



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209467 B

(45)授权公告日 2018.06.08

(21)申请号 201480028176.6

(22)申请日 2014.05.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105209467 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据

13169390.5 2013.05.27 EP

13177676.7 2013.07.23 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/061715 2014.05.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/191894 EN 2014.12.04

(73)专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·布兰科 G·博尔德

S·科泰斯塔 V·瓜格纳诺

H·鲁伊格尔 A·沃佩尔

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4188(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012174487 A2,2012.12.20,

W0 2013111105 A1,2013.08.01,

CN 102199152 A,2011.09.28,

CN 1159806 A,1997.09.17,

W0 2013033268 A2,2013.03.07,

审查员 孙静

权利要求书7页 说明书191页

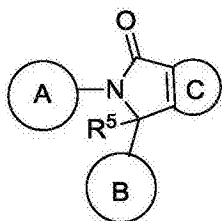
(54)发明名称

咪唑并吡咯烷酮衍生物及其在治疗疾病中的用途

(57)摘要

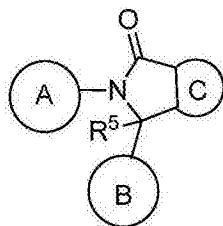
本发明提供了式(I)化合物或其可药用的盐,提供了用于生产本发明化合物的方法及其治疗用途。本发明还提供了药理学活性成分和药用

组合物的组合产品。



(I)

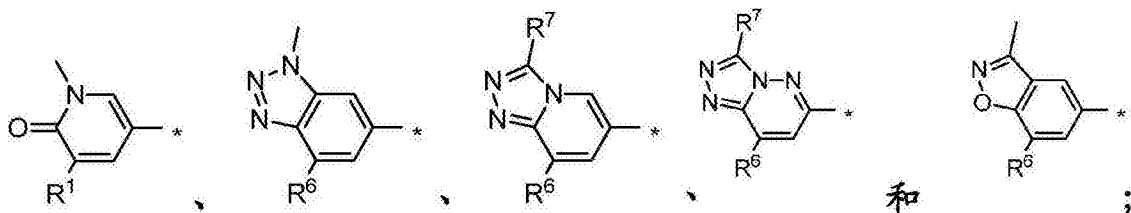
1. 式 (I) 化合物或其盐



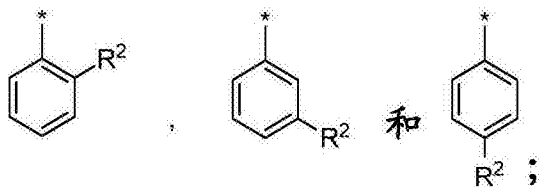
(I)

其中：

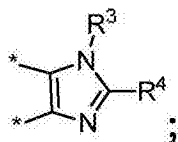
A选自：

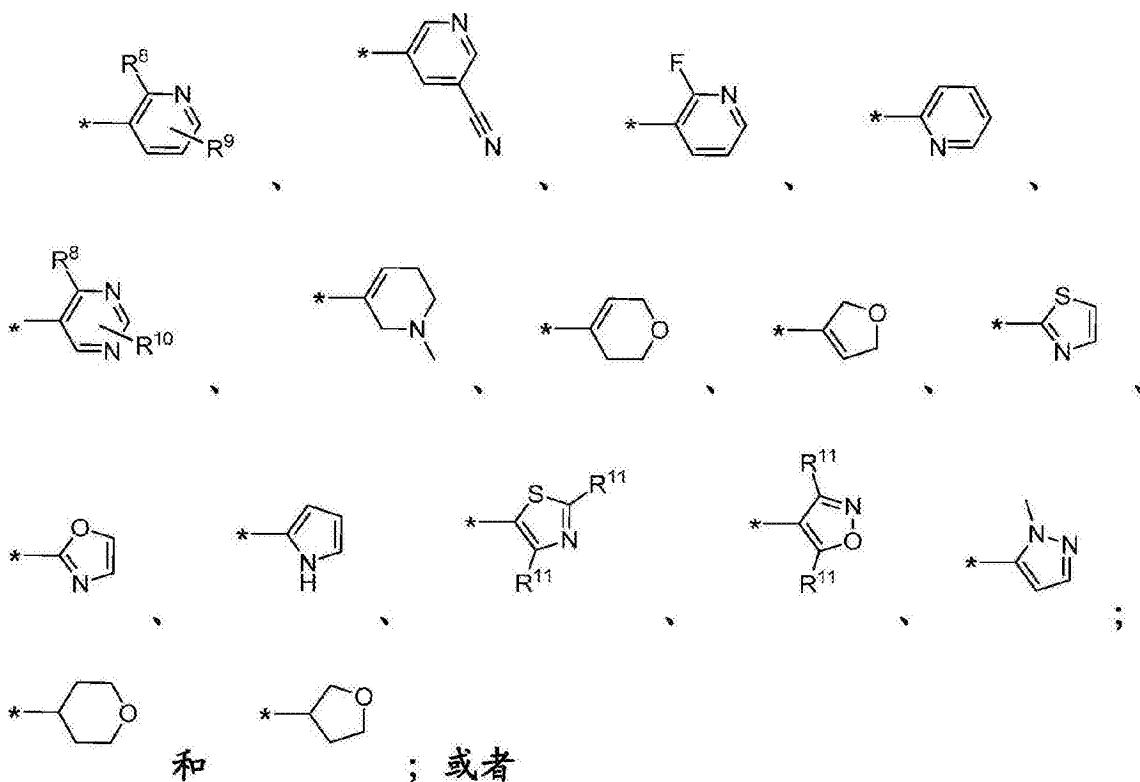


B选自：

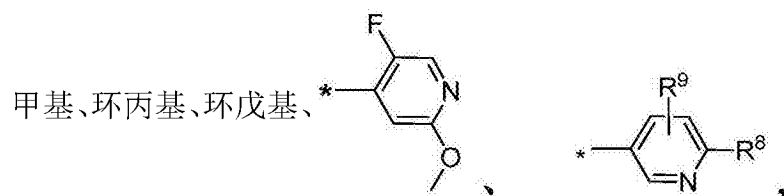


C选自：

R¹选自H、卤素和甲基；R²选自卤素、氰基、甲基、-CF₃和-O (C₁-C₄烷基)；R³选自H、甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、环丙基、环丁基、环戊基和甲氧基乙基-；R⁴选自：



R^4 选自：



其中：

R^8 选自 OCH_3 、 OH 和 OCF_3 ；

R^9 选自 H 和卤素；

R^{10} 选自 H 、 O ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基和 OH ；

每个 R^{11} 独立选自 H 和 CH_3 ；

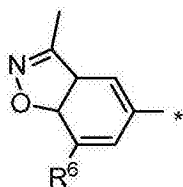
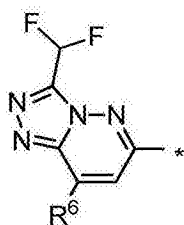
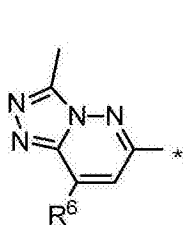
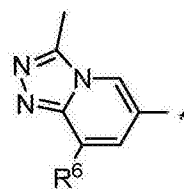
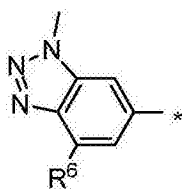
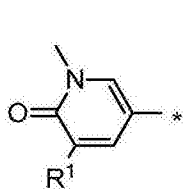
R^5 为 H ；

R^6 选自甲基和甲氧基；并且

R^7 选自甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 和 $-\text{CHF}_2$ ；

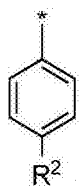
其中*表示与分子其余部分的连接点。

2. 权利要求1的式(I)化合物或其盐, 其中A选自：

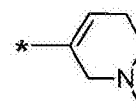
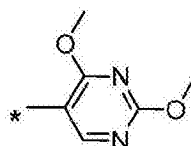
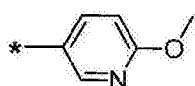
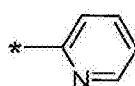
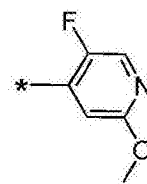
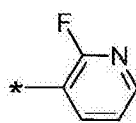
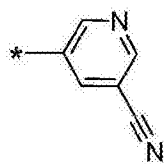
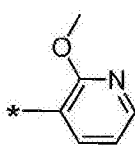


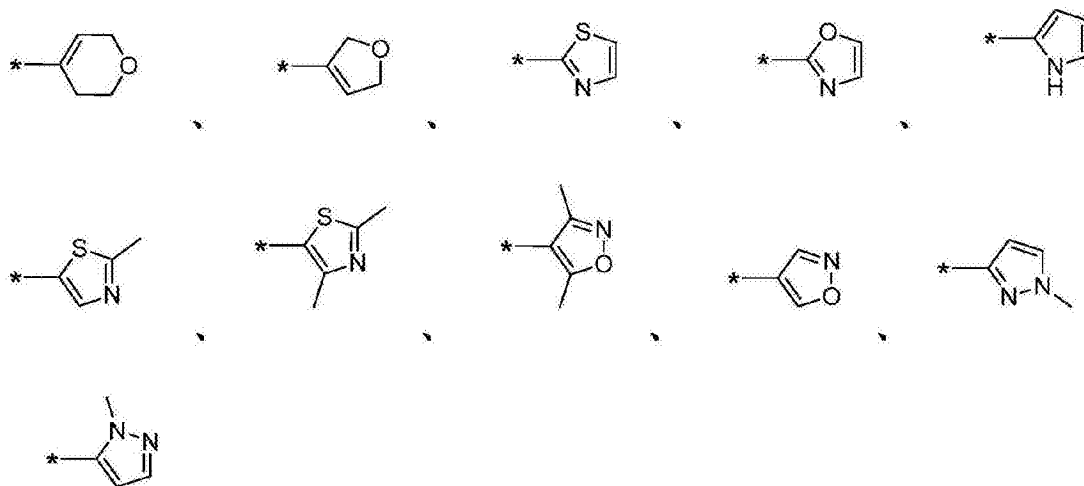
和

3. 权利要求1的式(I)化合物或其盐,其中B为



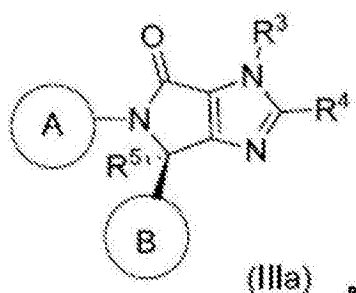
4. 前述权利要求1-3中任一项的式(I)化合物或其盐,其中R⁴选自:甲基、环丙基、环戊基、





和

5. 根据前述权利要求1—3中任一项的式(I)化合物或其盐,具有下式(IIIa):



6. 化合物,其选自:

实施例1: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例2: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例3: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例4: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例5: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例6: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例7: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例8: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例9: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例10: 6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例11:6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例12:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例13:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例14:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例15:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例16:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例17:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例18:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例19:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(异噁唑-4-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例20:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例21:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例22:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例23:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例24:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例25:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例26:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噁唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例27:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例28:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例29:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(2-甲基噁唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例30:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(1H-吡咯-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例31:6-(4-氯代苯基)-2-环戊基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例32:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例33:1-(叔-丁基)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例34:6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例35:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

实施例36:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例37:5-(4-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-氧代-1-丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)烟腈;

实施例38:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例39:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例40:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例41:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例42:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例43:6-(4-氯代苯基)-1-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

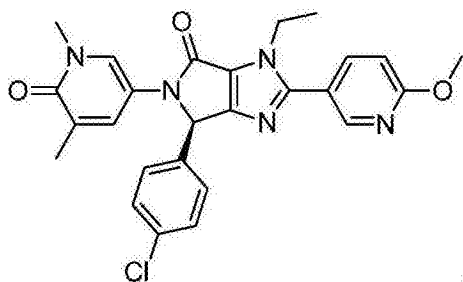
实施例44:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例45:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

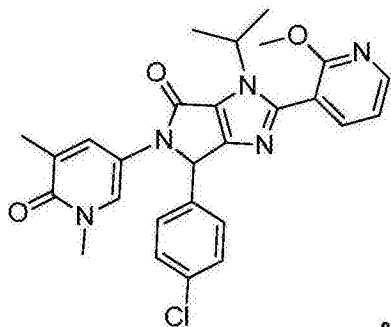
实施例46:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

实施例47:R-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮。

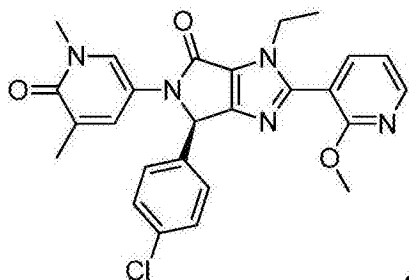
7. 化合物或其盐,该化合物为:



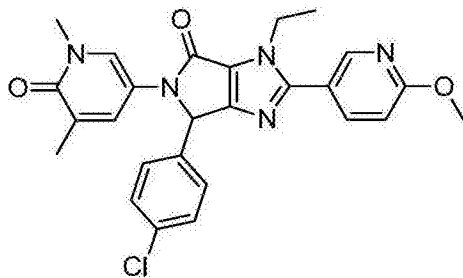
8. 化合物或其盐, 该化合物为:



9. 化合物或其盐, 该化合物为:



10. 化合物或其盐, 该化合物为:



11. 药用组合物, 所述药用组合物包含治疗有效量的权利要求1-10中任一项的化合物或其可药用的盐以及一或多种可药用的载体。

12. 组合产品, 所述组合产品包含治疗有效量的权利要求1-10中任一项的化合物或其可药用的盐以及一或多种治疗活性药物。

13. 权利要求1-10中任一项的化合物或其可药用的盐在制备在个体中调节BET蛋白活性的药物中的用途。

14. 权利要求1-10中任一项的化合物或其可药用的盐在生产用于治疗癌症的药物中的用途。

咪唑并吡咯烷酮衍生物及其在治疗疾病中的用途

技术领域

[0001] 本发明提供了咪唑并吡咯烷酮衍生物及其作为BET抑制剂的用途,用于治疗病症或疾病,例如癌症。

背景技术

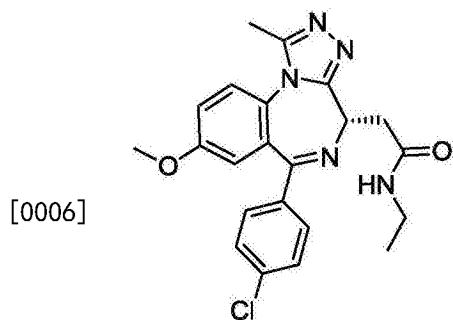
[0002] BET蛋白是由基因BRD2、BRD3、BRD4或BRDT编码的蛋白质。这些蛋白质中的每一个均携有两个N-末端布罗莫结构域(bromodomains)。布罗莫结构域含有在至少42个不同蛋白质中已发现的保守的~110个氨基酸片段,其能够特异性地与存在于例如组蛋白末端的乙酰化的赖氨酸相互作用(Filippakopoulos和Knapp,FEBS Letters,586(2012),2692—2704)。组蛋白是核染色质及其共价修饰的组成部分,所述修饰包括赖氨酸乙酰化调节基因的转录。因此,布罗莫结构域被认为能够通过将蛋白质集中到由特定模式的赖氨酸乙酰化标记的基因周围而调节转录。

[0003] 多个公开的报道表明了BET蛋白质家族与疾病有联系,所述疾病包括癌症、代谢性疾病和炎症。染色体易位所导致的睾丸(NUT)基因中BRD4或BRD3与核蛋白的致癌性融合能够引发名为NUT中线癌(midline carcinoma)的侵略性癌症(French等,J Clin Oncol,22(2004),4135—9;French等,J Clin Pathol,63(2008),492—6)。BRD3/4布罗莫结构域保留在这些融合蛋白中,通过敲除或者采用选择性BET布罗莫结构域抑制剂JQ1对其进行抑制可以在体外以及动物肿瘤模型中导致这些癌细胞的死亡和/或分化(Filippakopoulos等,Nature,468(2010),1067—73)。JQ1和多种其它选择性BET抑制剂已经被报道能够与BET布罗莫结构域结合,从而防止乙酰基-赖氨酸结合,这能够避免BET蛋白与核染色质的相互作用,从而调节转录。通过RNAi筛选的BRD4也被鉴定为急性髓性白血病(AML)的靶点(Zuber等,Nature,478(2011),524—8)。该发现采用BET抑制剂JQ1和另一种在化学上与JQ1无关的名为I-BET151的选择性BET抑制剂在体外和体内进行了确认(Dawson等,Nature,478(2011),529—33)。这些和其它研究表明BET抑制剂在急性白血病、多发性骨髓瘤和其它恶性血液病中具有较广泛的抗癌活性。在多种癌症模型中,已经观察到致癌性转录因子Myc的急性下调对BET的抑制(Delmore等,Cell,146(2011),904—17;Mertz等,Proc Natl Acad Sci U S A,108(2011),16669—74)。较新的研究表明,BET抑制剂的治疗潜力可以延展到其它癌症适应症,例如肺癌和脑癌。

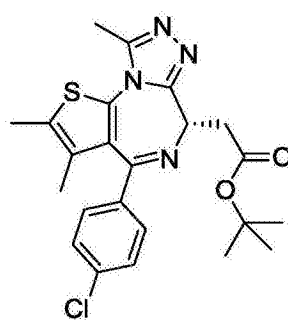
[0004] 据报道,在化学结构上以及其与BET布罗莫结构域结合的方式上与JQ1密切相关的名为I-BET762的另一种BET抑制剂能够调节关键炎性基因的表达,从而能够在小鼠模型中避免内毒素性休克和细菌诱导的败血症(Nicodeme等,Nature,468(2010),1119—23)。在患有动脉硬化症、冠心病、血脂异常症、糖尿病和其它心血管疾病的患者的临床试验中,该数据已经被用于支持BET抑制剂RVX-208的临床评价(McNeill,Curr Opin Investig Drugs,3(2010),357—64和www.clinicaltrial.gov),RVX-208和I-BET762均显示能够上调载脂蛋白A-I,这与胆固醇的组织水平的减少密切相关。最后,BET蛋白与多种病毒的繁殖和转录调节相关,因此可以相信,BET抑制剂可能具有抗病毒活性(Weidner-Glunde,Frontiers in

Bioscience 15 (2010) ,537—549)。

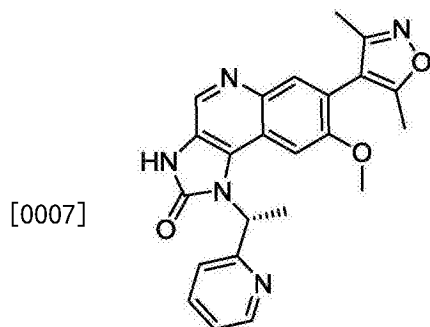
[0005] 总之,BET布罗莫结构域的抑制剂在多种人类疾病中具有治疗潜力。



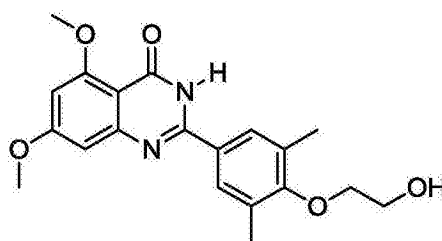
I-BET 762



JQ1



I-BET 151



RVX-208

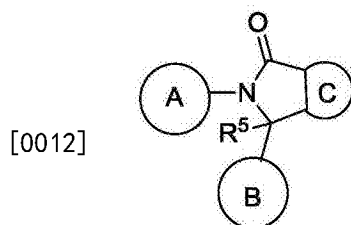
发明内容

[0008] 发明概述

[0009] 人们持续需要用于癌症治疗的新的治疗和疗法。本发明提供了作为BET抑制剂的化合物及其可药用的盐、其药用组合物及其组合。本发明还提供了治疗、预防或改善癌症的方法,该方法包括给予需要的个体有效量的BET抑制剂。

[0010] 本文中描述了本发明的各种实施方案。本发明的特别令人关注的化合物在本文所述的生物学试验中具有良好的效能。在另一方面,它们具有令人满意的安全性。另一方面,它们具有良好的药代动力学性质。

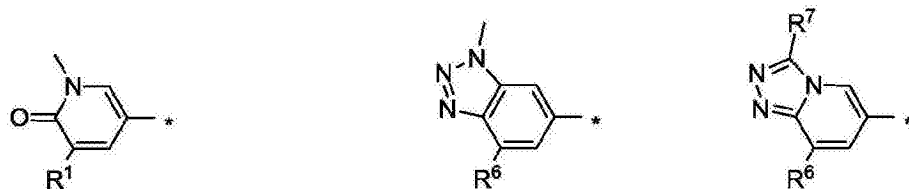
[0011] 根据本发明的第一个方面,实施方案1提供了式(I)化合物或其盐,



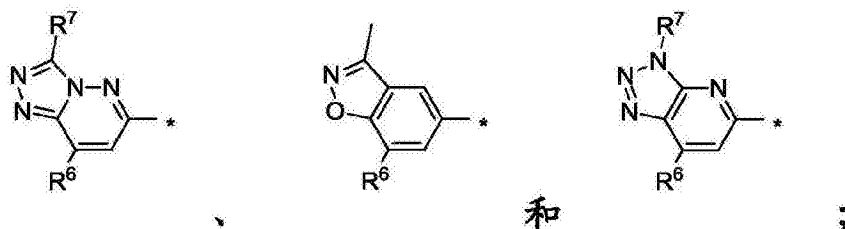
(I)

[0013] 其中:

[0014] A选自:



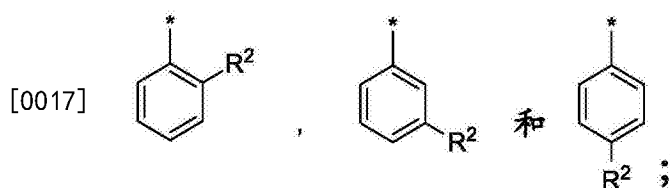
[0015]



和

;

[0016] B选自:



[0017]

和

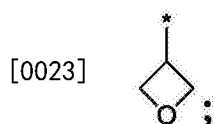
[0018] C选自:



[0019]

和

;

[0020] R¹选自H、卤素和甲基;[0021] R²选自卤素、氰基、甲基、-CF₃和-O (C₁-C₄烷基);[0022] R³选自H、甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基乙基-和

[0023]

[0024] R⁴选自:

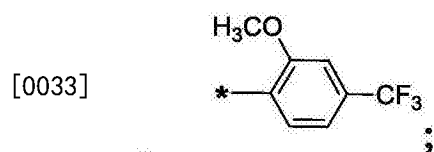
[0025] -H;

[0026] -C₁-C₄烷基;[0027] -C₃-C₆环烷基;[0028] -吡啶, 任选被1或2个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、-OH、-C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、-O (卤代C₁-C₄烷基) 和-C₁-C₄烷氧基;[0029] -噻啶-5-基, 任选被1或2个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、-OH、-C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、-O (卤代C₁-C₄烷基) 和-C₁-C₄烷氧基;[0030] -含有1个氧或1个氮原子或者含有1个氧和1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环, 被1个-C₁-C₆烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代或者被1个选自-C (O) C₁-C₄烷基、-C (O) OC₁-C₄烷基、-C (O) NHC₁-C₄烷基和-S (O) ₂C₁-C₄烷基的取代

基任选取代；

[0031] -含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环，其被-C₁-C₄烷基任选取代；

[0032] -含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环，其被1或2个C₁-C₄烷基任选取代；和



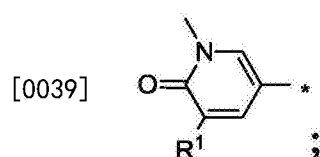
[0034] R⁵为H；

[0035] R⁶选自甲基和甲氧基；并且

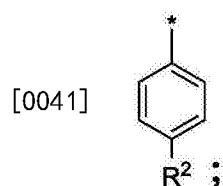
[0036] R⁷选自甲基、-CH₂F和-CHF₂；

[0037] 前提是当

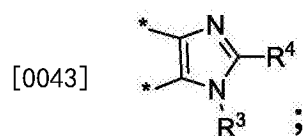
[0038] A为



[0040] B为



[0042] C为



[0044] R²选自氯、氟、三氟甲基、甲基和氰基；

[0045] 且R³为异丙基、异丁基、环丙基、环丁基或环戊基；则

[0046] R⁴选自：

[0047] -H；

[0048] -C₁-C₄烷基；

[0049] -C₃-C₆环烷基；

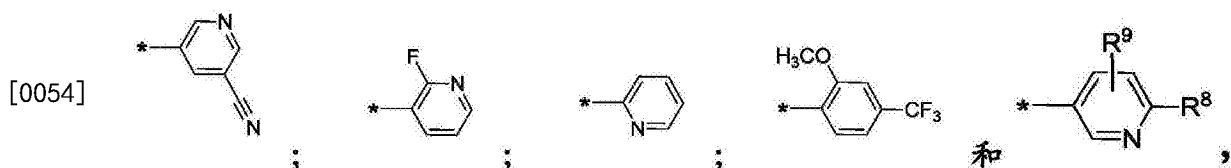
[0050] -含有1或2个选自氧、硫和氮的杂原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被C₁-C₄烷基任选取代；或含有1个氧或1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被1个C₁-C₄烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代；或含有1个氧或1个氮原子或者含有1个氧和1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被1个-C₁-C₆烷取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代或者被1个选自-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)OC₁-C₄烷基、-C(O)NHC₁-C₄烷基和-S(O)₂C₁-C₄烷基的取代基任选取代；

[0051] -含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环，其被C₁-C₄烷基任选取代；

[0052] -含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环，其被1或2个C₁-C₄烷基任选

取代;

[0053] -



其中R⁸选自OCH₃、OH和OCF₃;且R⁹为卤素;

[0055] 且其中*表示与分子其余部分的连接点。

[0056] 在另一个实施方案中,本发明提供了药用组合物,其包含治疗有效量的式(I)定义的化合物或其盐或其亚式以及一或多种可药用的载体。

[0057] 在另一个实施方案中,本发明提供了组合产品,特别是药用组合产品,其包含治疗有效量的式(I)定义的化合物或其盐或其亚式以及一或多种治疗活性成分。

[0058] 发明详述

[0059] 下面描述了本发明第一方面的多个实施方案(E),为方便起见,其实施方案1与其完全相同。

[0060] 除非特别说明,术语“本发明化合物”是指式(I)化合物及其亚式和其盐以及所有的立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代)以及天然形成的部分。

[0061] 除非特别说明,术语“本发明化合物”是指式(I)化合物及其亚式和其盐以及所有的立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代)以及天然形成的部分。

[0062] 本文中使用的术语“C₁₋₆烷基”是指具有1—6个碳原子的完全饱和的支链或非支链烃部分。C₁₋₆烷基的代表性示例包括甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、新戊基(或2,2-二甲基丙基)。本文中使用的术语“C₁₋₄烷基”是指具有1—4个碳原子的完全饱和的支链或非支链烃部分。C₁₋₄烷基的代表性示例包括甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基和叔-丁基。

[0063] 本文中使用的术语“卤代C₁₋₄烷基”是指本文所定义的C₁₋₄烷基,其中至少一个氢原子被卤素原子取代。卤代C₁₋₄烷基可以是单卤代C₁₋₄烷基、二卤代C₁₋₄烷基或多卤代C₁₋₄烷基,包括全卤代C₁₋₄烷基。单卤代C₁₋₄烷基在烷基中可以具有1个碘、溴、氯或氟。二卤代C₁₋₄烷基和多卤代C₁₋₄烷基在烷基中可以具有2个或多个相同的卤素原子或不同卤代基团的组合。典型的多卤代C₁₋₄烷基含有至多8或6或4或3或2个卤代基团。卤代C₁₋₄烷基的非限定性示例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯代甲基、二氯代甲基、三氯代甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯代甲基、二氯代氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯代乙基和二氯代丙基。全卤代C₁₋₄烷基是指所有氢原子均被卤素原子取代的C₁₋₄烷基。

[0064] 本文中使用的术语“C₃₋₆环烷基”是指3—6个碳原子的饱和的或不饱和的单环、双环或三环烃基。典型的C₃₋₆环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基。

[0065] 本文中使用的术语“杂环环”、“杂环基”或“杂环”是指饱和的或不饱和的非芳族环或环系,其可以是含有1或2个选自O、S和N的杂原子的5-或6-元单环环。杂环基团可以通过

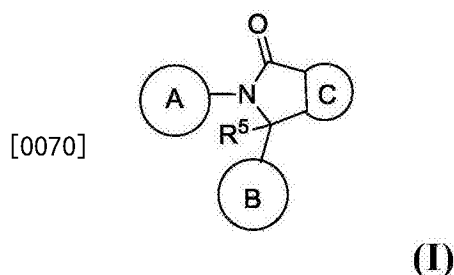
杂原子或碳原子相连。杂环的示例包括四氢呋喃 (THF)、二氢呋喃、1,4-二氧六环、吗啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊环、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、四氢吡喃、二氢吡喃、氧硫杂环戊烷、二硫戊烷、1,3-二氧六环、1,3-二噻烷、氧硫杂环己烷和硫代吗啉。

[0066] 本文中使用的术语“杂芳基”是指含有1、2或3个选自O、S和N的杂原子的5-或6-元单环芳族环。典型的杂芳基包括2-或3-噻吩基、2-或3-呋喃基、2-或3-吡咯基、2-、4-或5-咪唑基、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-异噻唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-异噁唑基、3-或5-1,2,4-三唑基、4-或5-1,2,3-三唑基、四唑基、2-、3-或4-吡啶基、3-或4-哒嗪基、3-、4-或5-吡嗪基、2-吡嗪基和2-、4-或5-嘧啶基。

[0067] 本文描述了本发明的各种实施方案。应当理解,每个实施方案中指明的特征可以与其它指明的特征组合以提供本发明的其它实施方案。

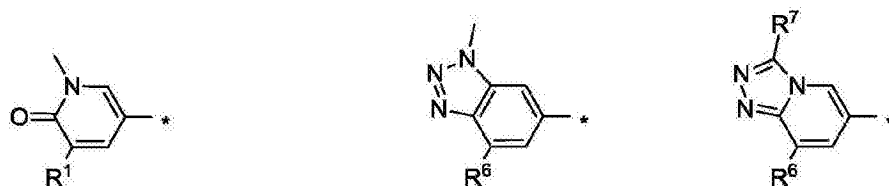
[0068] 因此,本发明提供了如上文实施方案1描述的式 (I) 化合物。

[0069] 实施方案1.1.式 (I) 化合物或其盐,

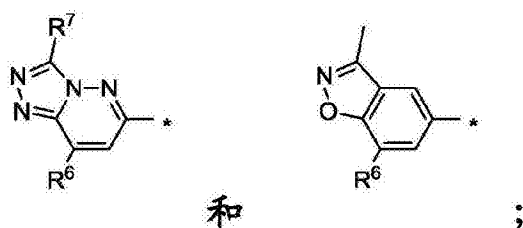


[0071] 其中:

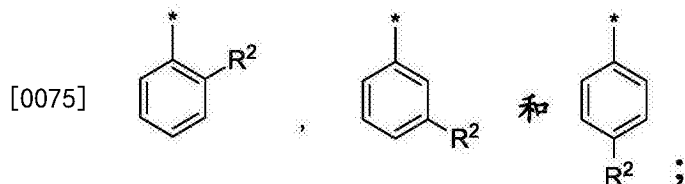
[0072] A选自:



[0073]



[0074] B选自



[0076] C选自:



[0078] R¹选自H、卤素和甲基；

[0079] R²选自卤素、氰基、甲基、-CF₃和-O (C₁-C₄烷基)；

[0080] R³选自H、甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、环丙基、环丁基、环戊基和甲氧基乙基-；

[0081] R⁴选自：

[0082] -H；

[0083] -C₁-C₄烷基；

[0084] -C₃-C₆环烷基；

[0085] -吡啶，任选被1或2个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、-OH、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基和-O (卤代C₁-C₄烷基)；

[0086] -嘧啶-5-基，任选被1或2个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、-OH、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基和-O (卤代C₁-C₄烷基)；

[0087] -含有1个氧或1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被1个C₁-C₄烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代；

[0088] -含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环，其被C₁-C₄烷基任选取代；和

[0089] -含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环，其被1或2个C₁-C₄烷基任选取代；

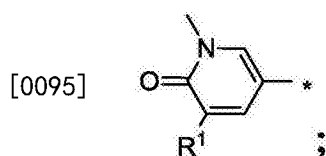
[0090] R⁵为H；

[0091] R⁶选自甲基和甲氧基；并且

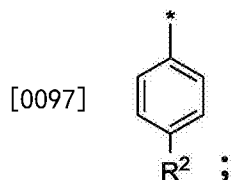
[0092] R⁷选自甲基、-CH₂F和-CHF₂；

[0093] 前提是当

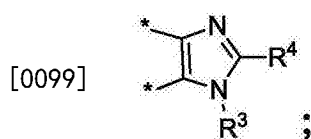
[0094] A为



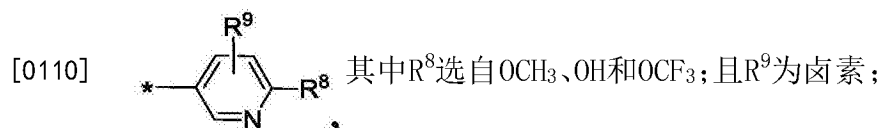
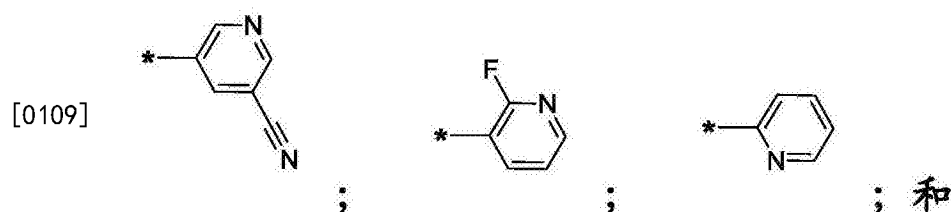
[0096] B为



[0098] C为

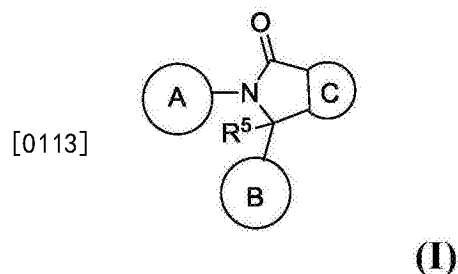


- [0100] R^2 选自氯代、氟、三氟甲基、甲基和氰基；并且
- [0101] R^3 为异丙基、异丁基、环丙基、环丁基或环戊基；则
- [0102] R^4 选自：
- [0103] -H；
- [0104] -C₁-C₄烷基；
- [0105] -C₃-C₆环烷基；
- [0106] -含有1或2个选自氧、硫和氮的杂原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被C₁-C₄烷基任选取代；或含有1个氧或1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被1个C₁-C₄烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代；
- [0107] -含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环，其被C₁-C₄烷基任选取代；
- [0108] -含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环，其被1或2个C₁-C₄烷基任选取代；



