)。

[1726] ESI-MS[M+H]⁺:534.2。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.53(d,J=5.1Hz,1H),8.26(s,1H),7.61(s,1H),7.56(s,1H),7.37(d,J=9.3Hz,1H),7.21(d,J=5.1Hz,1H),7.03-6.87(m,2H),6.37(s,1H),4.50(d,J=5.7Hz,2H),2.66-2.58(m,2H),2.42(s,3H),1.61-1.71(m,1H),1.66-1.64(m,2H),0.90-0.84(m,2H),0.67-0.60(m,2H)。

[1727] 实施例90

[1728] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-90)的合成



[1730] rac-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1731] 在0°C下向rac-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(2.8g, 16mmol)在DCM(30mL)中的混合物中添加草酰氯(2mL, 24mmol),随后添加DMF(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物真空浓缩,得到相应的酰氯。将残余物再溶解于DCM(20mL)中,将其添加到1-(2-氨基-4-溴苯基)乙-1-酮(2.5g, 12mmol)和TEA(3.6g, 35mmol)在DCM(35mL)中的溶液中。再将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用NaHCO₃(饱和水溶液, 100mL)淬灭,接着用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-50%)纯化,得到呈淡黄色固体的rac-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(2.4g, 收率54%)。ESI-MS[M+H]⁺:374.1

[1732] rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮的合成

[1733] 向rac-(1S*,2S*)-N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(2.4g,6.4mmol)在1,4-二噁烷(75mL)中的混合物中添加NaOH(1g,25.6mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌1h。在冷却至室温后,将反应物用H₂O(40mL)稀释,接着用HCl(1N水溶液,20mL)中和至pH=7。形成黄色固体沉淀物,将其通过过滤分离并用H₂O(20mL)洗涤。收集滤液并真空干燥,得到呈淡黄色固体的rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(2g,收率87%)。ESI-MS[M+H]⁺:356.1

[1734] rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1735] 向rac-7-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4(1H)-酮(2.0g,5.6mmol)在DMF(20mL)中的混合物中逐份添加NaH(336mg,60%于矿物油中,8.4mmol),并将混合物在室温下搅拌1h。添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.3g,8.4mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液,100mL)淬灭并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=0%-5%)纯化,得到呈黄色固体的rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(2.0g,75%)。ESI-MS[M+H]⁺:476.2

[1736] rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1737] 向rac-7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(2.0g,4.2mmol)、氨基甲酸叔丁酯(737mg,6.3mmol)和Cs₂CO₃(4.1g,12.6mmol)在二噁烷(20mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(384mg,0.42mmol)和xantPhos(364mg,0.63mmol)。将所得反应混合物在N₂和95℃下搅拌18h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=0%-5%)纯化,得到呈灰色固体的rac-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,56%)。ESI-MS[M+H]⁺:513.2

[1738] rac-(4-羟基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1739] rac-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,2.3mmol)和Pd/C(0.12g)在MeOH(10mL)中的混合物在H₂和室温下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(V/V=10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-(4-羟基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.60g,66%)。ESI-MS[M+H]⁺:393.2

[1740] rac-(4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1741] 在0℃下向rac-(4-羟基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.60g,1.5mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加PBr₃(0.62g,

2.3mmol)。在室温下搅拌5h后,将反应混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液,100mL)淬灭并用EtOAc (100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-5% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的rac- (4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.30g, 43%)。ESI-MS[M+H]⁺:455.1

[1742] rac-4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[1743] 在0℃下向rac- (4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.40g,0.88mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在室温下搅拌2h后,将反应混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc (50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC以50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的rac-4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(0.20g,64%)。ESI-MS[M+H]⁺:355.1

[1744] rac-1-(2-(((4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1745] 向rac-4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-胺(0.10g, 0.28mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-甲醛(84mg,0.28mmol)在THF(5.0mL)中的混合物中添加Ti(O-iPr)₄(0.40g,1.4mmol)。在80℃下搅拌16h后,在室温下向混合物中添加MeOH(0.5mL)和NaBH₃CN(53mg,0.84mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应物用水(30mL)稀释,接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈灰白色固体的rac-1-(2-(((4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(80mg,45%)。ESI-MS[M+H]⁺:637.2

[1746] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

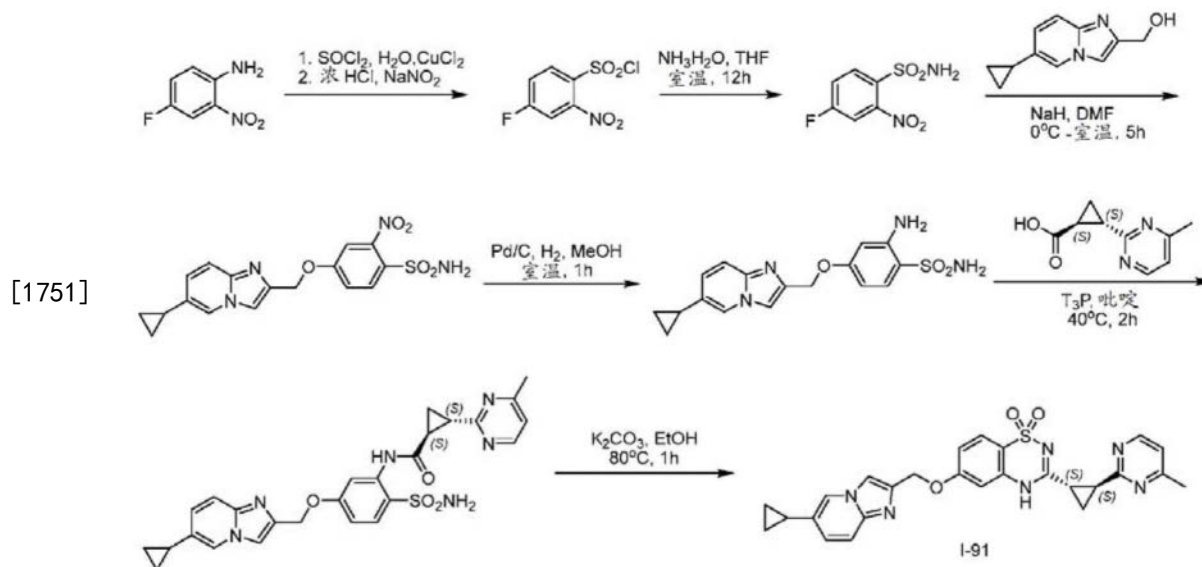
[1747] 在-78℃下向rac-1-(2-(((4-溴-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(80mg,0.13mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加丁基锂(0.16mL,0.38mmol,2.4M于己烷中)。在-78℃下搅拌10min后,添加氧杂环丁烷-3-酮(45mg,0.63mmol),并且再将所得混合物在-78℃下搅拌1h。将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈灰白色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基咪啉-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(5.0mg,6%)。

[1748] ESI-MS[M+H]⁺:631.3, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.91(d, J=8.2Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 1H), 7.17(d, J=3.6Hz, 2H), 7.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.75(s, 1H), 5.58(s, 1H), 4.99(d, J=7.2Hz, 1H), 4.54-4.47(m, 2H), 3.85(d, J=3.1Hz, 1H), 3.70(d, J=6.6Hz, 1H), 2.96(s,

3H), 2.71-2.64(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.97-1.92(m, 1H), 1.73(dd, $J=24.5, 4.2\text{Hz}$, 2H), 0.95(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 0.67(d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H)。

[1749] 实施例91

[1750] 6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-91)的合成



[1752] 4-氟-2-硝基苯磺酰氯的合成

[1753] 将 SOCl_2 (1.8mL, 24.8mmol) 逐滴添加到冰水 (10mL) 中, 并将混合物在室温下搅拌 18h。在 0°C 下添加 CuCl_2 (32mg, 0.24mmol), 并将混合物搅拌 15 分钟。在一个单独的烧瓶中, 在 0°C 下经 15 分钟将 NaNO_2 (270mg, 3.9mmol) 在水 (4.5mL) 中的溶液添加到 4-氟-2-硝基苯胺 (437mg, 2.8mmol) 在浓 HCl (4.5mL) 中的搅拌溶液中。在 0°C 下将所得重氮盐溶液逐滴添加到亚磺酰氯/ CuCl_2 溶液中, 并将所得混合物在 0°C 下搅拌 1h, 接着用 DCM (40mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (40mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到呈黄色固体的 4-氟-2-硝基苯磺酰氯 (500mg, 75%), 其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240.2。

[1754] 4-氟-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1755] 向 4-氟-2-硝基苯磺酰氯 (500mg, 2.09mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中添加氢氧化铵 (1mL, 浓)。将反应混合物在室温下搅拌 12h。将反应物真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法 (洗脱液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\%-3\%$) 纯化, 得到呈黄色固体的 4-氟-2-硝基苯磺酰胺 (400mg, 87%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 221.2。

[1756] 4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1757] 在 N_2 和 0°C 下向 (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇 (300mg, 1.6mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物中添加 NaH (256mg, 6.4mmol, 于矿物油中的 60% 分散液)。将混合物在 0°C 下搅拌 1h, 接着向其中添加 4-氟-2-硝基苯磺酰胺 (352mg, 1.6mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。使反应混合物升温至室温并搅拌 5h。将反应物用水 (100mL) 淬灭并用 EtOAc (40mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型 TLC (洗脱液: $\text{DCM}/\text{MeOH}=30/1$) 纯化, 得到呈黄色固体的 4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-硝基苯磺酰胺 (220mg, 35%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.2。

[1758] 2-氨基-4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)苯磺酰胺的合成

[1759] 将4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-硝基苯磺酰胺(220mg, 0.57mmol)和Pd/C(50mg)在MeOH(10mL)中的混合物在H₂气氛和室温下搅拌1h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的2-氨基-4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)苯磺酰胺(120mg,59%)。

[1760] ESI-MS[M+H]⁺:359.2。

[1761] (1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1762] 将2-氨基-4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)苯磺酰胺(60mg, 0.17mmol)、(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(30mg,0.17mmol)和T₃P(1.1g, 1.7mmol,于EtOAc中的50%溶液)在吡啶(2mL)中的混合物在40℃下搅拌2h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的(1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(40mg,45%)。ESI-MS[M+H]⁺:519.2

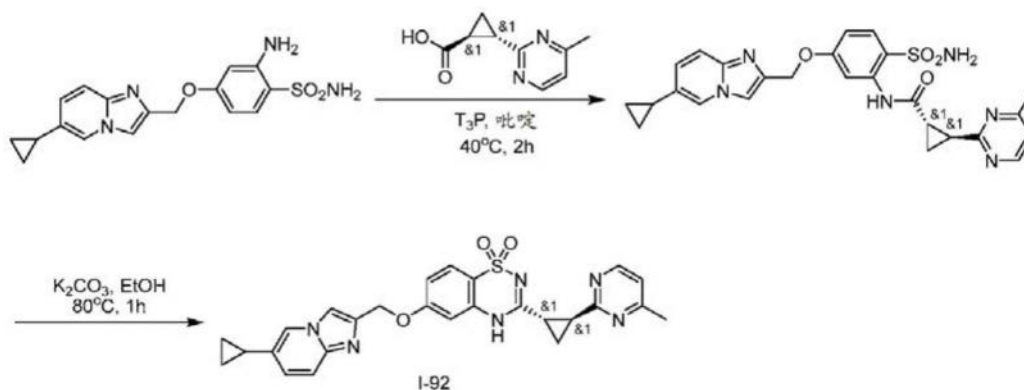
[1763] 6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1764] 向(1S,2S)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(40mg,0.077mmol)在EtOH(4mL)中的溶液中添加K₂CO₃(32mg,0.23mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。将反应物冷却至室温,添加水(20mL)并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(19mg,49%)。

[1765] ESI-MS[M+H]⁺:501.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ12.31(s,1H),8.56(d,J=5.1Hz,1H),8.34(s,1H),7.87(s,1H),7.69(d,J=8.9Hz,1H),7.43(d,J=9.3Hz,1H),7.26(d,J=5.1Hz,1H),7.14-7.10(m,1H),7.03-6.98(m,1H),6.83(d,J=2.3Hz,1H),5.27(s,2H),2.70-2.64(m,1H),2.52-2.50(m,1H),2.44(s,3H),1.77-1.70(m,1H),1.69-1.65(m,2H),0.99-0.87(m,2H),0.75-0.62(m,2H)。

[1766] 实施例92

[1767] rac-6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-92)的合成



[1769] *rac*-(1S*,2S*)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1770] 将2-氨基-4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)苯磺酰胺(120mg, 0.34mmol)、*rac*-(1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(60mg, 0.34mmol)、T₃P(2.2g, 3.4mmol, 于EtOAc中的50%溶液)在吡啶(5mL)中的混合物在40℃下搅拌2h。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的*rac*-(1S*,2S*)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(85mg, 48%)。ESI-MS[M+H]⁺:519.2

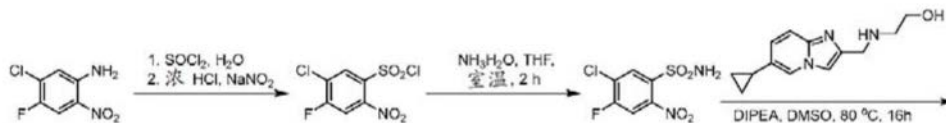
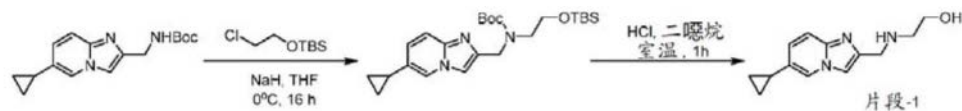
[1771] *rac*-6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1772] 向*rac*-(1S*,2S*)-N-(5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(85mg, 0.16mmol)在EtOH(8mL)中的溶液中添加K₂CO₃(55mg, 0.4mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。将反应物冷却至室温并用H₂O(30mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的*rac*-6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-3-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(25mg, 31%)。

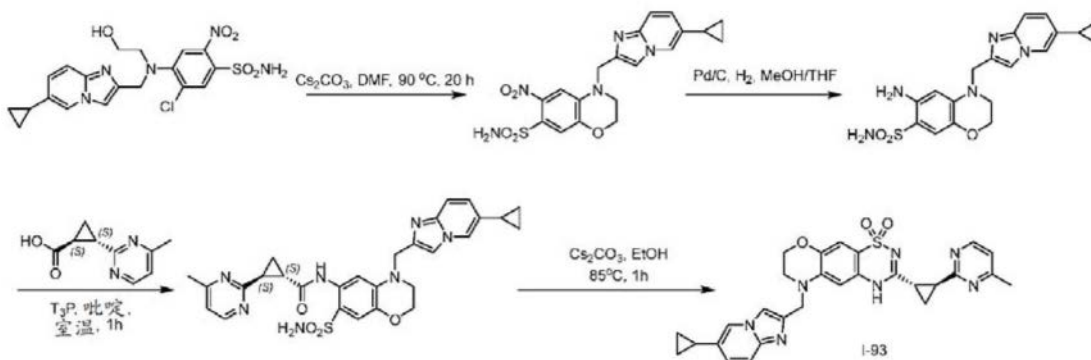
[1773] ESI-MS[M+H]⁺:501.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ12.31(s, 1H), 8.56(d, J=5.1Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.69(d, J=8.9Hz, 1H), 7.43(d, J=9.3Hz, 1H), 7.26(d, J=5.1Hz, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 7.03-6.98(m, 1H), 6.83(d, J=2.3Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 2.70-2.64(m, 1H), 2.52-2.50(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.77-1.70(m, 1H), 1.69-1.65(m, 2H), 0.99-0.87(m, 2H), 0.75-0.62(m, 2H)。

[1774] 实施例93

[1775] 4-氯-2-((1S,2S)-2-(7-(((6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)喹啉-2-基)环丙基)苄腈(I-93)的合成



[1776]