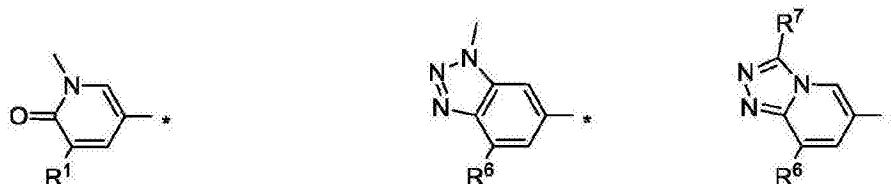
[0111] 其中*表示与分子其余部分的连接点。

[0112] 实施方案1.2.式(I)化合物或其盐，

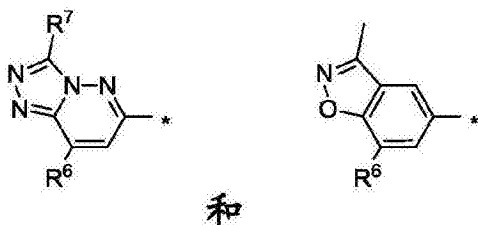


[0114] 其中：

[0115] A选自：



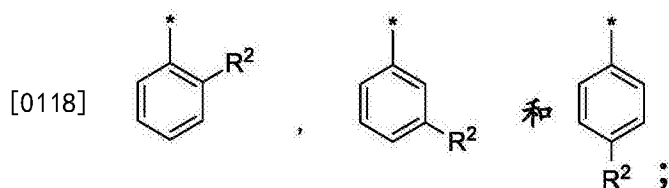
[0116]



和

;

[0117] B选自:



[0118]

和

;

[0119] C选自:



[0120]

和

;

[0121] R¹选自H、卤素和甲基;[0122] R²选自卤素、氰基、甲基、-CF₃和-O (C₁-C₄烷基);[0123] R³选自H、甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、环丙基、环丁基、环戊基和甲氧基乙基-;[0124] R⁴选自:

[0125] -H;

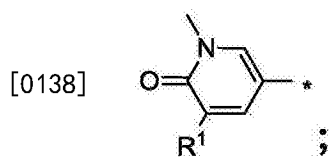
[0126] -C₁-C₄烷基;[0127] -C₃-C₆环烷基;[0128] -吡啶,其任选被1或2个选自下列的取代基取代:卤素、氰基、-OH、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基和-O (卤代C₁-C₄烷基);[0129] -嘧啶-5-基,其任选被1或2个选自下列的取代基取代:卤素、氰基、-OH、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基和-O (卤代C₁-C₄烷基);[0130] -含有1个氧或1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环,其被C₁-C₄烷基任选取代;[0131] -含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环,其被C₁-C₄烷基任选取代;和[0132] -含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环,其被1或2个C₁-C₄烷基任选取代;[0133] R⁵为H;

[0134] R^6 选自甲基和甲氧基;并且

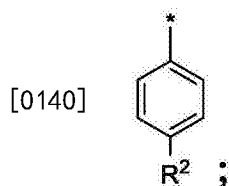
[0135] R^7 选自甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 和 $-\text{CHF}_2$;

[0136] 前提是当

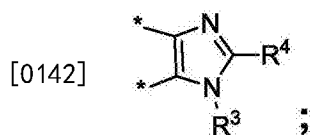
[0137] A为



[0139] B为



[0141] C为



[0143] R^2 选自氯、氟、三氟甲基、甲基和氰基;并且

[0144] R^3 为异丙基、异丁基、环丙基、环丁基或环戊基;则

[0145] R^4 选自:

[0146] $-\text{H}$;

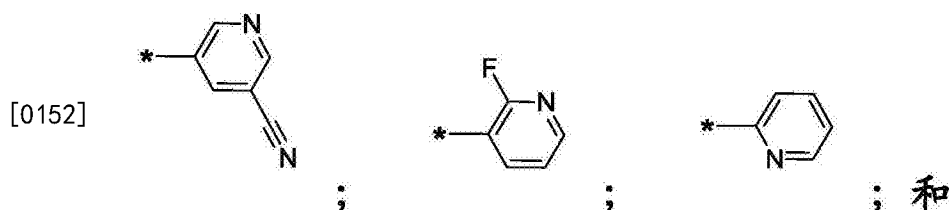
[0147] $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基;

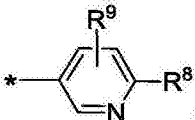
[0148] $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基;

[0149] $-\text{5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环含有1或2个选自氧、硫和氮的杂原子的和被任选取代}$ C_1-C_4 烷基;

[0150] $-\text{含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环和被任选取代}$ C_1-C_4 烷基;

[0151] $-\text{含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环、被任选取代1或2个}$ C_1-C_4 烷基;

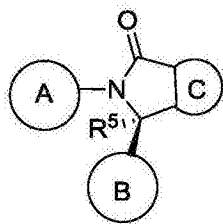


[0153]  其中 R^8 选自 OCH_3 、 OH 和 OCF_3 ;且 R^9 为卤素;

[0154] 其中*表示与分子其余部分的连接点。

[0155] 实施方案2.实施方案1、1.1或1.2的式(I)化合物或其盐,其为式(Ia)化合物:

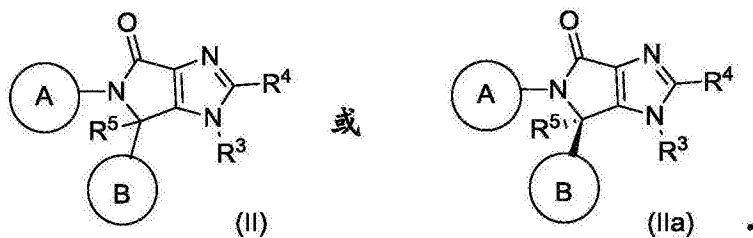
[0156]



(Ia).

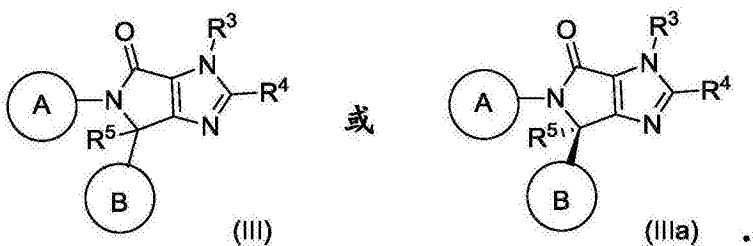
[0157] 实施方案3. 实施方案1、1.1、1.2或2的式(I)化合物或其盐, 其为式(II)或(IIa)化合物:

[0158]



[0159] 实施方案4. 实施方案1、1.1、1.2或2的式(I)化合物或其盐, 其为式(III)或(IIIa)化合物:

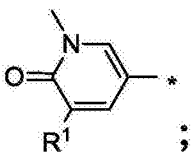
[0160]



[0161] 实施方案5. 任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐, 其中当

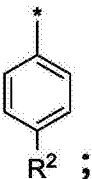
[0162] A为

[0163]



[0164] B为

[0165]



[0166] R²选自氯、氟、三氟甲基、甲基和氰基; 并且

[0167] R³为异丙基、异丁基、环丙基、环丁基或环戊基; 则

[0168] R⁴选自:

[0169] -H;

[0170] -C₁-C₄烷基;

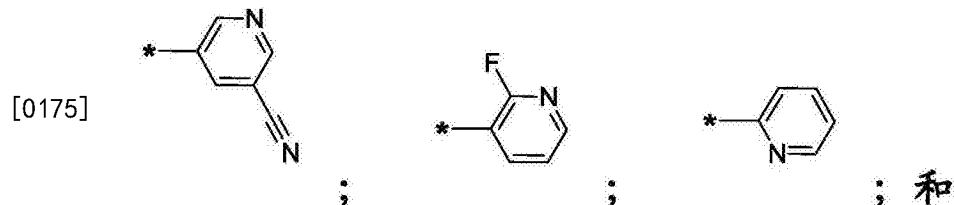
[0171] -C₃-C₆环烷基;

[0172] -含有1或2个选自氧、硫和氮的杂原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环, 其

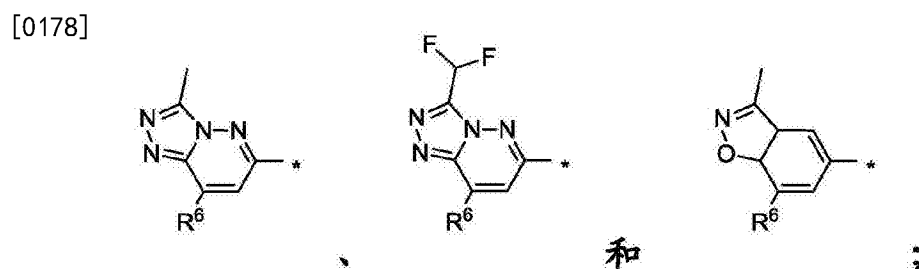
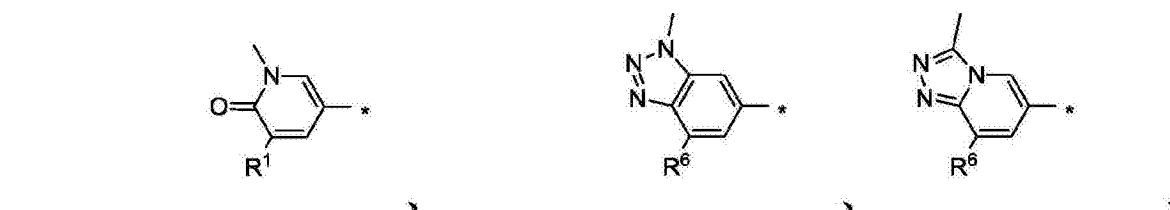
被C₁-C₄烷基任选取代；或含有1个氧或1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被1个C₁-C₄烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代；

[0173] -含有1或2个氮原子的5-元杂芳基环，其被C₁-C₄烷基任选取代；

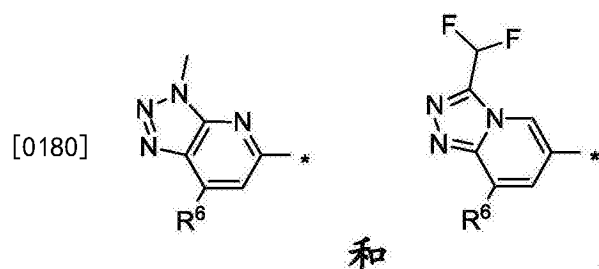
[0174] -含有1个氮原子和1个氧或1个硫原子的5-元杂芳基环，被1或2个C₁-C₄烷基任选取代；



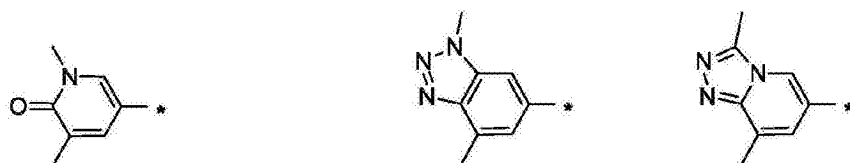
[0177] 实施方案6.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐，其中A选自：



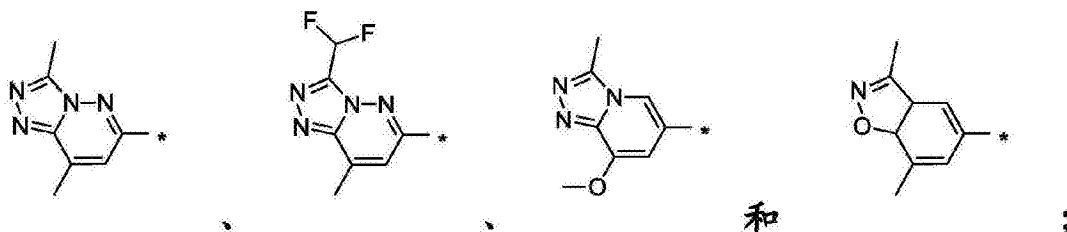
[0179] 或者，A选自：



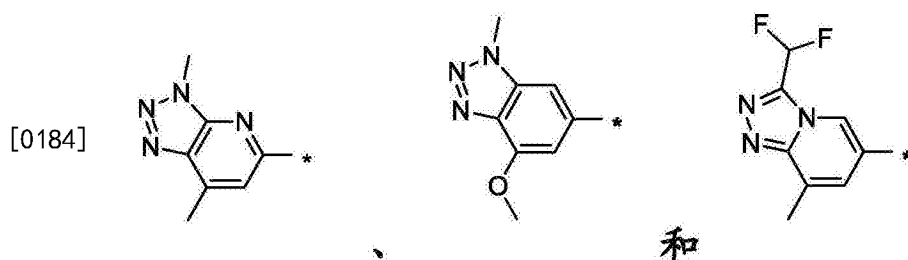
[0181] 实施方案7.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐，其中A选自：



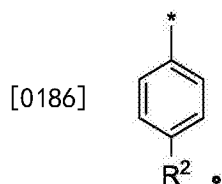
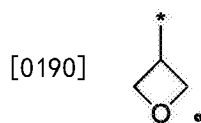
[0182]

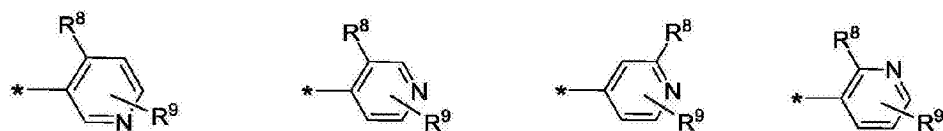


[0183] 或者,A选自:

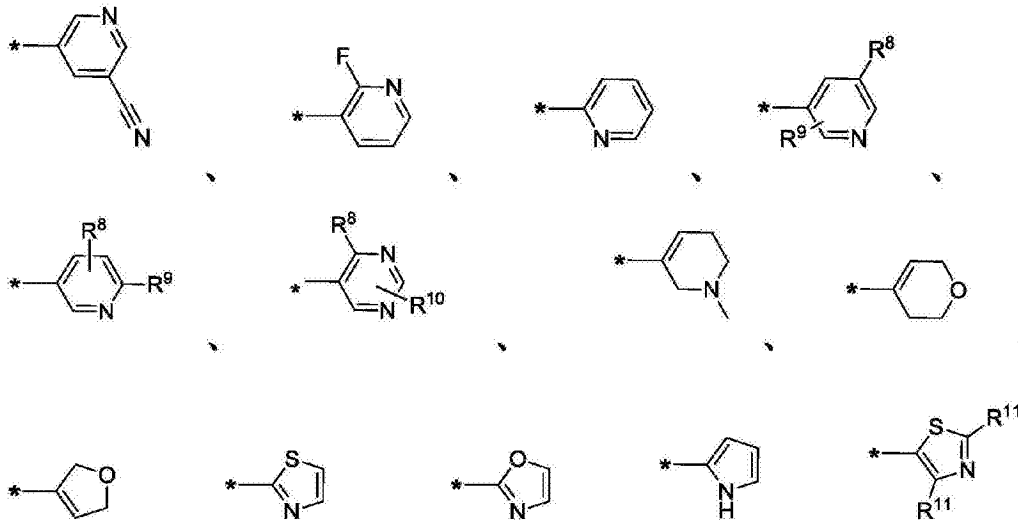


[0185] 实施方案8.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐,其中B为

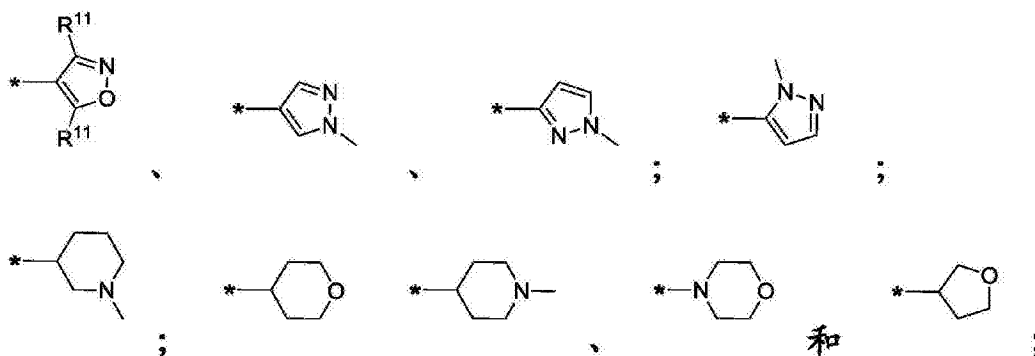
[0187] 实施方案9.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐,其中R²选自氯、氟、溴、氰基和-CF₃。[0188] 实施方案10.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐,其中R²为氯。[0189] 实施方案11.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐,其中R³选自H、甲基、乙基、正-丙基、异丙基、环丙基和叔-丁基;或R³为[0191] 实施方案12.任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐,其中R⁴选自:



[0192]



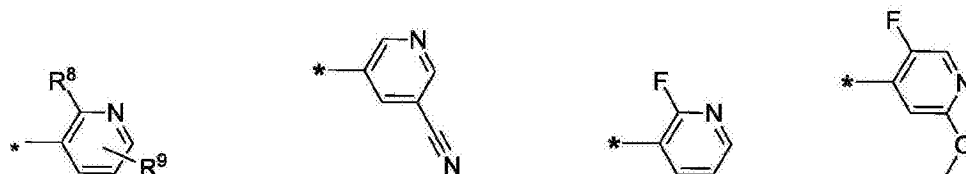
[0193]



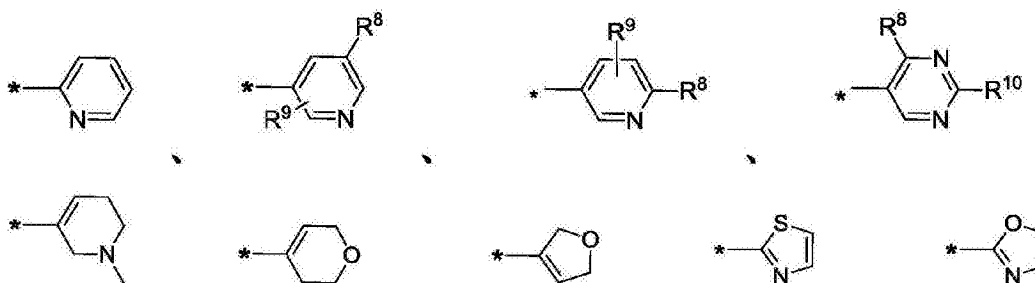
[0194] 其中：

[0195] R^8 独立选自 OCH_3 、 OH 和 OCF_3 ；[0196] R^9 选自 H 和卤素；[0197] R^{10} 选自 H 、 O (C_1-C_4) 烷基和 OH ；[0198] 每个 R^{11} 独立选自 H 和 CH_3 。

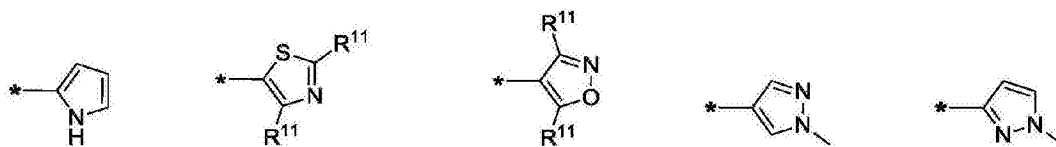
[0199] 实施方案13. 任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐, 其中 R^4 选自甲基、环丙基、环丁基、环戊基、

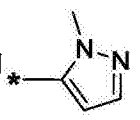


[0200]

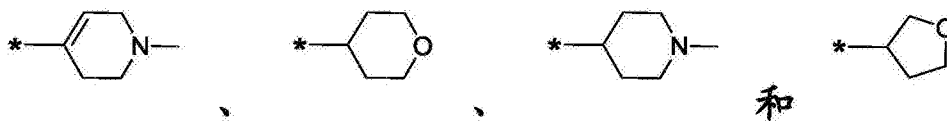


[0201]



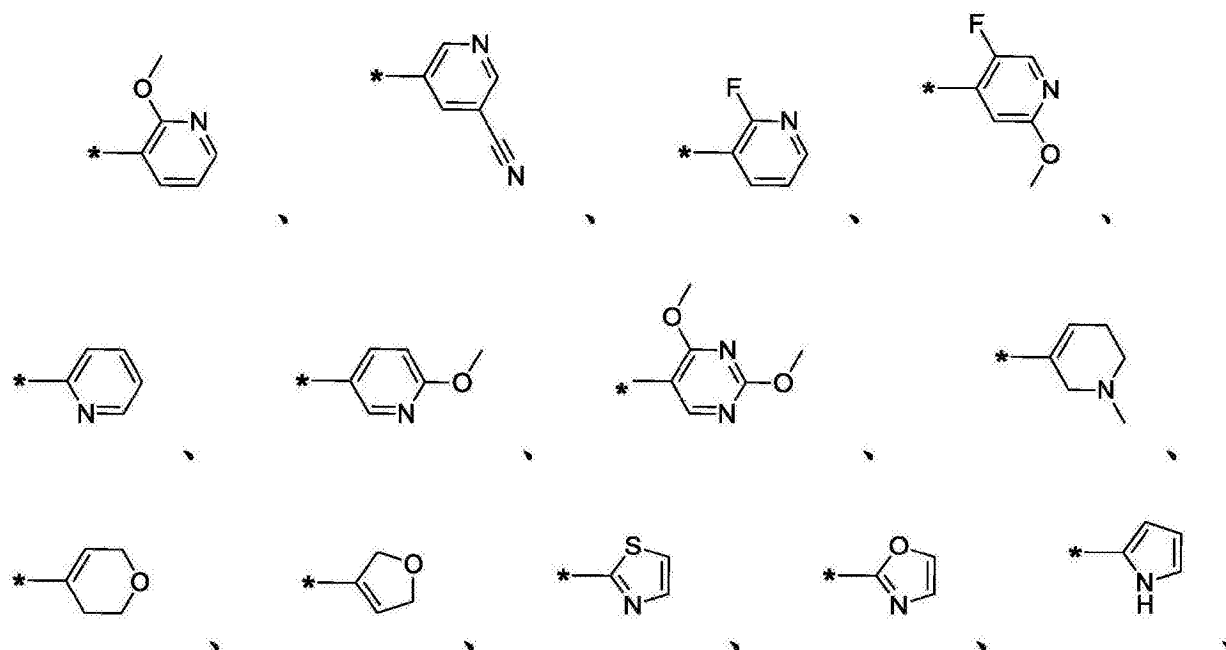
和  或 R^4 选自：

[0202]

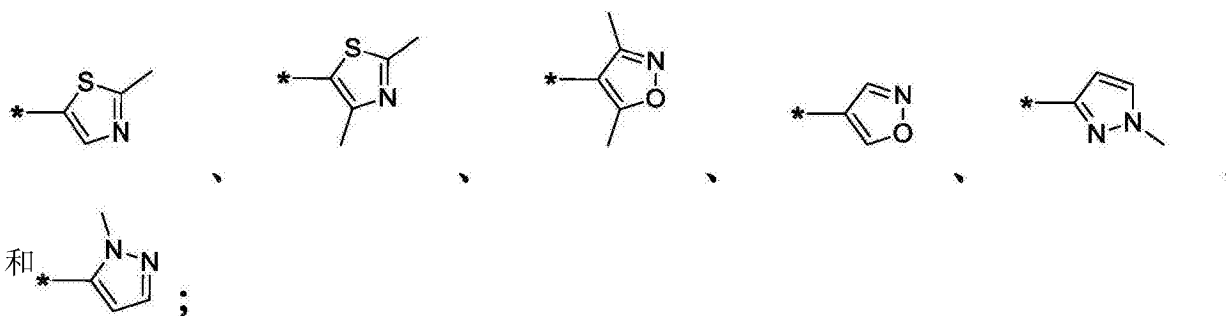


[0203] 实施方案14. 任何前述实施方案的式(I)化合物或其盐, 其中 R^4 选自: 甲基、环丙基、环戊基、

[0204]



[0205]

[0206] 或R⁴选自：

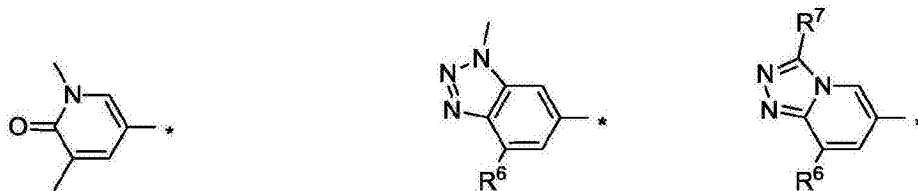
[0207]



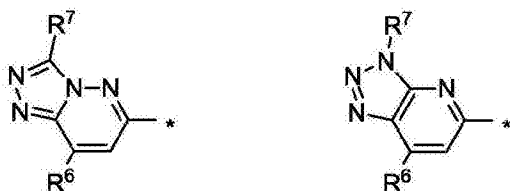
[0208] 实施方案15. 实施方案1的式(I)化合物或其盐，

[0209] 其中：

[0210] A选自：



[0211]

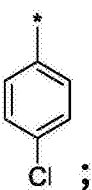


和

;

[0212] B为

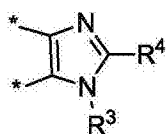
[0213]



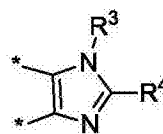
;

[0214] C选自:

[0215]



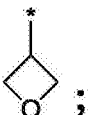
和



;

[0216] R³选自H、异丙基,且

[0217]



;

[0218] R⁴选自:[0219] -C₁-C₄烷基;[0220] -C₃-C₆环烷基;

[0221] -吡啶,其任选被1或2个选自下列的取代基取代:卤素、氰基、-OH、-C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、-O(卤代C₁-C₄烷基)和-C₁-C₄烷氧基;

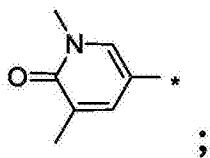
[0222] -含有1个氧或1个氮原子或者含有1个氧和1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环,其被1个-C₁-C₆烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代;

[0223] R⁶选自甲基和甲氧基;并且[0224] R⁷选自甲基、-CH₂F和-CHF₂;

[0225] 前提是当

[0226] A为

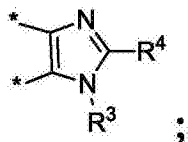
[0227]



[0228]

C为

[0229]



[0230]

并且

[0231]

 R^3 为异丙基；则

[0232]

 R^4 选自：

[0233]

-C₁-C₄烷基；

[0234]

-C₃-C₆环烷基；

[0235]

-含有1或2个选自氧、硫和氮的杂原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被C₁-C₄烷基任选取代；或含有1个氧或1个氮原子的5-或6-元饱和的或部分不饱和的杂环，其被1个C₁-C₄烷基取代基任选取代或者被1、2、3或4个甲基取代基任选取代；

[0236]

其中*表示与分子其余部分的连接点。

[0237]

实施方案16. 实施方案1或3-15中任一项的式(I)化合物或其盐，其中所述化合物以本文所公开的式(Ia)和(Ib)二种对映体的外消旋物存在。

[0238]

实施方案17. 实施方案1的式(I)化合物或其盐，其选自：

[0239]

实施例1: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

[0240]

实施例2: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

[0241]

实施例3: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮；

[0242]

实施例4: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

[0243]

实施例5: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

[0244]

实施例6: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮；

[0245]

实施例7: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮；

[0246]

实施例8: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

[0247]

实施例9: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；

[0248]

实施例10: 6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,

- 4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0249] 实施例11:6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0250] 实施例12:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0251] 实施例13:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0252] 实施例14:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0253] 实施例15:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0254] 实施例16:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0255] 实施例17:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0256] 实施例18:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0257] 实施例19:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(异噁唑-4-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0258] 实施例20:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0259] 实施例21:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0260] 实施例22:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0261] 实施例23:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0262] 实施例24:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0263] 实施例25:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0264] 实施例26:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噁唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0265] 实施例27:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0266] 实施例28:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0267] 实施例29:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(2-甲基噁唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

- [0268] 实施例30: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(1H-吡咯-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0269] 实施例31: 6-(4-氯代苯基)-2-环戊基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0270] 实施例32: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0271] 实施例33: 1-(叔-丁基)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0272] 实施例34: 6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0273] 实施例35: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0274] 实施例36: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0275] 实施例37: 5-(4-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-氧代-1-丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)烟腈;
- [0276] 实施例38: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0277] 实施例39: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0278] 实施例40: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0279] 实施例41: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0280] 实施例42: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0281] 实施例43: 6-(4-氯代苯基)-1-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0282] 实施例44: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0283] 实施例45: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0284] 实施例46: 6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0285] 实施例47: R-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0286] 实施例48: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0287] 实施例49: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-

1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0288] 实施例50:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0289] 实施例51:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[0290] 实施例52:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0291] 实施例53:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0292] 实施例54:6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0293] 实施例55:6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0294] 实施例56:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0295] 实施例57:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0296] 实施例58:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0297] 实施例59: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0298] 实施例60:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0299] 实施例61: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0300] 实施例62:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0301] 实施例63:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0302] 实施例64:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0303] 实施例65:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸甲酯;

[0304] 实施例66:2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0305] 实施例67:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0306] 实施例68:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0307] 实施例69:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸异丁基酯;

[0308] 实施例70:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸乙基酯;

[0309] 实施例71:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸异丙基酯;

[0310] 实施例72:N-(叔-丁基)-4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酰胺;

[0311] 实施例73:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0312] 实施例74:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0313] 实施例75:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0314] 实施例76:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸甲基酯;

[0315] 实施例77:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0316] 实施例78:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0317] 实施例79:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0318] 实施例80:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0319] 实施例81:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0320] 实施例82:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0321] 实施例83:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-

异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0322] 实施例84:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0323] 实施例85:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0324] 实施例86:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0325] 实施例87:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0326] 实施例88:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0327] 实施例89:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0328] 实施例90:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0329] 实施例91:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0330] 实施例92:6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0331] 实施例93:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0332] 实施例94:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0333] 实施例95:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0334] 实施例96:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0335] 实施例97:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0336] 实施例98:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0337] 实施例99:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

- [0338] 实施例100:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0339] 实施例101:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0340] 实施例102:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0341] 实施例103:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0342] 实施例104:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-新戊基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0343] 实施例105:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0344] 实施例106:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0345] 实施例107:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0346] 实施例108:(R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0347] 实施例109:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0348] 实施例110:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0349] 实施例111:(R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0350] 实施例112:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0351] 实施例113:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0352] 实施例114:(R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0353] 实施例115:6-(4-氯代苯基)-3-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0354] 实施例116:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0355] 实施例117:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;
- [0356] 实施例118:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;
- [0357] 实施例119:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-

乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

[0358] 实施例120: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0359] 实施例121: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

[0360] 实施例122: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

[0361] 实施例123: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0362] 实施例124: 6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0363] 实施例125: 6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0364] 实施例126: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0365] 实施例127: 6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0366] 实施例128: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0367] 实施例129: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0368] 实施例130: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-2-吗啉代-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0369] 实施例131: 6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0370] 实施例132: 6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0371] 实施例133: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0372] 实施例134: 6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0373] 实施例135: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0374] 实施例136: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0375] 实施例137: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0376] 实施例138: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0377] 实施例139:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0378] 实施例140:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0379] 实施例141:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0380] 实施例142:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0381] 实施例143:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0382] 实施例144:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0383] 实施例145:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0384] 实施例146:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0385] 实施例147:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0386] 实施例148:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0387] 实施例149:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0388] 实施例150:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0389] 实施例151:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0390] 实施例152:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0391] 实施例153:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0392] 实施例154:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0393] 实施例155:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0394] 实施例156:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-

2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0395] 实施例157:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0396] 实施例158:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0397] 实施例159:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0398] 实施例160:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0399] 实施例161:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0400] 实施例162:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0401] 实施例163:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0402] 实施例164:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0403] 实施例165:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0404] 实施例166:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0405] 实施例167:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0406] 实施例168:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0407] 实施例169:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0408] 实施例170:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0409] 实施例171:(6R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;和

[0410] 实施例172:(6R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。

[0411] 实施方案18.实施方案1的式(I)化合物或其盐,其选自:

[0412] 实施例18:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-

1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0413] 实施例47: R-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮;

[0414] 实施例77: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0415] 实施例78: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0416] 实施例81: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0417] 实施例82: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0418] 实施例93: 6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0419] 实施例95: 6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0420] 实施例102: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0421] 实施例103: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0422] 实施例111: (R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0423] 实施例112: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0424] 实施例138: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0425] 实施例151: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0426] 实施例156: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0427] 实施例158: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0428] 实施例164: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0429] 实施例165: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

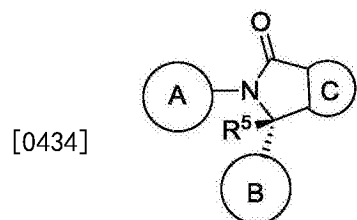
[0430] 实施例168: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,

3-b] 哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;

[0431] 实施例169:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮;和

[0432] 实施例172:(6R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。

[0433] 本公开包括式(Ib)中所示立体化学的化合物:



(Ib).