[1777] (2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1778] 在0℃下向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.44g, 5mmol)在无水THF(30mL)中的溶液中添加NaH(300mg, 7.5mmol, 于矿物油中的60%分散液), 并将混合物升温至室温并搅拌30min。将反应物冷却至0℃后, 经5min逐滴添加叔丁基(2-溴乙氧基)二甲基硅烷(3.57g, 15mmol)在THF(5mL)中的溶液。将所得混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。接着在0℃下将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液, 80mL)淬灭并用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤, 经NaSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗物质, 将其用硅胶色谱法(洗脱液: MeOH/DCM=0%-3%)纯化, 得到呈黄色油状物的(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 54%)。ESI-MS[M+H]⁺: 446.3。

[1779] 2-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)乙-1-醇的合成

[1780] 向(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.7mol)在二噁烷(10mL)的溶液中添加HCl(于二噁烷中的4M溶液, 5mL), 并将反应物在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩, 并将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液, 40mL)中和并用DCM(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法(洗脱液: MeOH/DCM=0%-10%)纯化, 得到呈黄色固体的2-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)乙-1-醇(500mg, 80%)。ESI-MS[M+H]⁺: 232.1。

[1781] 5-氯-4-氟-2-硝基苯磺酰氯的合成

[1782] 将SOCl₂(23.9g, 201mmol)逐滴添加到冰水(200mL)中并在室温下搅拌16h, 在0℃下添加CuCl₂(241mg, 1.8mmol), 并将混合物在0℃下搅拌15分钟。在0℃下经15分钟将NaNO₂(3.79g, 54.9mmol)在水(40mL)中的溶液添加到5-氯-4-氟-2-硝基苯胺(7g, 36.7mmol)在浓

HCl (40mL) 中的搅拌溶液中。在0℃下将所得重氮盐溶液逐滴添加到上述制备的SOCl₂/CuCl₂ 溶液中,并将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用DCM (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法 (洗脱液:EtOAc/PE=0%-10%) 纯化,得到呈黄色固体的5-氯-4-氟-2-硝基苯磺酰氯 (3.2g, 32%)。ESI-MS [M+H]⁺:274.0。

[1783] 5-氯-4-氟-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1784] 在0℃下向5-氯-4-氟-2-硝基苯磺酰氯 (3.2g, 11.7mmol) 在THF (30mL) 中的搅拌混合物中添加NH₄OH (10mL, 浓)。在将反应混合物在室温下搅拌2h后,将反应物真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱凝胶色谱法 (洗脱液:MeOH/DCM=0-1%) 纯化,得到呈黄色固体的5-氯-4-氟-2-硝基苯磺酰胺 (2.5g, 84%)。ESI-MS [M+Na]⁺:277.0。

[1785] 5-氯-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(2-羟乙基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1786] 向5-氯-4-氟-2-硝基苯磺酰胺 (1.0g, 4mmol) 和2-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)乙-1-醇 (464mg, 2mmol) 在DMSO (20mL) 中的混合物中添加DIPEA (770mg, 6mmol)。将反应物在80℃下搅拌16h。将混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 100mL) 淬灭并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (洗脱液:MeOH/DCM=0%-5%) 纯化,得到呈黄色固体的5-氯-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(2-羟乙基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺 (400mg, 43%)。ESI-MS [M+H]⁺:466.1。

[1787] 4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺的合成

[1788] 向5-氯-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(2-羟乙基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺 (350mg, 0.75mmol) 在DMF (30mL) 中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃ (734mg, 2.25mol), 并将反应物在90℃下搅拌20h。在冷却至室温后,将混合物用盐水 (饱和水溶液, 100mL) 淬灭并用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法 (洗脱液:MeOH/DCM=0%-3%) 纯化,得到呈黄色固体的4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺 (115mg, 36%)。ESI-MS [M+H]⁺:430.1。

[1789] 6-氨基-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺的合成

[1790] 将4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺 (115mg, 0.27mmol) 和Pd/C (60mg) 在MeOH/THF (10mL/10mL) 中的反应混合物在H₂和室温下搅拌1h。将反应混合物过滤并真空浓缩,得到呈黄色固体的6-氨基-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺 (100mg, 93%)。ESI-MS [M+H]⁺:400.1。

[1791] (1S,2S)-N-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7-氨磺酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1792] 向6-氨基-4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺 (40mg, 0.1mmol) 和(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸

(21mg, 0.12mmol) 在吡啶 (3mL) 中的混合物中添加 T3P (318mg, 0.5mmol, 50% 于 EtOAc 中), 将反应物在室温下搅拌 1h。将混合物用水 (50mL) 淬灭并用 EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC (洗脱液: DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到呈黄色固体的 (1S, 2S) -N-(4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7-氨磺酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺 (28mg, 50%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.2。

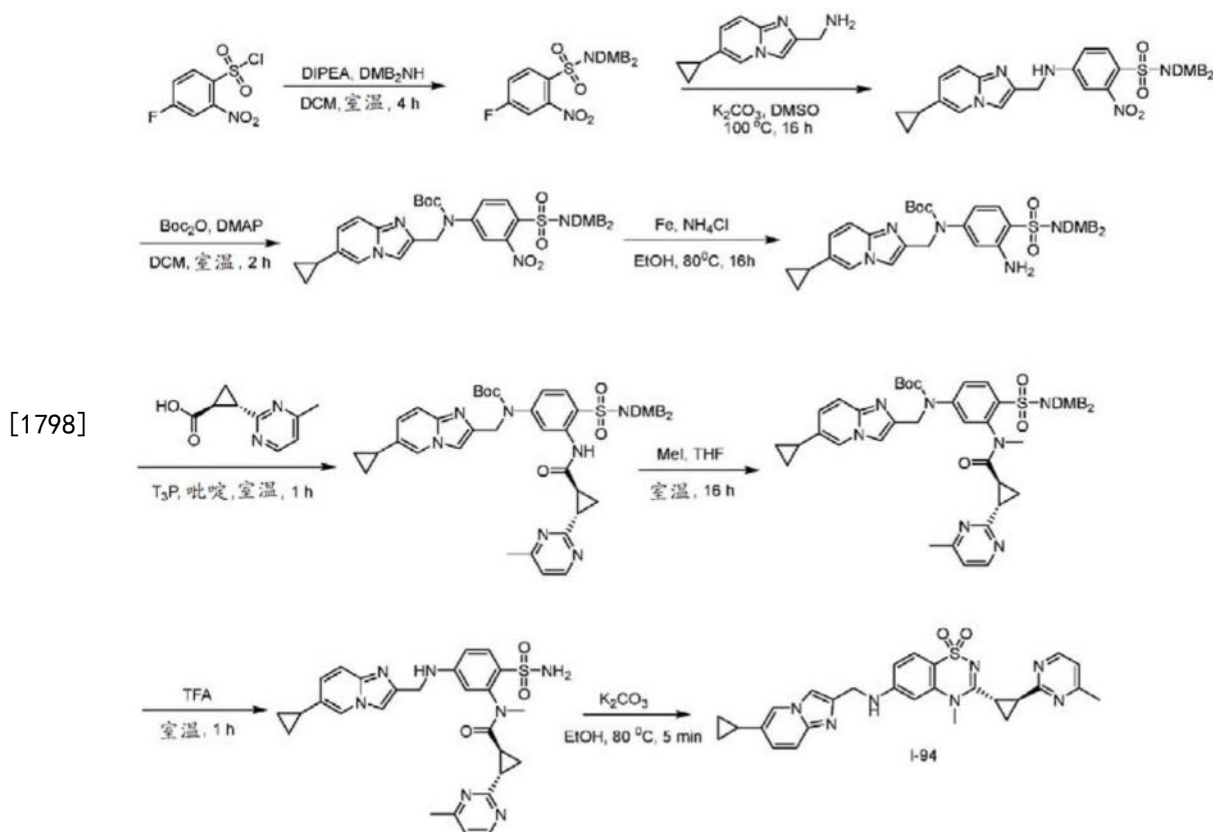
[1793] 2-(2-(7-氨基喹啉-2-基)环丙基)-4-氯苄腈的合成

[1794] 向 (1S, 2S) -N-(4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-7-氨磺酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺 (28mg, 0.05mmol) 在 EtOH (5mL) 中的搅拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (49mg, 0.15mmol)。将反应物在 80℃ 下搅拌 1h。在冷却至室温后, 将反应混合物通过 Celite® 过滤, 并将滤饼用 DCM/MeOH (10/1, 30mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型 TLC (洗脱液: DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到呈白色固体的 6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-((1S, 2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-7,8-二氢-4H,6H-[1,4]噁嗪并[2',3':4,5]苯并[1,2-e][1,2,4]噻二嗪 1,1-二氧化物 (20mg, 74%)。

[1795] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 542.2, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.25 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

[1796] 实施例 94

[1797] 6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-4-甲基-3-((1S, 2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪 1,1-二氧化物 (I-94) 的合成



[1799] N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1800] 向4-氟-2-硝基苯磺酰氯(1g, 4.2mmol)和DIPEA(1.08g, 8.4mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加双(2,4-二甲氧基苄基)胺(1.33g, 4.18mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1)纯化,得到呈黄色固体的N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-2-硝基苯磺酰胺(1.5g, 65%)。ESI-MS[M+Na]⁺: 543.1。

[1801] 4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1802] 将N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-2-硝基苯磺酰胺(520mg, 0.96mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(198mg, 1.06mmol)和K₂CO₃(265mg, 1.92mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在N₂和100℃下搅拌16h。在冷却至室温后,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=100/1至50/1)纯化,得到呈黄色固体的4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-2-硝基苯磺酰胺(300mg, 45%)。ESI-MS[M+H]⁺: 688.3。

[1803] (4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1804] 将4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-2-硝基苯磺酰胺(300mg, 0.44mmol)、二碳酸二叔丁酯(480mg, 2.2mmol)、DMAP(54mg, 0.44mmol)和TEA(133mg, 1.32mmol)在DCM(20mL)中的混合物在N₂和室温下搅拌2h。将混合物用DCM(30mL)稀释,用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其

通过制备型TLC(洗脱液:PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体的(4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,87%)。ESI-MS[M+H]⁺:788.2。

[1805] (3-氨基-4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1806] 将(4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-硝基苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.38mmol)和NH₄Cl(222mg,4.18mmol)在EtOH(5mL)中的混合物加热至80℃,接着在N₂下添加Fe(64mg,1.14mmol)。将混合物在N₂和80℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈黄色固体的(3-氨基-4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,69%)。ESI-MS[M+H]⁺:758.3。

[1807] (4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1808] 在N₂和室温下向(3-氨基-4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.26mmol)和(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(70mg,0.39mmol)在吡啶(3mL)中的混合物中逐滴添加T₃P(1.65g,2.6mmol,50%于EtOAc中),接着将混合物在室温下搅拌1h。接着将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,84%)。ESI-MS[M+H]⁺:918.3。

[1809] (4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-((1S,2S)-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1810] 在0℃下向(4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.22mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加NaH(13mg,60%于矿物油中,0.33mmol),并将混合物在0℃下搅拌0.5h。添加MeI(47mg,0.33mmol)在THF(1mL)中的溶液并将混合物在N₂和室温下搅拌16h。将反应物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的(4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨基磺酰基)-3-((1S,2S)-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,88%)。ESI-MS[M+H]⁺:932.3。

[1811] (1S,2S)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨基磺酰基

苯基)-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1812] 将(4-(N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基)-3-((1S,2S)-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.19mmol)在TFA(2mL)中的混合物在室温下搅拌1h。在冷却至0℃后,将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的(1S,2S)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(90mg, 89%)。ESI-MS[M+H]⁺: 532.2

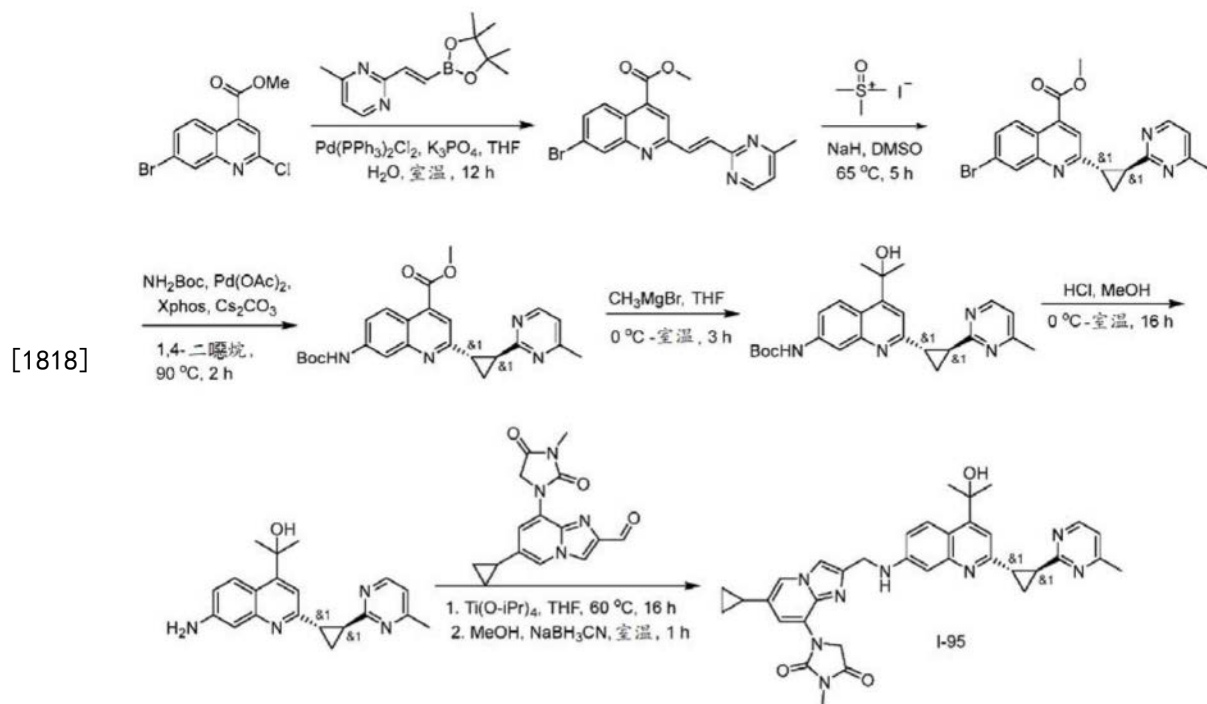
[1813] 6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-4-甲基-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1814] 将(1S,2S)-N-(5-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(90mg, 0.17mmol)和K₂CO₃(70mg, 0.51mmol)在EtOH(5mL)中的混合物在N₂和80℃下搅拌5min。在冷却至室温后,将反应物用NH₄Cl(饱和水溶液, 30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-4-甲基-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(35mg, 40%)。

[1815] ESI-MS[M+H]⁺: 514.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.57(d, J=5.1Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.46(d, J=8.7Hz, 1H), 7.38(d, J=9.3Hz, 1H), 7.25(d, J=5.1Hz, 1H), 7.17(t, J=5.6Hz, 1H), 6.96(dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.77(dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 6.64(d, J=1.8Hz, 1H), 4.45(d, J=5.6Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 2.72(t, J=7.3Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.76-1.71(m, 2H), 0.92-0.89(m, 2H), 0.66-0.65(m, 2H)。

[1816] 实施例95

[1817] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-95)的合成



[1819] (E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-甲酸甲酯的合成

[1820] 在 N_2 下向7-溴-2-氯喹啉-4-甲酸甲酯(1.7g, 5.7mmol)在THF/ H_2O (V/V=1/1, 22mL)中的溶液中添加(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(2.7g, 11mmol)、 K_3PO_4 (3.4g, 16mmol)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.39g, 0.56mmol)。在将反应物在室温下搅拌12h后,添加水(100mL),并将反应物用EtOAc/MeOH(V/V=10:1, 100mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-30% EA/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-甲酸甲酯(2.0g, 91%)。