[0435] 根据选择的原料和工艺方法,化合物可以是可能存在的异构体形式之一,或者是其混合物的形式,例如根据不对称碳原子的数目,可以是纯光学异构体或者非对映体混合物,例如外消旋体和非对映异构体混合物。本发明应当包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物、非对映异构体混合物和光学纯形式。光学活性的(R)-和(S)-异构体可以采用手性合成子或手性试剂制备,或者采用常规技术拆分。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则该环烷基取代基可以具有顺式-或反式-构型。也应当包括所有的互变异构形式。

[0436] 本文中使用的术语“盐”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括可药用的盐。术语“可药用的盐”是指能够保持本发明化合物的生物学效能和特性的盐,其通常不是生物学或其它方面不合需要的。在多种情况下,由于氨基和/或羧基基团或其相似基团的存在,本发明化合物能够形成酸和/或碱盐。

[0437] 可药用的酸加成盐可以采用无机酸和有机酸形成。

[0438] 那些可由其衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0439] 那些可由其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0440] 另一方面,本发明提供了下列盐形式的式I化合物:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(ethdisulfonate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、羟乙酸盐、马尿酸盐、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐(trifenate)、三氟乙酸盐或羟萘甲酸盐(xinafoate)。

[0441] 本文给出的任意通式还应当表示该化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出通式所表示的结构,但是其中一个或多个原子被具有选定的原子量或原子数的原子所替代。可以掺入本发明化合物中的同位素的示例包括下述元素的同位素:氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本发明包括各种同位素标记的本文所定义的化合物,例如那些其中存在放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的化合物或非放射性同位素(例如 ^2H 和 ^{13}C)的化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢性研究(采用 ^{14}C)、反应动力学研究(采用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(如正电子放射断层造影术(PET)或单光子放射计算机断层成像术(SPECT),其包括药物或底物组织分布试验),或者用于患者的放射性治疗中。尤其是, ^{18}F 或标记的化合物对于PET或SPECT研究是特别理想的。同位素标记的式(I)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术制备,或者根据下面实施例和制备方法中所述类似的方法,采用适当的同位素标记试剂代替以前使用的非标记试剂制备。

[0442] 另外,用较重同位素尤其是氘(即 ^2H 或D)取代,能够提供某些治疗学优点,获得较好的代谢稳定性,例如体内半衰期延长或所需剂量减少或治疗指数改善。应当理解,在上下文中,氘可以被认为是式(I)化合物的取代基。可以通过同位素富集因子来定义此类较重同位素(特别是氘)的浓度。本文使用的术语“同位素富集因子”是指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比例。当本发明化合物的取代基表示为氘时,该化合物针对每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(每个指定的氘原子具有52.5%的氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[0443] 本发明的可药用的溶剂化物包括那些其中结晶溶剂可以是同位素取代的溶剂,例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0444] 含有能够作为氢键供体和/或受体的基团的本发明化合物(即式(I)化合物)能够与适当的共结晶形成剂形成共结晶。这些共结晶可以根据已知的共结晶形成方法制备自式(I)化合物。此类方法包括研磨、加热、共升华、共融,或者在结晶条件下使得式(I)化合物与共结晶形成剂在溶液中接触,然后分离由此形成的共结晶。适当的共结晶形成剂包括那些描述于W02004/078163中的形成剂。因此,本发明还提供了含有式(I)化合物的共结晶。

[0445] 本文中使用的术语“可药用的载体”包括任何和所有的溶剂、分散剂、包衣材料、表面活性剂、抗氧剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合,它们是本领域技术人员公知的(参见,例如Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药用科学),第18版,Mack Printing Company,1990,第1289—1329页)。除了与活性成分不相容的任何常规载体外,其它均可以用于治疗或药用组合物中。

[0446] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指能够引起个体的生物学或医学响应的本发明化合物的量,所述响应例如降低或抑制酶或蛋白质的活性或者减轻症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进程或预防疾病。在一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当给予个体时能够有效地发挥下列作用的本发明化合物的量:(i)至少部分缓解、抑制、防止和/或减轻(ii)由BET蛋白介导的,或(iii)与BET蛋白活性有关的,或(iii)特征在于BET蛋白活性

(正常或异常)的病症或疾病;或(2)减少或抑制BET蛋白的活性;或(3)减少或抑制BET蛋白的表达。在另一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当给予细胞或组织或非细胞生物学材料或介质时,能够有效地至少部分降低或抑制BET蛋白活性或者至少部分减少或抑制BET蛋白表达的本发明化合物的量。

[0447] “BET蛋白”是通过基因BRD2、BRD3、BRD4或BRDT中之一编码的蛋白质。除非另有说明,“BET蛋白”在本文中是可以相互交换的单数和复数形式使用,两者的使用没有限定。除非另有说明,“BET蛋白”包括此类编码蛋白质的所有或任何组合。

[0448] 本文中使用的术语“个体”或“患者”是指动物。所述单位通常为哺乳动物。个体也是指例如灵长类(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述个体为灵长类。在其它实施方案中,所述个体为人类。

[0449] 本文中使用的术语“抑制”是指减轻或抑制指定的状况、症状、病症或疾病,或者显著降低生物学活性或过程的基线活性。

[0450] 本文中使用的术语任何疾病或病症的“治疗”在一个实施方案中是指缓解疾病或病症(即减慢或中止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指缓解或改善至少一种体检参数,包括那些患者自己不能辨别的参数。在另一个实施方案中,“治疗”是指调节疾病或病症,包括机体上的(例如可辨别症状的稳定)、生理学上的(例如体检参数的稳定)或它们两者。在另一个实施方案中,“治疗”是指防止或延迟疾病或病症的发作或发展或进程。

[0451] 本文中使用的术语“需要”治疗的个体是指该个体通过此类治疗可以获得生物学、医学或生活质量方面的益处。

[0452] 除非本文中另有说明或者与上下文的内容有明显的矛盾,本发明上下文(特别是权利要求上下文)中使用的术语“一个”、“该”、“所述”和类似的术语应当包括单数和复数两种形式。

[0453] 除非本文中另有说明或者与上下文的内容有明显的矛盾,本文中所述所有方法可以以任何适当的顺序实施。本文中所述任何和所有示例或示例性表述(比如“例如”)的使用应当仅仅是为了更好地阐述本发明,不应当对要求保护的本发明的范围加以限定。

[0454] 本发明化合物的任何不对称原子(例如碳原子等)可以存在于外消旋或对映体富集的混合物中,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施方案中,在(R)-或(S)-构型中每个不对称原子具有至少50%的对映体过量、至少60%的对映体过量、至少70%的对映体过量、至少80%的对映体过量、至少90%的对映体过量、至少95%的对映体过量或至少99%的对映体过量。如果可能,具有不饱和双键的原子上的取代基可以存在顺式-(Z)-或反式-(E)-形式。

[0455] 因此,本文中使用的本发明化合物可以是下列可能存在的形式之一:异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物,例如基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0456] 任何获得的异构体混合物可以根据其组成成分的物理化学性质的不同分离为纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体,例如通过色谱方法和/或分步结晶的方法分离。

[0457] 任何获得的终产物或中间体的外消旋物可以根据已知的方法拆分为光学异构体,

例如通过分离采用光学活性的酸或碱获得的其非对映体盐,释放出光学活性的酸性或碱性化合物。尤为特别的是,碱性部分可以用于将本发明化合物拆分为光学对映体,例如通过盐的分步结晶方法拆分,所述盐采用光学活性的酸形成,例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对-苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。外消旋产物也可以通过手性色谱方法拆分,例如采用手性吸附剂的高效液相色谱 (HPLC) 方法。

[0458] 另外,本发明化合物(包括其盐)也可以以其水合物的形式获得,或者包含用于其结晶的其它溶剂。本发明化合物由于自身特性可以或者通过设计可以与可药用的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本发明应当包括溶剂化物和溶剂化物两种形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其可药用的盐)与一或多个溶剂分子形成的分子复合物。此类溶剂分子是药学领域中常用的那些,已知其对接受者而言是无害的,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

[0459] 本发明化合物(包括其盐、水合物和溶剂化物)由于自身特性可以或者通过设计可以形成多晶型物。

[0460] 组合物:

[0461] 另一方面,本发明提供了药用组合物,其包含本发明化合物或其可药用的盐以及可药用的载体。在另一个实施方案中,组合物含有至少两种可药用的载体,例如本文中所述的那些载体。在本发明中,除非另有指定,组合物通常包含溶剂化物和溶剂化物。优选,可药用的载体是无菌的。药用组合物可以被配制为用于特定的给药途径,例如口服给药、肠胃外给药和直肠给药等。另外,本发明的药用组合物可以被制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉剂或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液剂、混悬液剂或乳剂)。药用组合物可以经过常规制药操作例如灭菌和/或可以含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅料,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0462] 所述药物组合物通常为包含活性成分以及下列辅料的片剂或明胶胶囊剂:

[0463] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0464] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂而言,还可以包含:

[0465] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要的话,还可以包含:

[0466] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和

[0467] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0468] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠溶包衣。

[0469] 用于口服给药的适当的组合物包含有效量的本发明化合物,其可以是下列形式:片剂、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂或酏剂。适用于口服使用的组合物可以根据本领域中已知的用于生产药用组合物的任何方法制备,此类组合物可以含有选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂中的一种或多种成分,从而提供药学上美观且可口怡人的制剂。片剂可以包含活性成分以及与之混合的适合于生产片剂的无毒的可药用赋形剂。这些赋形剂例如:惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未包衣,或者根据已知的技术包衣以延迟

在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供较长时间的持续作用。例如,可以采用缓释材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服的制剂可以为硬明胶胶囊剂,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土;或者为软明胶胶囊剂,其中活性成分与水或油介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0470] 某些注射用组合物是等渗水溶液或混悬液,栓剂可有利地由脂肪乳剂或混悬剂来制备。所述组合物可以是被灭菌的和/或含有辅助剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。所述组合物可以分别根据常规的混合、制粒或包衣方法制备,含有约0.1—75%或含有约1—50%的活性成分。

[0471] 用于透皮应用的适当的组合物包含有效量的本发明化合物以及适当的载体。适合于透皮给药的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂,该溶剂有助于通过宿主的皮肤。例如,透皮装置可以是绷带形式,它包括背衬膜、含有所述化合物以及任选载体的贮库、任选的在较长时间段内以受控的和预定的速率将所述化合物传递通过宿主皮肤的控速屏障以及将该装置固定在皮肤上的方法。

[0472] 用于局部应用(例如用于皮肤和眼睛)的适宜的组合物包括水性溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或可喷雾制剂,例如通过气溶胶等传递。此类局部传递系统特别适于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如在防晒霜、洗剂、喷雾剂等中的预防性应用。因此,它们特别适合在局部使用,包括本领域中众所周知的美容制剂。它们可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0473] 本文中所使用的局部应用还涉及吸入或鼻内应用。它们可以方便地以干粉的形式(作为混合物单独使用,例如与乳糖的干混物,或者例如与磷脂的混合组分颗粒)采用干粉吸入器传递;或以气溶胶喷雾形式使用,采用加压容器、泵、喷射器、雾化器或喷雾器,使用或不使用适当的抛射剂。

[0474] 游离形式或可药用盐形式的式I化合物具有有价值的药理学性质,例如BET蛋白调节性能,例如下面章节中所提供的试验中所示,因此表明其可以用于治疗或者用作研究化学品,例如作为工具化合物。

[0475] 考虑到其作为BET抑制剂的活性,游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物可以用于治疗由BET蛋白活性所介导的病症例如癌症和/或对于BET蛋白的抑制有响应的(特别是指以治疗有益的方式响应)的病症,最特别是下文中所述疾病或病症。

[0476] 本发明化合物被认为可以用于治疗疾病或病症,例如癌症。具体地讲,此类癌症包括良性或恶性肿瘤,软组织肉瘤或肉瘤例如脂肪肉瘤,横纹肌肉瘤或骨癌例如骨肉瘤,癌,例如脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌(包括小细胞肺癌)、阴道癌或甲状腺癌,恶性胶质瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、间皮瘤、神经内分泌瘤例如成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌特别是结肠癌或结直肠腺瘤、头颈肿瘤、黑素瘤、前列腺增生、瘤形成、上皮样瘤形成、源自血液或骨髓的瘤形成、白血病如急性髓性白血病(AML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL)或B-细胞慢性淋巴细胞性白血病,淋巴瘤例如B-或T-细胞源的淋巴瘤,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),NUT中线癌或任何其它BET基因染色体重排相关的肿瘤以及在其它器官的转移。具体地讲,本发明化合物被认为可以用于选自下列的癌症:源自血液或骨髓的肿瘤;白血病,例如急性髓性白血病(AML)或急

性淋巴细胞性白血病 (ALL) 或B-细胞慢性淋巴细胞性白血病;淋巴瘤,例如B-或T-细胞源的淋巴瘤,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL);NUT中线癌或任何其它BET基因染色体重排相关的肿瘤NUT,神经内分泌肿瘤,例如成神经细胞瘤;多发性骨髓瘤;肺癌(包括小细胞肺癌);和结肠癌。

[0477] 本发明化合物还可以用于治疗动脉硬化症、冠心病、血脂异常症、糖尿病和其它心血管疾病和/或可以作为抗病毒药物。

[0478] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其盐在治疗中的用途。在另一个实施方案中,所述治疗选自可以通过抑制BET蛋白而治疗的疾病。在另一个实施方案中,所述疾病为选自上述的癌症疾病。

[0479] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了用于治疗的式 (I) 化合物或其盐。在另一个实施方案中,所述治疗选自可以通过抑制BET蛋白而治疗的疾病。在另一个实施方案中,所述疾病为选自上述的癌症疾病。

[0480] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗疾病的方法,所述疾病可以通过抑制BET蛋白而治疗,该方法包括给予治疗上可接受量的式 (I) 化合物或其盐。在另一个实施方案中,所述疾病为选自上述的癌症疾病。

[0481] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其盐用于生产药物的用途。在另一个实施方案中,所述药物用于通过抑制BET蛋白而治疗的疾病。在另一个实施方案中,所述疾病为选自上述的癌症疾病。

[0482] 对于约50—70kg的个体而言,本发明的药用组合物或组合产品可以是活性成分为约1—1000mg的单位剂量,或活性成分为约1—500mg或约1—250mg或约1—150mg或约0.5—100mg或约1—50mg。化合物、其药用组合物或其组合产品的治疗有效量取决于个体的种属、体重、年龄和个体状况、待治疗的病症或疾病或其严重程度。内科医师、临床医师或兽医师可以轻易地确定预防、治疗或抑制病症或疾病进展所必需的每种活性成分的有效量。

[0483] 上述剂量特性采用有利的哺乳动物如小鼠、大鼠、犬、猴或离体器官、组织及其制品通过体外和体内试验加以证实。本发明化合物可以以溶液(例如水溶液)的形式体外应用,也可以体内应用,例如作为混悬液或水溶液应用于肠道、胃肠外(最好是静脉应用)。体外剂量范围在约 10^{-3} 至 10^{-9} 摩尔浓度。体内的治疗有效量的范围取决于给药途径,在约0.1—500mg/kg或约1—100mg/kg之间。

[0484] 本发明化合物可以与一或多种其它治疗药物同时给药,或者在其给药之前或之后给药。本发明化合物可以与其它药物通过相同或不同的给药途径分别给药,或者可以在相同的药用组合物中一起给药。治疗药物为例如化学化合物、肽、抗体、抗体片段或核酸,当与本发明化合物组合给予个体时,其具有治疗活性或者可以增强治疗活性。

[0485] 组合产品

[0486] 在一个实施方案中,本发明提供了一种产物,其包含式 (I) 化合物和至少一种其它治疗药物,作为组合制品用于在治疗中同时、分别或按顺序使用。在一个实施方案中,所述治疗为对BET蛋白介导的疾病或病症的治疗。作为组合制品提供的产品包括在同一药用组合物中同时含有式 (I) 化合物和其它治疗药物的组合物,或者包括不同形式的式 (I) 化合物和其它治疗药物,例如套盒的形式。

[0487] 在一个实施方案中,本发明提供了包含式 (I) 化合物和其它治疗药物的药用组合

物。任性所述药用组合物可以含有上述可药用的载体。

[0488] 在一个实施方案中,本发明提供了包含两种或以上不同的药用组合物的套盒,它们中至少一种含有式(I)化合物。在一个实施方案中,所述套盒包含分别保存所述组合物的工具,例如容器、独立的小瓶或独立的铝箔包装。此类套盒的实例为水泡眼包装,通常用于片剂、胶囊等的包装。

[0489] 本发明的套盒可以用于给予不同的剂型,例如口服和胃肠外剂型,以不同的剂量间隔给予不同的组合物,或者用于滴定(titrating)彼此独立的不同组合物。为了提高顺应性,本发明的套盒通常包含给药说明书。

[0490] 在本发明的联合疗法中,本发明化合物和其它治疗药物可以由相同或不同的生产商生产和/或配制。另外,本发明化合物可以和其它治疗药物一起通过下列方法构成联合疗法:(i)在组合产品发放给医师之前即组合在一起(例如在套盒中包含本发明化合物和其它治疗药物的情况下);(ii)由医师自己(或者在医师的指导下)在给药前组合;(iii)由患者自己组合,例如在本发明化合物和其它治疗药物按顺序给药的情况下。

[0491] 因此,本发明提供了式(I)化合物在治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症中的用途,其中所述药物被制备用于与另一种治疗药物一起给药。本发明也提供了另一种治疗药物在治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症中的用途,其中所述药物与式(I)化合物一起给药。

[0492] 本发明还提供了式(I)化合物用于治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症的方法,其中式(I)化合物被制备用于与另一种治疗药物一起给药。本发明还提供了另一种治疗药物用于治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症的方法,其中另一种治疗药物被制备用于与式(I)化合物一起给药。本发明还提供了式(I)化合物用于治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症的方法,其中式(I)化合物与另一种治疗药物一起给药。本发明还提供了另一种治疗药物用于治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症的方法,其中另一种治疗药物与式(I)化合物一起给药。

[0493] 本发明还提供了式(I)化合物在治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症中的用途,其中所述患者已经预先(例如在24小时内)采用另一种治疗药物治疗。本发明还提供了另一种治疗药物在治疗由BET蛋白所介导的疾病或病症中的用途,其中所述患者已经预先(例如在24小时内)采用式(I)化合物治疗。

[0494] 在一个实施方案中,所述另一种治疗药物为抗癌药。

[0495] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗药物为表观遗传学领域中的靶点调节剂,例如组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的抑制剂或组蛋白甲基转移酶(HMT)的抑制剂。

[0496] 通用流程

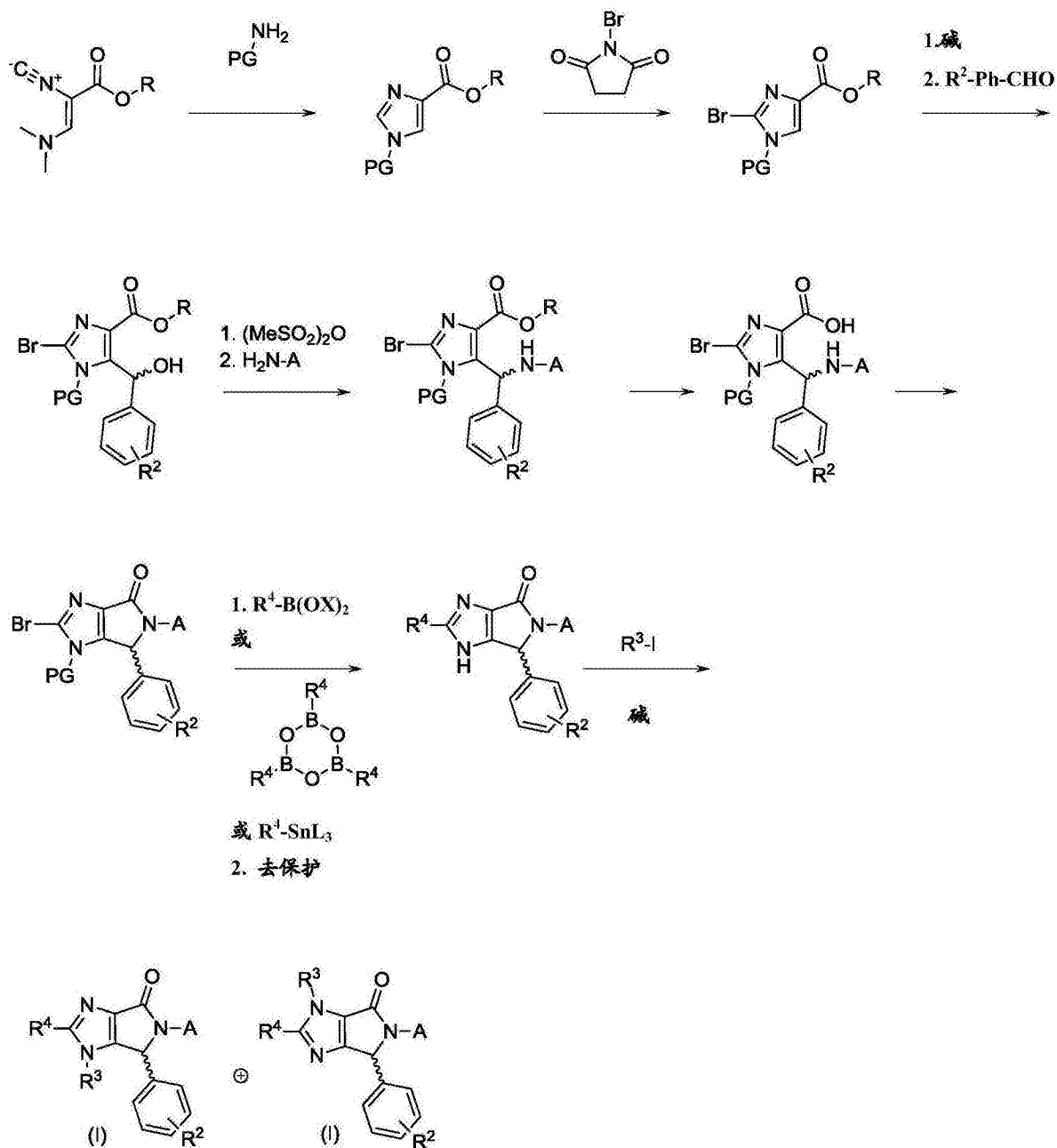
[0497] 通常,式(I)化合物可以根据下文所提供的流程制备,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如实施方案1所定义,并且

[0498] A为

[0499] , 如实施方案1所定义。

[0500] 流程1

[0501]



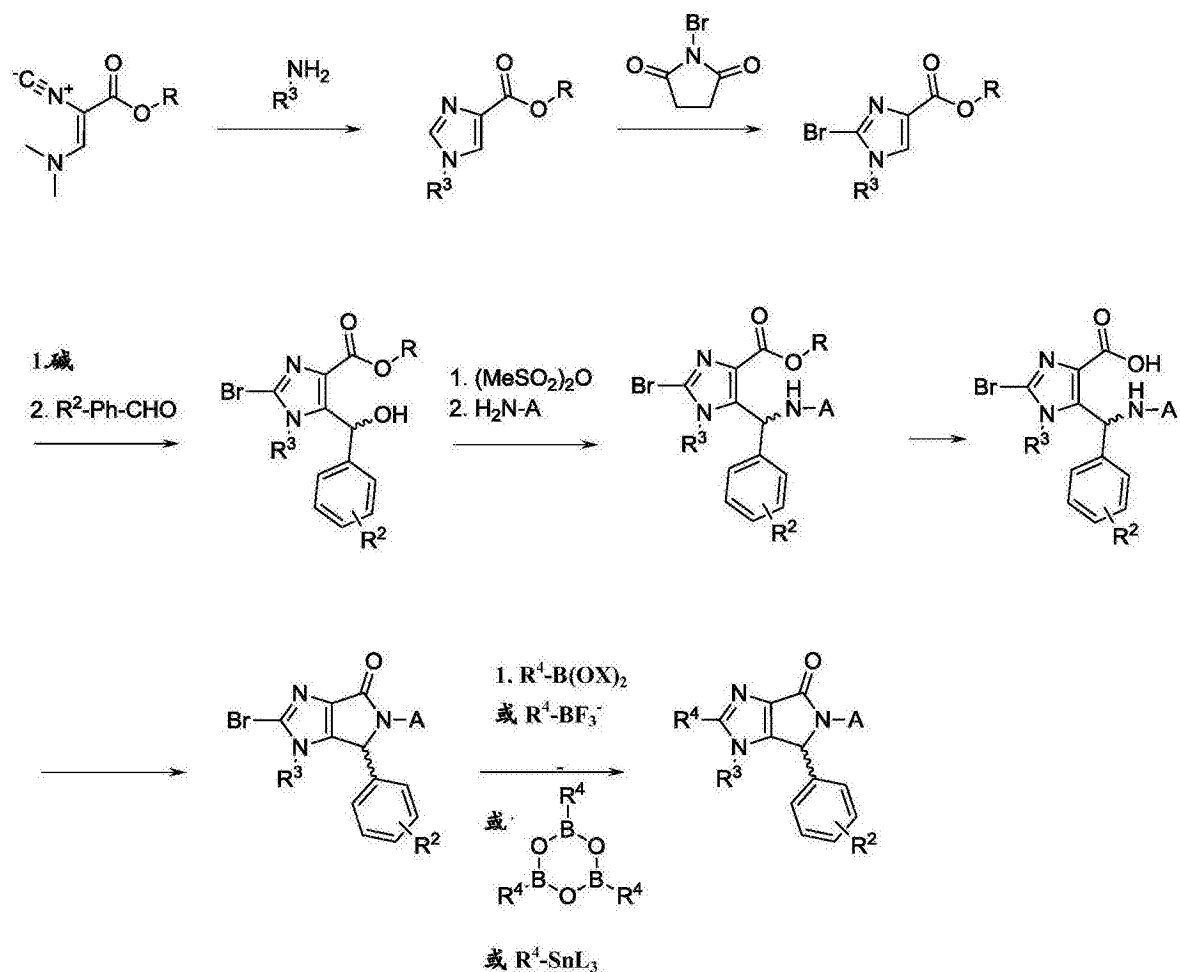
[0502] 其中R为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,适当的为甲基;PG为适当的保护基团(PG),例如烯丙基、对-甲氧基苄基或3,4-二甲氧基苄基; B(OX)_3 为适当的硼酸或硼酸酯,例如芳基-或杂芳基硼酸酯、-酸或三烷基-硼氧环烷(boroxines); SnL_3 为适当的锡试剂,例如 SnBu_3 。

[0503] 流程1表述了本发明化合物的制备方法(例如实施例1-8,45)。使得获自商业的异腈衍生物与适用于引入适当的保护基团(PG)例如烯丙基、对-甲氧基苄基或3,4-二甲氧基苄基的胺反应,产生各自的咪唑酯。采用N-溴-琥珀酰亚胺进行溴化反应获得2-溴-咪唑。采用强碱如二异丙基氨基化锂将咪唑去质子化,与4-取代的苯甲醛反应,获得相应的醇。例如(a)在有机碱例如吡啶(与催化量的4-二甲基氨基吡啶一起)或三乙胺存在下,采用甲磺酰氯或甲磺酸酐;或者(b)采用1-氯代-N,N,2-三甲基丙基胺,将仲醇转化为离去基团,随后于 -30°C 至 50°C 与胺反应,引入部分A。环合为内酰胺的反应可以通过:(a)采用三甲基氯化

铝、二甲基氯化铝或二乙基氯化铝,直接自氨基-酯完成;或(b)在两个步骤中完成,在溶剂例如含水的环烷基醚或醇(例如二氧六环/水或甲醇/水)中,于20℃至100℃(优选20℃至50℃),首先采用碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)将酯基团皂化。采用酸(例如无机酸,如盐酸,或采用弱有机酸,例如柠檬酸)中和反应混合物,萃取并蒸发至干,获得氨基-酸中间体,然后采用肽偶合试剂使其经过分子内环合,所述偶合试剂例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐(HATU)、O-苯并三唑基四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸(trioxatriphosphorinan)-2,4,6-三丙基-2,4,6-三氧化物(propasal)或1-氯代-N,N,2-三甲基丙烯基胺。获得的2-溴-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4-(3H)-酮中间体与芳基-或杂芳基硼酸酯、-酸或三烷基-硼氧环烷($R^4B(OR)_2$ (例如 $R^4-B(OH)_2$)或锡试剂(R^4SnL_3 ;例如 R^4-Sn (正-丁基)₃)的交叉偶合反应可以在Suzuki-或Stille-类反应条件下进行,即采用催化剂例如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 复合物,在过量的无机碱(例如 K_3PO_4)存在下,在溶剂系统(例如二氧六环/水或含水甲苯)中,于80℃-120℃进行反应。这些条件通常会影晌咪唑的N-烯丙基保护基团的伴随裂解,提供了未取代的N-H咪唑;或者需要随后进行单独的去保护步骤(例如采用TFA处理或氢化)。随后,在无机碱(例如 K_2CO_3 ; Cs_2CO_3)存在下,在溶剂例如乙腈中,N-未取代的咪唑可以采用烷基碘化物进行烷基化,获得2个区域异构化的产物。

[0504] 流程2

[0505]

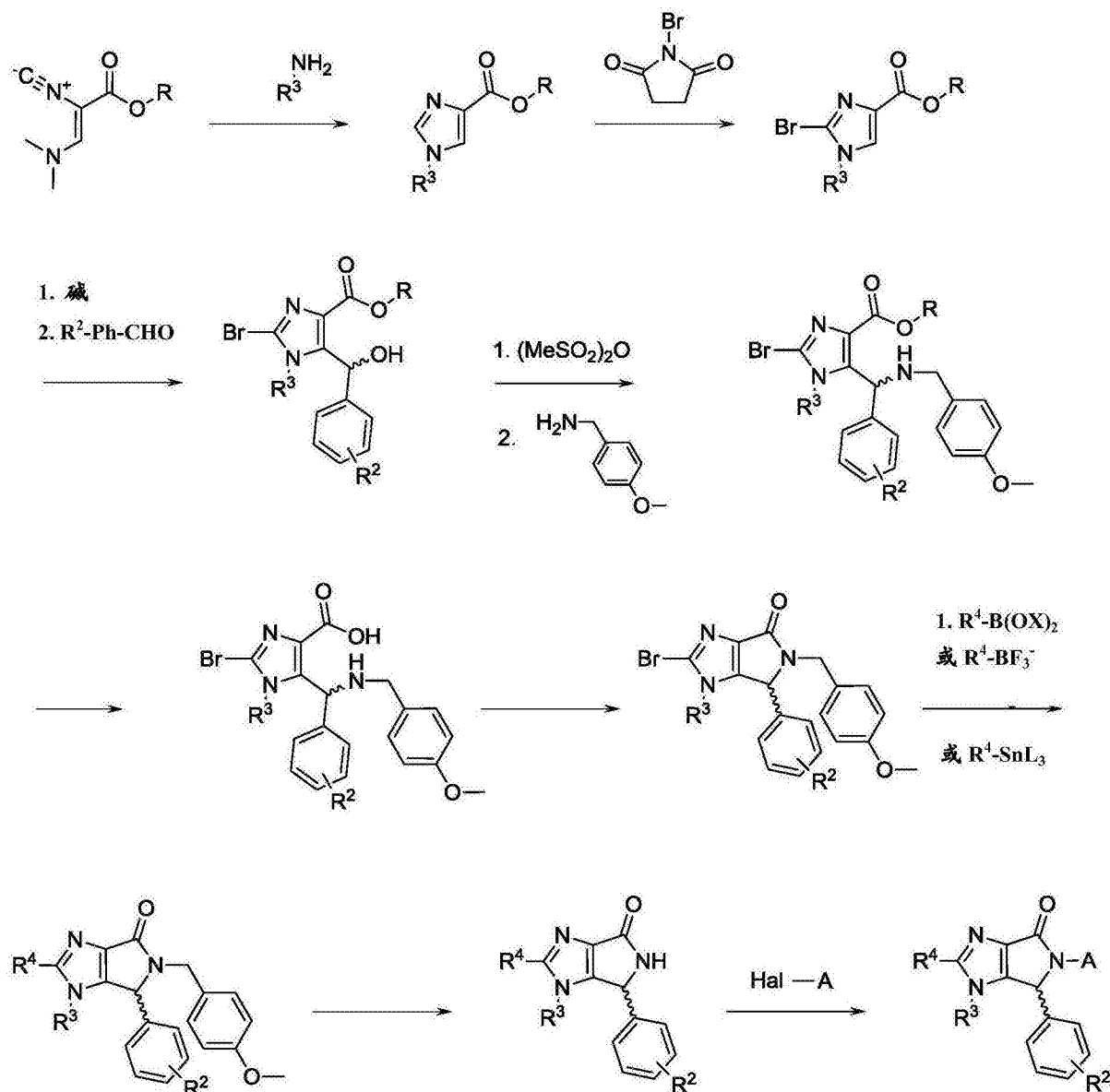


[0506] 其中R、B(OX)₃和SnL₃如流程1所定义。

[0507] 流程2表述了流程1中所述方法的变通方法,用于制备本发明化合物(例如实施例9-17,19-35,43)。获自商业的异腈衍生物与氨基-链烷反应,产生各自的咪唑。采用N-溴-琥珀酰亚胺进行溴化反应,获得2-溴-咪唑。采用强碱如二异丙基氯化锂将咪唑去质子,与4-取代的苯甲醛反应,获得相应的醇。例如(a)在有机碱例如吡啶(与催化量的4-二甲基氨基吡啶一起)或三乙胺存在下,采用甲磺酰氯或甲烷磺酸酐;或者(b)采用1-氯代-N,N,2-三甲基丙基胺,将仲醇转化为离去基团,随后于-30℃至50℃与胺反应,引入部分A。环合为内酰胺的反应可以通过:(a)采用三甲基氯化铝、二甲基氯化铝或二乙基氯化铝,直接自氨基-酯完成;或(b)在两个步骤中完成,在溶剂例如含水的环烷基醚或醇(例如二氧六环/水或甲醇/水)中,于20℃至100℃(优选20℃至50℃),首先采用碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)将酯基团皂化。采用酸(例如无机酸,如盐酸,或采用弱有机酸,例如柠檬酸)中和反应混合物,萃取并蒸发至干,获得氨基-酸中间体,然后采用肽偶合试剂使其经过分子内环合,所述偶合试剂例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐(HATU)、O-苯并三唑基四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸(trioxatriphosphorinan)-2,4,6-三丙基-2,4,6-三氧化物(propasal)或1-氯代-N,N,2-三甲基丙基胺。获得的2-溴-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4-(3H)-酮中间体与芳基-或杂芳基硼酸酯、-酸、烷基-三氟硼酸酯(R⁴-BF₃)或三烷基-硼氧环烷(R⁴B(OX)₂((例如R⁴-B(OH)₂))或锡试剂(R⁴SnL₃;例如R⁴-Sn(正-丁基)₃)的交叉偶合反应可以在Suzuki-或Stille-类反应条件下进行,即采用催化剂例如Pd(PPh₃)₄、(Ph₃P)₂PdCl₂或Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂复合物,在过量的无机碱(例如K₃PO₄或Cs₂CO₃)存在下,在溶剂系统(例如二氧六环/水或含水甲苯)中,于80℃-120℃进行反应。

[0508] 流程3

[0509]



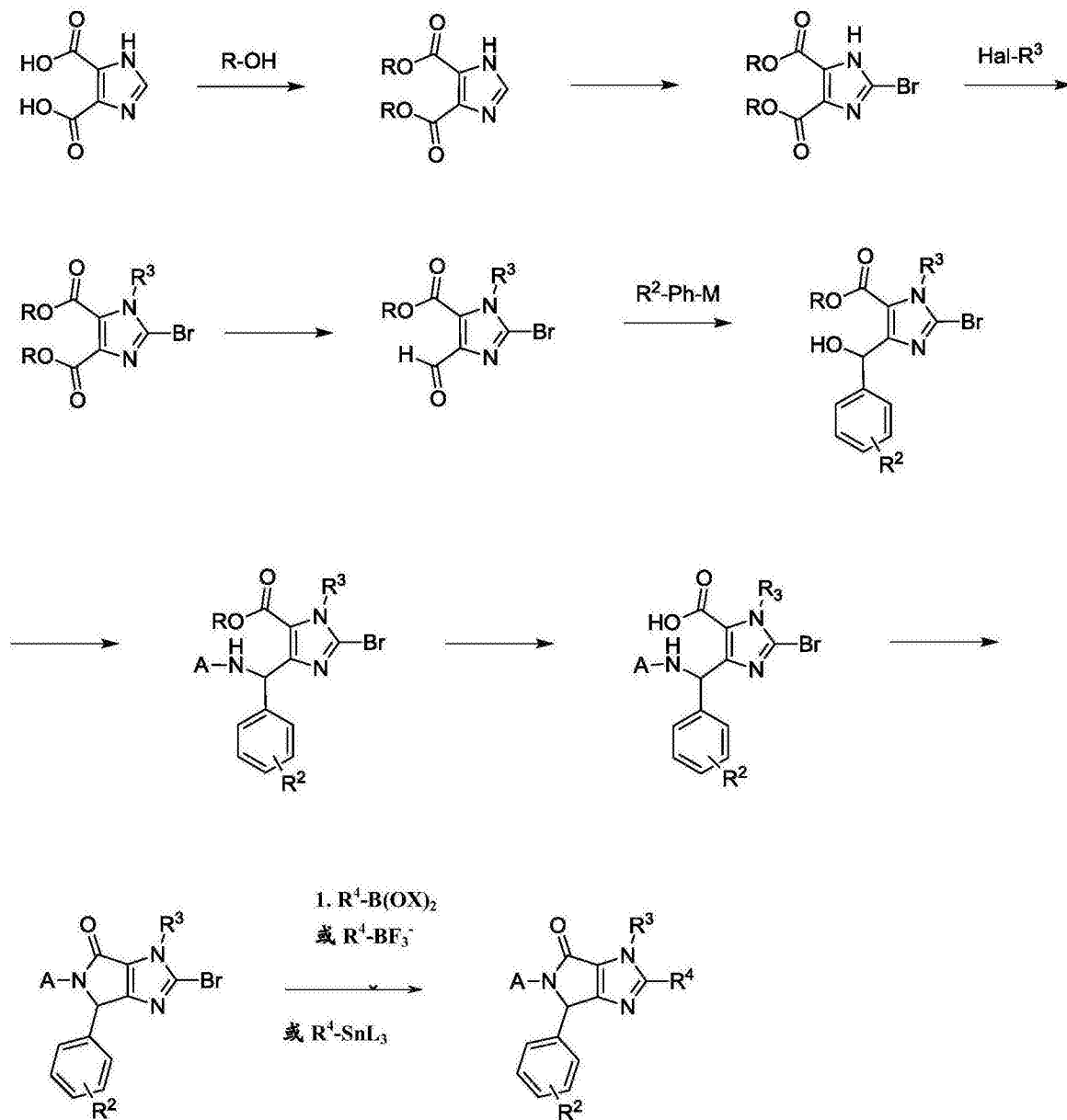
[0510] 其中R、B(OX)₃和SnL₃如流程1所定义。

[0511] 流程3表述了流程1中所述方法的另一种变通方法,用于制备本发明化合物(例如实施例18)。该方法的初始步骤与流程1和2中所示顺序相同(R适当地为C₁-C₄烷基)。例如(a)在有机碱例如吡啶(与催化量的4-二甲基氨基吡啶一起)或三乙胺存在下,采用甲磺酰氯或甲磺酸酐;或者(b)采用1-氯代-N,N,2-三甲基丙基胺,将仲醇转化为离去基团,随后于0℃至室温下与4-甲氧基苄基胺反应,获得氨基酯。在溶剂例如含水的环烷基醚或醇(例如二氧六环/水或甲醇/水)中,于20℃至100℃(优选20℃至50℃),通过采用碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)处理将酯基团皂化,环合为内酰胺。采用酸(例如无机酸,如盐酸,或采用弱有机酸,例如柠檬酸)中和反应混合物,萃取并蒸发至干,获得氨基-酸中间体,然后采用肽偶合试剂使其经过分子内环合,所述偶合试剂例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐(HATU)、O-苄基三唑基四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸(trioxatriphosphorinan)-2,4,6-三丙基-2,4,6-三氧化物(propal)或1-氯代-N,N,2-三甲基丙基胺。交叉偶合反应根据流程1和2中所述

条件进行。对-甲氧基苄基 (PMB) 基团的裂解可以在微波照射下于140℃通过采用纯三氟乙酸处理进行。获得的未取代的内酰胺通过杂芳基卤化物 (Hal-R³) 的N-杂芳基化反应可以通过钯 (例如Pd₂(dba)₃/xantphos) 或铜 (例如Cham-Lam条件) 催化作用加速反应。

[0512] 流程4

[0513]

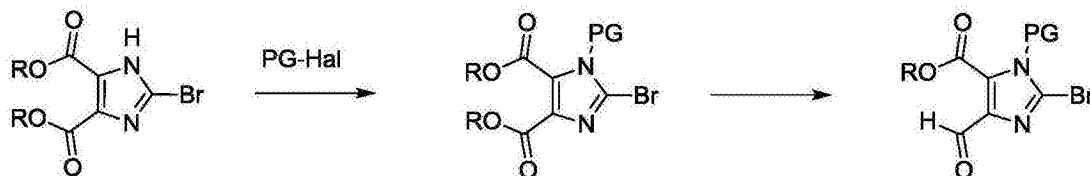


[0514] 其中R、B(OX)₃和SnL₃如流程1所定义,M为卤化镁或锂。

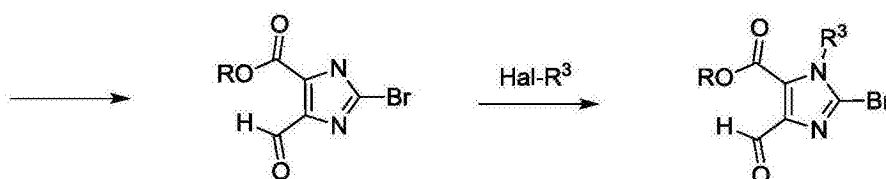
[0515] 流程4表述了流程1和2中所述方法的改良方法,用于制备本发明化合物(例如实施例36—37)。该反应流程在引入R¹-和R⁴-取代基的顺序和/或方式方面与流程1和2中所述相似,但是采用不同的原料制备N-3-烷基取代的5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮类似物。1H-咪唑-4,5-二甲酸在酸催化下采用醇酯化(最优选正-丁醇)获得需要的二-酯,反应在升高的温度下进行,优选于回流下连续除去水。随后,在不同的溶剂系统中,可以采用各种溴化试剂在2-位处溴化二-酯,最好是采用溴和K₂CO₃在乙腈中、于室温下进行。随后,在N,N-二甲基甲酰胺中,于升高的温度下(优选50—80℃),使得N-未取代的咪唑中间体与卤化

试剂 R^3 -Hal (其中Hal是指卤素, 优选碘或溴, 例如正-丙基碘化物) 反应。在四氢呋喃中, 于低温下 (最好在 -78°C 至 -20°C), 采用金属氢化物试剂 (优选二异丁基氢化铝) 将末端酯官能团选择性还原。获得的醛中间体可以通过采用获自商业的金属化芳基 (R^2 -Ph-M) 格式 (Grignard) 试剂或锂试剂 (例如M为镁-卤素或锂) 的反应进一步处理, 获得相应的仲醇, 其可以根据流程1和2中所示类似的流程转化为最终的化合物。

[0516] 流程5



[0517]

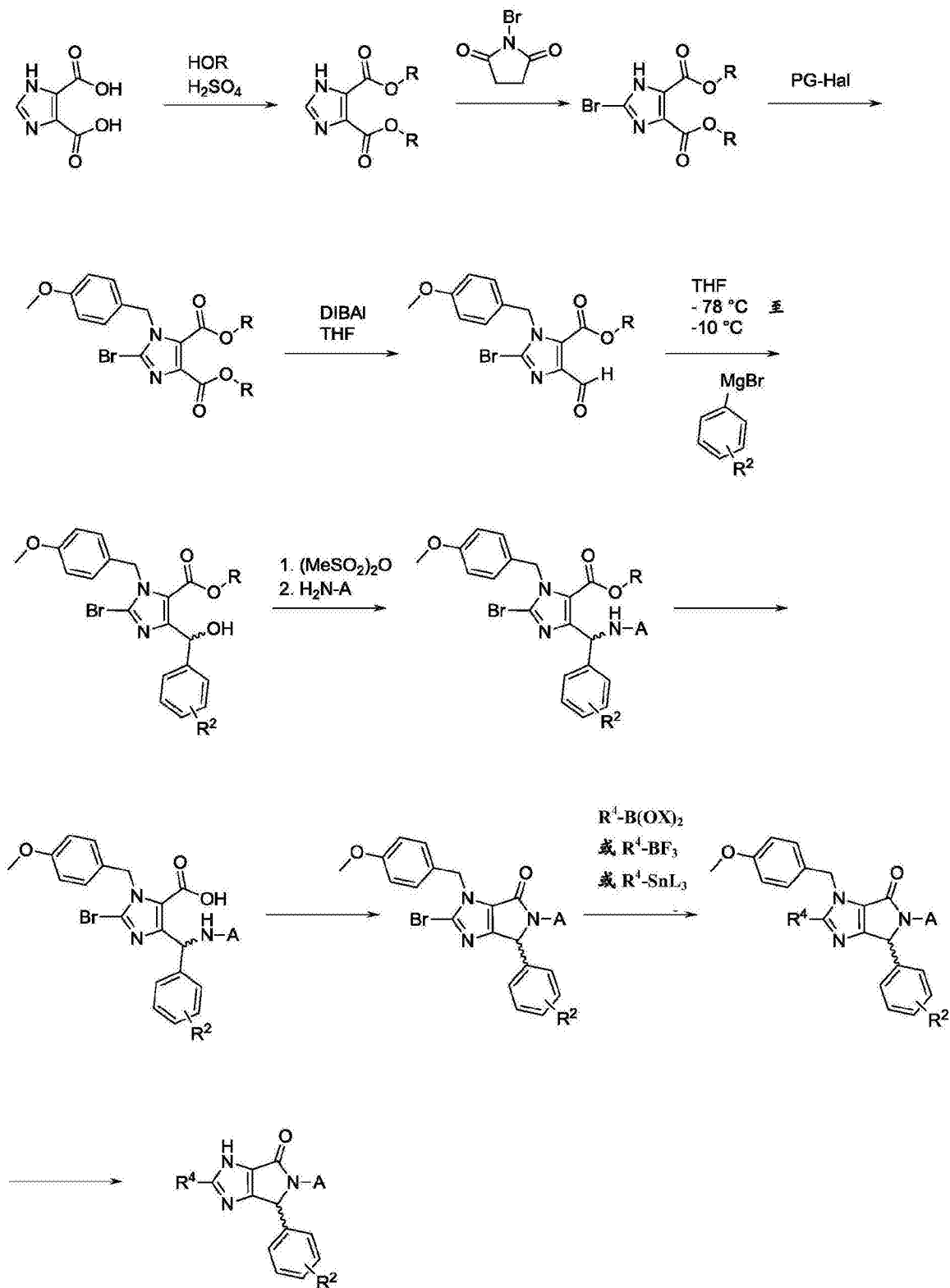


[0518] 其中R为 C_1 - C_4 烷基, 最好为甲基; PG为适当的保护基团, 最好为酸可裂解的保护基团, 例如4-甲氧基苄基 (PMB)。

[0519] 流程5表述了流程4中所述方法的改良方法, 用于制备本发明化合物 (例如实施例38-42)。该方法与流程4中所述方法相似, 但是 R^3 -基团在醛-酯中间体合成后可以改变。在开始时不是插入 R^3 -基团, 而是连接保护基团, 最优选酸可裂解的保护基团, 例如4-甲氧基苄基 (PMB), 其可以在生成醛-酯中间体后除去, 然后采用卤化 R^3 -试剂对咪唑衍生物的N3-和N1-位进行烷基化。

[0520] 流程6

[0521]



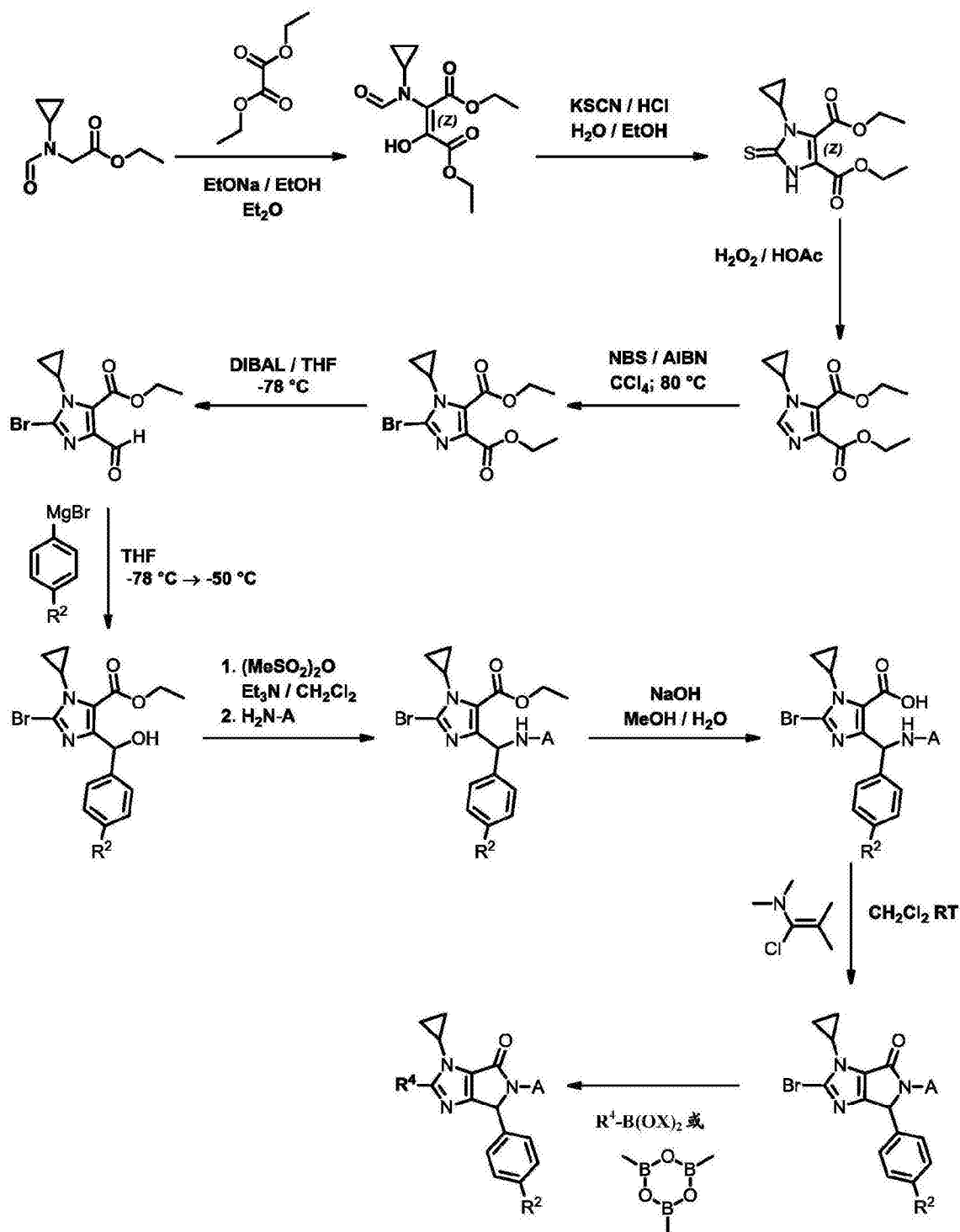
[0522] 其中R为C₁-C₄烷基,最好为甲基;PG为适当的保护基团,最好为酸可裂解的保护基团,例如4-甲氧基苄基(PMB);B(OX)₃为适当的硼酸或硼酸酯,例如芳基-或杂芳基硼酸酯、-酸或三烷基-硼氧环烷;SnL₃为适当的锡试剂,例如SnBu₃。

[0523] 流程6表述了流程4中所述方法的另一种改良方法,用于制备本发明化合物(例如实施例46)。该反应流程采用流程4中与流程1和2中所述用于引入R¹-和R⁴-取代基的相似流

程/方法,但是采用流程4中所述相同的原料以及类似的合成步骤顺序用于制备N-3-烷基取代的5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮中间体。在N,N-二甲基甲酰胺中,于升高的温度下(优选50—80℃),在无机碱(例如K₂CO₃)存在下,使得N-未取代的咪唑中间体与4-甲氧基苄基氯反应。根据流程4中所示相似方法进行随后的流程。用于引入R⁴的Suzuki或Stille类偶合反应如前面流程中所示;在升高的温度下(通常为100—140℃),采用例如TFA处理,可以将咪唑氮去苄基化。

[0524] 流程7

[0525]



[0526] 流程7表述了流程4中所述方法的另一种改良方法,用于制备本发明化合物(例如实施例115)。该反应流程采用流程4中的与流程1和2中所述用于引入R¹-和R⁴-取代基的相似流程/方法,但是中间体2-溴-1-环烷基-1H-咪唑-4,5-二甲酸酯的制备不同。N-甲酰基-甘氨酸(glycine)衍生物与草酸酯的缩合产物采用KSCN环合,获得相应的2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-4,5-二甲酸酯。采用H₂O₂/HOAc脱硫并溴化,获得2-溴-1-环烷基-1H-咪唑-4,5-二甲酸酯衍生物。

[0527] 本发明还包括本发明方法的任何变通方法,其中在任何阶段获得的中间体产物可以用作原料并进行其余的步骤,或者其中原料可以在反应条件下在位形成,或者其中反应成分可以以其盐或光学纯的形式使用。

[0528] 本发明化合物和中间体也可以根据本领域技术人员公知的方法彼此转化。

[0529] 合成方法

[0530] 下面的实施例用于说明本发明而非对其加以限定。温度均为摄氏度。如果没有另外说明,所有的蒸发均在减压下进行,通常在约15mm Hg至100mm Hg(=20-133mbar)之间。终产物、中间体和原料的结构通过标准分析方法确认,例如微量元素分析和光谱特征分析,例如MS、IR、NMR。使用的缩写是本领域中那些常规缩写。

[0531] 用于合成本发明化合物的所有原料、构建模块、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂均可以获自商业,或者可以根据本领域技术人员公知的有机合成方法制备。另外,本发明的化合物可以通过下面实施例中所示的本领域技术人员已知的有机合成方法生产。

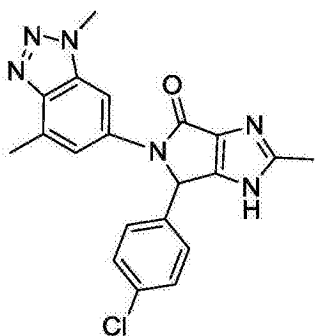
[0532] 缩写

[0533]	Ac ₂ O	乙酸酐
[0534]	AcOH	乙酸
[0535]	ACN	乙腈
[0536]	aq.	水的
[0537]	Ar	氩气
[0538]	Boc	叔-丁氧基羰基
[0539]	Brine	饱和的(于室温下)氯化钠溶液
[0540]	br.s	宽单峰
[0541]	cc	浓的
[0542]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0543]	CH ₃ CN	乙腈
[0544]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0545]	d	双峰
[0546]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0547]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0548]	DMA	二甲基乙酰胺
[0549]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0550]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0551]	DMSO	二甲基亚砷
[0552]	EP	乙基吡啶

[0553]	ESI-MS	电喷雾离子化质谱
[0554]	Et ₂ O	乙醚
[0555]	EtOAc	乙酸乙酯
[0556]	EtOH	乙醇
[0557]	hr	小时
[0558]	HCl	盐酸
[0559]	HNO ₃	硝酸
[0560]	H ₂ SO ₄	硫酸
[0561]	HPLC	高效液相色谱
[0562]	IPAm	异丙基胺
[0563]	iPr ₂ O	二异丙基醚
[0564]	iPrOH	异丙醇
[0565]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0566]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0567]	LDA	二异丙基胺锂
[0568]	m	多重峰
[0569]	MeOH	甲醇
[0570]	MgSO ₄	硫酸镁
[0571]	min	分钟
[0572]	mL	毫升
[0573]	MS	质谱
[0574]	Ms ₂ O	甲磺酸酐
[0575]	MW	微波
[0576]	NaH	氢化钠
[0577]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0578]	NaOAc	乙酸钠
[0579]	NaOH	氢氧化钠
[0580]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0581]	Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸钠
[0582]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0583]	n-BuOH	正-丁醇
[0584]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0585]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
[0586]	NMR	核磁共振
[0587]	Pd ₂ (dba) ₃ ·HCCl ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯HCCl ₃ 复合物
[0588]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
[0589]	Pd(PBu ₃) ₂	二-(三丁基膦)钯(0)
[0590]	Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯膦)钯(0)
[0591]	ppm	百万分之

- [0592] PPU 丙基-吡啶基-脲
- [0593] propsal 1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸-2,4,6-三丙基-2,4,6-三氧化物
(50%的DMF溶液)
- [0594] R_f 前沿比
- [0595] rt (或RT) 室温
- [0596] RuPhos 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯
- [0597] s 单峰
- [0598] scCO₂ 超临界二氧化碳
- [0599] SFC 超临界流体色谱
- [0600] t 三重峰
- [0601] TBME 叔-丁基甲基醚
- [0602] tR 保留时间
- [0603] TFA 三氟乙酸
- [0604] THF 四氢呋喃
- [0605] TLC 薄层色谱
- [0606] XantPhos 4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
- [0607] HPLC方法:
- [0608] HPLC1:柱:Nucleosil 100-3C18HD,4.6×70mm。流速:1mL/min。柱温:30℃。梯度洗脱:20%—100%B 5min,100%B 1.5min,100%—20%B 0.5min;A=0.1%TFA的水溶液,B=0.1%TFA的ACN溶液。
- [0609] LC-MS方法:
- [0610] LC-MS1:
- [0611] 柱:Waters Acquity HSS T3,1.8μm,2.1×50mm,箱温50℃。流速:1.2mL/min。梯度洗脱:2%—98%B 1.40min,然后98%B 0.40min,98%—2%B 0.10min,2%B 0.10min;A=水+0.05%甲酸+3.75mM乙酸铵,B=ACN+0.04%甲酸。检测UV/VIS (DAD),ESI (+/-)。质谱范围:100—1600Da。
- [0612] LC-MS 2:
- [0613] 柱:Waters Acquity HSS T3,1.8μm,2.1×50mm,箱温60℃。流速:1.0mL/min。梯度洗脱:5%—98%B 1.40min,然后98%B 0.40min,98%—5%B 0.10min,5%B 0.10min;A=水+0.05%甲酸+3.75mM乙酸铵,B=ACN+0.04%甲酸。检测UV/VIS (DAD),ESI (+/-)。质谱范围:100—1200Da。
- [0614] 实施例1:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

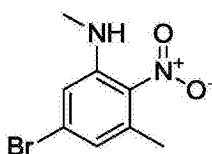
[0615]



[0616] 在氩气环境中,向搅拌的1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤1.11)(80mg, 0.161mmol)的二氧六环(1.1mL)和水(400μL)的混合物中加入K₃PO₄(136mg, 0.643mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物(20mg, 0.024mmol)和三甲基硼氧环烷(45μL, 0.32mmol)。将获得的混合物加热并于100℃搅拌过夜。加入PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物(20mg, 0.024mmol)和三甲基硼氧环烷(45μL, 0.32mmol),将反应物于100℃搅拌1.5hr。加入PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(20mg, 0.024mmol)加合物和三甲基硼氧环烷三甲基硼氧环烷(45μL, 0.32mmol),将反应物于100℃搅拌5.5hr。将反应物冷却至室温,用水稀释,水层用EtOAc萃取二次。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(35—55%的CH₃CN梯度洗脱16min),随后经过基本处理,获得目标产物(5mg, 0.012mmol, 7.52%的收率)。t_R: 0.80min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 [M+H]⁺; ESI-MS: 391 [M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[0617] 步骤1.1: 5-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺

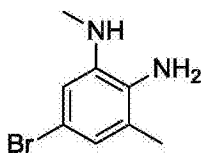
[0618]



[0619] 向MW瓶中加入5-溴-1-氟-3-甲基-2-硝基苯(500mg, 2.137mmol)和甲基胺2M的THF溶液(5mL, 10.0mmol)。将MW瓶密封,将反应混合物于100℃通过MW照射30min。将反应物冷却至室温并减压浓缩,获得目标产物(520mg, 2.122mmol, 99%的收率),为黄色固体。t_R: 1.19min (LC-MS2); ESI-MS: 没有电离 (LC-MS 2)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 2.46 (s, 3H) 2.92 (d, J=5.1Hz, 3H) 6.68 (d, J=2.34Hz, 1H), 6.73-6.87 (m, 2H)。

[0620] 步骤1.2: 5-溴-N,3-二甲基苯-1,2-二胺

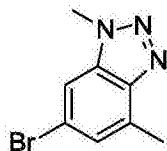
[0621]



[0622] 向5-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺(步骤1.1)(2.7g, 11.02mmol)的THF(100mL)和MeOH(100mL)溶液中加入雷氏镍(189mg, 2.203mmol),将获得的混合物在氢气环境中、于室温下搅拌16hr。将反应物通过硅藻土垫过滤,将获得的滤液减压浓缩,获得目标产物(2.5g, 10.56mmol, 96%的收率),为灰白色固体。t_R: 0.94min (LC-MS 2); ESI-MS: 214 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

[0623] 步骤1.3: 6-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

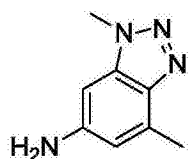
[0624]



[0625] 向冷却至0℃的5-溴-1,3-二甲基苯-1,2-二胺(步骤1.2)(2.5g,11.62mmol)的HCl cc (15mL,494mmol) 溶液中缓慢加入NaNO₂(0.962g,13.95mmol)的水(25mL)溶液。将获得的混合物温热,于室温下搅拌2hr。加入NaOH直到pH呈碱性并出现沉淀。滤出获得的固体,用水洗涤并减压干燥,获得目标产物(2.5g,9.95mmol,86%的收率),为米色固体。 t_R : 0.93min (LC-MS 2);ESI-MS:228[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0626] 步骤1.4:1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺

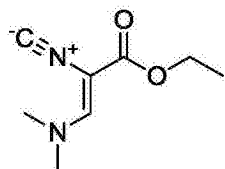
[0627]



[0628] 向MW瓶中加入6-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(步骤1.3)(200mg,0.86mmol)、氧化铜(II)(6.33mg,0.04mmol)和aq.NH₃(1.5mL,17.69mmol),加入数滴NMP。将MW瓶密封,反应物于100℃通过MW照射1hr,然后于140℃照射30min。向反应物中加入碘化铜(I)(约6mg),将混合物于150℃通过MW照射1.5hr。将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取。有机层经硫酸钠干燥,减压浓缩,获得目标产物(90mg,0.50mmol,56.5%的收率),为橙色固体。 t_R :0.47min (LC-MS 2);ESI-MS:163.1[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0629] 步骤1.5:(Z)-3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙基酯

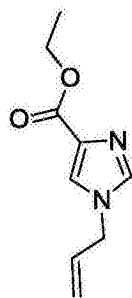
[0630]



[0631] 在氮气环境中,30分钟内,向冷却至-5℃的异氰基乙酸乙酯(1000g,8.6mol)的EtOH(11.3L)深棕色溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛(2.0L,11.3mol),保持内部温度低于0℃。将深棕色溶液温热至25℃并搅拌4hr。将反应物减压浓缩。将粗品产物溶于TBME(3L),加入1kg硅胶,将获得的混合物搅拌15min,通过硅胶垫(0.5kg)过滤,用TBME洗涤(5×0.3L)。将滤液减压浓缩,获得的粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(庚烷/EtOAc 6:4),获得目标产物(1078g,6.4mol,74.0%的收率),为黄色无定形结晶。

[0632] 步骤1.6:1-烯丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

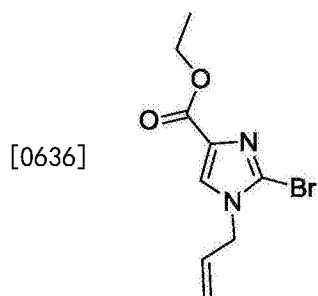
[0633]



[0634] 在氮气环境中,向冷却至11℃的(Z)-3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙基酯(步

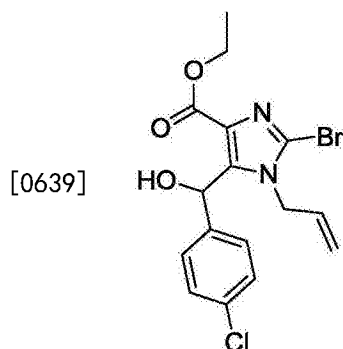
骤1.5) (255g, 1.5mol) 的EtOH (600mL) 棕色溶液中滴加烯丙基胺 (567mL, 7.6mol)。将获得的混合物温热并于室温下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩, 获得为棕色油状物的目标产物 (281.1g, 1.5mol, 98% 的收率), 无需进一步纯化。

[0635] 步骤1.7: 1-烯丙基-2-溴-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[0637] 在氮气环境中、于室温下, 15分钟内向1-烯丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯 (步骤1.6) (280g, 1.5mol) 的THF (3L) 棕色溶液中分次加入NBS (277g, 1.5mol) (放热反应, 烧瓶用冰/水浴冷却)。将获得的混合物于室温下搅拌过夜。于室温下, 5分钟内分次加入NBS (138g, 777mmol), 将反应混合物再搅拌5hr。将混合物通过硅胶垫过滤, 将垫用EtOAc (ca 0.5L) 洗涤。将获得的滤液减压浓缩, 用EtOAc稀释 (2L), 用饱和的aq. NaHCO₃溶液洗涤 (1×2L和1×1L)。合并的水层用EtOAc萃取 (0.5L)。合并的萃取物用盐水洗涤 (1L), 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗品产物溶于庚烷/EtOAc (1:1) (1L) 和CH₂Cl₂ (200mL), 将获得的溶液通过硅胶垫过滤。将垫用庚烷/EtOAc (1:1) 洗涤数次 (总共8L), 将含有目标产物的滤液减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (甲苯/EtOAc 10—40%), 获得目标产物 (130.6g, 487mmol, 28.9% 的收率), 为黄色油状物。t_R: 0.79min (LC-MS 2); ESI-MS: 259/261 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

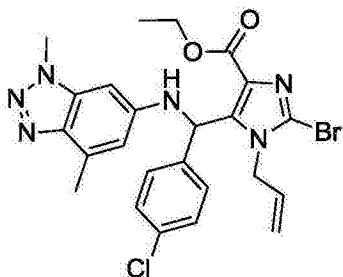
[0638] 步骤1.8: 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[0640] 在氩气环境中, 1-烯丙基-2-溴-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯 (步骤1.7) (6g, 23.2mmol) 溶于THF (230mL), 加入4-氯代苯甲醛 (3.42g, 24.3mmol), 将获得的混合物冷却至-78℃。1.5hr内滴加2M LDA (23.16mL, 46.3mmol), 反应混合物于-78℃搅拌1hr。将反应物温热并搅拌至-20℃, 用aq. NH₄Cl溶液骤冷。加入EtOAc, 分离两相, 水层用EtOAc萃取三次。合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷/EtOAc 0—50% EtOAc), 获得目标产物 (3.2g, 7.61mmol, 32.8% 的收率), 为黄色固体。t_R: 1.13min (LC-MS 2); ESI-MS: 399/401 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0641] 步骤1.9: 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

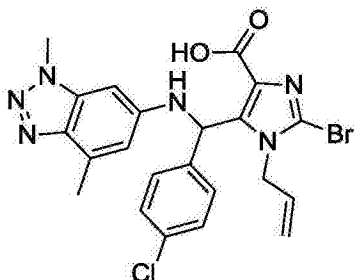
[0642]



[0643] 在氩气环境中,将1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤1.8)(130mg,0.33mmol)溶于CH₂Cl₂(3.2mL),加入TEA(227μL,1.63mmol),将获得的混合物冷却至5℃。加入甲磺酸酐(142mg,0.81mmol),将反应混合物温热并于室温下搅拌30min。将反应物冷却至5℃,加入1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺(步骤1.4)(63.3mg,0.39mmol),将反应混合物温热并于室温下搅拌16hr。反应物用1N HCl和aq.NaHCO₃溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(190mg,0.29mmol,88%的收率),为黄色树脂状物。 t_R :1.19min(LC-MS 2);ESI-MS:543/545[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0644] 步骤1.10:1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸

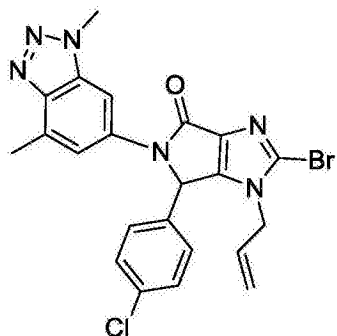
[0645]



[0646] 将1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤1.9)(190mg,0.290mmol)溶于MeOH(3mL)和THF(3mL),加入2N NaOH(2.2mL,4.4mmol),将获得的混合物于室温下搅拌1hr。将反应物减压浓缩,水层与冰/水浴冷却并搅拌,缓慢加入2N HCl(ca 2.2mL),移除冰/水浴,将获得的混合物于室温下搅拌过夜。滤除获得的固体,减压干燥,获得目标产物(142mg,0.23mmol,81%的收率),为浅黄色固体。 t_R :1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:515/517[M+H]⁺;ESI-MS:513/515[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0647] 步骤1.11:1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

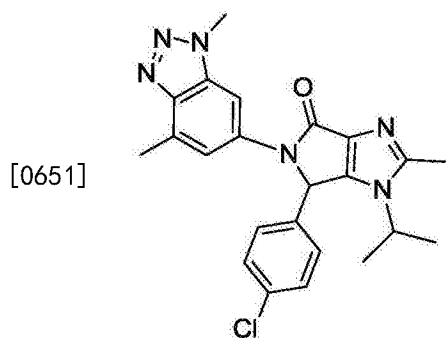
[0648]



[0649] 在氩气环境中,将1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d]

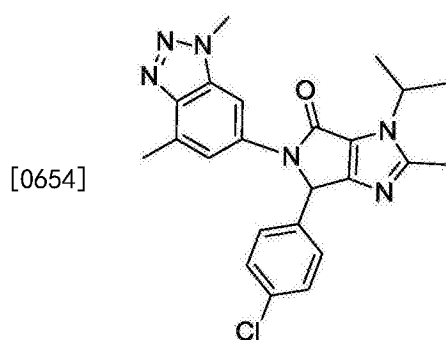
[1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(步骤1.10)(142mg,0.26mmol)溶于CH₂Cl₂(2.8mL),将混合物冷却至5℃。加入1-氯代-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(73μL,0.55mmol),将反应混合物温热并于室温下搅拌1hr。将反应物用水稀释,用二氯甲烷萃取两次。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物用乙醚研磨并超声,过滤获得的固体并减压干燥,获得目标产物(82mg,0.156mmol,56.8%的收率),为米色固体。 t_R :1.06min(LC-MS 2);ESI-MS:497/499[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0650] 实施例2:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0652] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例1)(200mg,0.51mmol)溶于CH₃CN(5mL)。按顺序加入K₂CO₃(148mg,1.1mmol)和异丙基碘(255μL,2.5mmol),将获得的混合物加热并于90℃搅拌5hr。将反应物冷却至室温,加入水。水层用EtOAc萃取二次。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物用CH₃CN/MeOH研磨,过滤固体,将滤液减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0-10%MeOH),随后在MeOH中研磨,获得目标产物(23mg,0.05mmol,9.9%的收率),为浅黄色固体。 t_R :0.94min(LC-MS 2);ESI-MS:435/437[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0653] 实施例3:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

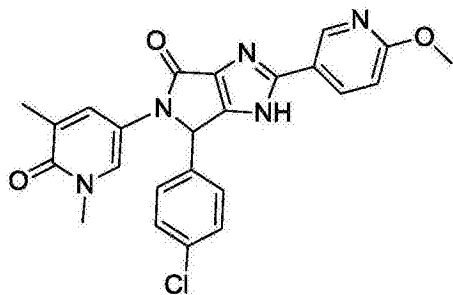


[0655] 目标化合物根据实施例2中所述类似方法制备,采用6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例1)。粗品产物用CH₃CN/MeOH研磨,过滤获得的固体并减压干燥。固体通过硅胶柱色谱进一步纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0-10%MeOH),获得目标产物(54mg,0.12mmol,22.9%的收率),为无色泡沫状物。 t_R :1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:435[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0656] 实施例4:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-

甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

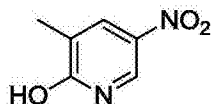
[0657]