[1821] ESI-MS[M+H]⁺: 384.1。

[1822] rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲酸甲酯的合成

[1823] 在 N_2 和0°C下向三甲基碘化亚砷(5.7g, 26mmol)在DMSO(30mL)中的搅拌溶液中添加NaH(1.0g, 60%于矿物油中, 26mmol)。在将反应物在室温下搅拌1h后,添加(E)-7-溴-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉-4-甲酸甲酯(2.0g, 5.2mmol)在DMSO(5mL)中的溶液,并且再将所得混合物在65°C下搅拌5h。将反应混合物用 NH_4Cl (饱和水溶液, 100mL)淬灭,接着用EtOAc/MeOH(V/V=1/1, 100mL x 3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲酸甲酯(1.0g, 48%)。ESI-MS[M+H]⁺: 398.1。

[1824] rac-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲酸甲酯的合成

[1825] 在 N_2 下向rac-7-溴-2-((1S*, 2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲酸甲酯(1.0g, 2.5mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加 NH_2Boc (0.59g, 5.0mmol)、 Cs_2CO_3 (2.3g, 7.1mmol)、Xantphos(0.24g, 0.41mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (0.11g, 0.49mmol),将反应混合物在90°C下搅拌2h。在将反应物冷却至室温后,过滤混合物并用1,4-二噁烷(20mL)洗涤滤

饼,将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲酸甲酯(1.0g,92%)。ESI-MS[M+H]⁺:435.2。

[1826] rac-(4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1827] 在N₂和0℃下向rac-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-甲酸甲酯(0.60g,1.4mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加CH₃MgBr(10mL,1N于THF中,10mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3h。接着将反应混合物用NH₄Cl(饱和水溶液,100mL)淬灭并用EtOAc/MeOH(V/V=10/1,100mL x 3)萃取。将有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈白色固体的rac-(4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.54g,89%)。

[1828] ESI-MS[M+H]⁺:435.2。

[1829] rac-2-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)丙-2-醇的合成

[1830] 在0℃下向rac-(4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.52g,1.2mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl(5mL,4N于1,4-二噁烷中,20mmol),将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物真空浓缩,并将残余物用NH₃(5mL,7N于MeOH中)中和,将所得混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以DCM/MeOH 0%-10%洗脱来纯化,得到呈黄色固体的rac-2-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)丙-2-醇(0.34g,84%)。

[1831] ESI-MS[M+H]⁺:335.2。

[1832] rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

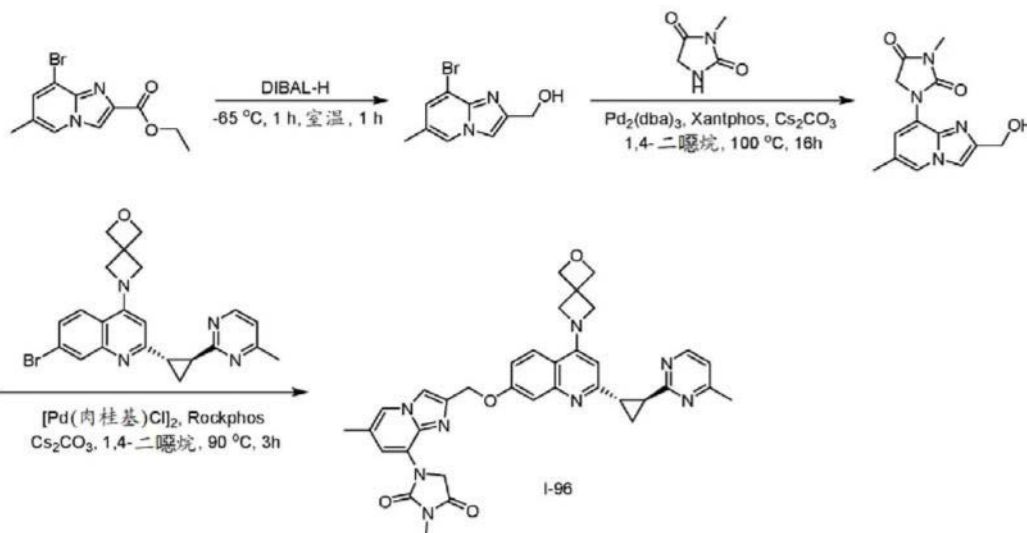
[1833] 在N₂和室温下向rac-2-(7-氨基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)丙-2-醇(67mg,0.2mmol)、6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(60mg,0.2mmol)在THF(7mL)中的混合物中添加Ti(OⁱPr)₄(284mg,1.0mmol)。在将反应物在60℃下搅拌16h后,将混合物冷却至室温并添加NaBH₃CN(64mg,1.0mmol)和MeOH(2mL)。再将所得反应物在室温下搅拌1h,接着用NH₄Cl(饱和水溶液,20mL)淬灭并用EtOAc/MeOH(V/V=10/1,50mL x3)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((4-(2-羟基丙-2-基)-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(90mg,73%)。

[1834] ESI-MS[M+H]⁺:617.2。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.42(d,J=9.4Hz,1H),8.25(d,J=1.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.35(d,J=1.4Hz,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),7.14(s,1H),7.02-6.99(m,1H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.71-6.68(m,1H),5.31(s,1H),4.95(s,2H),4.48(d,J=5.7Hz,2H),2.98(s,3H),2.70-2.62(m,2H),2.41(s,3H),1.95-1.89(m,1H),1.79-1.73(m,1H),1.71-1.67(m,1H),1.62-1.61(d,J=1.5Hz,6H),

0.96-0.88(m, 2H), 0.68-0.60(m, 2H)。

[1835] 实施例96

[1836] 3-甲基-1-(6-甲基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(I-96)的合成



[1838] (8-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成

[1839] 在 N_2 和-65℃下向8-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(以与8-溴-6-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯类似的方式制备而来)(1.0g, 3.54mmol)在THF(25mL)中的溶液中添加DIBAL-H(10.5mL, 1M于THF中, 10.5mmol), 并将混合物在-65℃下搅拌1h并在室温下搅拌1h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并通过Celite®过滤, 将滤液用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将反应混合物真空浓缩并通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到呈黄色固体的(8-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(440mg, 52%)。ESI-MS[M+H]⁺: 241.0

[1840] 1-(2-(羟甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1841] 向叔丁基(8-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(440mg, 1.82mmol)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.04g, 9.10mmol)和 Cs_2CO_3 (1.78g, 5.46mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加 $Pd_2(dba)_3$ (330mg, 0.36mmol)和Xantphos(417mg, 0.72mmol)。将混合物在 N_2 和100℃下搅拌16h。在冷却至室温后, 将反应物通过Celite®过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 40mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=50/1-10/1)纯化, 得到呈黄色固体的1-(2-(羟甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(180mg, 36%)。ESI-MS[M+H]⁺: 275.1。

[1842] 3-甲基-1-(6-甲基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮的合成

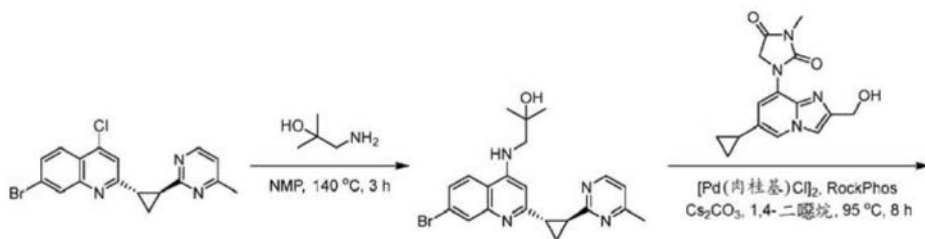
[1843] 向1-(2-(羟甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(30mg, 0.11mmol)、6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧

杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(48mg, 0.11mmol)和 Cs_2CO_3 (108mg, 0.33mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加 $[\text{Pd}(\text{肉桂基})\text{Cl}]_2$ (11mg, 0.022mmol)和Rockphos(20mg, 0.044mmol)。将混合物在 N_2 和90℃下搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 40mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液: DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的3-甲基-1-(6-甲基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)咪唑烷-2,4-二酮(10mg, 14%)。

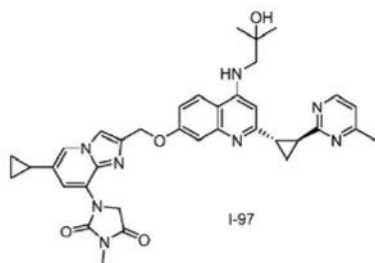
[1844] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 631.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.52 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.50 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H)。

[1845] 实施例97

[1846] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-97)的合成



[1847]



[1848] 1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇的合成

[1849] 将7-溴-4-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(0.30g, 0.80mmol)和1-氨基-2-甲基丙-2-醇(0.71g, 8.0mmol)在NMP(4.0mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用 N_2 脱气1min后,将混合物在微波反应器中于140℃下辐照3h。在将反应混合物冷却至室温后,添加水(25mL),接着用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以0%-6% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(0.30g, 88%)。

[1850] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427.2

[1851] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-

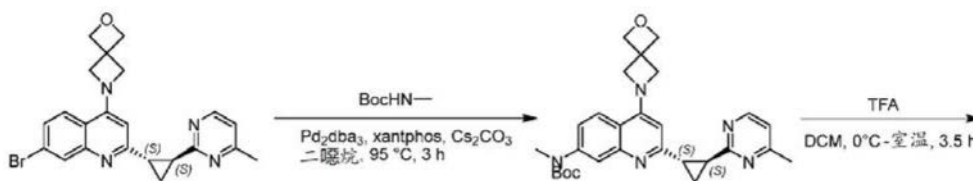
二酮的合成

[1852] 将1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(0.12g,0.28mmol)、1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.21g,0.70mmol)、[Pd(肉桂基)Cl]₂(22mg,0.042mmol)、RockPhos(39mg,0.084mmol)和Cs₂CO₃(0.27g,0.83mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在N₂和95℃下搅拌8h。将反应混合物用水(30mL)稀释,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(30mg,17%)。

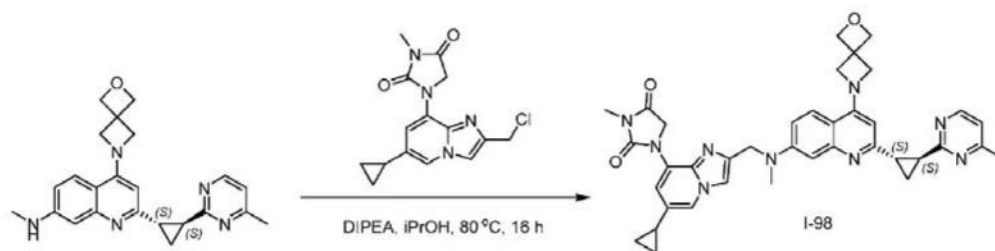
[1853] ESI-MS[M+H]⁺:648.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.53(d,J=5.0Hz,1H),8.31(s,1H),8.14(s,1H),7.99(s,1H),7.39(s,1H),7.28(s,1H),7.19(d,J=4.9Hz,1H),7.09(s,1H),6.55(s,1H),5.32(s,2H),4.91(s,2H),4.66(s,1H),3.31-3.20(m,2H),2.97(s,3H),2.86-2.71(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.42(s,3H),2.05-1.93(m,1H),1.88-1.61(m,2H),1.19(s,6H),1.05-0.93(m,2H),0.73-0.61(m,2H)。

[1854] 实施例98

[1855] 1-(6-环丙基-2-((甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-98)的合成



[1856]



[1857] 甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1858] 向6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(480mg,1.1mmol)和甲基氨基甲酸叔丁酯(183mg,1.4mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物中添加Pd₂dba₃(210mg,0.23mmol)、Xantphos(266mg,0.46mmol)和Cs₂CO₃(1.1g,3.4mmol)。将反应混合物在N₂和95℃下搅拌3h。在将反应物冷却至室温后,添加水(30mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=1/20)纯化,得到呈淡黄色固体的甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,74%)。ESI-MS[M+H]⁺:488.2

[1859] N-甲基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺的合成

[1860] 在0℃下向甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(2mL),将混合物在室温下搅拌3.5h。将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-5%)纯化,得到呈黄色固体的N-甲基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(142mg,89%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 388.2

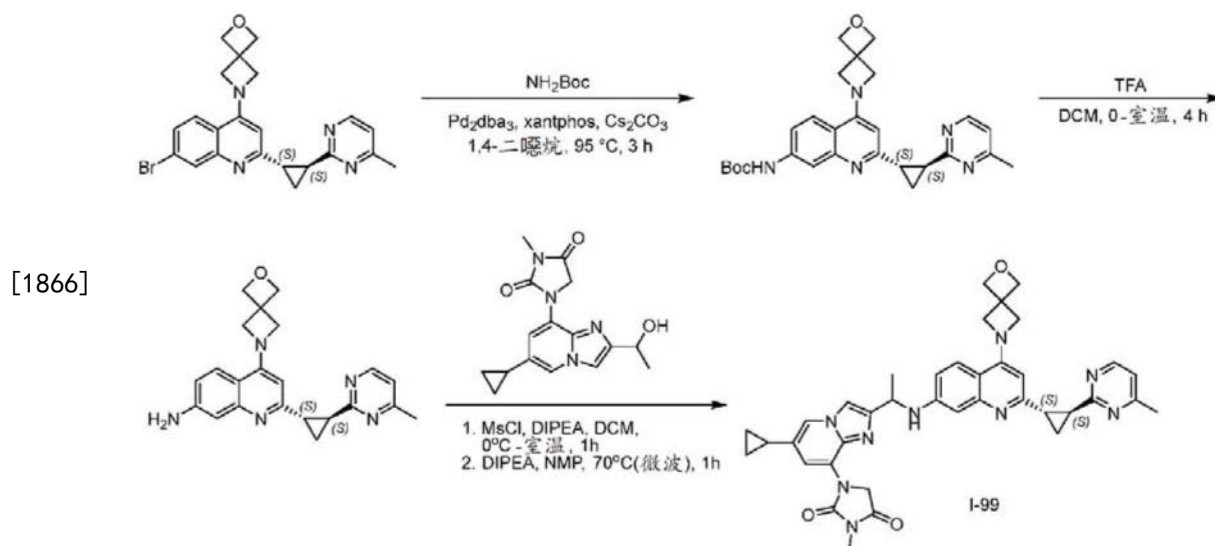
[1861] 1-(6-环丙基-2-((甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1862] 将N-甲基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(80mg,0.21mmol)、1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(99mg,0.31mmol)和DIPEA(130mg,1mmol)在i-PrOH(4mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。添加水(30mL),并将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-((甲基(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(40mg,29%)。

[1863] ESI-MS [M+H]⁺: 670.3。 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.77-4.74 (m, 6H), 4.57 (s, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)。

[1864] 实施例99

[1865] 1-(6-环丙基-2-(1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-99)的合成



[1867] (2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1868] 向6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(500mg, 1.1mmol)和氨基甲酸叔丁酯(164mg, 1.4mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(203mg, 0.22mmol)、Xantphos(254mg, 0.44mmol)和Cs₂CO₃(1.1g, 3.3mmol)。将反应混合物在95°C下搅拌3h。将混合物冷却至室温,过滤并用DCM/MeOH(v/v=3/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-5%)纯化,得到呈淡黄色固体的(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 收率77%)。ESI-MS[M+H]⁺:474.2

[1869] 2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺的合成

[1870] 在0°C下向(2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.84mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(1.5mL)。将混合物在室温下搅拌4h。将混合物真空浓缩,并将残余物用NH₃(10mL, 7M于MeOH中)中和并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-10%)纯化,得到呈淡黄色固体的2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(160mg, 收率51%)。