[0658] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤4.6)和6-甲氧基-3-吡啶基硼酸于100℃进行16hr。处理后,采用聚合物负载的苄基硫醇树脂(PL-BnSH MP-树脂)除去钯,获得的粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/MeOH 0—10% MeOH)。 t_R :0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:462[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0659] 步骤4.1:3-甲基-5-硝基吡啶-2-醇

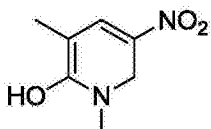
[0660]



[0661] 向搅拌的冷却至0℃的3-甲基吡啶-2-醇(280g,2.56mol)的H₂SO₄(750mL)溶液中滴加H₂SO₄(180mL)和70% HNO₃(180mL),保持温度于20—25℃。将获得的溶液于室温下搅拌2hr,滴加70% HNO₃(180mL),保持温度低于35℃,滴加水(500mL),保持温度低于50—60℃。将获得的混合物加热并于115℃搅拌2hr。将反应物冷却至室温,然后通过向其中加入冰冷却至0℃。过滤获得的固体,用冷Et₂O洗涤,减压干燥,获得目标产物(362g,2.35mol,92%的收率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δppm 12.55(s,1H),8.56-8.54(d,J=3.2Hz,1H),8.05(s,1H),2.04(s,3H)。

[0662] 步骤4.2:1,3-二甲基-5-硝基吡啶-2(1H)-酮

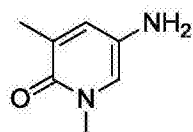
[0663]



[0664] 在氮气环境中,向搅拌的冷却至0℃的3-甲基-5-硝基吡啶-2-醇(步骤4.1)(360g,2.34mol)和K₂CO₃(645.8g,4.68mol)的DMF(4L)悬浮液中滴加甲基碘(498.4g,3.51mol)。将获得的混合物温热,于室温下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩,用水稀释,用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(357g,2.13mol,91%的收率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δppm 9.10-9.09(d,J=2.4Hz,1H),8.08-8.09(m,J=1.2Hz,1H),3.57(s,3H),2.08(s,3H)。

[0665] 步骤4.3:5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

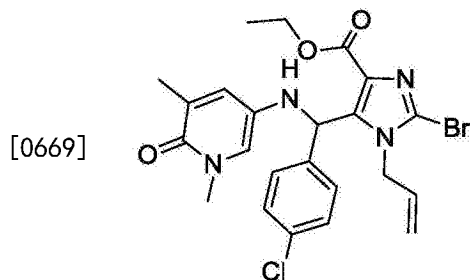
[0666]



[0667] 向搅拌的1,3-二甲基-5-硝基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.2)(335g,1.9mol)和NH₄Cl

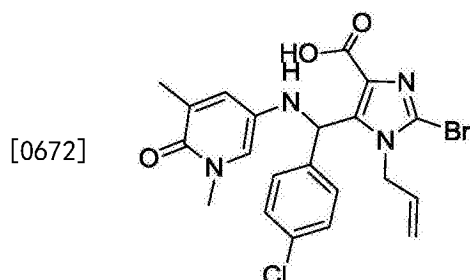
(1054.7g, 19.9mol) 的 EtOH (3.5L) 溶液中分次加入铁 (334.3g, 5.9mol)。将获得的混合物加热并于回流下搅拌 1hr。将反应物过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (NH₃ 1% / CH₂Cl₂ / MeOH 2-6%), 获得目标产物 (113.7g, 0.82mol, 41.6% 的收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δppm 6.95-6.95 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

[0668] 步骤 4.4: 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



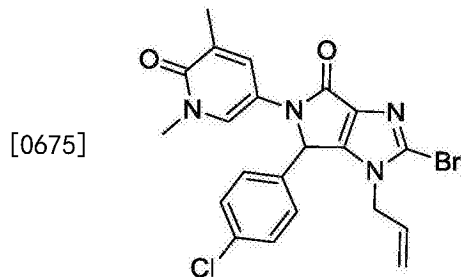
[0670] 目标化合物根据步骤 1.9 中所述类似方法制备, 采用 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯 (步骤 1.8) 和 5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (步骤 4.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (CH₂Cl₂ / MeOH 0-15% MeOH), 获得为褐色泡沫状物的目标产物。tr: 1.07min (LC-MS 2); ESI-MS: 519/521 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0671] 步骤 4.5: 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸



[0673] 目标化合物根据步骤 1.10 中所述类似方法制备, 采用 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯 (步骤 4.4)。tr: 0.87min (LC-MS 2); ESI-MS: 491/493 [M+H]⁺; ESI-MS: 489/491 [M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[0674] 步骤 4.6: 1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

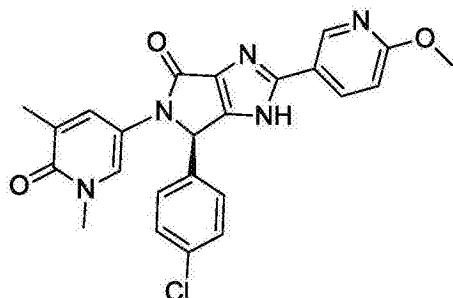


[0676] 目标化合物根据步骤 1.11 中所述类似方法制备, 采用 1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸 (步骤

4.5)。 t_R :0.90min (LC-MS 2);ESI-MS:473/475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0677] 实施例5: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

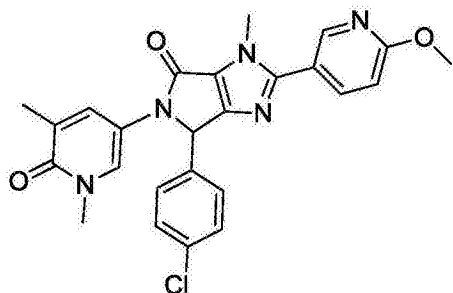
[0678]



[0679] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例4)(30mg,0.065mmol)的外消旋物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC 2020 HPLC系统;柱:Chiralpak IC 5 μ m,20 $\times$ 250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 75:15:10等度洗脱;流速:11mL/min;检测210nm)后,获得为对映体纯($ee > 99.5\%$)的目标化合物(12mg,0.025mmol,38%的收率)。 t_R :0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:462/464 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。通过相同的分离,获得为对映体纯($ee > 99.5\%$)的第二个对映体6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(13mg,0.03mmol,41%的收率)。

[0680] 实施例6:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

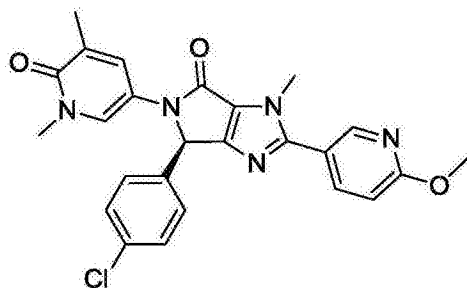
[0681]



[0682] 目标化合物根据实施例2中所述类似方法制备,采用6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例4)和甲基碘于室温下进行2hr。粗品产物通过制备性HPLC纯化(20—40%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标产物,为黄色固体。 t_R :0.90min (LC-MS 2);ESI-MS:476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0683] 实施例7: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

[0684]

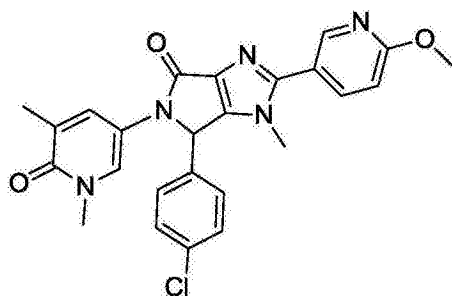


[0685] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例6)(33mg,0.069mmol)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC 2020 HPLC系统;柱:Phenomenex Lux Cel-2(=Chiralcel OZ-H) 5 μ m,21.2 $\times$ 250mm;流动相:EtOH/MeOH 50:50等度洗脱;流速:10mL/min;检测220nm)后,获得为对映体纯(ee>99.5%)的目标化合物(13mg,0.026mmol,37.4%的收率)。白色泡沫状物。 t_R :0.90min(LC-MS 2);ESI-MS:476[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0686] 通过相同的分离,获得为对映体纯(ee>99.5%)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(12mg,0.024mmol,34.5%的收率)。

[0687] 实施例8:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

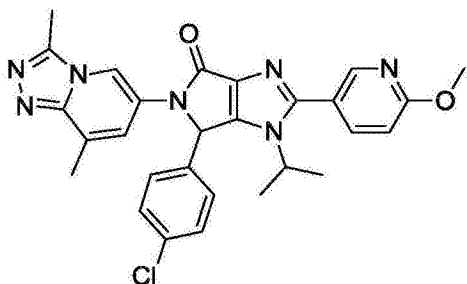
[0688]



[0689] 目标化合物作为实施例6中的第二种产物获得。粗品产物通过制备性HPLC纯化(20—40%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,在EtOAc中研磨,获得目标产物,为黄色固体。 t_R :0.87min(LC-MS 2);ESI-MS:476[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0690] 实施例9:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

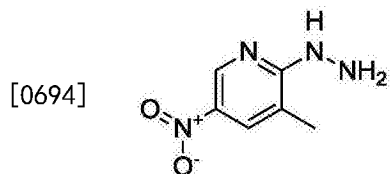
[0691]



[0692] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4

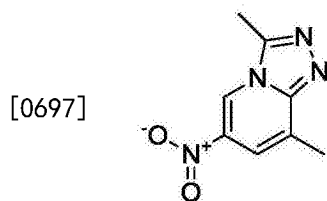
(1H)-酮(步骤9.9)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸于86℃进行1.5hr。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱4-EP, 19—24%梯度洗脱6min以上;总共11min)。 t_R :0.95min(LC-MS 2);ESI-MS:528[M+H]⁺(LC-MS2)。

[0693] 步骤9.1:2-胍基-3-甲基-5-硝基吡啶



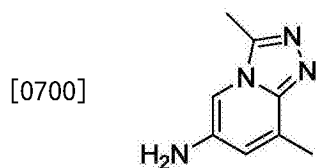
[0695] 向2-氯代-3-甲基-5-硝基吡啶(35g, 200mmol)的EtOH(400mL)溶液中加入胍水合物(30.0g, 600mmol),将获得的反应混合物于60℃搅拌1hr。将反应混合物用冰浴冷却,过滤获得的沉淀物,用冷的H₂O和Et₂O洗涤,于50℃减压干燥,获得目标产物(25.40g, 113mmol, 98%的收率),为黄色固体。 t_R :0.43min(LC-MS 2);ESI-MS:169[M+H]⁺;ESI-MS:167[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0696] 步骤9.2:3,8-二甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶



[0698] 向2-胍基-3-甲基-5-硝基吡啶(步骤9.1)(33.2g, 198mmol)的二氧六环(175mL)悬浮液中加入Ac₂O(20.5mL, 217mmol),将反应物于室温下搅拌30min。加入AcOH(35mL)后,将反应混合物于100℃搅拌3hr。将反应混合物冷却至室温,3hr内通过加入Et₂O(700mL)促进结晶。于0℃搅拌悬浮液3hr后,收集结晶,用Et₂O洗涤并干燥,获得目标产物(23.4g, 119mmol, 60%的收率),为浅黄色固体。 t_R :0.51min(LC-MS 2);ESI-MS:193[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(EtOAc/MeOH 9:1) R_f =0.35; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.60(s, 3H) 2.80(s, 3H) 7.87(d, J=1.9Hz, 1H) 9.45(d, J=1.8Hz, 1H)。

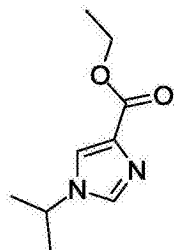
[0699] 步骤9.3:3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺



[0701] 将3,8-二甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(步骤9.2)(14.1g, 71.9mmol)和10%Pd/C(2.75g, 25.9mmol)在MeOH(300mL)中的悬浮液于室温下、在4bar氢气环境中振摇5h。加入另一份10%Pd/C,将反应混合物在氢气环境中再振摇1hr。将混合物通过硅藻土过滤。硅藻土垫用MeOH洗涤,将获得的滤液减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(CH₂Cl₂-MeOH 19:1) 50—100% (CH₂Cl₂-MeOH 19:1)),获得目标产物,为黄色固体。 t_R :0.29min(LC-MS 2);ESI-MS:163[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(CH₂Cl₂-MeOH 9:1) R_f =0.26; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.43(s, 3H) 2.54(s, 3H) 5.05(br. s, 2H) 6.75(br. s, 1H) 7.18(br. s, 1H)。

[0702] 步骤9.4:1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

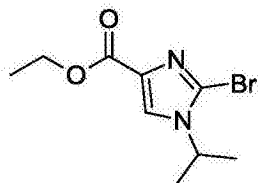
[0703]



[0704] 于室温下,45min内向搅拌的(Z)-3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙基酯(步骤1.5)(500g,2.973mol)的n-BuOH(5L)溶液中加入异丙基胺(2.53L,29.73mol)。将获得的混合物加热并于70℃搅拌过夜。将反应物减压浓缩至2L体积,用EtOAc(15L)、1N HCl(2L)和水(1L)稀释,分离两相。水层用EtOAc萃取(2×5L)。合并的萃取物用盐水(2L)洗涤。水层采用2N NaOH碱化至pH 6,用EtOAc萃取(2×5L)。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(459.7g,2.52mol,85%的收率),为黄色油状物。 t_r :0.64min(LC-MS 1);ESI-MS:183[M+H]⁺(LC-MS 1)。

[0705] 步骤9.5:2-溴-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

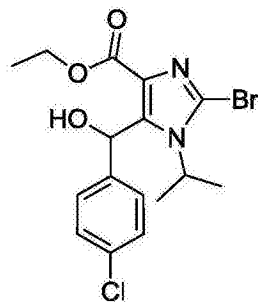
[0706]



[0707] 目标化合物根据步骤1.7中所述类似方法制备,采用1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.4)。 t_r :0.84min(LC-MS 1);ESI-MS:261/263[M+H]⁺(LC-MS 1)。

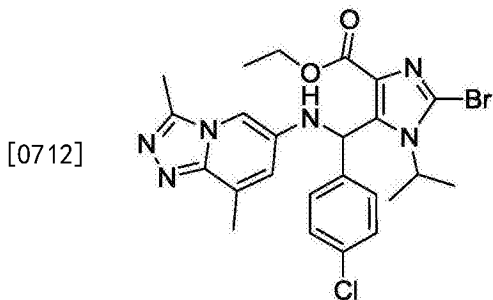
[0708] 步骤9.6:2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[0709]



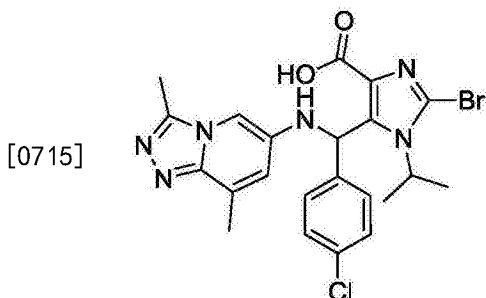
[0710] 在氩气环境中,将冷却至-78℃的2-溴-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.5)(10g,38.3mmol)溶于THF(200mL)。然后在10分钟内滴加2M LDA(26.8mL,53.6mmol)。将反应混合物于-78℃搅拌1¹/₄hr。10分钟内加入溶于THF(50mL)的4-氯代苯甲醛(7.3g,50mmol)。将反应物于-78℃搅拌30min,然后温热至-20℃。滴加10%aq.NH₄Cl溶液(250mL)。将获得的混合物用EtOAc萃取三次。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。在iPr₂O(100mL)中结晶,获得目标产物(12.5g,31.1mmol,81%的收率)。 t_r :1.16min(LC-MS 2);ESI-MS:401/403[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0711] 步骤9.7:2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



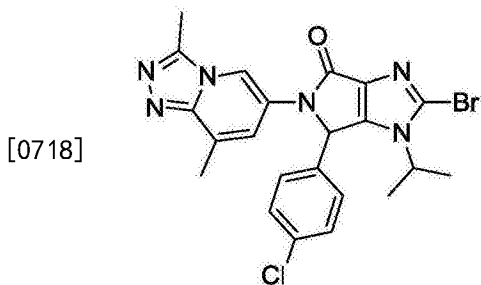
[0713] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤9.3)。在iPr₂O中结晶,获得为橙色结晶的产物。 t_R :1.07min (LC-MS 2); ESI-MS:545/547 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0714] 步骤9.8: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸



[0716] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.7)。粗品产物用CH₂Cl₂/MeOH 5:1稀释并超声。过滤获得的固体,用CH₂Cl₂/MeOH 5:1洗涤,将合并的滤液减压浓缩,获得目标产物。 t_R :0.90min(LC-MS 2);ESI-MS:515/517 [M+H]⁺(LC-MS 2)。

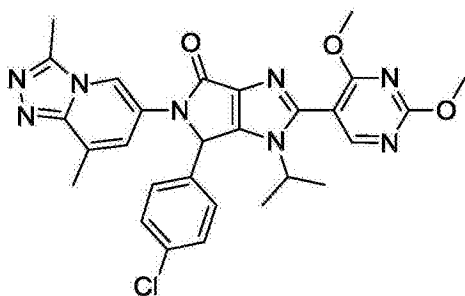
[0717] 步骤9.9:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0719] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤9.8)。在MeOH中结晶/超声,获得为米色结晶的目标产物。 t_R :0.92min(LC-MS 2);ESI-MS:499/501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0720] 实施例10:6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

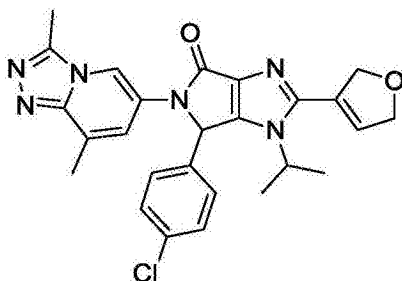
[0721]



[0722] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸于85℃进行4.5hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—10%MeOH),随后在CH₂Cl₂/iPr₂O中沉淀。 t_R :0.92min(LC-MS 2); ESI-MS:559[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0723] 实施例11:6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

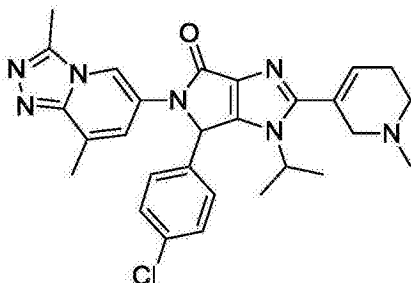
[0724]



[0725] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷于90℃进行2hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—10%MeOH)。 t_R :0.85min(LC-MS 2); ESI-MS:489[M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72(d, J=6.7Hz, 3H) 1.51(d, J=6.7Hz, 3H) 2.45(s, 3H) 2.66(s, 3H) 4.7-5.0(m, 4H) 5.05(m, 1H) 6.48(s, 1H) 6.73(s, 1H) 7.40(m, 5H) 8.41(s, 1H)。

[0726] 实施例12:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

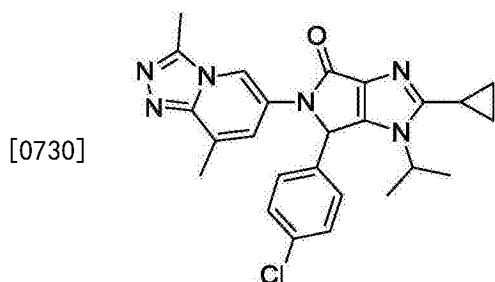
[0727]



[0728] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和1-甲基-5-(4,4,4,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,

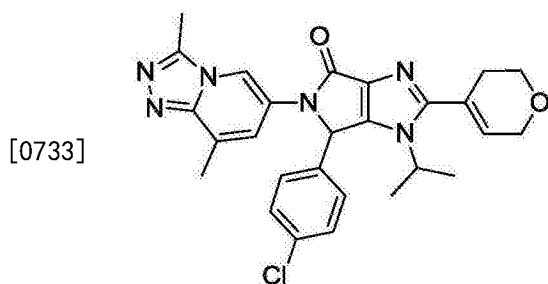
6-四氢吡啶于90℃进行4hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 5-30%MeOH)。tr: 0.65min (LC-MS 2); ESI-MS: 516 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0729] 实施例13: 6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0731] 向MW瓶中加入2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)(420mg, 0.84mmol)、环丙基-三氟硼酸钾(249mg, 1.68mmol)、RuPhos(49mg, 0.10mmol)和K₃PO₄(535mg, 2.5mmol)的甲苯(10mL)和水(0.5mL)溶液。向混合物充入氩气,加入Pd(OAc)₂(11mg, 0.05mmol),将MW瓶密封,反应混合物通过MW于115℃照射2hr。将反应混合物冷却。加入第二份环丙基-三氟硼酸钾(125mg, 0.84mmol)、RuPhos(25mg; 0.05mmol)和Pd(OAc)₂(6mg; 0.03mmol),通过MW于115℃继续照射2hr。反应混合物用CH₂Cl₂(100mL)、水(20mL)和sat. NaHCO₃溶液(10mL)稀释。分离水层,用二氯甲烷萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(col.2-EP/梯度等度10%洗脱18min_总共22min),获得目标产物(139mg, 36%的收率),为白色固体。tr: 0.89min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.72 (d, J=6.5Hz, 3H) 0.85-1.05 (m, 4H) 1.45 (d, J=6.5Hz, 3H) 2.12 (m, 1H) 2.44 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 4.74 (m, 1H) 6.63 (s, 1H) 7.38 (m, 5H) 8.36 (s, 1H)。

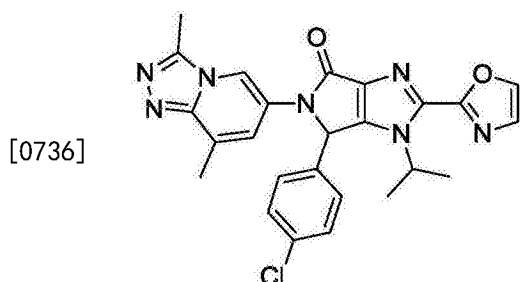
[0732] 实施例14: 6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0734] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-三氟硼酸钾,通过MW于125℃照射2hr。反应混合物用饱和的aq. NaHCO₃溶液稀释,用EtOAc萃取二次。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5-100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得为白色固体的目标产物。tr: 0.86min (LC-MS 2); ESI-MS: 503 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.64 (d, J=6.8Hz, 3H) 1.48 (d, J=6.8Hz, 3H) 2.42 (m,

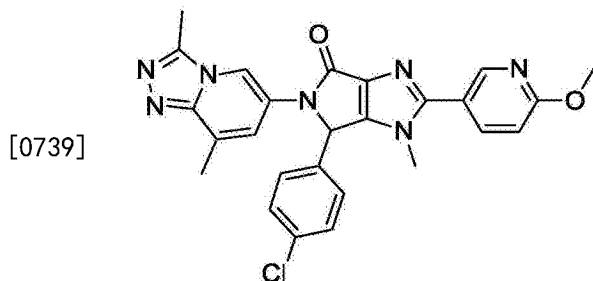
¹H) 2.45 (s, 3H) 2.62 (m, 1H) 2.65 (s, 3H) 3.79 (m, 1H) 3.88 (m, 1H) 4.25 (m, 2H) 4.65 (sept, J=6.8Hz, 1H) 6.11 (s, 1H) 6.70 (s, 1H) 7.41 (m, 5H) 8.40 (s, 1H)。

[0735] 实施例15: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(~~咪唑~~2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



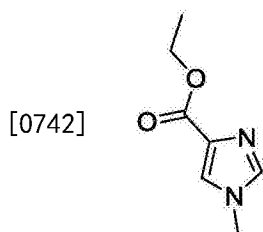
[0737] 向MW瓶中加入2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9) (90mg, 0.180mmol) 和2-三丁基甲锡烷基咪唑 (94μL, 0.45mmol) 的DMF (2mL) 溶液。将混合物充入氩气, 加入Pd(PPh₃)₄ (41.6mg, 0.04mmol), 将瓶密封, 将反应混合物加热, 于86℃搅拌过夜。将反应物冷却至室温, 用盐水稀释, 用EtOAc萃取二次。合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱2-EP, 梯度15%等度洗脱10min_总共14min), 获得目标产物 (10mg, 11%的收率), 为白色固体。*t_R*: 0.92min (LC-MS 2); ESI-MS: 488 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0738] 实施例16: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



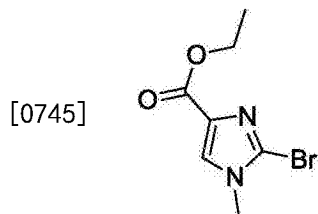
[0740] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤16.6) 和2-甲氧基-5-吡啶硼酸于85℃进行1hr。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱NH₂, 梯度24-29%洗脱6min_总共11min), 获得目标产物, 为浅棕色固体。*t_R*: 0.96min (LC-MS 2); ESI-MS: 500 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0741] 步骤16.1: 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



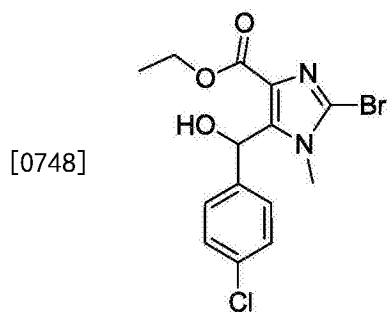
[0743] 向烧瓶中加入2-二甲基氨基-3-异氰氧基-丙烯酸乙基酯(50g, 297mmol)和甲基胺的EtOH溶液, 将获得的混合物于0℃搅拌直到放热停止。然后于室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 获得目标产物(54g, 280mmol, 94%的收率), 为橙色固体。 t_R : 0.44min (LC-MS 2); ESI-MS: 155 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0744] 步骤16.2: 2-溴-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



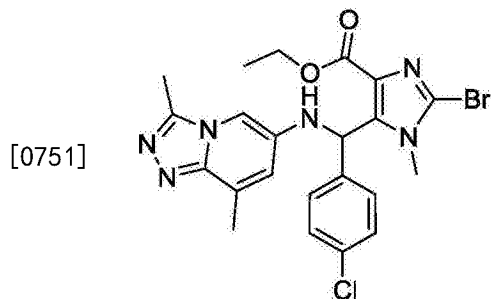
[0746] 1.5hr内向搅拌的冷却至0℃的1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.1)(24.5g, 159mmol)的THF(490mL)混合物中分次加入NBS(29.7g, 167mmol)。将反应混合物温热并于室温下搅拌16hr。向反应混合物中加入水和冰, 用aq. NaHCO₃溶液稀释, 获得的水层用EtOAc萃取。有机相经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化获得目标产物, 为浅黄色固体。 t_R : 0.62min (LC-MS 2); ESI-MS: 233/235 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0747] 步骤16.3: 2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[0749] 目标化合物根据步骤9.6中所述类似方法制备, 采用2-溴-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.2)。将粗品产物在Et₂O中研磨获得部分目标产物, 将混合物超声, 过滤获得的固体, 用Et₂O洗涤。将母液减压浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 5—50% EtOAc), 回收其余的目标产物。 t_R : 1.03min (LC-MS 2); ESI-MS: 373/375 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

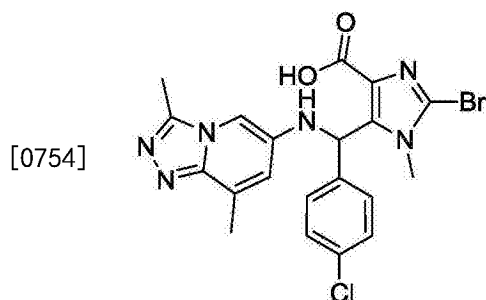
[0750] 步骤16.4: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[0752] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.3)和3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤9.3)。在Et₂O中结晶获得微棕色结晶。 t_R : 0.97min (LC-MS 2); ESI-MS:

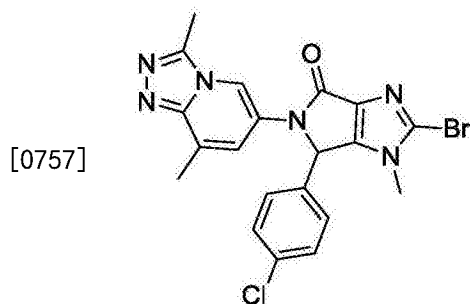
517/519 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0753] 步骤16.5: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸



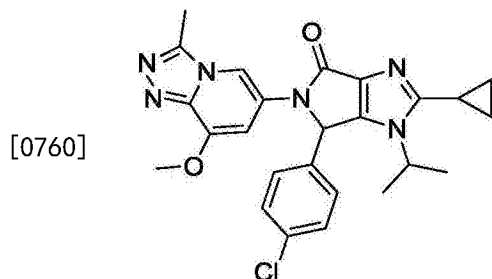
[0755] 目标化合物根据步骤9.8中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.4)。tr:0.80min (LC-MS 2);ESI-MS:489/491 $[M+H]^+$;ESI-MS:487/489 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0756] 步骤16.6: 2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0758] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤16.5)。将粗品产物在iPr₂O中研磨,超声,过滤获得的固体,用iPr₂O洗涤,获得为微棕色结晶的目标产物。tr:0.81min (LC-MS 2);ESI-MS:471/473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

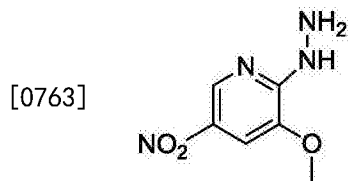
[0759] 实施例17: 6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0761] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤17.7)于125℃进行3.5hr。将反应物用EtOAc和水稀释,分离两相。水层用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC

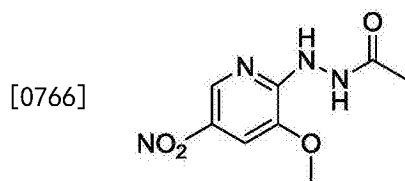
纯化(柱2-EP, 15—20%梯度洗脱6min_11min)。 t_R : 0.90min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0762] 步骤17.1: 2-胍基-3-甲氧基-5-硝基吡啶



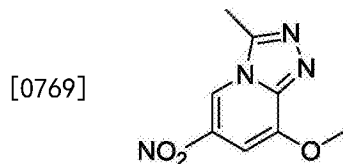
[0764] 目标化合物根据步骤9.1中所述类似方法制备, 采用2-氯代-3-甲氧基-5-硝基吡啶。 t_R : 0.46min (LC-MS 2); ESI-MS: 185 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0765] 步骤17.2: N'-(3-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基) 乙酰肼



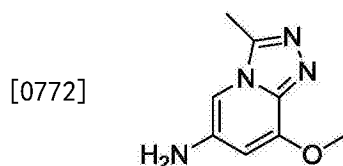
[0767] 于室温下, 向2-胍基-3-甲氧基-5-硝基吡啶(步骤17.1) (20g, 106mmol) 的二氧六环(170mL) 悬浮液中加入Ac₂O (13.1mL, 138mmol), 将反应混合物于室温下搅拌1hr。将反应混合物倒入冰水(700mL) 中并于0℃搅拌1hr。过滤收集沉淀物, 用H₂O和Et₂O洗涤, 于50℃减压干燥, 获得目标产物(23.3g, 101mmol, 95%的收率), 为黄色固体。 t_R : 0.45min (LC-MS 2); ESI-MS: 227 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 225 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0768] 步骤17.3: 8-甲氧基-3-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶



[0770] 向N'-(3-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基) 乙酰肼(步骤17.2) (23.3g, 84mmol) 的ACN (200mL) 悬浮液中加入DIPEA (11.1mL, 63.3mmol), 滴加POCl₃ (11.8mL, 127mmol), 将反应混合物于90℃搅拌3.5hr。将冷却的混合物缓慢加至水(600mL) 中, 搅拌30min, 然后将混合物采用固体NaHCO₃中和至pH 6.5。产物用CH₂Cl₂/MeOH 6:1萃取。合并的萃取物用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc/MeOH 50:50:5-0:50:5), 随后在CH₂Cl₂/EtOAc/Et₂O中重结晶。 t_R : 0.49min (LC-MS 2); ESI-MS: 209 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.79 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 7.29 (d, J=1.7Hz, 1H) 9.25 (d, J=1.7Hz, 1H)。

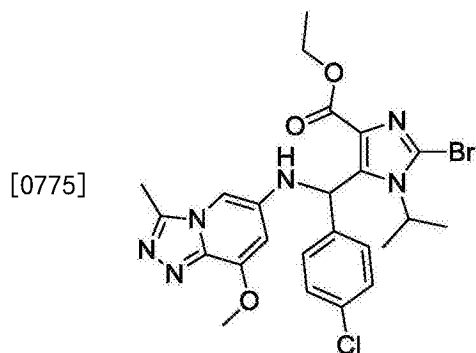
[0771] 步骤17.4: 8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺



[0773] 目标化合物根据步骤9.3中所述类似方法制备, 采用8-甲氧基-3-甲基-6-硝基-

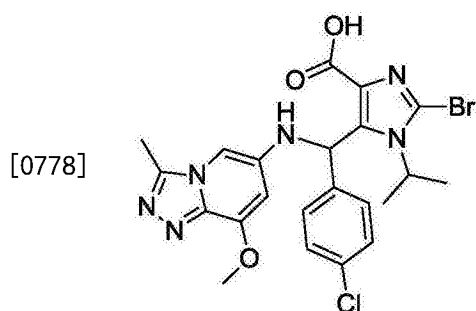
[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(步骤17.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH_2Cl_2 -MeOH 9:1),获得目标产物,为黄色固体。TLC(CH_2Cl_2 -MeOH 10:1) $R_f=0.16$; $t_R:0.31\text{min}$ (LC-MS 2); ESI-MS: $179[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 2.45 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.08 (s, 2H) 6.36 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 6.97 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H)。

[0774] 步骤17.5: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



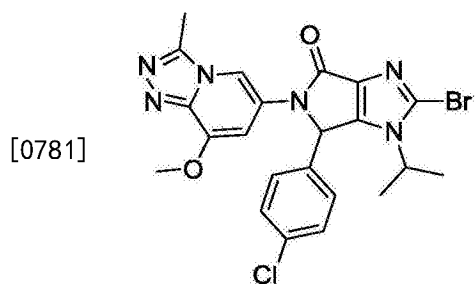
[0776] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤17.4)。粗品产物通过制备性HPLC纯化,随后通过基本处理。 $t_R:1.06\text{min}$ (LC-MS 2); ESI-MS: $561/563[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[0777] 步骤17.6: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸



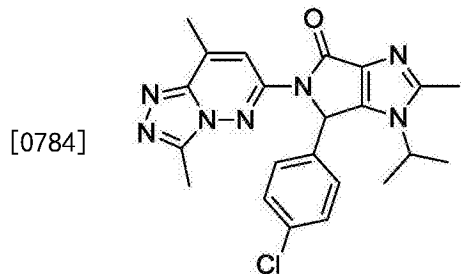
[0779] 目标化合物根据步骤9.8中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤17.5)于45℃过夜。 $t_R:0.88\text{min}$ (LC-MS 2); ESI-MS: $533/535[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS: $531/533[\text{M}-\text{H}]^-$ (LC-MS 2)。

[0780] 步骤17.7: 2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



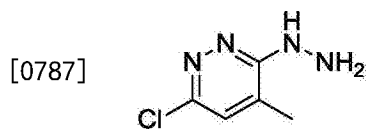
[0782] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤17.6)。 t_R :0.91min (LC-MS 2);ESI-MS:515/517 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0783] 实施例18:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



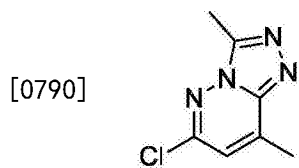
[0785] 在氩气环境中,将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤18.7)(45mg,0.155mmol)溶于二氧六环(2.6mL)。加入6-氯代-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(步骤18.2)(34mg,0.186mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (14.22mg,0.016mmol)、9,9-二甲基-4,5-双二苯基膦氧杂蒽(17.97mg,0.031mmol)和 CS_2CO_3 (101mg,0.311mmol),将获得的混合物加热并于100℃搅拌2hr。反应混合物用EtOAc和水稀释,分离两相。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化,获得目标产物(27mg,0.059mmol,37.9%的收率),为米色固体。 t_R :0.89min (LC-MS 2);ESI-MS:436 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0786] 步骤18.1:6-氯代-3-胍基-4-甲基哒嗪



[0788] 目标化合物根据步骤9.1中所述类似方法制备,采用3,6-二氯代-4-甲基哒嗪于80℃过夜。将粗品产物在EtOH超声1hr,获得目标产物,为白色固体。 t_R :0.34min (LC-MS 2);ESI-MS:159 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

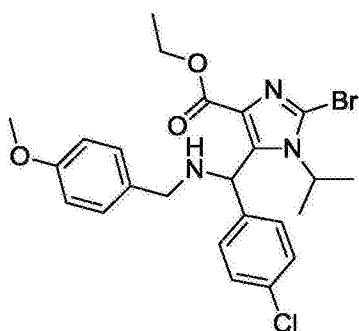
[0789] 步骤18.2:6-氯代-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪



[0791] 将6-氯代-3-胍基-4-甲基哒嗪(步骤18.1)(1.76g,11.1mmol)的AcOH(30mL)混合物加热,于115℃搅拌1hr。将反应混合物冷却至室温,用 CH_2Cl_2 和饱和的aq. $NaHCO_3$ 溶液稀释,分离两相。水层用二氯甲烷萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(1.6g,7.89mmol,71.1%的收率),为灰色固体。 t_R :0.60min (LC-MS 2);ESI-MS:183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0792] 步骤18.3:2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基苄基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

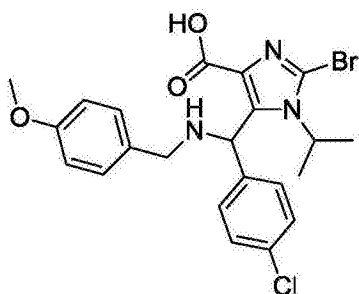
[0793]



[0794] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和4-甲氧基苄基胺。 t_R :1.36min (LC-MS 2);ESI-MS:520/522[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0795] 步骤18.4:2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基苄基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

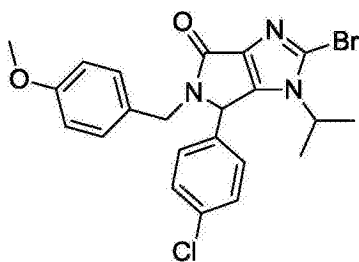
[0796]



[0797] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基苄基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤18.3)。将反应混合物减压浓缩,与2N HCl中和,用EtOAc萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。 t_R :0.86min (LC-MS 2);ESI-MS:492/494[M+H]⁺;ESI-MS:490/492[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0798] 步骤18.5:2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

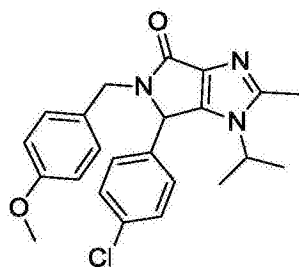
[0799]



[0800] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基苄基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤18.4)于室温下2hr。 t_R :1.19min (LC-MS 2);ESI-MS:474/476[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0801] 步骤18.6:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

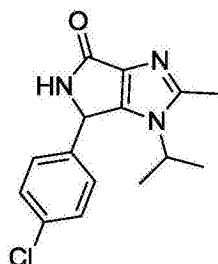
[0802]



[0803] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤18.5)。tr:1.19min (LC-MS 2);ESI-MS:410.2[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0804] 步骤18.7:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

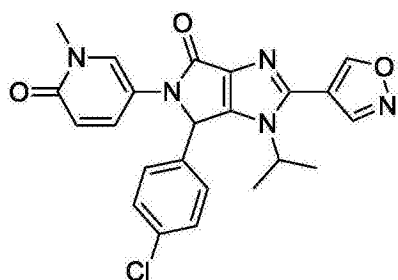
[0805]



[0806] 向MW瓶中加入6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤18.6)(270mg,0.527mmol)和TFA(1.218mL,15.81mmol)。将MW瓶密封,将获得的混合物通过MW于140℃照射140min。将反应混合物倒入冰/aq.NaHCO₃溶液中,用CH₂Cl₂萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物用乙醚研磨,过滤获得的固体。该固体通过硅胶色谱纯化(EtOAc/MeOH 0—20%MeOH),获得目标产物(58mg,0.168mmol,31.9%的收率),为浅色固体。tr:0.79min (LC-MS 2);ESI-MS:290[M+H]⁺(LC-MS 2)。

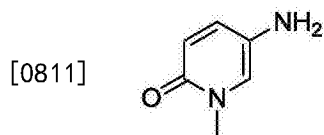
[0807] 实施例19:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(异噁唑-4-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[0808]



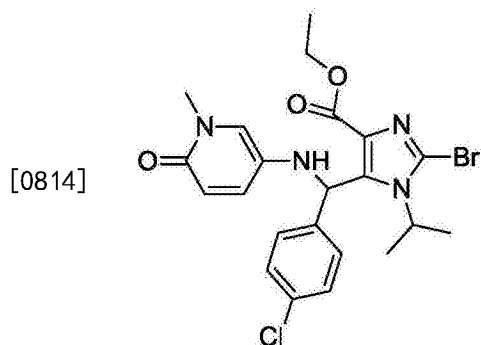
[0809] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤19.4)和异噁唑-4-硼酸于110℃过夜。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—20%MeOH),获得浅棕色粘性产物。tr:0.77min (LC-MS 2);ESI-MS:450[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0810] 步骤19.1:5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



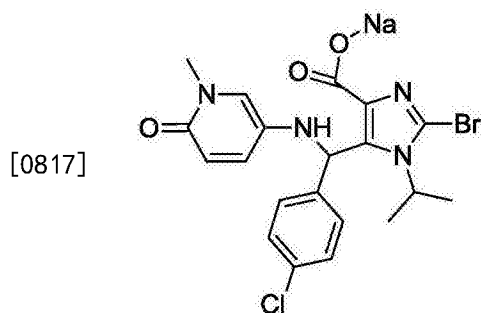
[0812] 向5-硝基-1-甲基-2(1H)-吡啶酮(10g, 64.9mmol)的THF(130mL)溶液中加入10% Pd/C(1g)。获得的悬浮液于室温下、氢气环境中振摇7.5hr。将混合物通过硅藻土垫过滤。垫用THF洗涤, 将获得的滤液减压浓缩, 获得目标产物(8g, 99%的收率), 为绿色产物, 其可以直接用于下一步骤。

[0813] 步骤19.2: 2-溴-5-((4-氯代苯基)(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[0815] 将2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)(6g, 14.94mmol)溶于CH₂Cl₂(60mL)。加入TEA(812.49mL, 90mmol), 将获得的混合物冷却并于-30℃搅拌。分次加入甲磺酸酐(5.36g, 29.9mmol), 将混合物于-30℃搅拌30min, 然后将其温热并于室温下搅拌1hr。滴加5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤19.1)(2.06g, 14.94mmol)的CH₂Cl₂(20mL)溶液, 将获得的混合物于室温下搅拌3hr。将混合物用水洗涤(80mL)。水层用二氯甲烷萃取两次。合并的萃取物用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/MeOH 5-20% MeOH), 随后在iPr₂O中结晶, 获得目标产物(2.22g, 29%的收率)为浅蓝-灰色结晶。tr: 1.02min (LC-MS 2); ESI-MS: 507/509 [M+H]⁺ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f=0.2。

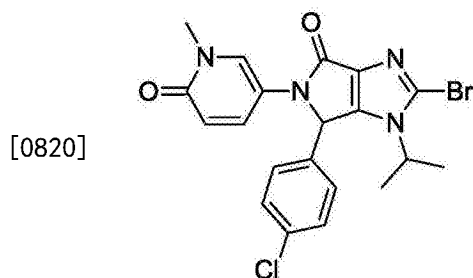
[0816] 步骤19.3: 2-溴-5-((4-氯代苯基)(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸钠



[0818] 将2-溴-5-((4-氯代苯基)(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤19.2)(2.26g, 4.45mmol)溶于二氧六环(50mL)和水(25mL), 加入1N NaOH(6.68mL, 6.68mmol)。将获得的混合物加热并于50℃搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩, 获得目标产物(2.35g), 为棕色钠盐。tr: 0.85min (LC-MS 2); ESI-MS: 479/

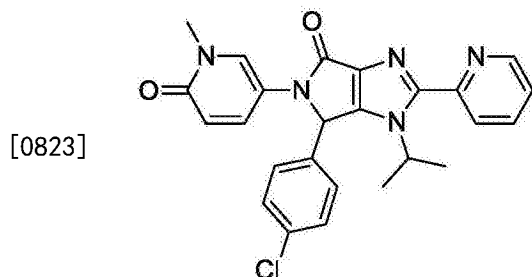
481 $[M+H]^+$; ESI-MS: 477/479 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0819] 步骤19.4: 2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0821] 向2-溴-5-((4-氯代苯基)(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸钠(步骤19.3)(2.35g, 4.45mmol)的DMF(30mL)溶液中加入TEA(13.95mL, 100mmol)、DMAP(109mg, 0.89mmol)和propsal 50%的DMF(11.69mL, 20.02mmol)。将获得的混合物于室温下搅拌1.5hr。反应混合物用EtOAc和水稀释,分离两相。有机层用水洗涤,用盐水洗涤二次。水层用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗品产物溶于EtOAc,过滤获得的固体,用EtOAc和己烷洗涤。将获得的滤液减压浓缩,通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/MeOH 0-30% MeOH),随后在EtOAc中研磨。合并固体,获得目标产物(1.37g, 2.9mmol, 67%的收率),为乳白色结晶。 t_R : 0.86min (LC-MS 2); ESI-MS: 461/463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

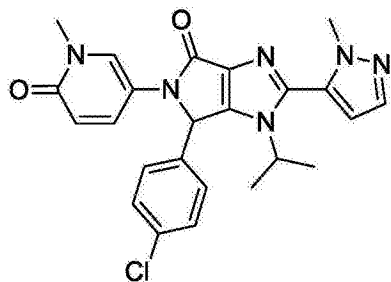
[0822] 实施例20: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0824] 在氮气环境中,向2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤19.4)(100mg, 0.217mmol)的DMA(2.5mL)溶液中加入2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.351mL, 0.866mmol)、CsF(132mg, 0.866mmol)和Pd(PBu₃)₂(33.2mg, 0.065mmol)。将获得的混合物加热并于100℃搅拌4hr。将反应物用盐水骤冷,用EtOAc和水稀释,分离两相。水层用EtOAc萃取二次。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5-70% CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,在iPr₂O中结晶,获得目标产物(27mg, 26%的收率),为米色结晶。 t_R : 0.95min (LC-MS 2); ESI-MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0825] 实施例21: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

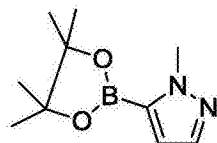
[0826]



[0827] 在氮气环境中,向2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤19.4)(100mg,0.22mmol)的二氧六环(2mL)和水(0.2mL)的溶液中加入1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(步骤21.1)(58.6mg,0.28mmol)、Cs₂CO₃(183mg,0.563mmol)和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物(26.5mg,0.03mmol)。向获得的混合物中充入氩气,加热并于100℃搅拌3hr。将反应物冷却至室温,加入1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(43mg)和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物(20mg),将获得的混合物加热并于100℃搅拌105min。反应混合物用EtOAc和水稀释,分离两相。水层用EtOAc萃取二次。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100% CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,在iPr₂O中结晶,获得目标产物(44mg,44%的收率),为乳白色结晶。 t_R :0.82min(LC-MS 2);ESI-MS:463[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0828] 步骤21.1:1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

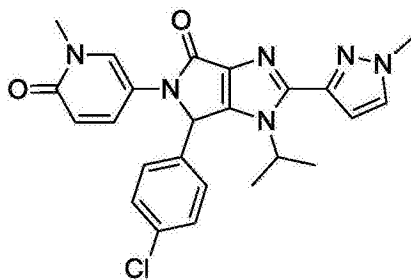
[0829]



[0830] 目标化合物根据文献中所述方法制备(J.Heterocyclic Chem,41,931(2004))。

[0831] 实施例22:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

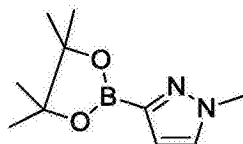
[0832]



[0833] 目标化合物根据实施例21中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤19.4)和1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(步骤22.1)于100℃进行7hr。 t_R :0.87min(LC-MS 2);ESI-MS:463[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0834] 步骤22.1:1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

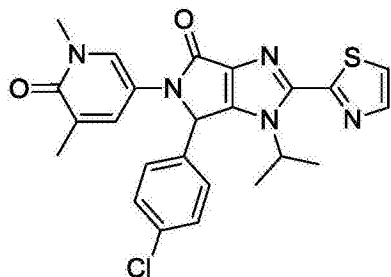
[0835]



[0836] 目标化合物根据专利W0 2010075270p137中所述类似方法制备。

[0837] 实施例23:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

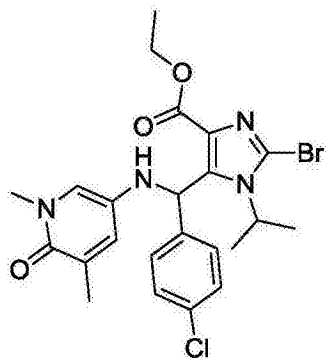
[0838]



[0839] 目标化合物根据实施例15所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)和2-三丁基甲锡烷基噻唑。粗品产物用乙醚稀释,超声,过滤获得的固体,用Et₂O洗涤。固体通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 2—10%MeOH),获得目标产物(52mg, 0.108mmol, 51%的收率),为白色固体。 t_R :1.02min (LC-MS 2);ESI-MS:480[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0840] 步骤23.1:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

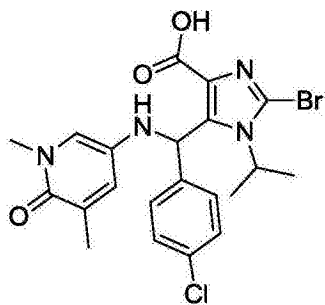
[0841]



[0842] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化。 t_R :1.09min (LC-MS 2);ESI-MS:521/523[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0843] 步骤23.2:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

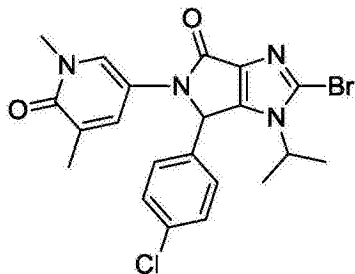
[0844]



[0845] 目标化合物根据步骤9.8中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤23.1)在MeOH中于40℃进行1.5hr。 t_R :0.91min(LC-MS2);ESI-MS:493/495[M+H]⁺;ESI-MS:491/493[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0846] 步骤23.3:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

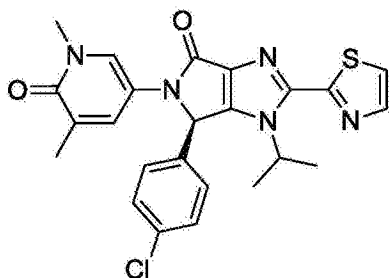
[0847]



[0848] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(13mmol;步骤23.2)。将反应混合物用CH₂Cl₂(500mL)和饱和的aq.NaHCO₃溶液(100mL)稀释,分离两相。水层用CH₂Cl₂(50mL)萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩直到体积约为100mL。过滤悬浮液,用Et₂O洗涤并减压干燥,获得无色结晶。 t_R :0.93min(LC-MS 2);ESI-MS:475/477[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0849] 实施例24:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

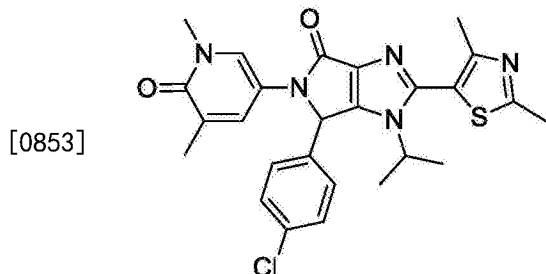
[0850]



[0851] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例23)(38mg,0.079mmol)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC 2020 HPLC系统;柱:Chiralpak IA 5μm,250×20mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 55:30:15等度洗脱;流速:10mL/min;检测312nm)后,获得对映体纯(ee>99.5%)的目标化合物(14mg,0.029mmol,36.5%的收率)。通过相同

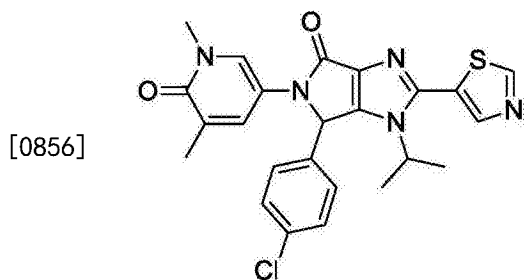
的分离,获得为对映体纯 (ee>99.5%) 的第二个对映体 (S) -6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 (17mg, 44.3% 的收率)。

[0852] 实施例25: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



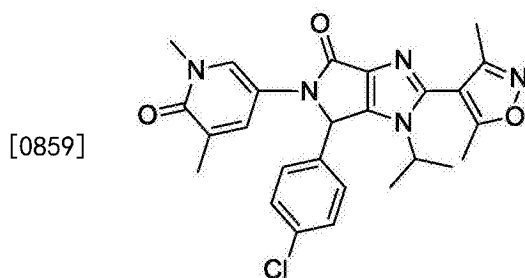
[0854] 目标化合物根据实施例21所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)和2,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑。粗品产物通过硅胶色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—10% MeOH),随后在iPr₂O中结晶,获得灰色结晶。tr:0.93min (LC-MS2);ESI-MS:508[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0855] 实施例26: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(噻唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0857] 目标化合物根据实施例15所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)和5-三丁基甲锡烷基噻唑。将粗品产物首先通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—10% MeOH),随后通过制备性手性SFC纯化(柱2-EP,14—22%梯度洗脱6min_总共11min),获得白色固体。tr:0.81min (LC-MS 2);ESI-MS:397[M+H]⁺(LC-MS 2)。

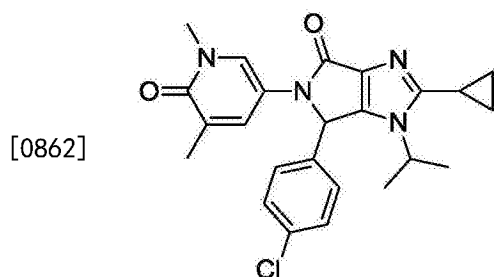
[0858] 实施例27: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0860] 向MW瓶中加入2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-

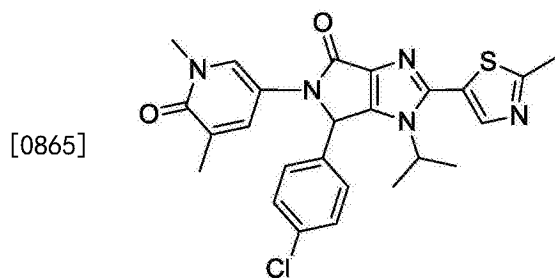
基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)(95mg,0.2mmol)、3,5-二甲基异噻唑-4-硼酸频哪醇酯(89mg,0.40mmol)和 K_2CO_3 (55.3mg,0.40mmol)的二氧六环(1.5mL)和水(0.3mL)的溶液。将混合物充入氩气,加入 $Pd(PPh_3)_4$ (14.2mg,0.012mmol),将MW瓶密封,将获得的混合物通过MW于100℃照射20min,然后于100℃照射40min。将反应混合物减压浓缩。残留物用EtOAc(7mL)和饱和的aq. $NaHCO_3$ 溶液(3mL)稀释,分离两相。水层用EtOAc萃取(2mL)。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化($CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/EtOH\ 9:1)$ 3—50% ($CH_2Cl_2/EtOH\ 9:1$)),获得目标产物(45.5mg,46%的收率),为黄色固体。 t_R :0.92min(LC-MS 2);ESI-MS:492[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0861] 实施例28:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0863] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化($CH_2Cl_2/EtOH\ 0—10\%EtOH$),获得无色树脂状物。 t_R :0.93min(LC-MS 2);ESI-MS:437[M+H]⁺(LC-MS 2)。

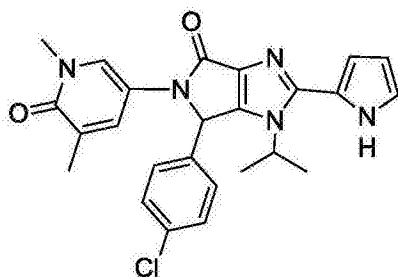
[0864] 实施例29:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(2-甲基噻唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0866] 目标产物根据实施例27所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)和2-甲基噻唑5-硼酸频哪醇酯通过MW于100℃照射9hr。粗品产物首先通过硅胶柱色谱纯化(($CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/EtOH\ 9:1)$ 5—60% ($CH_2Cl_2/EtOH\ 9:1$))),随后通过制备性非手性SFC纯化(硅胶柱,梯度等度19%总共19min),获得无色树脂状物。 t_R :0.90min(LC-MS 2);ESI-MS:494[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0867] 实施例30:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-2-(1H-吡咯-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

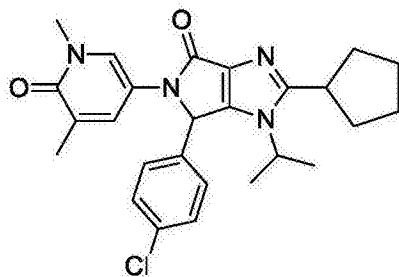
[0868]



[0869] 目标产物根据实施例27所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)和1-Boc-吡咯-2-硼酸频哪醇酯通过MW于100℃照射2hr。粗品产物(目标化合物和2-(6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡咯-1-甲酸叔-丁基酯的混合物)首先通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/EtOH 1-10%EtOH),随后通过制备性非手性SFC纯化(柱PPU,梯度等度10%-总共30min),获得无色泡沫状物。 t_R :0.99min(LC-MS 2);ESI-MS:462[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0870] 实施例31:6-(4-氯代苯基)-2-环戊基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

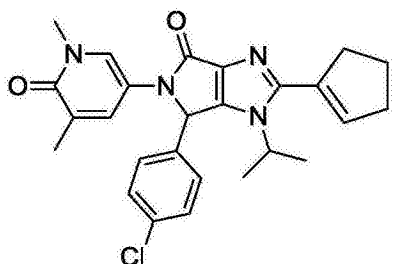
[0871]



[0872] 向6-(4-氯代苯基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤31.1)(220mg, 0.475mmol)的MeOH(5mL)和THF(2mL)的溶液中加入PtO₂(50mg)。将获得的混合物在氢气环境中、于室温下振摇10hr。将反应混合物通过PL-硫醇SPE短柱(Agilent提供)过滤,用MeOH洗涤,将获得的滤液减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱NH₂,19-24%梯度洗脱6min_总共11min),获得目标产物(95mg,0.194mmol,40.8%的收率),为浅黄色固体。 t_R :1.05min(LC-MS 2);ESI-MS:465.4[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0873] 步骤31.1:6-(4-氯代苯基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

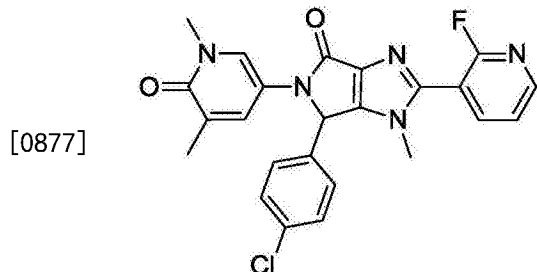
[0874]



[0875] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,

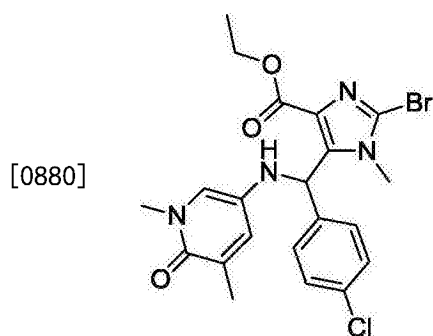
5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤23.3)和环戊烯-1-基硼酸于95℃进行2hr。粗品产物通过PL-硫醇SPE短柱过滤,用MeOH洗涤,将滤液减压浓缩,获得米色固体。 t_R :1.04min(LC-MS 2);ESI-MS:463.3[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0876] 实施例32:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



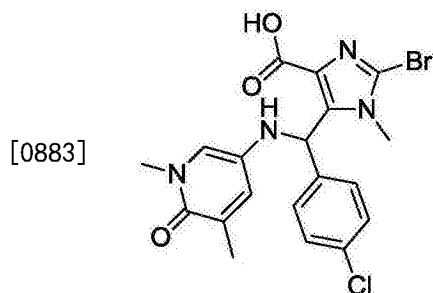
[0878] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤32.3)和2-氟吡啶-3-硼酸于95℃进行2hr。粗品产物通过PL-硫醇SPE短柱过滤,用MeOH洗涤。将获得的滤液减压浓缩,通过制备性非手性SFC纯化(硅胶柱,梯度等度20%_总共30min)。 t_R :0.81min(LC-MS 2);ESI-MS:464.3[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0879] 步骤32.1:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



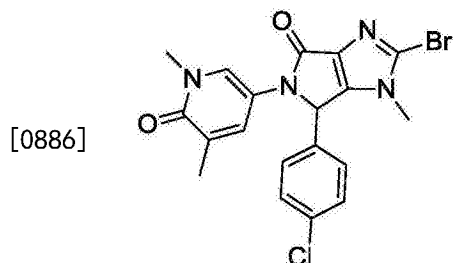
[0881] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.3)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)于室温下进行4hr。 t_R :0.98min(LC-MS 2);ESI-MS:493.2/495.2[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[0882] 步骤32.2:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸



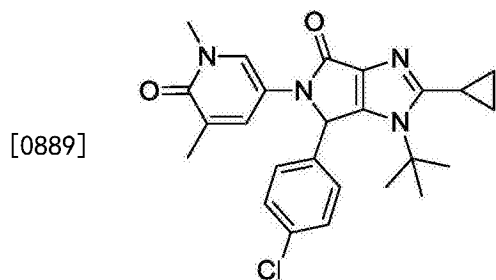
[0884] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤32.1)于室温下2hr。 t_r :0.80min (LC-MS 2);ESI-MS:465.1/467.1 $[M+H]^+$;ESI-MS:463.1/465.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0885] 步骤32.3:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



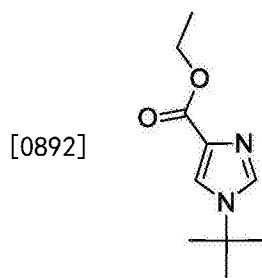
[0887] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤32.2)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH_2Cl_2 /MeOH 0—10%MeOH),获得灰色固体。 t_r :0.81min (LC-MS 2);ESI-MS:403.2/405.1 $[M+H]^+$;ESI-MS:401.3/403.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0888] 实施例33:1-(叔-丁基)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[0890] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-1-(叔-丁基)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤33.6)于125℃进行8hr。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱4-EP,14—19%梯度洗脱6min_总共11min),获得白色产物。 t_r :0.96min (LC-MS 2);ESI-MS:451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

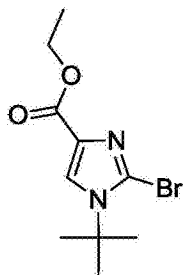
[0891] 步骤33.1:1-叔-丁基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[0893] 目标化合物根据文献中所述方法制备 (Organic Letters, 2002, Vol. 4, No. 23, 4133—4134)。

[0894] 步骤33.2:2-溴-1-叔-丁基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

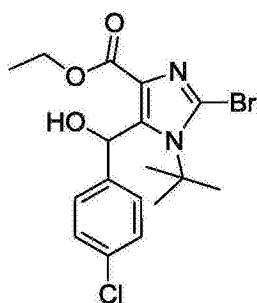
[0895]



[0896] 目标化合物根据步骤1.7中所述类似方法制备,采用1-叔-丁基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤33.1)于室温下过夜。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 0—50% EtOAc)。 t_R :0.90min (LC-MS 1);ESI-MS:275/277 $[M+H]^+$ (LC-MS 1)。

[0897] 步骤33.3:2-溴-1-(叔-丁基)-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

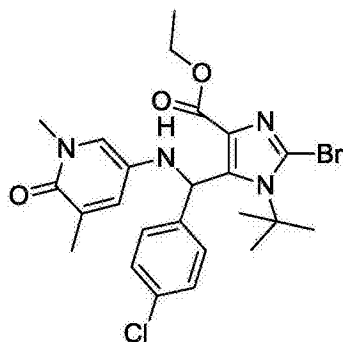
[0898]



[0899] 目标化合物根据步骤9.6中所述类似方法制备,采用2-溴-1-叔-丁基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤33.2)和4-氯代苯甲醛。 t_R :1.21min (LC-MS 2);ESI-MS:415/417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0900] 步骤33.4:2-溴-1-(叔-丁基)-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

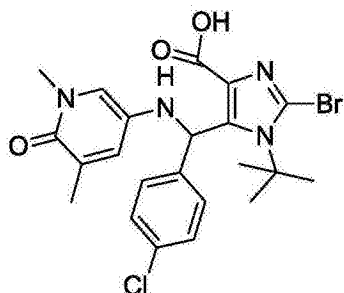
[0901]



[0902] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-1-(叔-丁基)-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤33.3)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH_2Cl_2 /MeOH 0—10% MeOH),获得深红色固体。 t_R :1.11min (LC-MS 2);ESI-MS:535/537 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0903] 步骤33.5:2-溴-1-(叔-丁基)-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸

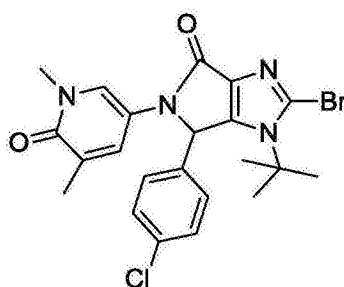
[0904]



[0905] 目标化合物根据步骤9.8中所述类似方法制备,采用2-溴-1-(叔-丁基)-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤33.4)。tr:0.98min (LC-MS 2);ESI-MS:489/491 [M+H-H₂O]⁺ (LC-MS 2)。

[0906] 步骤33.6:2-溴-1-(叔-丁基)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

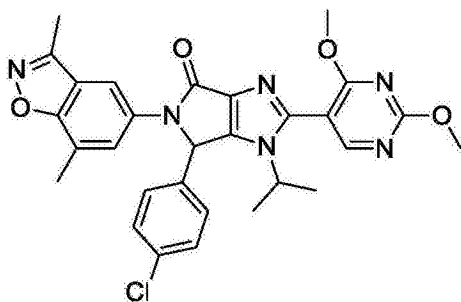
[0907]



[0908] 目标产物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-1-(叔-丁基)-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(步骤33.5)于0-5℃进行45min。粗品产物在Et₂O中结晶/超声,获得浅黄色结晶。tr:0.98min (LC-MS 2);ESI-MS:489/491 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[0909] 实施例34:6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噻唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

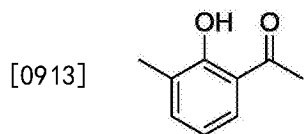
[0910]



[0911] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噻唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤34.9)和(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸在DMF中、于100℃进行1hr。反应混合物用aq. NaH₂PO₄溶液稀释,用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物首先通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 10-100% (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)),随后通过制备性非手性SFC纯化(硅胶柱,22-27%梯度洗脱6min_总共11min),获得乳白色固体。tr:1.15min (LC-MS 2);ESI-MS:559/561 [M+H]⁺ (LC-MS2);TLC (EtOAc/MeOH) R_f=0.44;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.53 (d, J=6.7Hz, 3H) 1.43 (d, J=6.7Hz, 3H) 2.43 (s, 3H) 2.52

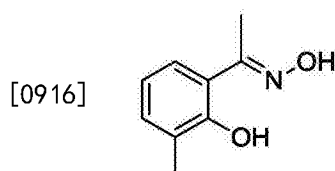
(s, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.15 (m, 1H) 6.81 (s, 1H) 7.33-7.47 (m, 4H) 7.66 (s, 1H) 7.80 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.51 (s, 1H)。

[0912] 步骤34.1: 1-(2-羟基-3-甲基苯基) 乙酮



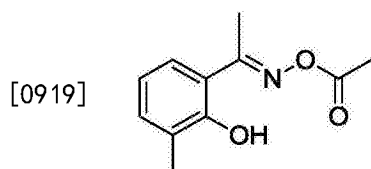
[0914] 在氩气环境中, 30分钟内向冷却至0℃的3-甲基-水杨酸(10g, 65.7mmol)的Et₂O(350mL)无色溶液中滴加甲基锂1.6M的Et₂O溶液(123mL, 197mmol)。将获得的混合物于此温度下搅拌30min, 然后温热并于室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入冷的2N HCl中, 产物用EtOAc萃取。合并的萃取物用10%NaHCO₃溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 获得目标产物(5.14g, 32.5mmol, 49%的收率), 为浅黄色油状物。 t_R : 0.99min (LC-MS 2); ESI-MS: 没有电离[M+H]⁺ (LC-MS 2); TLC(己烷/EtOAc 3:1) R_f =0.55。

[0915] 步骤34.2: (E)-1-(2-羟基-3-甲基苯基) 乙酮肟



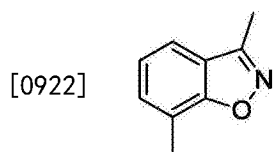
[0917] 1-(2-羟基-3-甲基苯基) 乙酮(步骤34.1) (5.14g, 32.5mmol) 溶于MeOH(70mL) 和NaOAc(4.27g, 52.0mmol), 相继加入羟胺盐酸盐(3.39g, 48.8mmol)。将获得的混合物于60℃搅拌3hr。将反应混合物减压浓缩, 残留物用水稀释, 用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 获得目标产物(5.5g, 31.0mmol, 95%的收率), 为无色固体。 t_R : 0.93min (LC-MS 2); ESI-MS: 166[M+H]⁺, ESI-MS: 164[M-H]⁻ (LC-MS 2); TLC(己烷/EtOAc 1:1) R_f =0.66。

[0918] 步骤34.3: 1-(2-羟基-3-甲基苯基) 乙酮O-乙酰肟



[0920] 在氩气环境中, 将1-(2-羟基-3-甲基苯基) 乙酮肟(步骤34.2) (5.5g, 30mmol) 加入Ac₂O(48.1mL, 509mmol) 中, 将获得的混合物于室温下搅拌1.5hr。将反应物减压浓缩至体积10mL; 获得的悬浮液用冷水稀释, 于室温下搅拌直到形成细小的沉淀物。过滤获得的固体, 用水洗涤并干燥, 获得目标产物(6.025g, 28.8mmol, 96%的收率), 为无色固体。 t_R : 1.08min (LC-MS 2); ESI-MS: 208[M+H]⁺; TLC(己烷/EtOAc 1:1) R_f =0.60。

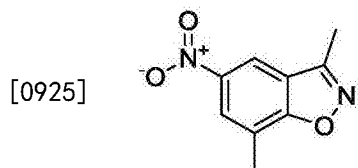
[0921] 步骤34.4: 3,7-二甲基苯并[d]异噁唑



[0923] 将1-(2-羟基-3-甲基苯基) 乙酮O-乙酰肟(步骤34.3) (6.0g, 29.0mmol) 溶于吡啶

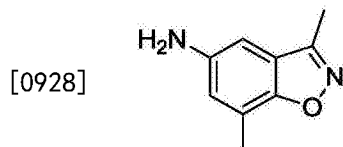
(60mL), 将获得的混合物于130℃加热40hr, 冷却至RT并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 0—50%EtOAc), 获得目标产物(3.62g, 23.12mmol, 80%的收率), 为浅黄色油状物。 t_R : 0.96min (LC-MS 2); ESI-MS: 148 $[M+H]^+$; TLC(己烷/EtOAc 3:1) R_f =0.56.