[1871] ESI-MS[M+H]⁺:374.2

[1872] 1-(6-环丙基-2-(1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

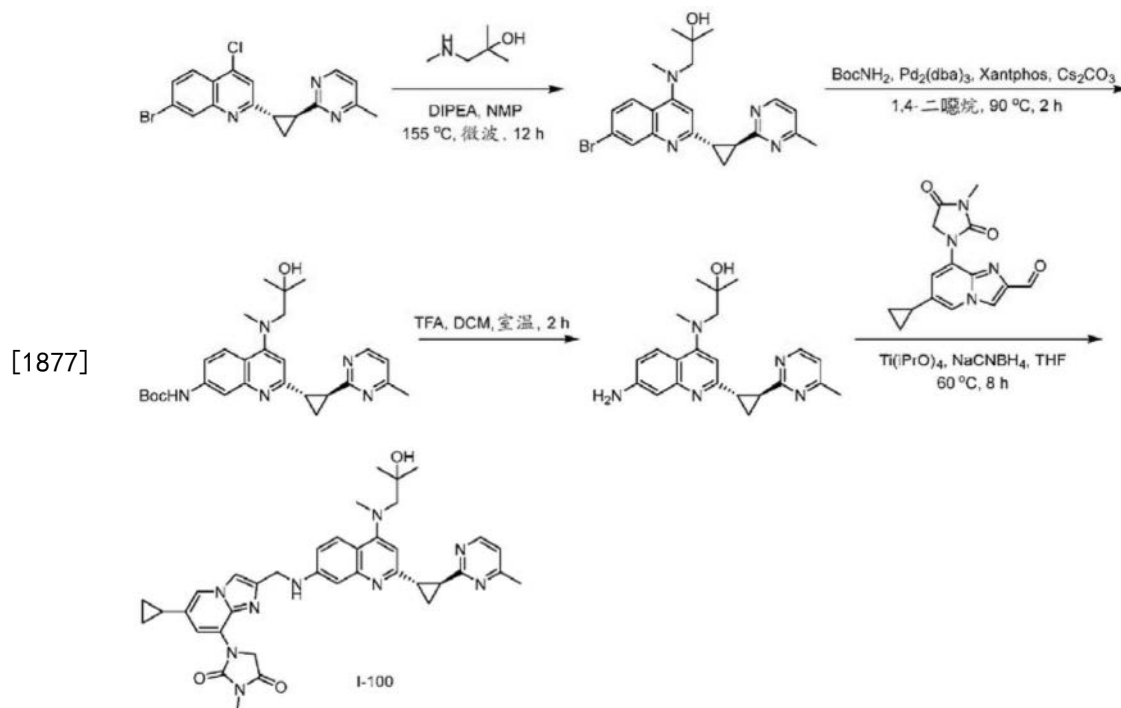
[1873] 在0°C下向1-(6-环丙基-2-(1-羟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(100mg, 0.32mmol)和DIPEA(62mg, 0.48mmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加MsCl(55mg, 0.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应溶液真空浓缩。将残余物溶解于NMP(2mL)中,接着添加2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(120mg, 0.32mmol)和DIPEA(210mg, 1.6mmol)。将混合物在微波

反应器中在 N_2 和70℃下辐照1h。将混合物冷却至室温,添加水(30mL),并将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩。将粗物质通过制备型HPLC(FA)纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-(1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(3.9mg,收率2%)。

[1874] ESI-MS[M+H]⁺:670.3, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.49(d, J=5.1Hz, 1H), 8.21-8.20(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(d, J=9.2Hz, 1H), 7.35(d, J=1.4Hz, 1H), 7.16(d, J=5.1Hz, 1H), 6.89-6.86(m, 1H), 6.63(s, 1H), 6.59(d, J=2.1Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 5.02-4.96(m, 2H), 4.78-4.68(m, 5H), 4.44(s, 4H), 2.97(s, 3H), 2.65-2.60(m, 1H), 2.56-2.52(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.72-1.68(m, 1H), 1.64-1.60(m, 1H), 1.57(d, J=6.7Hz, 3H), 0.95-0.89(m, 2H), 0.66-0.59(m, 2H)。

[1875] 实施例100

[1876] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-100)的合成



[1878] 1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇的合成

[1879] 将7-溴-4-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(0.45g, 1.2mmol)、DIPEA(0.76g, 5.9mmol)和2-甲基-1-(甲基氨基)丙-2-醇(0.48g, 0.47mmol)在NMP(5mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用 N_2 脱气1min后,将反应混合物在微波反应器中于155℃下辐照12h。将所得混合物用水(30mL)淬灭,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,接着浓缩1-(6-环丙基-2-(1-羟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮,得到粗物质,将其通过制备型TLC以4% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)

(甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(0.24g,46%)。ESI-MS[M+H]⁺:441.1。

[1880] (4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1881] 向1-((7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(0.24g,0.54mmol)、BocNH₂(94mg,0.80mmol)和Cs₂CO₃(0.52g,1.6mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(49mg,0.054mmol)和Xantphos(62mg,0.11mmol)。在将反应物在N₂和90℃下搅拌2h后,将反应混合物通过Celite[®]过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(V/V=10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以6% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.17g,66%)。ESI-MS[M+H]⁺:478.3。

[1882] 1-((7-氨基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇的合成

[1883] 在0℃下向(4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.17g,0.36mmol)在DCM(5mL)中的溶液中缓慢添加TFA(1mL)。将反应物在室温下搅拌2h,接着真空浓缩。将残余物稀释并用NH₃(7N NH₃的MeOH溶液)中和。将所得混合物真空浓缩并通过制备型TLC以10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的1-((7-氨基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(0.10g,74%)。ESI-MS[M+H]⁺:378.2。

[1884] 1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

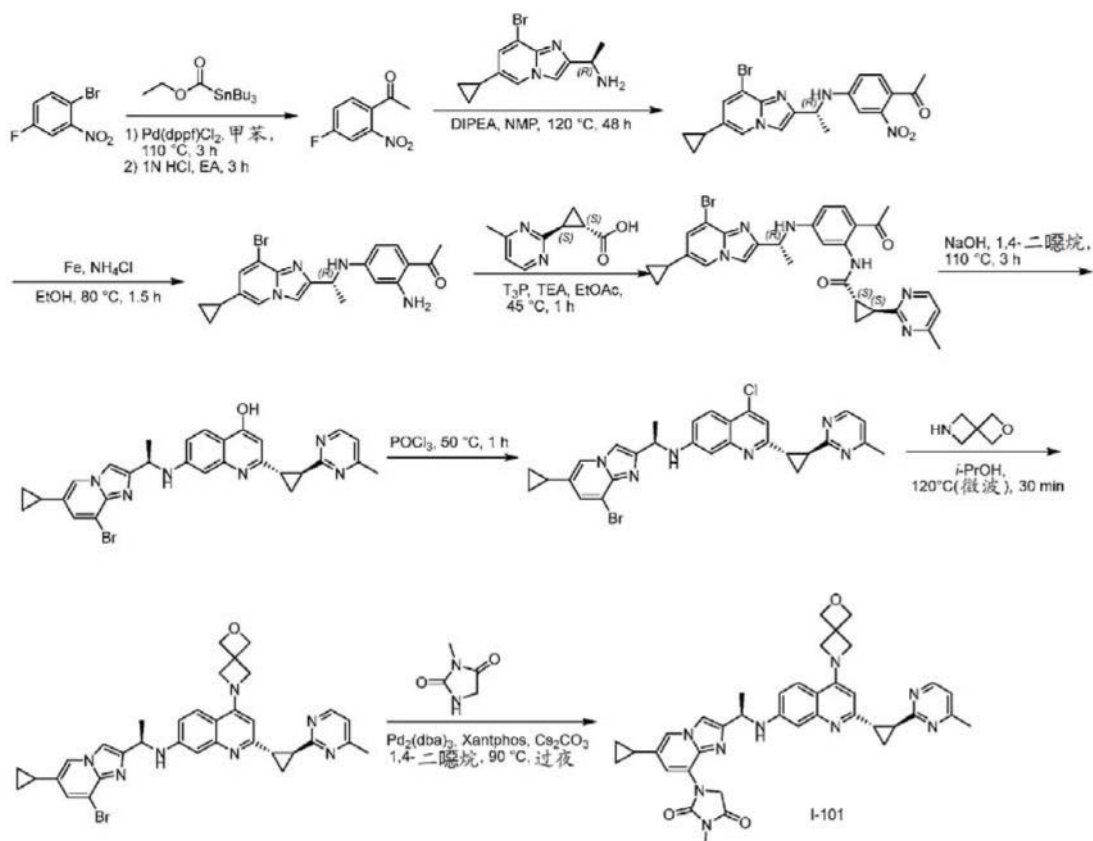
[1885] 向1-((7-氨基-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(0.10g,0.27mmol)和6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(87mg,0.29mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加Ti(iPrO)₄(0.41g,1.4mmol),将所得混合物在60℃下搅拌12h,接着冷却至室温。向混合物中添加MeOH(2mL)和NaCNBH₃(55mg,0.87mmol),并且再将所得混合物在室温下搅拌2h。添加水(20mL),并将反应物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,接着真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC以6% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈灰色固体的1-(6-环丙基-2-(((4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(25mg,14%)。

[1886] ESI-MS[M+H]⁺:660.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.25(s,1H),7.83(d,J=9.3Hz,1H),7.75(s,1H),7.35(d,J=1.3Hz,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),6.96-6.93(m,1H),6.73(s,1H),6.69(d,J=2.1Hz,1H),4.94(s,2H),4.47-4.46(m,3H),3.13(s,2H),2.99(s,3H),2.61-2.57(m,2H),2.50(s,3H),2.40(s,3H),1.97-1.88(m,1H),1.80-1.62(m,2H),1.09(s,6H),0.97-0.88(m,2H),0.69-0.59(m,2H)。

[1887] 实施例101

[1888] 1-(6-环丙基-2-((R)-1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧

杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-101)的合成



的有机物用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。将反应混合物真空浓缩并通过硅胶色谱法(洗脱液:PE:EtOAc=5:1)纯化,得到(R,E)-N-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.2g,收率72%)。ESI-MS[M+H]⁺:368.0

[1896] (R)-N-((R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1897] 在-65℃下向(R,E)-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200mg,0.54mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(0.72mL,2.16mmol),并将混合物在相同温度下搅拌4h。将反应混合物在-65℃下用 NH_4Cl 溶液(饱和水溶液,50mL)淬灭,搅拌10min,接着用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(洗脱液:PE:EtOAc=5:1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(160mg,收率77%)。ESI-MS[M+H]⁺:384.1

[1898] (R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐的合成

[1899] 向N-((R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.5g,3.9mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,10mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h并真空浓缩,得到呈黄色固体的(R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(1.3g,94%)。ESI-MS:[M+H]⁺,280.0

[1900] 1-(4-氟-2-硝基苯基)乙-1-酮的合成

[1901] 向1-溴-4-氟-2-硝基苯(13.0g,59.0mmol)和三丁基锡烷甲酸乙酯(25g,69mmol)在甲苯(500mL)中的混合物中添加Pd(dppf)₂Cl₂(4.3g,5.9mmol),并将反应混合物在110℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物用EtOAc(300mL)稀释并添加HCl(1N,50mL)。在将反应物搅拌3h后,分离有机层,用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-10%)纯化,得到呈淡黄色粘稠油状物的1-(4-氟-2-硝基苯基)乙-1-酮(7.6g,收率70%)。ESI-MS[M+H]⁺:184.1

[1902] (R)-1-(4-((1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯基)乙-1-酮的合成

[1903] 向(R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(2.0g,6.3mmol)在NMP(25mL)中的溶液中添加1-(4-氟-2-硝基苯基)乙-1-酮(1.6g,8.9mmol)和DIPEA(6.6g,51mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌48h。将混合物冷却至室温,添加水(100mL)并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-50%)纯化,得到呈淡黄色固体的(R)-1-(4-((1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯基)乙-1-酮(1.7g,收率61%)。ESI-MS[M+H]⁺:443.1

[1904] (R)-1-(2-氨基-4-((1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)苯基)乙-1-酮的合成

[1905] 向(R)-1-(4-((1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)氨基)-2-硝基苯基)乙-1-酮(1.7g,3.8mmol)和铁粉(851mg,15.2mmol)在EtOH(50mL)中的混合物中添加 NH_4Cl (806g,15.2mmol)在 H_2O (3.0mL)中的溶液,并将所得混合物在80℃下搅拌1.5h。将混合

物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将滤饼用EtOAc (50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0% -50%) 纯化,得到呈淡黄色固体的(R) -1- (2-氨基-4-((1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) 苯基) 乙-1-酮(1.1g,收率69%)。ESI-MS [M+H]⁺:413.1

[1906] (1S,2S) -N- (2-乙酰基-5-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) 苯基) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1907] 向(R) -1- (2-氨基-4-((1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) 苯基) 乙-1-酮(990mg, 2.4mmol)、(1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙烷-1-甲酸(428mg, 2.4mmol) 和TEA(1.2g, 12mmol) 在EtOAc (20mL) 中的溶液中添加T3P(7.6g, 12mmol, 于EtOAc中的50%溶液)。将混合物在45℃下搅拌1h,并冷却至室温。添加水(50mL) 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水(40mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0% -10%) 纯化,得到呈棕色固体的(1S,2S) -N- (2-乙酰基-5-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) 苯基) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺(1.2g,收率86%)。

[1908] ESI-MS [M+H]⁺:573.3

[1909] 7-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) -2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-4-醇的合成

[1910] 向(1S,2S) -N- (2-乙酰基-5-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) 苯基) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙烷-1-甲酰胺(1g, 1.7mmol) 在1,4-二噁烷(50mL) 中的溶液中添加NaOH(280mg, 7.0mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温,添加水(50mL) 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水(40mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0 -10%) 纯化,得到呈淡黄色固体的7-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) -2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-4-醇(650mg,收率69%)。ESI-MS [M+H]⁺:555.3

[1911] N-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) -4-氯-2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺的合成

[1912] 将7-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) 氨基) -2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-4-醇(630mg, 1.1mmol) 在POCl₃ (10mL) 中的溶液在50℃下搅拌1h。将混合物真空浓缩,并将残余物倒入冰水(50mL) 中并用NaHCO₃ (饱和水溶液, 100mL) 中和。接着将混合物用DCM(100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水(50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0% -10%) 纯化,得到呈淡黄色固体的N-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) -4-氯-2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺(500mg,收率79%)。

[1913] ESI-MS [M+H]⁺:573.3

[1914] N-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) -2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) -4- (2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基) 喹啉-7-胺的合成

[1915] 将N-((R) -1- (8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基) -4-氯-2- ((1S,2S) -2- (4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺(250mg, 0.44mmol) 和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]

庚烷(218mg, 2.2mmol)在i-PrOH(8.0mL)中的混合物在微波反应器中于120℃下辐照0.5h。将混合物冷却至室温,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-8%)纯化,得到呈淡黄色固体的N-((R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(100mg, 收率36%)。ESI-MS[M+H]⁺:636.3

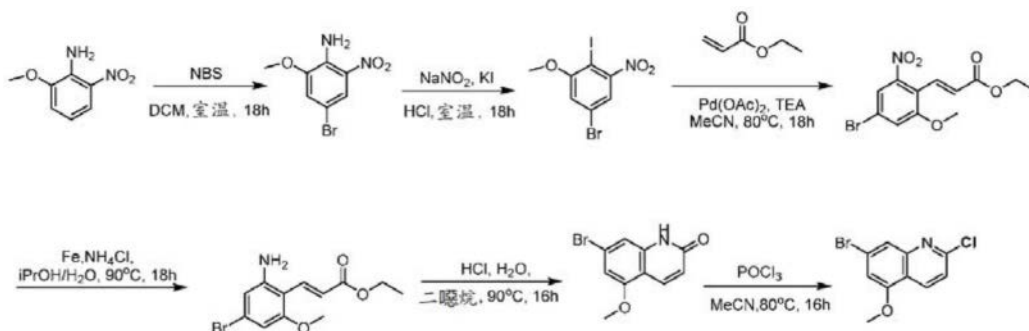
[1916] 1-(6-环丙基-2-((R)-1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1917] 向N-((R)-1-(8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(95mg, 0.15mmol)和3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(68mg, 0.60mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的混合物中添加Pd₂(dba)₃(41mg, 0.045mmol)、Xantphos(52mg, 0.090mmol)和Cs₂CO₃(147mg, 0.45mmol)。将反应混合物在N₂和90℃下搅拌过夜。将混合物过滤并用DCM/MeOH(v/v=3/1, 30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-((R)-1-((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(16mg, 16%)。

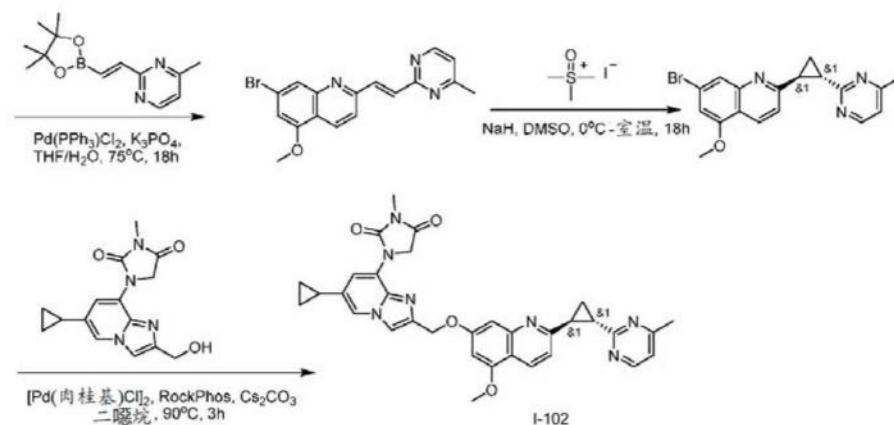
[1918] ESI-MS[M+H]⁺:670.3。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.49(d, J=5.1Hz, 1H), 8.20(d, J=1.1Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.57(d, J=9.1Hz, 1H), 7.33(d, J=1.5Hz, 1H), 7.15(d, J=5.1Hz, 1H), 6.85(dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 6.56(d, J=2.3Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 6.00(s, 1H), 4.97(d, J=7.1Hz, 2H), 4.77-4.70(m, 5H), 4.38(s, 4H), 2.97(s, 3H), 2.63-2.58(m, 1H), 2.47-2.45(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.69-1.64(m, 1H), 1.60-1.56(m, 4H), 0.93-0.88(m, 2H), 0.63-0.58(m, 2H)。

[1919] 实施例102

[1920] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-102)的合成



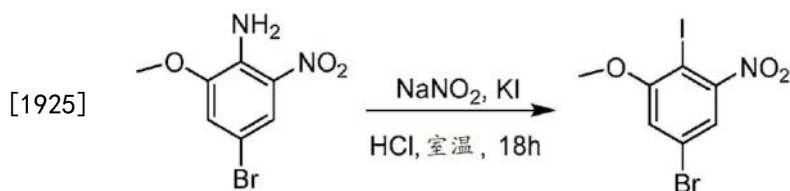
[1921]



[1922] 4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺的合成

[1923] 在0℃下向2-甲氧基-6-硝基苯胺 (20g, 119mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中逐份添加NBS (21g, 119mmol), 并将混合物在室温下搅拌18h。将混合物用Na₂SO₄ (饱和水溶液, 200mL) 淬灭并用DCM (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE, 0至30%) 纯化, 得到呈红色固体的4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺 (21g, 72%收率)。ESI-MS [M+H]⁺: 247.0

[1924] 5-溴-2-碘-1-甲氧基-3-硝基苯的合成



[1926] 在0℃下向4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺 (15g, 61mmol) 在浓HCl (150mL) 和冰水 (200mL) 中的溶液中添加NaNO₂ (6.3g, 92mmol) 在H₂O (100mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌1h。添加KI (30g, 183mmol) 在H₂O中的 (200mL) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌17h。接着将混合物用DCM (300mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE, 0至15%) 纯化, 得到呈黄色固体的5-溴-2-碘-1-甲氧基-3-硝基苯 (18g, 83%收率)。ESI-MS [M+H]⁺: 357.8

[1927] (E)-3-(4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯基)丙烯酸乙酯的合成

[1928] 将密封管中的5-溴-2-碘-1-甲氧基-3-硝基苯 (5.0g, 14.0mmol)、丙烯酸乙酯 (1.54g, 15.4mmol)、Pd(OAc)₂ (314mg, 1.4mmol) 和TEA (4.24g, 42.0mmol) 在MeCN (50mL) 中的混合物在N₂和80℃下搅拌18h。将混合物冷却至室温, 添加水 (100mL), 并将混合物用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物

通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至15%)纯化,得到呈黄色固体的(E)-3-(4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯基)丙烯酸乙酯(2.9g,63%收率)。ESI-MS[M+H]⁺:330.0

[1929] (E)-3-(2-氨基-4-溴-6-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯的合成

[1930] 向(E)-3-(4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯基)丙烯酸乙酯(2.9g,8.8mmol)在IPA(30mL)和H₂O(15mL)中的溶液中添加Fe(4.9g,88mmol)和NH₄Cl(4.7g,56mmol),将所得混合物在90℃下搅拌18h。在将反应物冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤液用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至15%)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(2.0g,76%)。

[1931] ESI-MS[M+H]⁺:300.0

[1932] 7-溴-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮的合成

[1933] 将(E)-3-(2-氨基-4-溴-6-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯(2.0g,6.7mmol)在1,4-二噁烷(15mL)和浓HCl(20mL)中的溶液在90℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温并真空浓缩,将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至100%)纯化,得到呈灰白色固体的7-溴-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(1.5g,88%)。ESI-MS[M+H]⁺:254.0

[1934] 7-溴-2-氯-5-甲氧基喹啉的合成

[1935] 将7-溴-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(1.5g,5.9mmol)和POCl₃(4.5g,29.5mmol)在MeCN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温并真空浓缩,将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液,50mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至50%)纯化,得到呈灰白色固体的7-溴-2-氯-5-甲氧基喹啉(1.4g,88%)。ESI-MS[M+H]⁺:271.9

[1936] (E)-7-溴-5-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉的合成

[1937] 将7-溴-2-氯-5-甲氧基喹啉(1.3g,4.8mmol)、(E)-4-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基)嘧啶(1.2g,4.8mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(366mg,0.5mmol)和K₃PO₄(3.1g,14.4mmol)在THF/H₂O(20mL/2mL)中的混合物在N₂和75℃下搅拌18h。将混合物冷却至室温,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至40%)纯化,得到呈白色固体的E-7-溴-5-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(850mg,50%)。ESI-MS[M+H]⁺:356.0

[1938] rac-7-溴-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉的合成

[1939] 在0℃下向三甲基碘化亚砷(880mg,4.0mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中添加NaH(160mg,60%于矿物油中,4.0mmol),并将混合物在室温下搅拌1h。添加E-7-溴-5-甲氧基-2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉(355mg,1.0mmol)的DMSO(2mL)溶液,并将混合物在室温下搅拌17h。将反应物用NH₄Cl(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(洗脱液:EtOAc/PE=1/2)纯化,得到呈白色固体的rac-7-溴-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(140mg,38%)。ESI-MS[M+H]⁺:370.0

[1940] rac-1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)

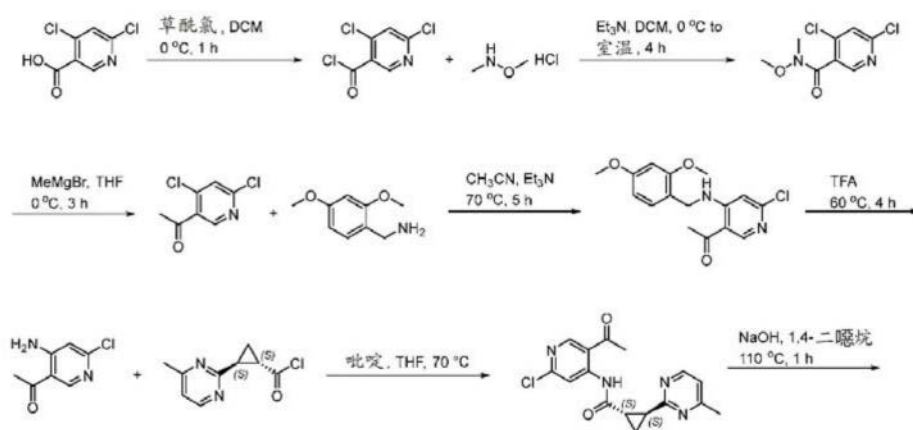
喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[1941] 将rac-7-溴-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(80mg, 0.22mmol)、1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(66mg, 0.22mmol)、[Pd(肉桂基)Cl]₂(23mg, 0.044mmol) RockPhos(41mg, 0.088mmol)和Cs₂CO₃(215mg, 0.66mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在N₂和90℃下搅拌3h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=1/15)纯化,得到呈灰白色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(15mg, 12%)。

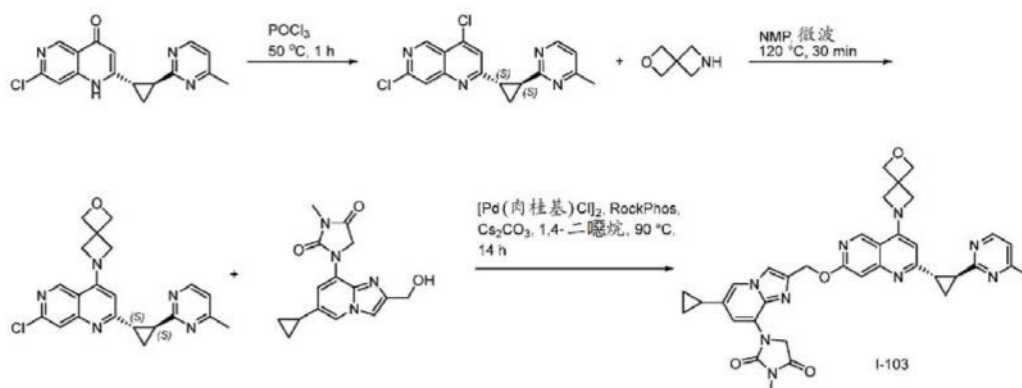
[1942] ESI-MS[M+H]⁺: 590.3。 ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.53(d, J=5.1Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.25(d, J=8.5Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.35(d, J=8.5Hz, 1H), 7.19(d, J=5.1Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.66(d, J=1.7Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.93(s, 2H), 3.94(s, 3H), 2.98(s, 3H), 2.82-2.74(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.85-1.74(m, 2H), 1.02-0.92(m, 2H), 0.73-0.64(m, 2H)。

[1943] 实施例103

[1944] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1,6-萘啶-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-103)的合成



[1945]



[1946] 4,6-二氯烟酰氯的合成

[1947] 在0℃下向4,6-二氯烟酸(10g, 52mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加SOCl₂

(9.9g, 78mmol) 和DMF (0.10mL)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩并真空干燥, 得到呈浅棕色浆料的4,6-二氯烟酰氯(11g, 定量)。ESI-MS $[M+H]^+$: 206.0 (于MeOH中)。

[1948] 4,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺的合成

[1949] 在0℃下向N,0-二甲基羟胺盐酸盐(6.5g, 67mmol)和Et₃N(16g, 0.16mol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加4,6-二氯烟酰氯(11g, 52mmol)在DCM(50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈白色固体的4,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(11g, 90%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 235.0。

[1950] 1-(4,6-二氯吡啶-3-基)乙-1-酮的合成

[1951] 在0℃下向4,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(11g, 47mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(20mL, 3M于Et₂O中, 60mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h。将反应混合物用NH₄Cl(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(120mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(200mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩并真空干燥, 得到呈黄色固体的1-(4,6-二氯吡啶-3-基)乙-1-酮(8.9g, 定量)。ESI-MS $[M+H]^+$: 190.0。

[1952] 1-(6-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-基)乙-1-酮的合成

[1953] 将1-(4,6-二氯吡啶-3-基)乙-1-酮(8.9g, 47mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(7.8g, 47mmol)和Et₃N(14g, 140mmol)在CH₃CN(90mL)中的混合物在70℃下搅拌5h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩, 得到粗物质。将残余物再溶解于DCM(100mL)中并用水(100mL)洗涤, 分离有机层并真空浓缩, 得到呈白色固体的1-(6-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-基)乙-1-酮(15g, 定量)。ESI-MS $[M+H]^+$: 321.0。

[1954] 1-(4-氨基-6-氯吡啶-3-基)乙-1-酮的合成

[1955] 将1-(6-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-基)乙-1-酮(6.7g, 21mmol)的TFA(50mL)溶液在60℃下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩, 并将残余物在NaHCO₃(饱和水溶液, 80mL)中稀释。通过过滤收集所得沉淀物, 并将滤液用EtOAc(60mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(120mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 接着真空浓缩, 得到粗产物, 将其与上述沉淀物合并, 并通过硅胶柱色谱法以20%-40% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的1-(4-氨基-6-氯吡啶-3-基)乙-1-酮(2.8g, 78%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 171.0。

[1956] (1S,2S)-N-(5-乙酰基-2-氯吡啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1957] 在室温下向1-(4-氨基-6-氯吡啶-3-基)乙-1-酮(2.3g, 13mmol)和吡啶(10g, 0.13mol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加(1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-碳酰氯(2.9g, 15mmol)在THF(20mL)中的溶液。将混合物在70℃下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩并在水(50mL)中稀释。通过过滤收集所得沉淀物, 并将滤液用EtOAc(60mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(120mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其与上述沉淀物合并, 并通过硅胶柱色谱法以20%-40% EtOAc/PE洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的所需产物(3.6g, 84%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 331.1。

[1958] 7-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮的合成

[1959] 将(1S,2S)-N-(5-乙酰基-2-氯吡啶-4-基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(3.6g, 11mmol)和NaOH(1.8g, 45mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的混合物在110℃下搅拌

1h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用水(60mL)稀释并用HCl(3M水溶液)酸化至pH=4-5。收集沉淀物并真空干燥,得到呈黄色固体的7-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(2.8g,81%)。ESI-MS[M+H]⁺:313.1。

[1960] 4,7-二氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶的合成

[1961] 将7-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(0.32g, 1.0mmol)在POCl₃(6mL)中的混合物在50℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并用水(30mL)稀释,通过NaHCO₃(饱和水溶液)将混合物的pH调节至9-10并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(60mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法以10%-20% EtOAc/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的4,7-二氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶(0.23g,69%)。ESI-MS[M+H]⁺:331.0。

[1962] 6-(7-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷的合成

[1963] 将4,7-二氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶(0.23g, 0.69mmol)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(0.34g,3.4mmol)在NMP(3.0mL)中的混合物在微波反应器中于120℃下搅拌30min。将反应混合物冷却至室温并倒入水(30mL)中并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机物用水(50mL x 3)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈白色固体的6-(7-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(0.27g,定量)。ESI-MS[M+H]⁺:394.2。

[1964] 1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1,6-萘啶-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

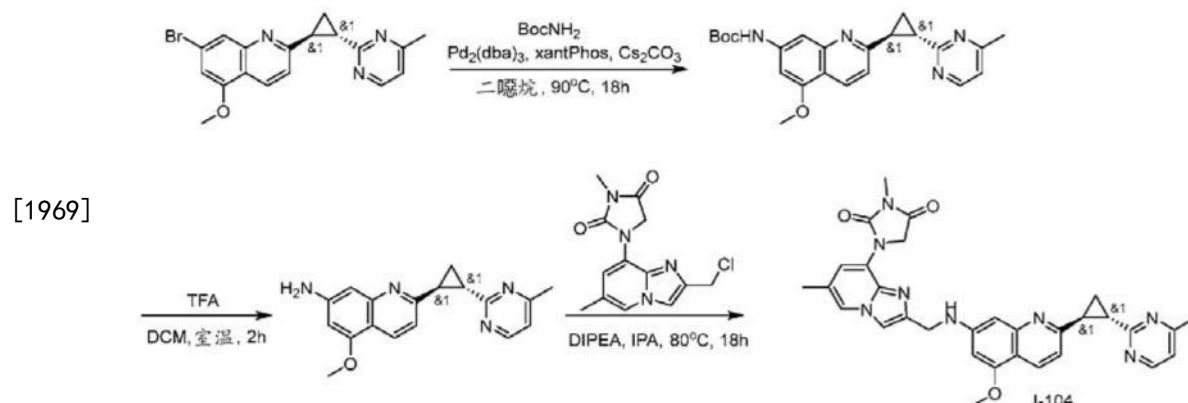
[1965] 将6-(7-氯-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-1,6-萘啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(0.24g,0.61mmol)、1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.18g,0.61mmol)、[Pd(肉桂基)Cl]₂(62mg,0.12mmol)、RockPhos(0.11g,0.24mmol)和Cs₂CO₃(0.59g,1.8mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在N₂和90℃下搅拌14h。将反应混合物通过Celite[®]过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法(以0%-10% MeOH/DCM洗脱)和制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体的1-(6-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1,6-萘啶-7-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(40mg,10%)。

[1966] ESI-MS[M+H]⁺:658.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.93(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.28(d,J=1.1Hz,1H),7.92(s,1H),7.37(d,J=1.5Hz,1H),7.18(d,J=5.1Hz,1H),6.91(s,1H),6.23(s,1H),5.50(s,2H),4.89(s,2H),4.80-4.70(m,4H),4.58(s,4H),2.97(s,3H),2.77-2.73(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.41(s,3H),1.99-1.92(m,1H),1.82-1.75(m,1H),1.73-1.66(m,1H),0.97-0.93(m,2H),0.69-0.64(m,2H)。

[1967] 实施例104

[1968] rac-1-(2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-104)的合

成



[1970] rac- (5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1971] 将rac-7-溴-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉 (140mg, 0.38mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (67mg, 0.57mmol)、Pd₂(dba)₃ (35mg, 0.038mmol)、XantPhos (46mg, 0.08mmol) 和Cs₂CO₃ (372mg, 1.14mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物在N₂下在室温、在90℃下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH (10/1, 50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法 (洗脱液: EtOAc/PE, 0至30%) 纯化,得到呈棕色固体的rac- (5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (120mg, 78%)。ESI-MS[M+H]⁺: 407.2

[1972] rac-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺的合成

[1973] 将rac- (5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (120mg, 0.30mmol) 在DCM (10mL) 和TFA (1mL) 中的溶液在室温下搅拌2h。将反应物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 50mL) 淬灭并用DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC (洗脱液: EtOAc/PE = 1/2) 纯化,得到呈黄色固体的rac-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺 (70mg, 76%)。ESI-MS[M+H]⁺: 307.2

[1974] rac-1-(2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

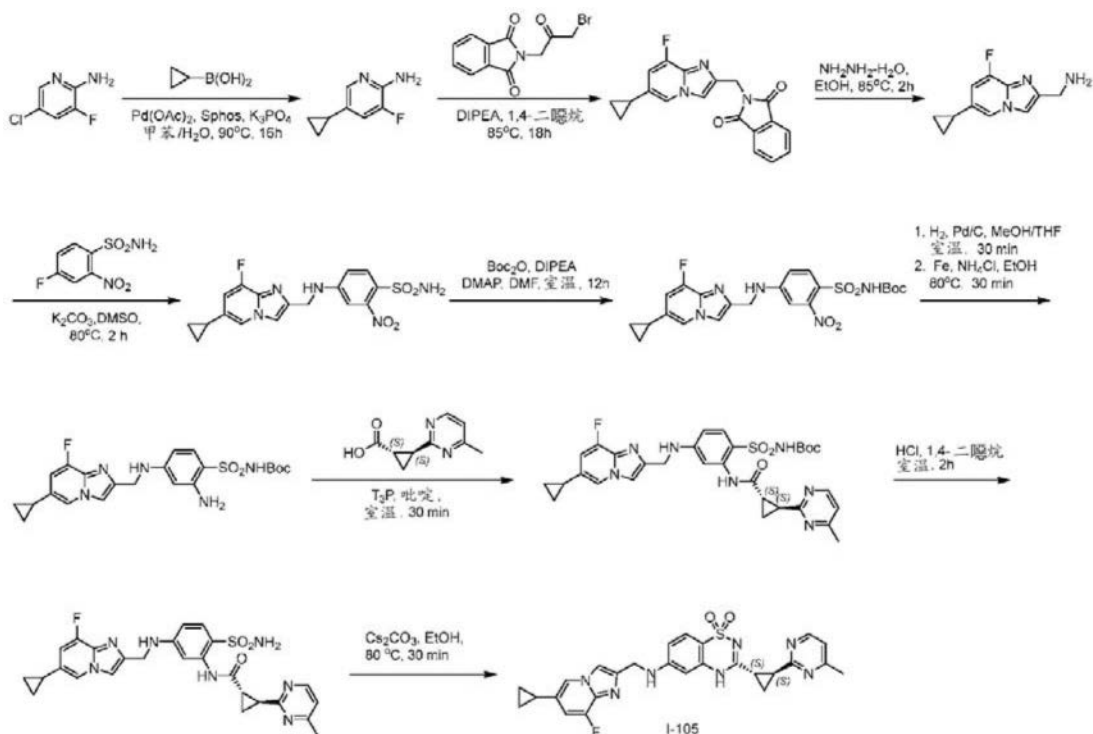
[1975] 将rac-5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-胺 (45mg, 0.15mmol)、1-(2-(氯甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (以与1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮类似的方式制备而来) (53mg, 0.18mmol) 和DIPEA (58mg, 0.45mmol) 在IPA (3mL) 中的混合物在N₂和80℃下搅拌18h。将反应物冷却至室温并用水 (50mL) 稀释,用DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC (洗脱液: MeOH/DCM = 1/15) 纯化,得到呈灰白色固体的rac-1-(2-(((5-甲氧基-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (11mg, 12%)。

[1976] ESI-MS[M+H]⁺: 590.3。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.1Hz,

1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.72 (t, J=4.9Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.41 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H)。

[1977] 实施例105

[1978] 6-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(I-105)的合成



[1979]

[1980] 5-环丙基-3-氟吡啶-2-胺的合成

[1981] 向5-氯-3-氟吡啶-2-胺(5g, 34.2mmol)在甲苯/H₂O(100mL/10mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(4.4g, 51.3mmol)、Pd(OAc)₂(762mg, 3.4mmol)、Sphos(2.79g, 6.8mmol)和K₃PO₄(21.7g, 102mmol)。在将反应混合物在90℃下搅拌16h后,将反应物冷却至室温并通过Celite®过滤。将滤液用H₂O(100mL)稀释,用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以EtOAc/PE 0%-35%洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的5-环丙基-3-氟吡啶-2-胺(4.5g, 87%)。ESI-MS [M+H]⁺: 153.2。

[1982] 2-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1983] 向5-环丙基-3-氟吡啶-2-胺(4.5g, 29.6mmol)在1,4-二噁烷(80mL)中的溶液中添加2-(3-溴-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.3g, 33.0mmol)和DIPEA(12.7g, 98.6mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌18h。在冷却至室温后,将反应物用水(100mL)稀释并通过EtOAc(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法以EtOAc/PE 0%-30%洗脱来纯化,得到呈黄色固体的2-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(9g, 91%)。ESI-MS [M+H]⁺: 336.2。

[1984] (6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺的合成

[1985] 向2-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.0g, 17.9mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.5g, 71.6mmol, 于 H_2O 中的80%溶液)。在将反应混合物在85℃下搅拌2h后,将反应物冷却至室温并沉淀出白色固体。将混合物过滤,并将滤液用EtOH(80mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法以DCM/MeOH 0%-10%洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(3.4g, 93%)。ESI-MS[M+H]⁺: 206.2。

[1986] 4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1987] 向4-氟-2-硝基苯磺酰胺(506mg, 2.3mmol)在DMSO(15mL)中的溶液中添加(6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(471mg, 2.3mmol)和 K_2CO_3 (938mg, 6.8mmol)。将所得反应溶液在80℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应物用水(50mL)稀释,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶柱色谱法以MeOH/DCM 0%-7%洗脱来纯化,得到呈黄色固体的4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(300mg, 32%)。ESI-MS[M+H]⁺: 406.2

[1988] ((4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1989] 向4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯磺酰胺(300mg, 0.74mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加 Boc_2O (323mg, 1.48mmol)、DMAP(45mg, 0.37mmol)和DIPEA(380mg, 2.96mmol)。将反应物在室温下搅拌12h,接着用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的((4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 67%)。ESI-MS[M+H]⁺: 505.3。

[1990] ((2-氨基-4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1991] 将((4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(170mg, 0.34mmol)和Pd/C(50mg)在MeOH/THF(5mL/5mL)中的混合物在 H_2 气氛和室温下搅拌30min。接着将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用MeOH(30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其再溶解于EtOH(10mL)中。向其中添加Fe(94mg, 1.68mmol)和 NH_4Cl (180mg, 3.36mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物通过Celite®过滤,用EtOH(40mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的((2-氨基-4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 62%)。ESI-MS[M+H]⁺: 476.2。

[1992] ((4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1993] 向((2-氨基-4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(90mg, 0.19mmol)在吡啶(2mL)中的溶液中添加(1S,2S)-2-(4-甲基

嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸(34mg, 0.19mmol)和T₃P(1.2g, 1.9mmol, 50%于EtOAc中)。将所得反应混合物在N₂和室温下搅拌30min。将反应物用水(15mL)稀释并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的((4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 58%)。ESI-MS[M+H]⁺:636.2。

[1994] (1S,2S)-N-(5-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

[1995] 向((4-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.11mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl(1mL, 4mmol, 4M于1,4-二噁烷中)。在将反应混合物在室温下搅拌2h后,将反应物真空浓缩,得到呈黄色油状物的(1S,2S)-N-(5-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(70mg, 粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]⁺:536.2。

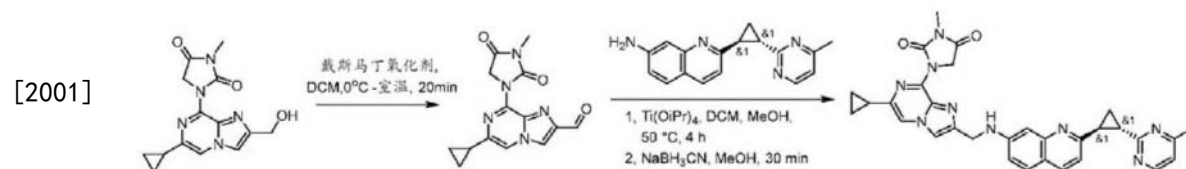
[1996] 6-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成

[1997] 向(1S,2S)-N-(5-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氨磺酰基苯基)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺(70mg, 粗物质)在EtOH(4mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(97.8mg, 0.3mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物过滤,用EtOH(15mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其用制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的6-(((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(30mg, 53%, 经2步)。

[1998] ESI-MS[M+H]⁺:518.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ11.93(s, 1H), 8.55(d, J=5.1Hz, 1H), 8.20(d, J=0.7Hz, 1H), 7.73(d, J=3.0Hz, 1H), 7.42(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34-7.12(m, 2H), 6.89(dd, J=12.5, 1.1Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.25(d, J=1.9Hz, 1H), 4.40(d, J=5.7Hz, 2H), 2.68-2.58(m, 1H), 2.47-2.44(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.94-1.87(m, 1H), 1.74-1.61(m, 2H), 0.97-0.84(m, 2H), 0.72-0.58(m, 2H)。

[1999] 实施例106

[2000] rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-7-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-106)的合成

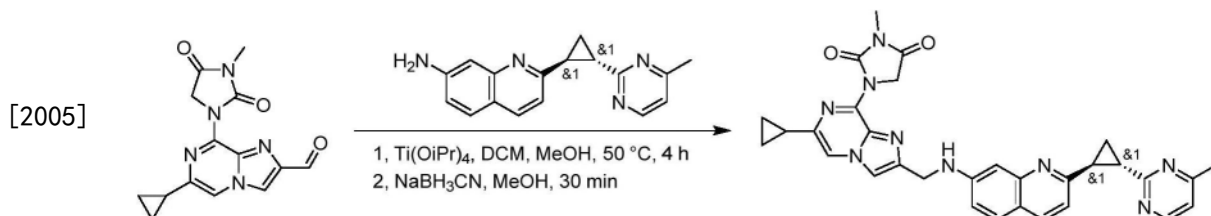


[2002] 6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛的合成

[2003] 在0℃下向1-(6-环丙基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(100mg, 0.33mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin

periodinane) (348mg, 0.82mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20min。在完成后,将反应物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (饱和水溶液, 10mL)、 NaHCO_3 (饱和水溶液, 10mL) 淬灭, 并通过DCM (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层真空浓缩, 得到粗物质, 将其用制备型TLC (洗脱液: DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到呈黄色油状物的6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛 (50mg, 51%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1。

[2004] 1-(6-环丙基-2-(((2-(2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

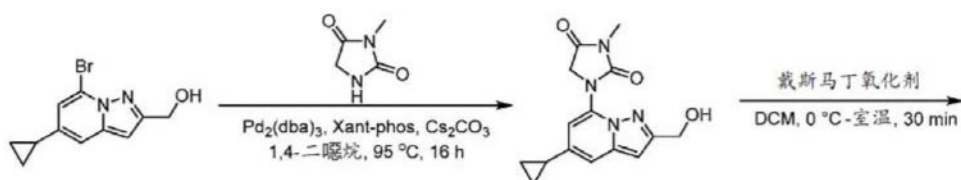


[2006] 向6-环丙基-8-(3-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛 (40mg, 0.13mmol)、rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-胺 (36mg, 0.13mmol) 在DCM (4mL) 和MeOH (4mL) 中的混合物中添加 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (190mg, 0.67mmol)。将反应溶液在 N_2 和50°C下搅拌4h。在冷却至室温后,添加 NaBH_3CN (25mg, 0.39mmol) 并在室温下搅拌30min。将混合物用 H_2O (2mL) 淬灭, 通过Celite®过滤, 并将滤饼用 (DCM/MeOH=10:1, 10mL) 洗涤。将滤液用 H_2O (10mL) 稀释并用DCM (15mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以20%-100% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化, 得到呈黄色固体的rac-1-(6-环丙基-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (29mg, 39%)。

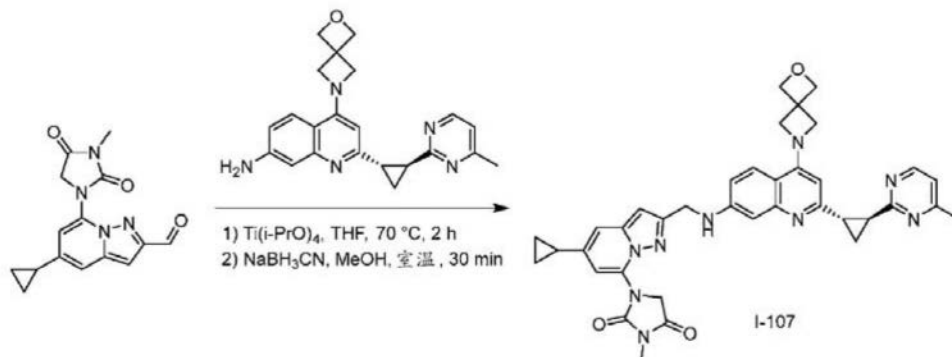
[2007] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.3。纯度: 97.8% (214nm), 98.5% (254nm), ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.51 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.17 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.90 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 4H)。

[2008] 实施例107

[2009] 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基) 环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基) 喹啉-7-基) 氨基) 甲基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (I-107) 的合成



[2010]



[2011] 1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[2012] 在 N_2 下向(7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(266mg, 1.0mmol)和3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(342mg, 3.0mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加 $Pd_2(dba)_3$ (92mg, 0.1mmol)、Xantphos(12mg, 0.2mmol)和 Cs_2CO_3 (978mg, 3mmol)。在 N_2 和90℃下搅拌16h后,将反应混合物冷却至室温,过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以3%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(180mg, 60%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 301.1

[2013] 5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛的合成

[2014] 在0℃下向1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(170mg, 0.57mmol)在DCM(15mL)中的混合物中添加戴斯马丁氧化剂(593.6mg, 1.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应物用DCM(30mL)稀释,接着通过 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 20mL)和 $Na_2S_2O_3$ (饱和水溶液, 20mL)洗涤。将有机层用盐水洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/PE梯度洗脱来纯化,得到呈黄色固体的5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(80mg, 47%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 299.1。

[2015] 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

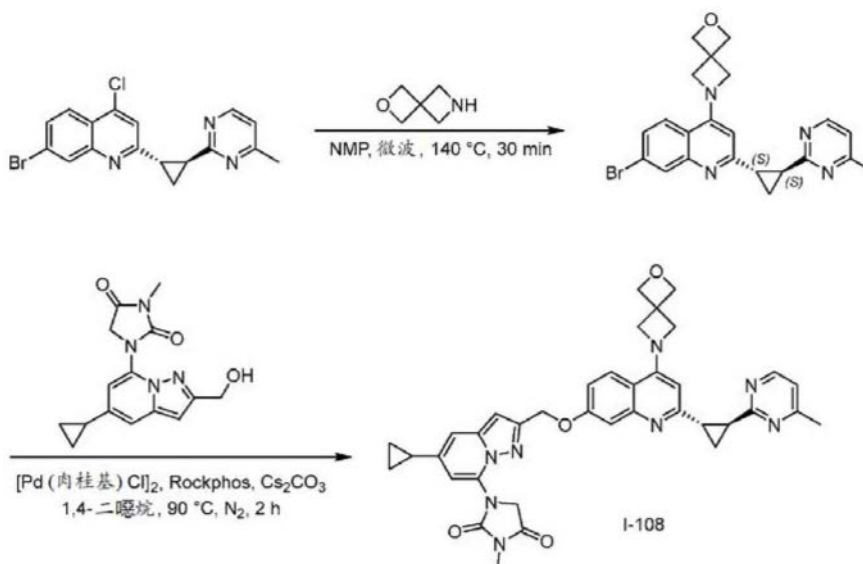
[2016] 向5-环丙基-7-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(26.4mg, 0.088mmol)和2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-胺(33mg, 0.088mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加 $Ti(i-PrO)_4$ (125mg, 0.44mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将MeOH(4mL)添加到反应物中,随后添加 $NaBH_3CN$ (16mg, 0.26mmol)。再将反应混合物在室温下搅拌30min。将混

合物通过H₂O(10mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:MeOH/DCM=15/1)纯化,得到呈黄色固体的1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氨基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(24mg,42%)。

[2017] ESI-MS[M+H]⁺:656.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.56(d,J=5.1Hz,1H),7.77-7.68(m,2H),7.37(d,J=1.7Hz,1H),7.25(d,J=5.1Hz,1H),6.97(d,J=7.9Hz,1H),6.77-6.75(m,2H),6.47(s,1H),5.88(s,1H),4.76-4.52(m,12H),2.97(s,3H),2.85-2.80(m,1H),2.74-2.70(m,1H),2.43(s,3H),2.02-1.97(m,1H),1.92-1.87(m,1H),1.81-1.76(m,1H),1.05-1.00(m,2H),0.75-0.71(m,2H)。

[2018] 实施例108

[2019] 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(I-108)的合成



[2021] 6-(7-溴-2-(((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷的合成

[2022] 将7-溴-4-氯-2-(((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉(1.7g,4.5mmol)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(2.3g,23mmol)在NMP(10mL)中的混合物在微波反应器中于140 °C下搅拌0.5h。将混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:MeOH/DCM=0%-6%)纯化,得到呈白色固体的6-(7-溴-2-(((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1.87g,收率95%)。

[2023] ESI-MS[M+H]⁺:437.1

[2024] 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮的合成

[2025] 向1-(5-环丙基-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮

(50mg, 0.17mmol) 和 6-(7-溴-2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)喹啉-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(74mg, 0.17mmol) 在 1,4-二噁烷(5mL) 中的混合物中添加[Pd(肉桂基)Cl]₂(17mg, 0.033mmol)、Rockphos(31mg, 0.067mmol) 和 Cs₂CO₃(160mg, 0.50mmol)。将反应混合物在 N₂ 和 90℃ 下搅拌 2h, 接着冷却至室温, 用 DCM(20mL) 稀释并通过 celite[®] 过滤。将滤饼用 DCM/MeOH(v/v=3/1, 50mL) 洗涤, 接着将滤液真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC(洗脱液: DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到呈白色固体的 1-(5-环丙基-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-甲基嘧啶-2-基)环丙基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)喹啉-7-基)氧基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(8.3mg, 收率: 7%)。

[2026] ESI-MS[M+H]⁺: 657.3, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.52(d, J=5.1Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.44(d, J=1.7Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18(d, J=5.0Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.82(d, J=1.8Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.38(s, 2H), 4.74(s, 4H), 4.65(s, 2H), 4.49(s, 4H), 3.00(s, 3H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.05-2.00(m, 1H), 1.83-1.76(m, 1H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.06-1.01(m, 2H), 0.79-0.75(m, 2H)。

[2027] 实施例109

[2028] 示例性化合物对血浆激肽释放酶的抑制活性。

[2029] 在采用荧光肽底物的两种形式的测定中评价化合物对人激活激肽释放酶的抑制作用。在一种测定形式中, 试剂的浓度如下: 20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM 氯化钠、0.1% PEG-400、0.1% Triton X-100、500pM 激活激肽释放酶、300uM Pro-Phe-Arg-7-酰胺基-4-甲基香豆素(PFR-AMC) 底物。在用底物引发反应之前, 将酶和抑制剂在室温下预孵育 30min。在用底物引发之后, 将反应物在室温下孵育 10min, 并用微孔板读数仪测量来自 380nm 激发的 460nm 处的荧光发射。在另一种测定形式中, 试剂的浓度如下: 20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM 氯化钠、0.1% PEG-400、0.1% Triton X-100、5pM 激活激肽释放酶、300uM PFR-AMC 底物。在用底物引发反应之前, 将酶和抑制剂在室温下预孵育 30min。在用底物引发之后, 将反应物在室温下孵育 18h, 并用微孔板读数仪测量来自 380nm 激发的 460nm 处的荧光发射。

[2030] 表6提供了用 500pM 激活激肽释放酶的形式测定的结果。对于表6中列出的化合物, EC₅₀ 值根据以下范围报告: A ≤ 1.0nM; 1.0nM < B ≤ 10nM; 10nM < C ≤ 100nM; 100nM < D ≤ 6500nM; 6500nM < E。

[2031] 表6

[2032]

化合物 I-#	初级剂量反应 测定: 平均 EC50	化合物 I-#	初级剂量反应 测定: 平均 EC50
1	A	56	E
2	C	57	A
3	B	58	C
4	C	59	A
5	B	60	B
6	B	61	A
7	A	62	D

[2033]

化合物 I-#	初级剂量反应 测定：平均 EC50	化合物 I-#	初级剂量反应 测定：平均 EC50
8	A	63	D
9	A	64	A
10	A	65	A
11	A	66	C
12	A	67	B
13	B	68	B
14	B	69	A
15	B	70	E
16	D	71	E
17	D	72	D
18	C	73	C
19	B	74	A
20	B	75	A
21	A	76	A
22	B	77	A
23	A	78	A
24	D	79	A
25	A	80	A
26	B	81	A
27	A	82	B
28	A	83	B
29	A	84	A
30	A	85	A
31	A	86	A
32	A	87	A
33	A	88	A
34	B	89	A
35	A	90	B
36	A	91	A
37	A	92	A
38	A	93	A
39	A	94	D
40	A	95	A
41	A	96	A
42	B	97	A
43	A	98	A
44	E	99	B
45	E	100	A
46	E	101	A
47	E	102	C
48	C	103	A
49	B	104	B

[2034]

化合物 I-#	初级剂量反应 测定：平均 EC50	化合物 I-#	初级剂量反应 测定：平均 EC50
50	C	105	A
51	B	106	B
53	B	107	A
54	B	108	A
55	A		

[2035] 实施例110

[2036] 纯人和大鼠血浆测定

[2037] 为了分析离体环境中对血浆激肽释放酶的抑制作用,在接触途径激活血浆测定中测量了化合物的效力。在荧光肽底物测定中,将溶解于DMSO中的测试化合物添加到96孔微孔板中柠檬酸钠收集的人或大鼠血浆中。或者,从口服或静脉内施用化合物的大鼠中收集柠檬酸盐血浆(citrated plasma)。将在pKa1缓冲液(20mM Tris-HCl pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1%PEG-8000和0.1% Triton X-100)中稀释的10nM人FXIIa (Enzyme Research Laboratories)添加到血浆中,随后添加100 μ M促荧光合成血浆激肽释放酶底物PFR-AMC(也在pKa1缓冲液中稀释)。反应中的最终血浆浓度为78%。在微孔板读数仪中分别通过360nm/480nm的激发/发射波长立即在5分钟的时间内监测荧光。将由此产生的荧光发射的线性增加(反映PFR-AMC底物的pKa1蛋白水解)拟合提取蛋白水解速率(随时间变化的荧光单位),随后将该速率相对于化合物抑制剂浓度作图。将所得图拟合到标准4参数IC50/IC90方程以确定最小/最大值、IC50/90和斜率。所有实验步骤均在室温下执行。表7提供了测定的结果。

[2038] 对于表7中列出的化合物,IC₉₀值根据以下范围报告:A $\leq$ 400nM;400nM<B $\leq$ 1,500nM;1,500nM<C $\leq$ 10,000nM;10,000nM<D $\leq$ 22,000nM。

[2039] 表7

[2040]

化合物 I-#	人血浆测定： IC90	化合物 I-#	人血浆测定： IC90
1	B	59	C
5	C	60	D
6	C	61	B
7	B	64	B
8	C	65	B
9	C	67	B
10	A	68	C
11	B	69	B
12	B	74	C
13	A	75	B
14	C	77	B
15	C	78	C
20	D	79	A
21	C	80	C
23	A	81	C
25	C	82	C
26	C	84	C

[2041]

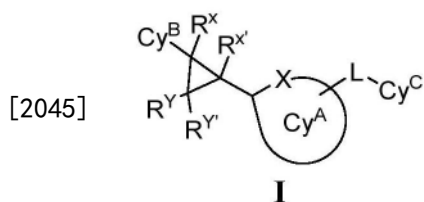
化合物 I-#	人血浆测定： IC90	化合物 I-#	人血浆测定： IC90
27	B	85	C
28	B	86	C
29	A	87	B
30	A	88	B
31	A	89	C
32	A	91	C
33	B	92	C
34	C	93	C
35	A	95	B
36	A	96	A
37	A	97	A
38	A	98	A
39	A	99	B
40	A	100	A
41	A	101	A
42	A	103	A
43	A	104	B
51	C	105	A
54	C	106	C
55	C	107	A
57	C	108	A

[2042] 虽然我们已经描述了本发明的许多实施方案,但显然可以改变我们的基本实施例

以提供利用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此,应当理解,本发明的范围由所附权利要求而不是由借助于实施例表示的具体实施方案来限定。

[2043] 示例性枚举实施方案

[2044] 1. 一种式 (I) 化合物:



[2046] 或其药学上可接受的盐,

[2047] 其中:

[2048] Cy^A 是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的8至10元双环亚杂芳基,具有1-6个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的10至14元三环亚杂芳基,具有1-6个选自氧、氮或硫的杂原子的8至14元饱和或部分不饱和双环杂环基,或具有1-6个选自氧、氮或硫的杂原子的10至15元饱和或部分不饱和三环杂环基,其中 Cy^A 被0-6个 $-R^A$ 基团取代;

[2049] 每个 R^A 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系;

[2050] 每个 R 独立地是氢或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

[2051] X 是 $-N=$ 或 $-NR-$,其中 X 与连接至环丙基环的 Cy^A 的环原子相邻;

[2052] 每个 R^Y 和 $R^{Y'}$ 独立地选自氢、卤素和任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;

[2053] 每个 R^X 和 $R^{X'}$ 独立地选自氢、卤素或 $-CN$;

[2054] Cy^B 选自苯基,8至10元双环芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中 Cy^B 被0-5个 $-R^B$ 基团取代;或者

[2055] Cy^B 和 R^X 与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系,其中由 Cy^B 和 R^X 形成的一个或多个环可被0-4个 $-R^B$ 基团取代;

[2056] 每个 R^B 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[2057] L 是任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;或者 L 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至

6元饱和或部分不饱和亚杂环基；

[2058] 每个 R^Z 独立地选自氢、 $-(CH_2)_{0-3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR$ 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团；

[2059] Cy^C 是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元双环杂芳基或具有1-4个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环杂环基，其中 Cy^C 被0-6个 $-L^C-R^C$ 基团取代；

[2060] 每个 L^C 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换；

[2061] 每个 R^C 独立地选自卤素、-CN、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团；

[2062] 每个 Cy^D 独立地选自3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基，具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基，苯基，具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环杂环基，桥接双环，或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基，其中 Cy^D 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代；

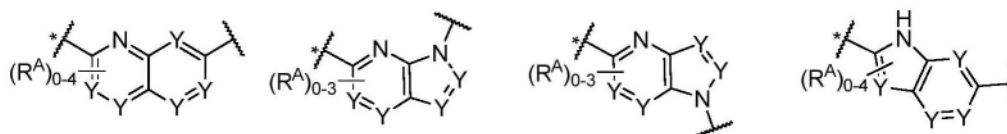
[2063] 每个 L^D 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链，其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换；并且

[2064] 每个 R^D 独立地选自氧代基、卤素、-CN、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族基，苯基，3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基，或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。

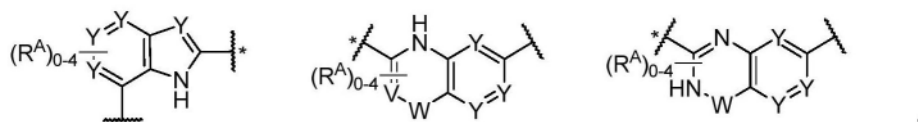
[2065] 2.如实施方案1所述的化合物，其中 Cy^A 是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的8至10元双环亚杂芳基，其中 Cy^A 被0-4个 $-R^A$ 基团取代。

[2066] 3.如前述实施方案中任一项所述的化合物，其中 Cy^A 是被0-4个 $-R^A$ 基团取代的亚喹啉基。

[2067] 4.如前述实施方案中任一项所述的化合物，其中 Cy^A 选自由以下组成的组：



[2068]



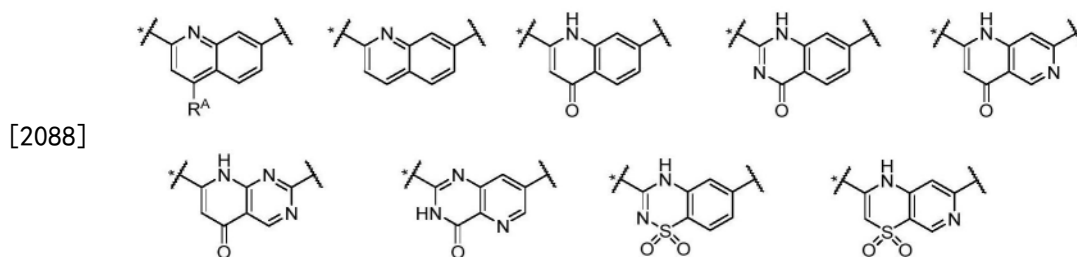
[2069] 其中：

[2070] 每个Y独立地选自 $=C(H)-$ 或 $=N-$ ；

[2071] W选自 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[2072] V选自 $=CH-$ 或 $=N-$ ；

[2073] 并且*代表与环丙基环的连接点。



[2089] 其中*代表与环丙基环的连接点。

[2090] 10. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中每个 R^A 独立地选自氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基, 具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基, 具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基, 或具有0-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6至12元螺环体系。

[2091] 11. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中X是 $-\text{N}=\text{}$ 。

[2092] 12. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中X是 $-\text{NH}-$ 。

[2093] 13. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 选自苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-\text{R}^B$ 基团取代。

[2094] 14. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是苯基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-\text{R}^B$ 基团取代。

[2095] 15. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基, 其中 Cy^B 被0-4个 $-\text{R}^B$ 基团取代。

[2096] 16. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是嘧啶基或吡啶基, 其中 Cy^B 被0-2个 $-\text{R}^B$ 基团取代。

[2097] 17. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是:

[2098] 18. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是

[2099] 19. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是

[2100] 20. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中每个 R^B 独立地选自卤素或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。

[2101] 21. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^x 和 $\text{R}^{x'}$ 中的每一者独立地选自氢和卤素。

[2102] 22. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^x 和 $\text{R}^{x'}$ 中的每一者是氢。

[2103] 23. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^x 和 $\text{R}^{x'}$ 中一者是氢, 另一者是卤素。

[2104] 24. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^y 和 $\text{R}^{y'}$ 中的每一者独立地选自氢和卤素。

[2105] 25. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^y 和 $\text{R}^{y'}$ 中的每一者是氢。

[2106] 26. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_{1-3} 烃链, 其中1-3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR^z-、-S-或-SO₂-置换。

[2107] 27. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_{1-3} 烃链, 其中1个亚甲基单元任选地被-O-、-NR^z-、-S-或-SO₂-置换。

[2108] 28. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_1 烃链。

[2109] 29. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_2 烃链, 其中1个亚甲基单元任选地被-NR^z-或-O-置换。

[2110] 30. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_2 烃链, 其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-或-O-置换。

[2111] 31. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_2 烃链, 其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-置换。

[2112] 32. 如实施方案31所述的化合物, 其中L是*-NHCH(Me)-, 其中*代表与Cy^A的连接点。

[2113] 33. 如实施方案31所述的化合物, 其中L是*-NHCH₂-, 其中*代表与Cy^A的连接点。

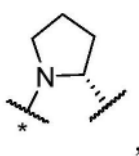
[2114] 34. 如实施方案1-30中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的 C_2 烃链, 其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-O-置换。

[2115] 35. 如实施方案34所述的化合物, 其中L是*-OCH(Me)-, 其中*代表与Cy^A的连接点。

[2116] 36. 如实施方案34所述的化合物, 其中L是*-OCH₂-, 其中*代表与Cy^A的连接点。

[2117] 37. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L包含Cy^A与Cy^C之间的双原子间隔基。

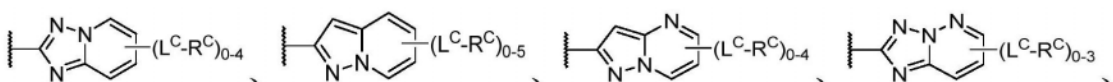
[2118] 38. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是具有1个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

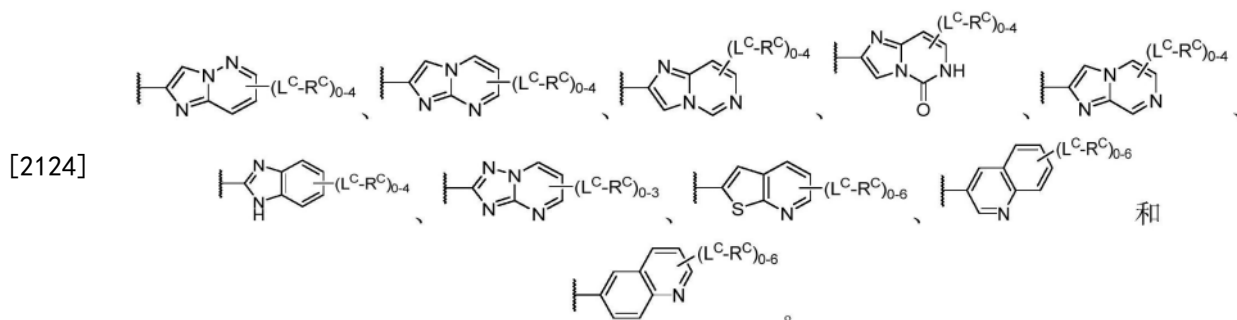
[2119] 39. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L是任选取代的  , 其中*代表与Cy^A的连接点。

[2120] 40. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L上的任选的取代基独立地选自-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o和-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂, 其中每个R^o独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

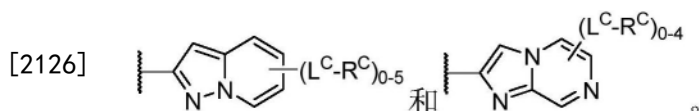
[2121] 41. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^C是8至10元双环芳基, 其中Cy^C被0-6个-L^C-R^C基团取代。

[2122] 42. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^C选自由以下组成的组:

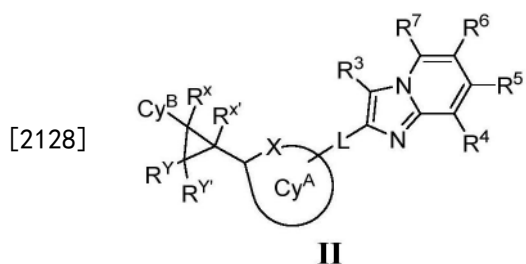
[2123] 



[2125] 43. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^C 选自由以下组成的组:



[2127] 44. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式II:



[2129] 或其药学上可接受的盐, 其中每个 R^3, R^4, R^5, R^6 和 R^7 独立地选自氢或 $-L^C-R^C$ 。

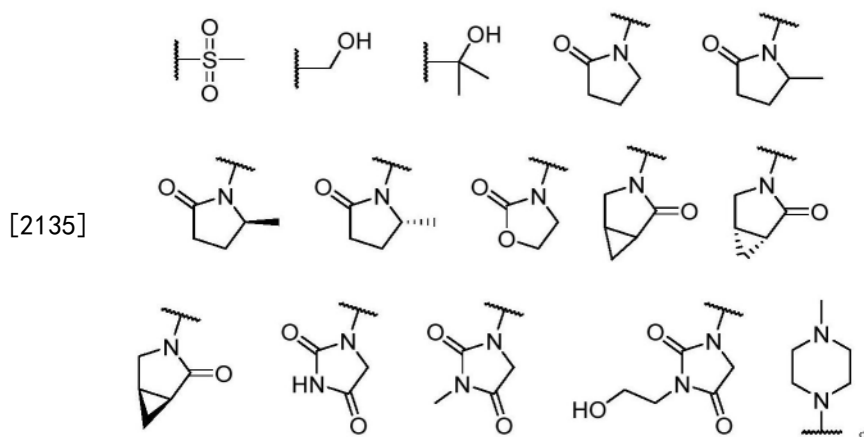
[2130] 45. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^3, R^4, R^5, R^6 和 R^7 中的每一者独立地选自氢或 $-L^C-R^C$, 其中每个 L^C 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链, 其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 或 $-NR-$ 置换; 并且其中每个 R^C 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

[2131] 46. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是氢。

[2132] 47. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^4 选自氢或 $-L^C-R^C$, 其中 L^C 是共价键并且其中 R^C 选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

[2133] 48. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^D 是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环杂环基。

[2134] 49. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^4 选自由以下组成的组:

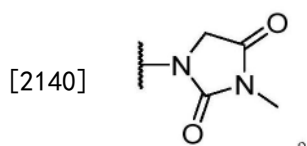


[2136] 50. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^5 是氢。

[2137] 51. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^6 选自氢或 L^C-R^C , 其中 L^C 是共价键, 并且其中 R^C 选自卤素、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^D 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

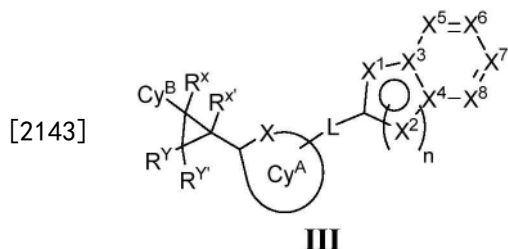
[2138] 52. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^D 是被0-4个 L^D-R^D 基团取代的环丙基。在一些实施方案中, L^D 是共价键并且 R^D 选自卤素和任选取代的 C_{1-6} 脂族基。

[2139] 53. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^D 是:



[2141] 54. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^7 是氢。

[2142] 55. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式III:



[2144] 或其药学上可接受的盐,

[2145] 其中 X^1 是N、CH或 $C-L^C-R^C$;

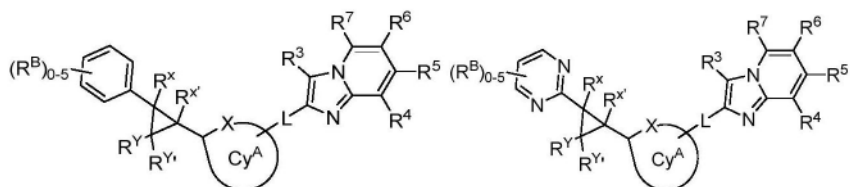
[2146] 每个 X^2 独立地选自N、CH或 $C-L^C-R^C$;

[2147] X^3 和 X^4 独立地是N或C, 其中 X^3 或 X^4 中的至少一者是C;

[2148] X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 中的每一者独立地选自N、CH或 $C-L^C-R^C$; 并且

[2149] n 是1或2。

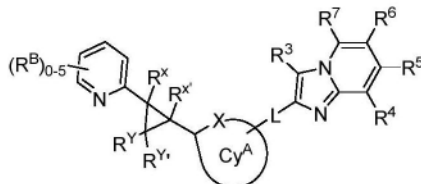
[2150] 56. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式IV-a、IV-b或IV-c:



IV-a

IV-b

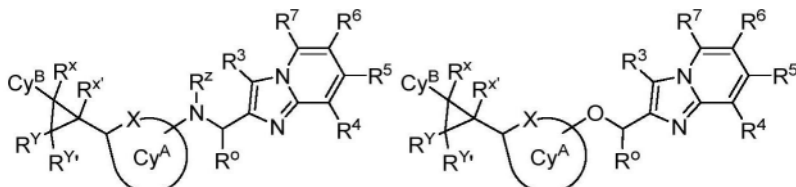
[2151]



IV-c

[2152] 或其药学上可接受的盐。

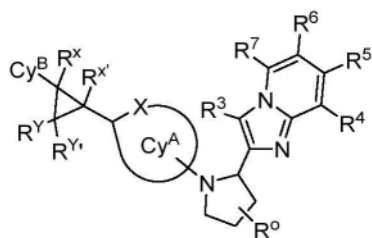
[2153] 57. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式V-a、V-b或V-c:



V-a

V-b

[2154]



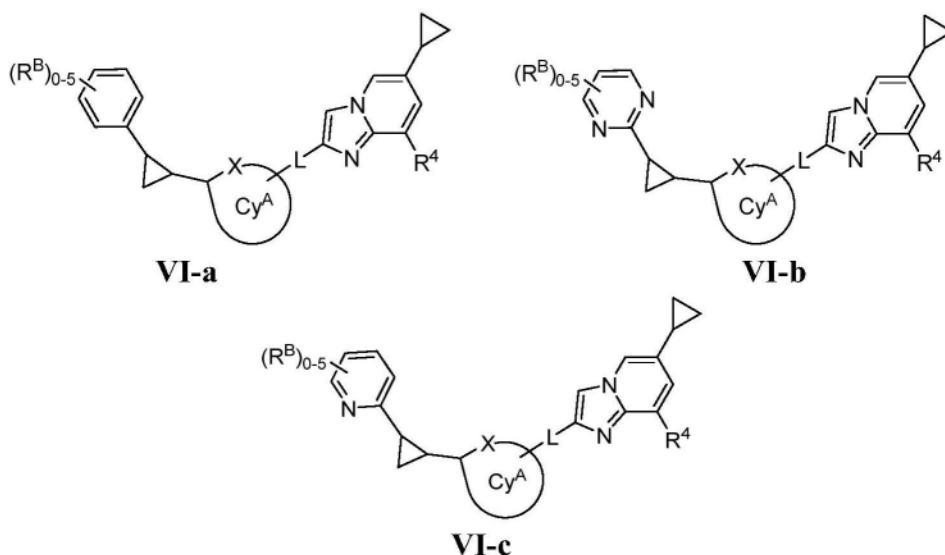
V-c

[2155]

[2156] 或其药学上可接受的盐。

[2157] 58. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中R⁰是氢或甲基。[2158] 59. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中R⁰是氢或-OH。

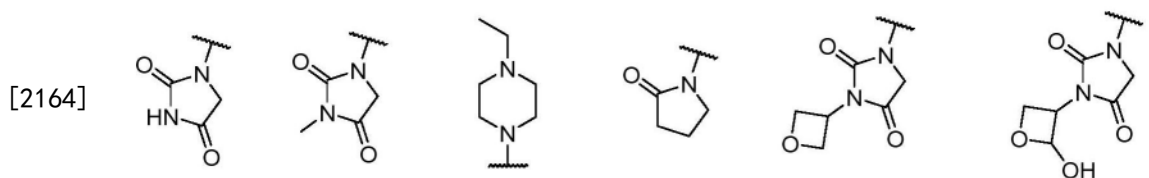
[2159] 60. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式VI-a、VI-b或VI-c:



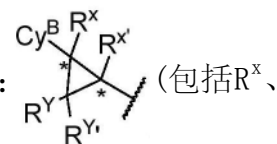
[2161] 或其药学上可接受的盐,并且

[2162] R^4 是氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且 R^C 是卤素或 Cy^D ,其中 Cy^D 是具有1-2个选自氮的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环杂环基,并且其中 Cy^D 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代。

[2163] 61. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^D 是选自以下的环:



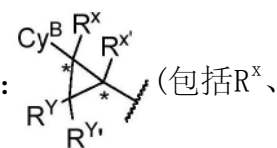
[2165] 62. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述部分:



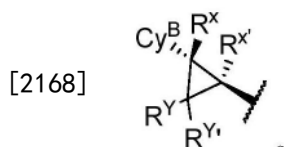
R^x 、 R^y 或 R^y' 中的一者或多者是氢的情况) 相对于连接至以*标记的两个立体中心的 Cy^B 和 Cy^A 基团呈反式构型。

[2166] 63. 如实施方案62所述的化合物,其中所述化合物相对于以*标记的两个立体中心而言是外消旋混合物。

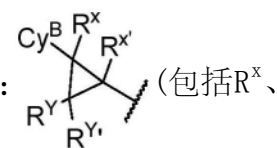
[2167] 64. 如实施方案1-62中任一项所述的化合物,其中所述部分:



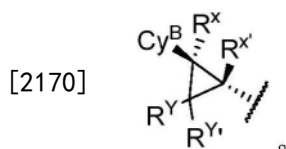
R^x 、 R^y 或 R^y' 中的一者或多者是氢的情况) 的绝对立体化学如下:



[2169] 65. 如实施方案1-62中任一项所述的化合物,其中所述部分:



$R^{x'}$ 、 $R^{y'}$ 或 $R^{y'}$ 中的一者或多者是氢的情况)的绝对立体化学如下:



[2171] 66. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中每个 R^o 独立地选自氢、 C_{1-6} 脂族基或-OH。

[2172] 67. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L的 R^o 是甲基。

[2173] 68. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自化合物I-1至I-108或其药学上可接受的盐。

[2174] 69. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含前述实施方案中任一项所述的化合物。

[2175] 70. 包含前述实施方案中任一项所述的化合物的药物组合物, 所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[2176] 71. 如实施方案69或70所述的组合物, 其中所述组合物适于口服施用。

[2177] 72. 一种使用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物来治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法。

[2178] 73. 如实施方案72所述的方法, 其中所述疾病或病症是遗传性血管性水肿。

[2179] 74. 如实施方案72所述的方法, 其中所述疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿。

[2180] 75. 一种治疗遗传性血管性水肿的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[2181] 76. 一种治疗糖尿病性黄斑水肿的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[2182] 77. 如实施方案73或75中任一项所述的方法, 其中施用所述化合物部分或完全抑制遗传性血管性水肿的一种或多种症状、特征和/或病因, 延迟其发作, 降低其严重程度和/或降低其发病率。

[2183] 78. 如实施方案77所述的方法, 其中口服施用所述化合物。