[0924] 步骤34.5: 3,7-二甲基-5-硝基苯并[d]异噁唑



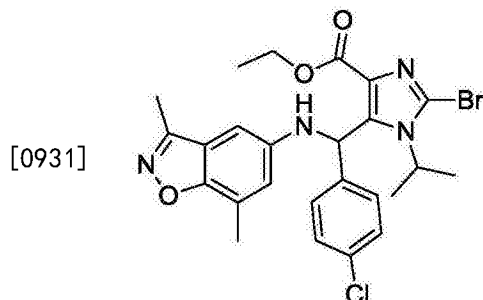
[0926] 将3,7-二甲基苯并[d]异噁唑(步骤34.4) (2g, 12.77mmol) 溶于H₂SO₄ (5mL), 冷却并于0℃搅拌。缓慢加入HNO₃ (0.878mL, 12.77mmol), 将获得的混合物于0℃搅拌1hr。将反应物用水稀释(60mL), 用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用NaHCO₃溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。获得的黄色固体用乙醚研磨, 过滤, 用Et₂O洗涤并干燥, 获得目标产物(1.86g, 9.29mmol, 72.7%的收率), 为黄色固体。 t_R : 0.98min (LC-MS 2); ESI-MS: 193 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0927] 步骤34.6: 3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-胺



[0929] 向3,7-二甲基-5-硝基苯并[d]异噁唑(步骤34.5) (50mg, 0.260mmol) 的乙酸(1.5mL) 悬浮液中滴加SnCl₂·2H₂O (176mg, 0.781mmol) 的浓HCl (0.316mL, 10.41mmol) 溶液, 将获得的混合物于室温下搅拌过夜。将反应物倒入冷的4N NaOH中, 用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 0—55%), 获得目标产物(25mg, 0.153mmol, 58%的收率), 为米色固体。 t_R : 0.57min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC(己烷/EtOAc 1:1) R_f =0.23.

[0930] 步骤34.7: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸酯

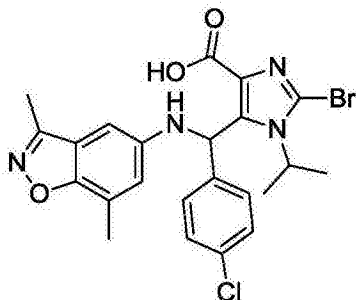


[0932] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-胺(步骤34.6)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 20—100%EtOAc), 获得浅黄色固体。 t_R : 1.34min (LC-MS 2); ESI-MS: 545/547 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0933] 步骤34.8: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)氨基)甲

基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

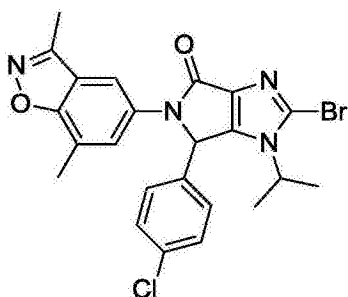
[0934]



[0935] 向冷却至0℃的2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤34.7)(1.0g,1.832mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入4N NaOH(6.87mL,27.5mmol)。将获得的混合物于室温下搅拌2hr,于45℃搅拌。将反应混合物冷却至0℃,滴加4NHCl(7.5mL)酸化,减压除去MeOH。获得的水层用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(920mg,1.741mmol,95%的收率),为米色无定形固体。 t_R :1.15min(LC-MS 2);ESI-MS:517/519[M+H]⁺;ESI-MS:515/517[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0936] 步骤34.9:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

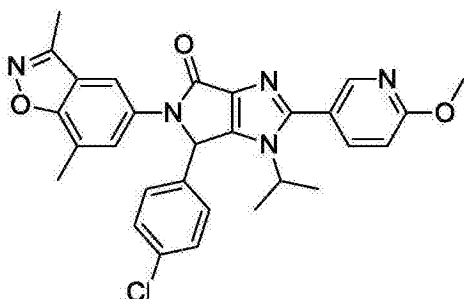
[0937]



[0938] 目标产物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤34.8)。粗品产物在iPr₂O中结晶/超声,获得无色固体。 t_R :1.17min(LC-MS 2);ESI-MS:499/501[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(EtOAc)R_f=0.44。

[0939] 实施例35:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

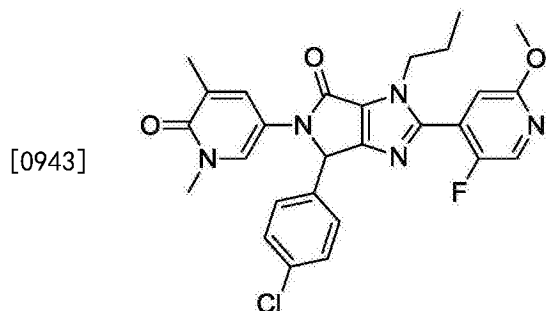
[0940]



[0941] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤34.9)和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸于100℃进行1hr。粗品产物首先通过硅胶柱色谱纯化

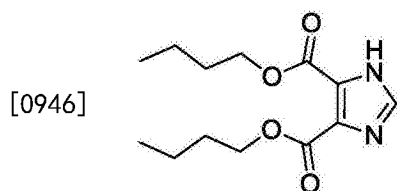
(己烷/EtOAc/MeOH 9:1) 20—100% (EtOAc/MeOH 9:1), 随后通过制备性非手性SFC纯化(硅胶柱, 15%梯度等度16min_总共20min), 获得白色固体。 t_R : 1.18min (LC-MS 2); ESI-MS: 528/530 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f =0.59; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.66 (d, J =6.7Hz, 3H) 1.47 (d, J =6.7Hz, 4H) 2.45 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.41 (m, 1H) 6.78 (m, 1H) 6.99 (m, 1H) 7.37-7.48 (m, 4H) 7.67 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.92-7.98 (m, 1H) 8.43 (m, 1H)。

[0942] 实施例36: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮



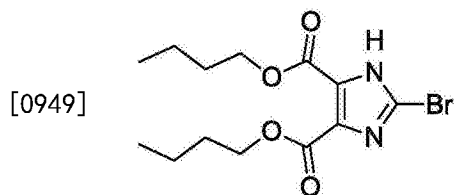
[0944] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤36.8)和(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸于100℃进行16hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc/MeOH 9:1) 20—100% (EtOAc/MeOH 9:1), 获得黄色固体。 t_R : 1.05min (LC-MS 2); ESI-MS: 522/524 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f =0.42; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.75 (t, J =7.3Hz, 3H) 1.82-1.92 (m, 2H) 1.96 (s, 3H) 3.39 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.06 (t, J =7.1Hz, 2H) 6.22 (s, 1H) 7.08 (d, J =4.6Hz, 1H) 7.29 (d, J =8.5Hz, 2H) 7.42 (d, J =8.4Hz, 2H) 7.46 (d, J =1.5Hz, 1H) 7.77 (d, J =2.6Hz, 1H) 8.40 (s, 1H)。

[0945] 步骤36.1: 1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯



[0947] 目标化合物根据文献中所述方法制备(J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1980, 495—505)。 t_R : 0.96min (LC-MS 2); ESI-MS: 269 $[M+H]^+$; ESI-MS: 267.3 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/庚烷1:1) R_f =0.12。

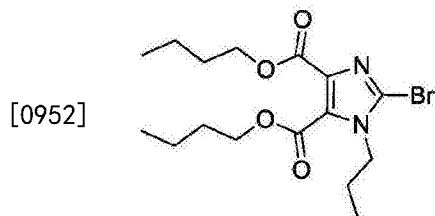
[0948] 步骤36.2: 2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯



[0950] 向1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯(步骤36.1) (20g, 74.5mmol) 的CH₂Cl₂ (250mL) 溶液中, 依次加入ACN (83mL)、K₂CO₃ (11.33g, 82mmol), 然后滴加溴 (4.22mL, 82mmol)。将获得的

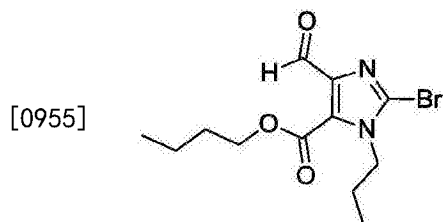
混合物于室温下搅拌1hr。将反应混合物倒入aq. Na₂S₂O₃溶液中,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(27.1g,74.1mmol,99%的收率),为黄色油状物。 t_R :1.09min (LC-MS 2);ESI-MS:347/349 [M+H]⁺;ESI-MS:345/347 [M-H]⁻ (LC-MS 2);TLC (EtOAc/庚烷1:1) R_f =0.39。

[0951] 步骤36.3:2-溴-1-丙基-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯



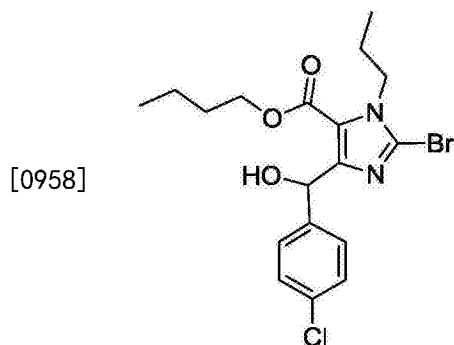
[0953] 向2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯(步骤36.2)(14.2g,40.9mmol)的DMF(100mL)溶液中加入K₂CO₃(9.61g,69.5mmol)和1-碘丙烷(6.02mL,61.3mmol)。将获得的混合物于80℃搅拌1.5hr。将反应混合物减压浓缩。残留物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,获得目标产物(14.93g,37.6mmol,92%的收率),为黄色油状物。 t_R :1.35min (LC-MS 2);ESI-MS:389/391 [M+H]⁺ (LC-MS 2);TLC (己烷/EtOAc 3:1) R_f =0.38。

[0954] 步骤36.4:2-溴-4-甲酰基-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯



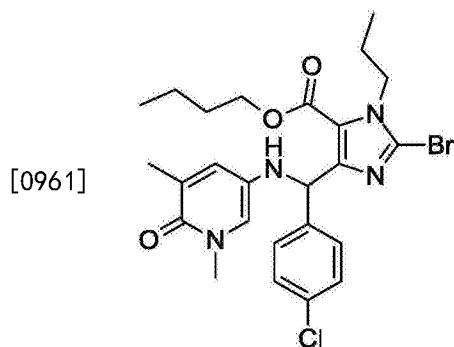
[0956] 在氩气环境中,于-78℃向2-溴-1-丙基-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯(步骤36.3)(14.8g,37.3mmol)的THF(150mL)溶液中加入1M的DIBAL-H的THF溶液(50.3mL,50.3mmol),将获得的混合物于此温度下搅拌1hr。加入另一份1M DIBAL-H的THF溶液(20mL),将混合物于-50℃搅拌0.5hr以完成反应。将反应混合物倒入冰(400g)和4N HCl(100mL)的混合物中并搅拌30min。水层用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 3:1),获得目标产物(7.78g,24.28mmol,65%的收率),为浅黄色油状物。 t_R :1.10min (LC-MS 2);ESI-MS:317/319 [M+H]⁺ (LC-MS 2);TLC (EtOAc/己烷1:1) R_f =0.47。

[0957] 步骤36.5:2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯



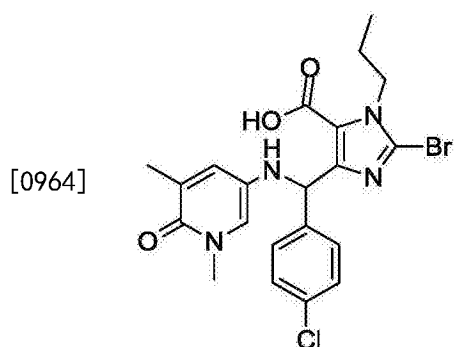
[0959] 在氩气环境中,于-78℃向2-溴-4-甲酰基-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯(步骤36.4)(7.7g,24.28mmol)的THF(100mL)溶液中加入1M的(4-氯代苯基)溴化镁的Et₂O溶液(34mL,34mmol),将获得的混合物于-78℃搅拌1hr。将反应混合物倒入aq.NH₄Cl溶液,产物用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 5—50%EtOAc),获得目标产物(9.03g,20.59mmol,85%的收率),为浅黄色树脂状物。 t_R :1.33min(LC-MS 2);ESI-MS:429/431[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(甲苯/EtOAc 3:1) R_f =0.48。

[0960] 步骤36.6:2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯



[0962] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯(步骤36.5)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(EtOAc/MeOH 9:1)15—100%(EtOAc/MeOH 9:1)),获得黄色固体。 t_R :1.30min(LC-MS 2);ESI-MS:549/531[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(EtOAc/MeOH 9:1) R_f =0.41。

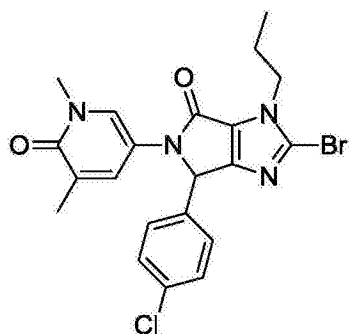
[0963] 步骤36.7:2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸



[0965] 目标化合物根据步骤34.8中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯(步骤36.6),获得浅棕色固体。 t_R :0.93min(LC-MS 2);ESI-MS:493/495[M+H]⁺;ESI-MS:491/493[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0966] 步骤36.8:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

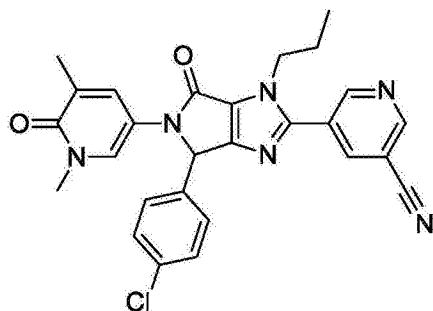
[0967]



[0968] 目标产物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-丙基-1H-咪唑-5-甲酸(步骤36.7)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(EtOAc/MeOH 9:1) 20—100% (EtOAc/MeOH 9:1)),获得浅绿色无定形固体。 t_R :0.99min (LC-MS 2);ESI-MS:475/477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2);TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f =0.40。

[0969] 实施例37:5-(4-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-氧代-1-丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)烟腈

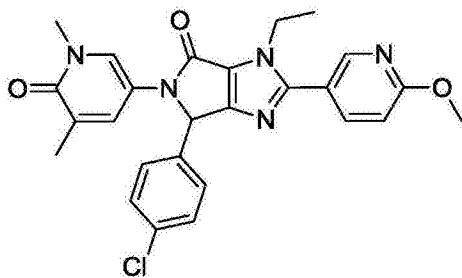
[0970]



[0971] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤36.8)和(5-氰基吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯于100℃进行5hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(EtOAc/MeOH 9:1) 20—100% (EtOAc/MeOH 9:1)),获得米色无定形固体。 t_R :0.92min (LC-MS 2);ESI-MS:499/501 $[M+H]^+$;ESI-MS:497 $[M-H]^-$ (LC-MS 2);TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f =0.16; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.79 (t, J =7.3Hz, 3H) 1.84-1.94 (m, 2H) 1.96 (s, 3H) 3.37-3.43 (m, 3H) 4.26 (t, J =7.1Hz, 2H) 6.22 (s, 1H) 7.30 (d, J =8.4Hz, 2H) 7.42 (d, J =8.4Hz, 2H) 7.47 (d, J =1.6Hz, 1H) 7.78 (d, J =2.7Hz, 1H) 8.65 (t, J =2.0Hz, 1H) 9.14 (d, J =2.2Hz, 1H) 9.16 (d, J =2.0Hz, 1H)。

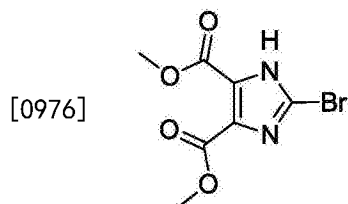
[0972] 实施例38:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

[0973]



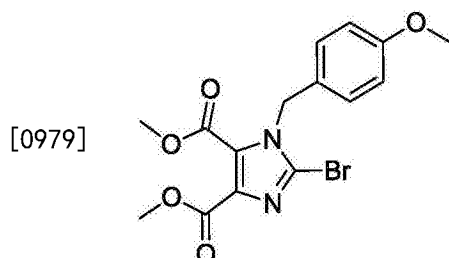
[0974] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤38.9)和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸于100℃进行4hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc/MeOH 80:20:2 to 0:10:1),获得浅黄色泡沫状物。 t_R :0.95min (LC-MS 2); ESI-MS:490/492 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1) R_F =0.32; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54-1.59 (m, 3H) 2.04 (s, 3H) 3.41 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.22 (q, J =7.2Hz, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.79 (d, J =8.6Hz, 1H) 7.08 (d, J =8.6Hz, 2H) 7.17 (d, J =2.7Hz, 1H) 7.25 (d, J =8.6Hz, 2H) 7.76 (d, J =2.5Hz, 1H) 7.78 (d, J =2.5Hz, 1H) 8.33 (d, J =2.3Hz, 1H)。

[0975] 步骤38.1:2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯



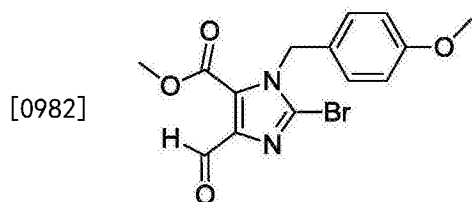
[0977] 目标化合物根据步骤36.2中所述类似方法制备,采用1H-咪唑-4,5-二甲酸甲基酯于室温下2hr。反应混合物采用最小的体积的aq. $Na_2S_2O_3$ 溶液骤冷,过滤黄色混悬液,将滤液减压浓缩。获得约为总量30-40%的产物。大多数产物结晶,需要重复地溶于热的THF-MeOH 4:1混合物(500mL)中。产生源自饱和的水相的萃取物,即使产物很少。合并各个萃取的批次,可能含有一些KBr盐,减压干燥。如果仍然有一些产物存在,则每次采用THF-MeOH处理后,检查残留的盐。需要4次萃取循环以从无机盐中除去极性溶解性较差的产物。TLC (CH_2Cl_2 /MeOH 10:1) R_F =0.42。

[0978] 步骤38.2:2-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯



[0980] 目标化合物根据步骤36.3中所述类似方法制备,采用2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(步骤38.1)和4-甲氧基苄基氯于50℃进行14hr。将反应混合物减压浓缩。残留物用aq. 10% Na_2CO_3 溶液和冰稀释,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,获得黄色油状物。 t_R :0.97min (LC-MS 2); ESI-MS:383/385 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc) R_F =0.75。

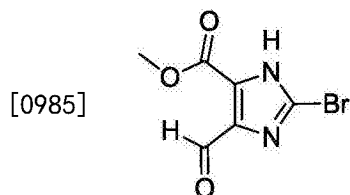
[0981] 步骤38.3:2-溴-4-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯



[0983] 目标化合物根据步骤36.4中所述类似方法制备,采用2-溴-1-(4-甲氧基苄基)-

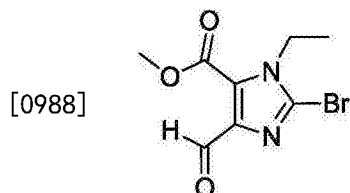
1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(步骤38.2)。将粗品产物溶于少量的EtOAc和Et₂O中,随后种晶,产物开始结晶。过滤结晶并干燥,获得浅黄色结晶。 t_R :0.91min (LC-MS 2);ESI-MS:353/355[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(己烷/EtOAc 1:1) R_f =0.27。

[0984] 步骤38.4:2-溴-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯



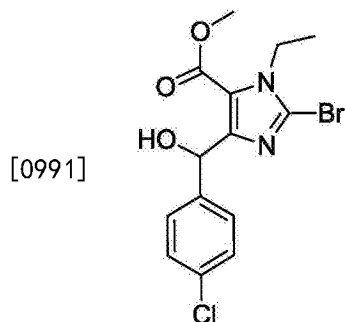
[0986] 将2-溴-4-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(步骤38.3)(30.5g, 85mmol)的TFA(50mL)溶液加热,于70℃搅拌30min。将反应混合物减压浓缩。油性残留物与甲苯(250mL)一起蒸发二次。粗品产物在热甲苯中结晶,获得目标产物(15.9g, 64.8mmol, 77%的收率),为浅米色固体。 t_R :0.47min (LC-MS 2);ESI-MS:233/235[M+H]⁺;ESI-MS:231/233[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[0987] 步骤38.5:2-溴-1-乙基-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯



[0989] 目标化合物根据步骤36.3中所述类似方法制备,采用2-溴-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(步骤38.4)和乙基碘于50℃进行1hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 30-100%),获得白色结晶固体。 t_R :0.69min (LC-MS 2);ESI-MS:261/263[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(EtOAc) R_f =0.23。

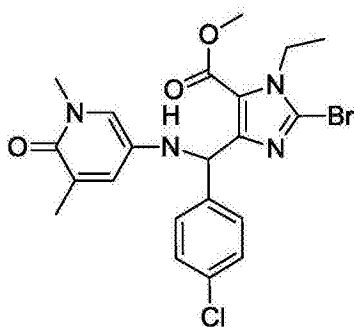
[0990] 步骤38.6:2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-乙基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯



[0992] 目标化合物根据步骤36.5中所述类似方法制备,采用2-溴-1-乙基-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(步骤38.5)(加入格式试剂,反应于0℃进行,而非-78℃)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 10:1-3:1),获得无色油状物。 t_R :1.04min (LC-MS 2);ESI-MS:373/375[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(己烷/EtOAc 1:1) R_f =0.32。

[0993] 步骤38.7:2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-乙基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯

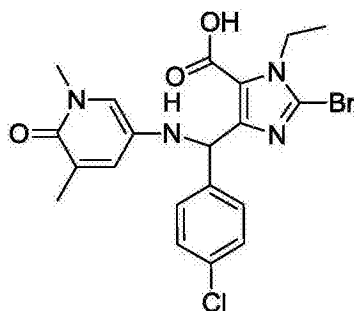
[0994]



[0995] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-乙基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(步骤38.6)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc/MeOH 50:50:5—0:50:5),获得棕色泡沫状物。 t_R :1.07min (LC-MS 2);ESI-MS:493/495 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[0996] 步骤38.8:2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-乙基-1H-咪唑-5-甲酸

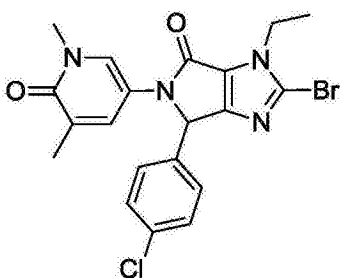
[0997]



[0998] 目标化合物根据步骤34.8中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-乙基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(步骤38.7),获得棕色泡沫状物。 t_R :0.88min (LC-MS 2);ESI-MS:479/481 $[M+H]^+$;ESI-MS:477.0/479.1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[0999] 步骤38.9:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

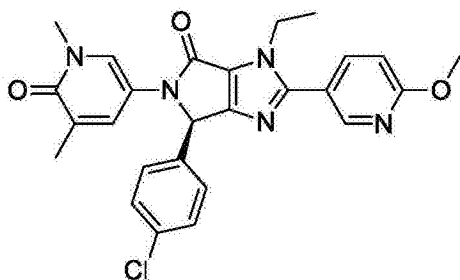
[1000]



[1001] 目标产物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-乙基-1H-咪唑-5-甲酸(步骤38.8)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc/MeOH 75:25:2—0:100:10),获得米色泡沫状物。 t_R :0.99min (LC-MS 2);ESI-MS:461/463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2);TLC (EtOAc) R_f =0.08。

[1002] 实施例39:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

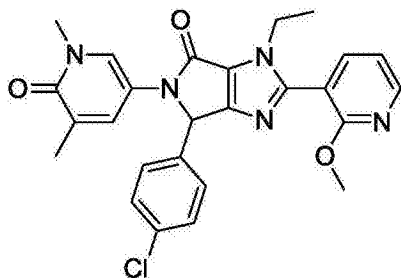
[1003]



[1004] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例38)(280mg, 0.571mmol)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H, 250×30mm; 流动相: scCO₂/EtOH 60:40等度洗脱; 流速: 120mL/min; 检测290nm)纯化后, 获得对映体纯(98% ee)的目标化合物(131mg, 0.265mmol, 46%的收率)。通过相同的分离, 获得为对映体纯(> 99.5% ee)的第二种对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(128mg, 0.259mmol, 45%的收率)。

[1005] 实施例40: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

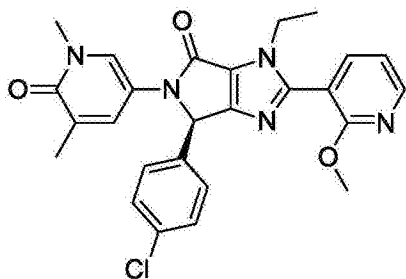
[1006]



[1007] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤38.9)和(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸于100℃进行2hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(EtOAc/MeOH 9:1) 20-100% (EtOAc/MeOH 9:1)), 获得黄色泡沫状物。 t_R : 0.93min (LC-MS 2); ESI-MS: 490/492 [M+H]⁺ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0.24; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.96 (s, 3H) 3.39 (s, 3H) 3.87-3.98 (m, 5H) 6.16 (s, 1H) 7.16 (dd, J=7.3, 5.0Hz, 1H) 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.77 (d, J=2.7Hz, 1H) 7.86 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H) 8.37 (dd, J=5.0, 1.9Hz, 1H)。

[1008] 实施例41: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

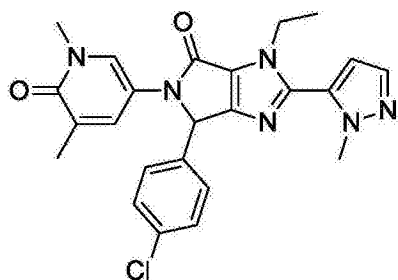
[1009]



[1010] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例40)(280mg, 0.571mmol)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak IC 20 μ m, 7.65 $\times$ 37.5cm; 流动相:MeOH/EtOH 25:75等度洗脱;流速:80mL/min;检测220nm和254nm)纯化后,获得对映体纯(>99%ee)的目标化合物(145mg, 0.293mmol, 46%的收率)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(160mg, 0.323mmol, 49%的收率)。

[1011] 实施例42:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

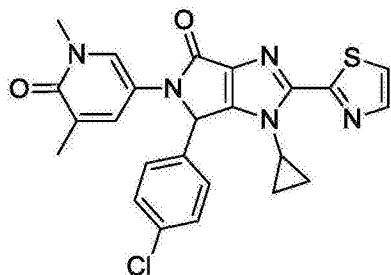
[1012]



[1013] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-乙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤38.9)和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸于100 $^{\circ}$ C进行2hr。粗品产物首先通过硅胶柱色谱纯化(己烷/(CH₂Cl₂/MeOH 19:1) 50—100% (CH₂Cl₂/MeOH 19:1)),随后通过制备性非手性SFC纯化(硅胶柱, 20—25%梯度洗脱6min_总共11min),获得黄色泡沫状物。 t_R :0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:463/465 [M+H]⁺ (LC-MS 2);TLC(CH₂Cl₂/MeOH 19:1) R_f =0.33;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.96 (s, 3H) 3.39 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.16–4.26 (m, 2H) 6.20 (s, 1H) 6.73 (d, J=2.1Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.44 (m, 1H) 7.63 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.75 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[1014] 实施例43:6-(4-氯代苯基)-1-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

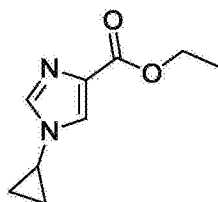
[1015]



[1016] 目标化合物根据实施例15所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤43.6)和2-三丁基甲锡烷基-噻唑。粗品产物首先通过硅胶柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0—10% MeOH),随后通过制备性非手性SFC纯化(柱PPU, 20—25%梯度洗脱6min_总共11min),获得白色固体。 t_{R} :0.95min (LC-MS 2); ESI-MS:478 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1017] 步骤43.1:1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

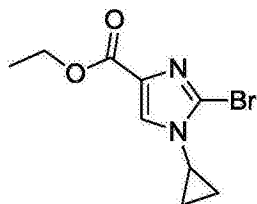
[1018]



[1019] 向MW瓶中加入环丙基胺(3.80mL, 53.5mmol)和(Z)-3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙基酯(步骤1.5)(3g, 17.84mmol)的n-BuOH(8mL)溶液。将MW瓶密封,将获得的混合物加热并于100℃搅拌过夜。反应混合物用饱和的aq. NaHCO_3 溶液和EtOAc稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(庚烷/EtOAc 20—100% EtOAc),获得目标产物(2.24g, 68%的收率),为橙色油状物。 t_{R} :0.63min (LC-MS 2); ESI-MS:181 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc) R_{f} =0.18。

[1020] 步骤43.2:2-溴-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

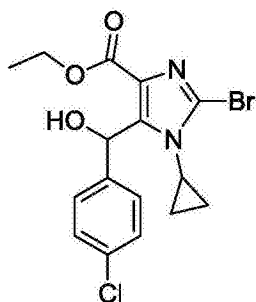
[1021]



[1022] 目标化合物根据步骤1.7中所述类似方法制备,采用1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(步骤43.1)。粗品产物通过硅胶色谱纯化(己烷/EtOAc 5—50% EtOAc),获得浅黄色粘性油状物。 t_{R} :0.82min (LC-MS 2); ESI-MS:259/261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); TLC (己烷/EtOAc 1:1) R_{f} =0.40。

[1023] 步骤43.3:2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

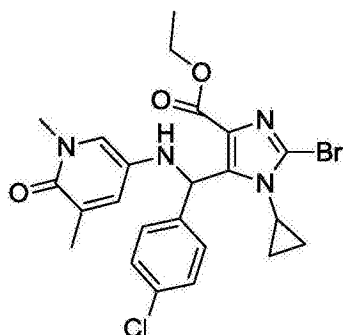
[1024]



[1025] 目标化合物根据步骤9.6中所述类似方法制备,采用2-溴-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(步骤43.2)和4-氯代苯甲醛。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 5—60%EtOAc),在TBME中结晶,获得白色结晶。 t_R :1.14min (LC-MS 2);ESI-MS:399/401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2);TLC(己烷/EtOAc 1:1) R_f =0.41。

[1026] 步骤43.4:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

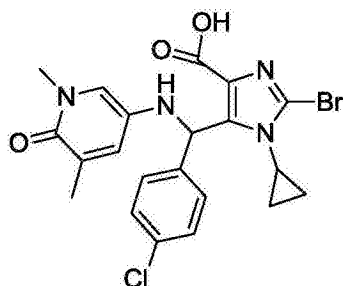
[1027]



[1028] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(步骤43.3)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)。 t_R :1.09min (LC-MS 2);ESI-MS:519/521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1029] 步骤43.5:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸

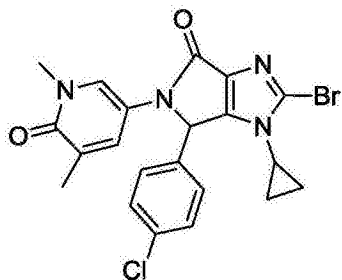
[1030]



[1031] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(步骤43.4)。 t_R :0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:491/493 $[M+H]^+$;ESI-MS:489/491 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)。

[1032] 步骤43.6:2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

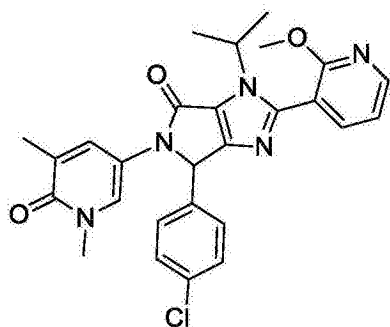
[1033]



[1034] 目标产物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤43.5)于0—5℃进行1hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/EtOH 0—20%EtOH),在TBME中结晶,获得米色结晶。 t_R :0.93min(LC-MS 2);ESI-MS:473/475[M+H]⁺;ESI-MS:471/473[M-H]⁻(LC-MS 2);TLC(EtOAc/EtOH 9:1)R_f=0.19。

[1035] 实施例44:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

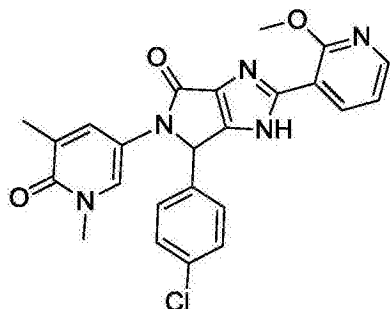
[1036]



[1037] 目标化合物根据实施例2所述类似方法制备,采用6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤44.1)。粗品产物通过制备性HPLC纯化(35—55%CH₃CN梯度洗脱16min),随后通过基本处理,获得浅黄色固体。 t_R :1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:504.3[M+H]⁺(LC-MS 2)。

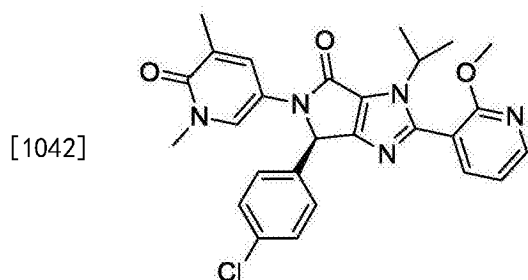
[1038] 步骤44.1:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1039]



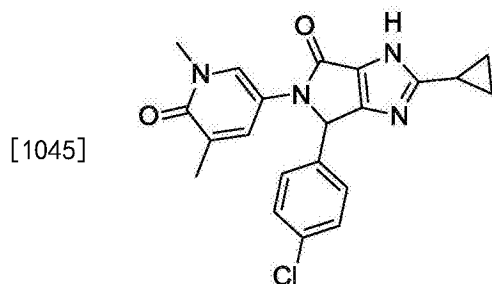
[1040] 目标化合物根据实施例4所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤4.6)和2-甲氧基-3-吡啶基硼酸于100℃进行16hr。处理后,采用PL-硫醇MP-树脂除去钯,获得的粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/MeOH 0—10%MeOH)。 t_R :0.91min(LC-MS 2);ESI-MS:462.3[M+H]⁺;ESI-MS:460.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1041] 实施例45: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮



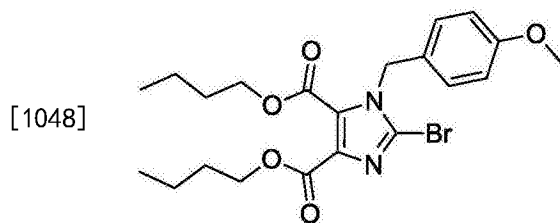
[1043] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例44)(33mg, 0.065mmol)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Thar Technologies Prep SFC200;柱:Chiralpak AD-H, 250×50mm;流动相:scCO₂/iPrOH/IPAm 50:50:0.5等度洗脱;流速:100mL/min;检测300nm)纯化后,获得对映体纯(ee=87.8%)的目标化合物(7mg, 0.013mmol, 20.2%的收率)。通过相同的分离,获得为对映体纯(ee=95%)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(10mg, 0.019mmol, 28.8%的收率)。

[1044] 实施例46:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮



[1046] 目标化合物根据步骤18.7中所述类似方法制备,采用6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤46.8)。粗品产物通过硅胶色谱纯化(EtOAc/MeOH 0.10%MeOH),获得黄色固体。 t_R :0.76min(LC-MS 2);ESI-MS:395[M+H]⁺;ESI-MS:393[M-H]⁻(LC-MS 2)。

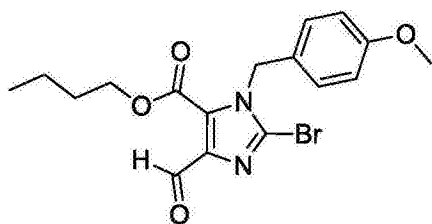
[1047] 步骤46.1:2-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯



[1049] 目标化合物根据步骤38.2中所述类似方法制备,采用2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯(步骤36.2)于50℃进行8hr。 t_R :1.37min(LC-MS 2);ESI-MS:467.2/469.2[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1050] 步骤46.2:2-溴-4-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯

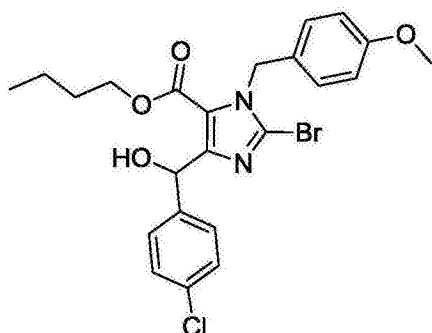
[1051]



[1052] 目标化合物根据步骤38.3中所述类似方法制备,采用2-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二丁基酯(步骤46.1)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 0—35%EtOAc),获得黄色油状物。 t_R :1.16min (LC-MS 2);ESI-MS:395.2/397.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1053] 步骤46.3:2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯

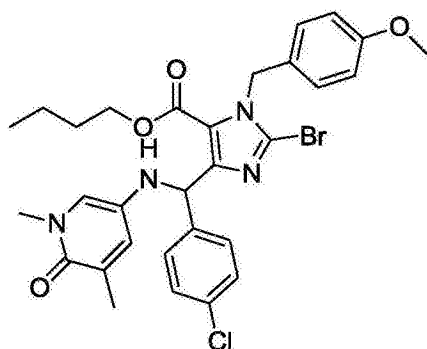
[1054]



[1055] 目标化合物根据步骤36.5中所述类似方法制备,采用2-溴-4-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯(步骤46.2)。粗品产物通过硅胶色谱纯化(己烷/EtOAc 0—30%EtOAc),获得黄色油状物。 t_R :1.34min (LC-MS 2);ESI-MS:507.2/509.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1056] 步骤46.4:2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯

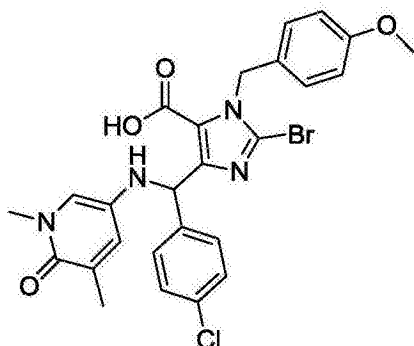
[1057]



[1058] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯(步骤46.3)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 40—100%EtOAc, EtOAc/MeOH 0—10%MeOH),获得棕色泡沫状物。 t_R :1.32min (LC-MS 2);ESI-MS:627.3/629.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1059] 步骤46.5:2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸

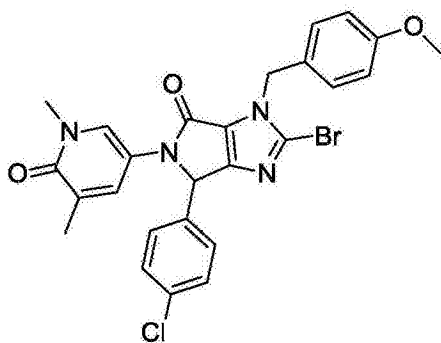
[1060]



[1061] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸丁基酯(步骤46.4)。tr:0.99min(LC-MS 2);ESI-MS:571.2/573.1[M+H]⁺;ESI-MS:569.1/571.0[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1062] 步骤46.7:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

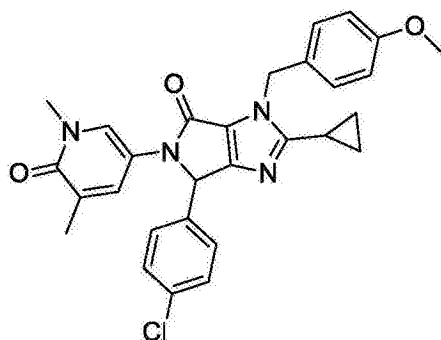
[1063]



[1064] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-甲酸(步骤46.5)。tr:1.08min(LC-MS 2);ESI-MS:553.1/555.2[M+H]⁺;ESI-MS:551.1/553.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1065] 步骤46.8:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

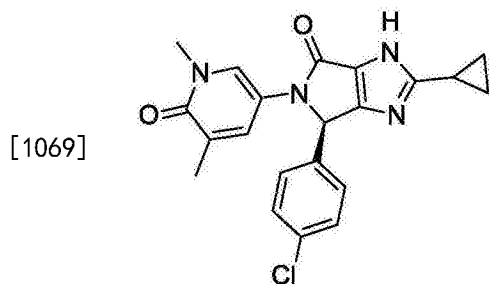
[1066]



[1067] 在氩气环境中,向2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤46.7)(350mg, 0.63mmol)的甲苯(5.6mL)和水(0.63mL)的悬浮液中加入环丙基三氟硼酸钾(187mg, 1.26mmol)、二(1-金刚烷基)-正-丁基膦(34mg, 0.095mmol)、Pd(OAc)₂(14.19mg,

0.063mmol) 和 Cs_2CO_3 (618mg, 1.896mmol)。向反应混合物充入氩气, 加热并于 110°C 搅拌 16hr。将反应物用水和 EtOAc 稀释, 分离两相。水层用 EtOAc 萃取二次。合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/MeOH 0—10% MeOH), 获得目标产物 (203mg, 0.37mmol, 59.3% 的收率), 为黄色树脂。tr: 1.04min (LC-MS 2); ESI-MS: 515/517 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS: 513/515 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (LC-MS 2)。

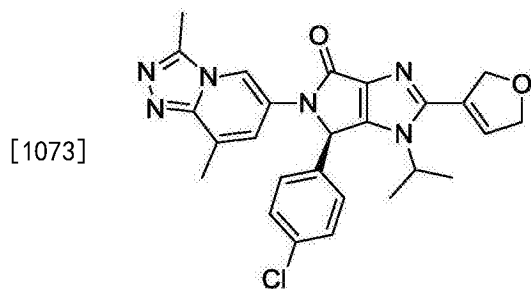
[1068] 实施例47: R-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮



[1070] 将6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例46) (54mg, 0.137mmol) 的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统: Sepiatec Prep SFC 100; 柱: Chiralpak IC, $250 \times 30\text{mm}$; 流动相: $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ 75:25 等度洗脱; 流速: 130mL/min; 检测 270nm), 获得对映体纯 (ee = 98.8%) 的目标化合物 (16mg, 0.040mmol, 29.3% 的收率)。tr: 0.76min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS: 393 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (LC-MS 2)。

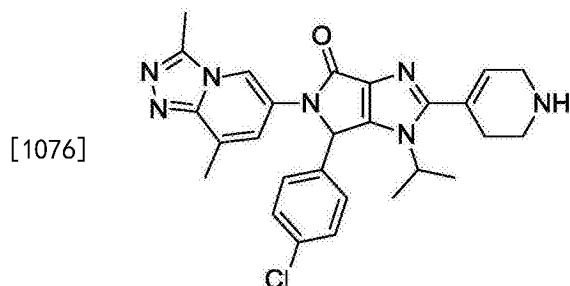
[1071] 通过相同的分离, 获得为对映体纯 (ee >= 99.0%) 的第二个对映体 (S)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮 (18mg)。

[1072] 实施例48: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



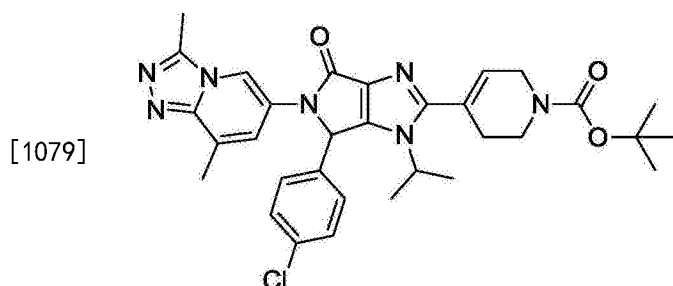
[1074] 将6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例11) (68mg, 0.139mmol) 的外消旋混合物通过手性制备性色谱 (Chiralpak IA $5\mu\text{m}$, $250 \times 20\text{mm}$; 流动相: 庚烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 65:25:10 等度洗脱; 流速: 10mL/min; 检测 245nm) 纯化后, 获得对映体纯 (99.5% ee) 的目标化合物 (29mg, 0.059mmol, 43% 的收率)。通过相同的分离, 获得为对映体纯 (>99.5% ee) 的第二个对映体 (S)-6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 (30mg, 0.060mmol, 43% 的收率) (为第一个洗脱的成分)。

[1075] 实施例49:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1077] 将冰冷的4-{6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基}-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔-丁基酯(30mg;0.050mmol)(步骤49.1)的CH₂Cl₂(1mL)溶液采用TFA(0.15mL)处理。¹/2h后,将反应混合物倒入NaHCO₃饱和溶液中,用三份CH₂Cl₂萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩获得目标化合物。 t_R :0.61min(LC-MS 2);ESI-MS:502/504[M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.62(d,J=6.8Hz,3H)1.46(d,J=6.8Hz,3H)2.27(m,1H)2.43(s,3H)2.5(m,1H)2.64(s,3H)2.94(m,2H)3.40(m,2H)4.60(m,1H)6.03(m,1H)6.69(s,1H)7.40(m,5H)8.39(s,1H)。

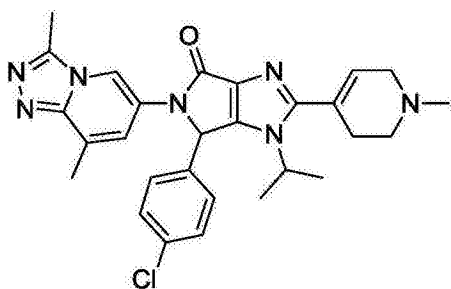
[1078] 步骤49.1:4-{6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基}-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔-丁基酯



[1080] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔-丁基酯于90℃进行9¹/2hr。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—15%MeOH)。 t_R :1.07min(LC-MS 2);ESI-MS:602/604[M+H]⁺(LC-MS 2);TLC(CH₂Cl₂/MeOH 9:1) R_f =0.19。

[1081] 实施例50:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

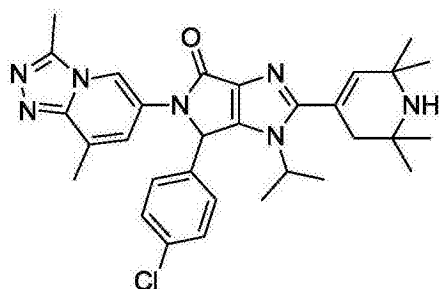
[1082]



[1083] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶于90℃进行14hr。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.62min(LC-MS 2);ESI-MS:516/518[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.62(d,J=6.8Hz,3H)1.46(d,J=6.8Hz,3H)2.30(s,3H)2.38(m,1H)2.45(s,3H)2.6(m,3H)2.65(s,3H)3.00(m,1H)3.09(m,1H)4.60(m,1H)6.00(m,1H)6.70(s,1H)7.40(m,1H)7.41(m,4H)8.40(s,1H)。

[1084] 实施例51:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

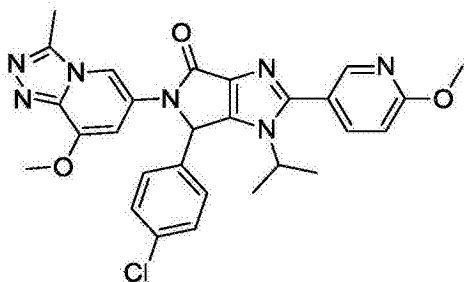
[1085]



[1086] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和2,2,6,6-四甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶于90℃进行22hr。粗品产物通过制备性HPLC纯化(20—55%CH₃CN梯度洗脱30min),随后通过基本处理。 t_R :0.68min(LC-MS 2);ESI-MS:558/560[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.64(d,J=6.8Hz,3H)1.14,1.15(2s,6H)1.20(sb,6H)1.47(d,J=6.9Hz,3H)2.10(d,J=16.5Hz,1H)2.27(d,J=16.4Hz,1H)2.45(s,3H)2.66(s,3H)4.56(m,1H)5.95(s,1H)6.71(s,1H)7.42(m,5H)8.40(s,1H)。

[1087] 实施例52:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

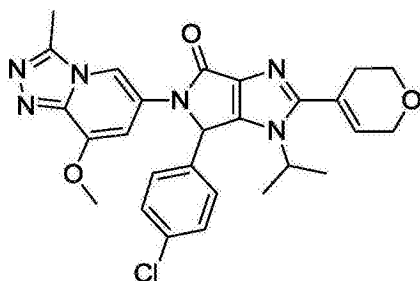
[1088]



[1089] 化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤17.7)于85℃进行3hr。将反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和水稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。在MeOH中结晶,获得目标化合物。 t_R :0.94min (LC-MS 2);ESI-MS:544[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1090] 实施例53:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

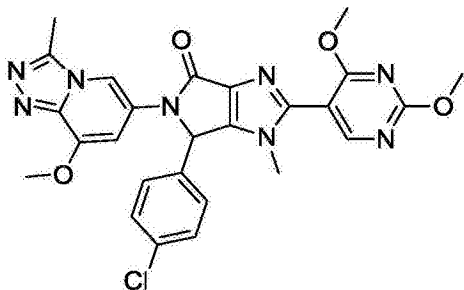
[1091]



[1092] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤17.7)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-三氟硼酸钾,于115℃加热3hr。将反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和水稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得为白色固体的目标产物。 t_R :0.86min (LC-MS 2);ESI-MS:519[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1093] 实施例54:6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

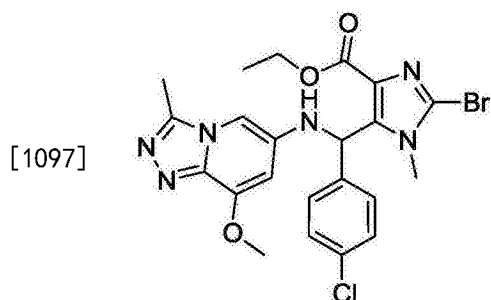
[1094]



[1095] 化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-甲基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤54.3)和2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸于85℃进行2hr。反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和水稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压

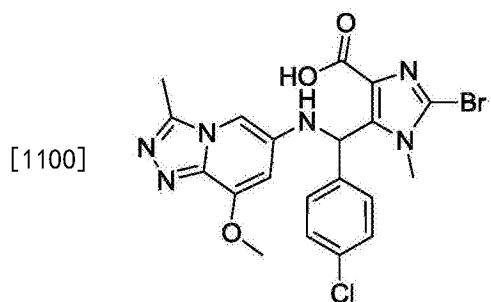
浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱Diol/梯度22—27%;11min)。tr:0.82min (LC-MS 2);ESI-MS:547[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1096] 步骤54,1:2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



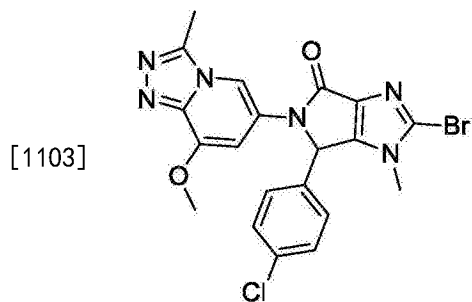
[1098] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.3)和8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤17.4)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/EtOH 1-80%EtOH),获得目标化合物。tr:0.97min (LC-MS 2);ESI-MS:533/535[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1099] 步骤54.2:2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸



[1101] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯于40℃进行。反应混合物采用4N HCl酸化,然后浓缩。将残留物在CH₂Cl₂/MeOH 5:1中搅拌。过滤悬浮液,浓缩滤液。tr:0.81min (LC-MS 2);ESI-MS:505/507[M+H]⁺;ESI-MS:504/505[M-H]⁻(LC-MS 2)。

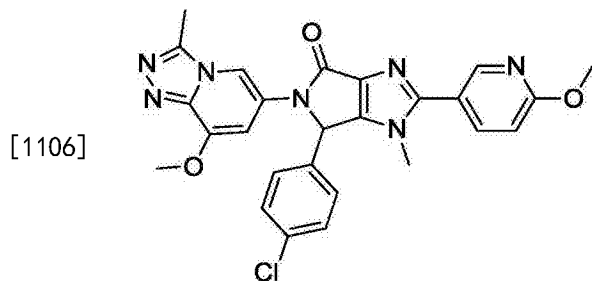
[1102] 步骤54.3:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1104] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸。

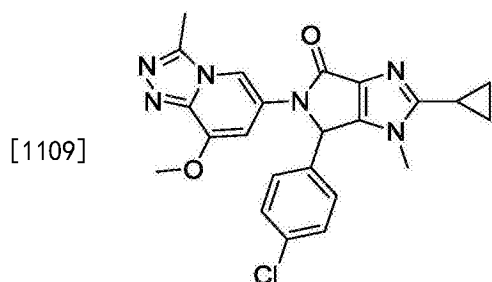
反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/EtOH 1—80% EtOH),获得目标产物。 t_R :0.81min (LC-MS 2);ESI-MS:487/489[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1105] 实施例55:6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1107] 化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-甲基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤54.3)和2-甲氧基吡啶-5-硼酸于85℃进行3hr。反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和水稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱Diol/梯度22—27%;11min)。 t_R :0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:516[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1108] 实施例56:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

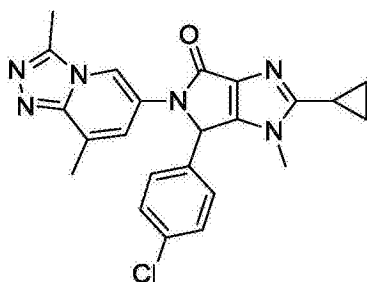


[1110] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-甲基-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤54.3)和环丙基-三氟硼酸钾,于115℃加热4hr。反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。

[1111] 粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱Silica/等度洗脱20%;总共24min)。 t_R :0.90min (LC-MS 2);ESI-MS:449[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1112] 实施例57:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1113]

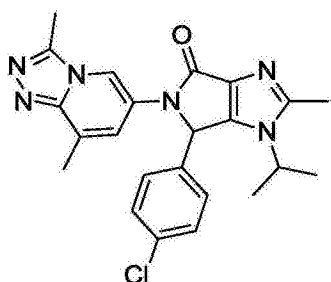


[1114] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤16.6)和环丙基-三氟硼酸钾,于115℃加热16hr。反应混合物用CH₂Cl₂和aq.NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。

[1115] 粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱2-EP/梯度18—23%;11min)。*t_R*:0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:433[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.35(s,1H),7.40(s,4H),7.32(m,1H),6.58(s,1H),3.45(s,3H),2.63(s,3H),2.45(s,3H),2.06(m,1H),0.99(m,4H)。

[1116] 实施例58:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

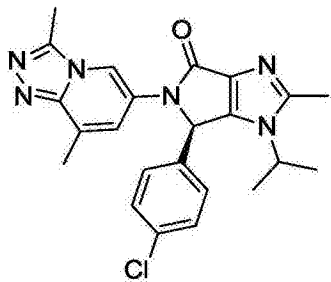
[1117]



[1118] 化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤9.9)和三甲基硼氧环烷于90℃进行2hr。反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和水稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/EtOH 3—20%EtOH),获得目标化合物。*t_R*:0.82min (LC-MS 2);ESI-MS:435[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),7.39(m,5H),6.65(s,1H),4.46(m,1H),2.65(s,3H),2.46(s,3H),2.44(s,3H),1.42(d,3H),0.65(d,3H)。

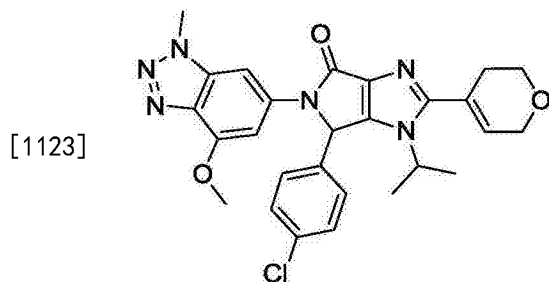
[1119] 实施例59:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1120]



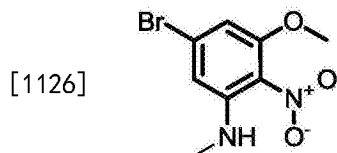
[1121] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例58;110mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H, 250×30mm; 流动相: CO₂/(iPrOH+0.1% NH₃) 0—40%; 流速: 50mL/min; 检测220nm)纯化, 获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(52mg)。通过相同的分离, 获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(51mg)。

[1122] 实施例60: 6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



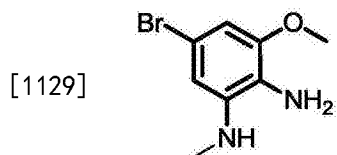
[1124] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤60.7)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯, 于85℃加热2hr。反应混合物真空浓缩, 残留物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层, 用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100% CH₃CN梯度洗脱20min), 随后通过基本处理。tr: 0.97min (LC-MS 2); ESI-MS: 519 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1125] 步骤60.1: 5-溴-3-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺



[1127] 将5-溴-1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(CAS: 1137869-91-0, 5.5g, 22mmol)和甲基胺THF溶液(2M; 44mL)的化合物缓慢加热至75℃。于75℃2h后, 将反应混合物冷却至室温。过滤固体并弃去。浓缩滤液, 获得目标化合物。tr: 1.07min (LC-MS 2); ESI-MS: 261/263 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

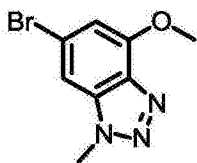
[1128] 步骤60.2: 5-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺



[1130] 将5-溴-3-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺(8.8g, 33mmol)和雷氏镍(1g)在MeOH/THF 1:1 (0.4L)中的混合物氢化。过滤催化剂, 浓缩滤液, 获得目标化合物。tr: 0.90min (LC-MS 2); ESI-MS: 231/233 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1131] 步骤60.3: 6-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

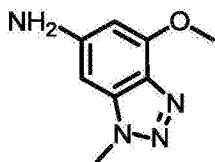
[1132]



[1133] 将5-溴-3-甲氧基-1-甲基苯-1,2-二胺 (7.7g, 33mmol) 和 conc. HCl (42mL) 的混合物在冰浴中冷却。然后15分钟内加入 NaNO_2 (2.56g, 37mmol) 的 H_2O (25mL) 溶液。将该悬浮液于 0°C 搅拌15min, 于室温下搅拌30min。反应混合物用 EtOAc (100mL)、 H_2O (50mL) 和盐水 (100mL) 稀释。分离水层, 用 EtOAc 萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷/EtOAc 3–40% EtOAc), 获得目标化合物。tr: 0.86min (LC-MS 2); ESI-MS: 242/244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1134] 步骤60.4: 4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺

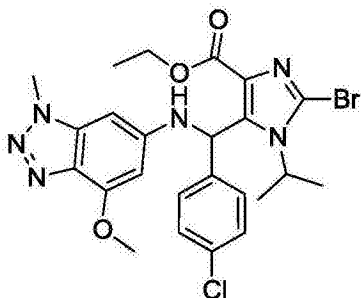
[1135]



[1136] 将6-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑 (0.80g, 3.3mmol)、2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基-氨基)联苯 (56mg, 0.165mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{HCCl}_3$ (34mg, 0.033mmol)、叔丁醇钠 (0.445g, 4.63mmol) 和 NH_3 (0.5M的二氧六环溶液, 33mL, 16.5mmol) 的混合物分配到两个微波瓶中。将混合物在微波装置中于 120°C 加热30min, 然后冷却至室温。加入另一份量的2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基-氨基)联苯 (56mg, 0.165mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{HCCl}_3$ (34mg, 0.033mmol)。在微波照射下于 120°C 再加热30min完成6-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的转化。过滤冷却的反应混合物, 真空浓缩滤液。将残留物在 CH_2Cl_2 (10mL) 和己烷 (10mL) 的混合物中搅拌获得产物结晶。tr: 0.44min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.18 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

[1137] 步骤60.5: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[1138]

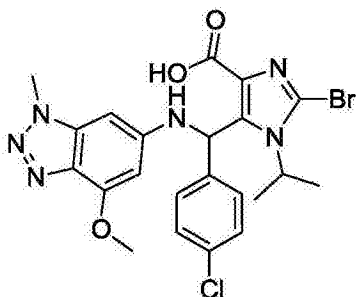


[1139] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯 (步骤9.6) 和4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺。反应混合物用 CH_2Cl_2 和 aq. NaHCO_3 稀释。分离水层, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷/EtOAc 50–75% EtOAc), 获得目标化合物。tr: 1.18min (LC-MS 2); ESI-MS: 561/563 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1140] 步骤60.6: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-

6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

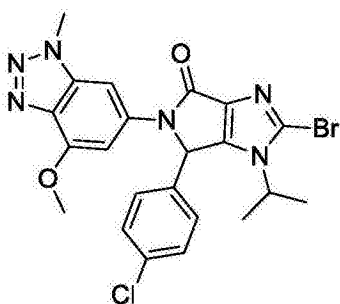
[1141]



[1142] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯于40-60℃进行。冷却的反应混合物用4N HCl中和,获得产物沉淀。过滤并用水洗涤,获得目标化合物。 t_R :0.99min (LC-MS 2);ESI-MS:533/535 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1143] 步骤60.7:2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

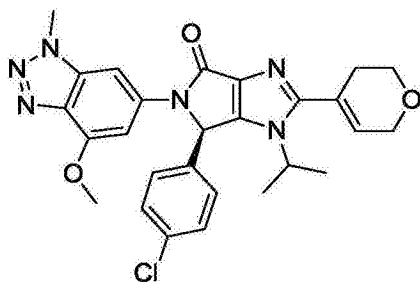
[1144]



[1145] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸。过滤获得的悬浮液,固体产物用二氯甲烷洗涤。通过萃取(CH_2Cl_2 ,aq.NaHCO₃)自滤液中分离更多的产物。 t_R :1.03min (LC-MS 2);ESI-MS:515/517 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1146] 实施例61:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

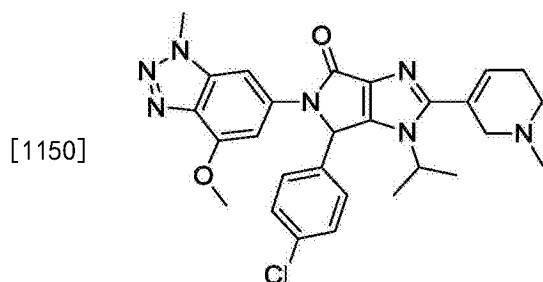
[1147]



[1148] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例60;175mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H,250×4.6mm;流动相:CO₂/(MeOH+0.05%Et₂NH)0-50%;流速:2mL/min;检测220nm)纯化,获得对映体纯(>99%ee)的目标化合物(74mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]

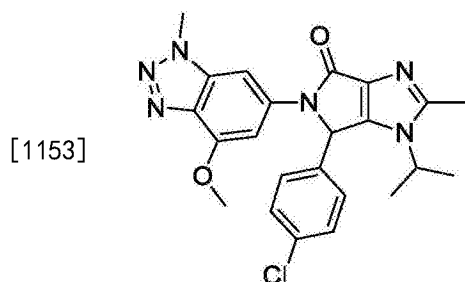
[1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(61mg)。

[1149] 实施例62:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1151] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤60.7)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborol-2-yl)-1,2,3,6-四氢吡啶,于85℃加热7hr。反应混合物用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.75min(LC-MS 2);ESI-MS:532[M+H]⁺(LC-MS 2)。

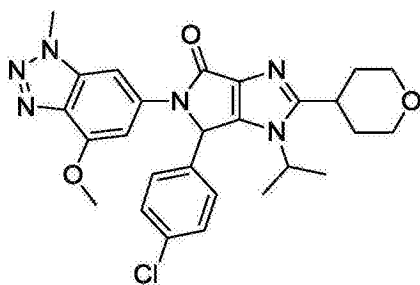
[1152] 实施例63:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1154] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤60.7)和三甲基硼氧环烷于85℃进行1¹/₂hr。反应混合物用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.93min(LC-MS 2);ESI-MS:451[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.55(d,1H),7.37(m,4H),7.11(d,1H),6.79(s,1H),4.46(m,1H),4.19(s,3H),4.00(s,3H),2.46(s,3H),1.45(d,3H),0.63(d,3H)。

[1155] 实施例64:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

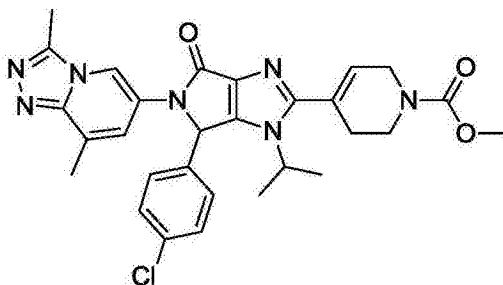
[1156]



[1157] 在Pd(OH)₂ (20mg) 存在下,将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例60;88mg,0.17mmol)的MeOH(5mL)溶液氢化35h。过滤出催化剂后,浓缩滤液。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5-100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。
tr:0.95min(LC-MS 2);ESI-MS:521[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1158] 实施例65:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸甲酯

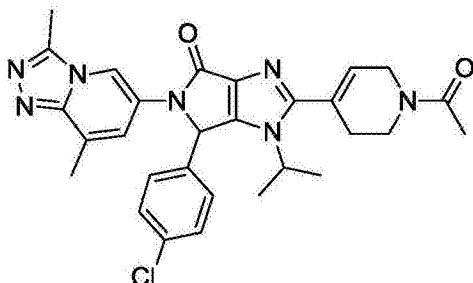
[1159]



[1160] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg;0.10mmol)(实施例49)的CH₂Cl₂(5mL)和吡啶(1mL)的溶液用氯代甲酸甲酯(24μL,0.3mmol)处理。1¹/₂h后,将反应混合物倒入NaHCO₃溶液中,用三份CH₂Cl₂萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/EtOH 0-15%EtOH),获得目标化合物。tr:0.89min(LC-MS 2);ESI-MS:560[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1161] 实施例66:2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

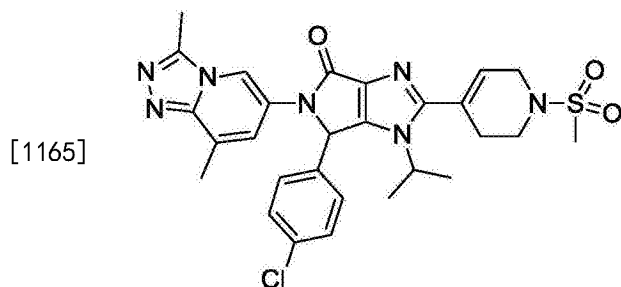
[1162]



[1163] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg;0.10mmol)(实施例49)的CH₂Cl₂(5mL)和吡啶(1mL)的溶液采用乙酸酐(14μL,0.15mmol)处

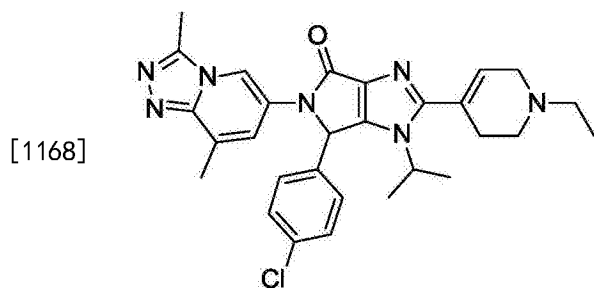
理。 $1\frac{1}{2}$ h后,将反应混合物倒入 NaHCO_3 溶液中,用三份 CH_2Cl_2 萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100% CH_3CN 梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_{R} :0.78min(LC-MS 2);ESI-MS:544 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1164] 实施例67:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1166] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg; 0.10mmol)(实施例49)的 CH_2Cl_2 (5mL)和吡啶(1mL)的溶液采用三份甲磺酸酐处理(每次26.8mg, 0.15mmol)。30h后,将反应混合物倒入 NaHCO_3 溶液中,用三份 CH_2Cl_2 萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100% CH_3CN 梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_{R} :0.91min(LC-MS 2);ESI-MS:580 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

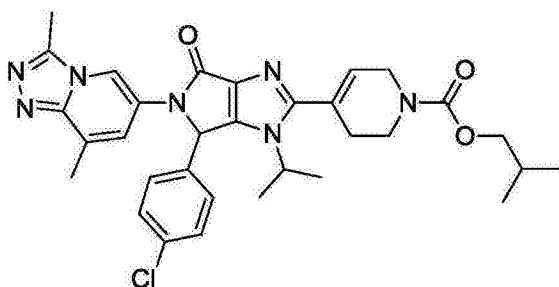
[1167] 实施例68:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(1-乙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1169] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(82mg; 0.16mmol)(实施例49)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液采用三乙酰氧基硼氢化钠(105mg, 0.5mmol)和乙酸(28 μL , 0.5mmol)处理。5min后,30分钟内分次加入乙醛(14 μL , 0.25mmol)。于室温下4h后,加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(27mg)、乙醛(3.5 μL)和乙酸(7 μL)。继续搅拌16h。然后将反应混合物倒入 NaHCO_3 溶液中,采用三份 CH_2Cl_2 萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100% CH_3CN 梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_{R} :0.64min(LC-MS 2);ESI-MS:530 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1170] 实施例69:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸异丁基酯

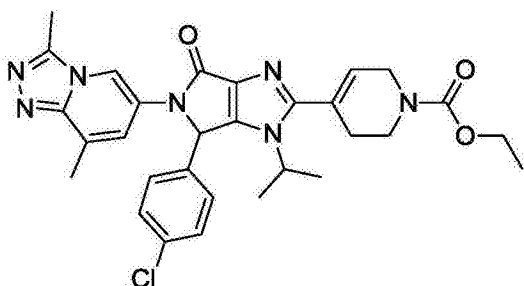
[1171]



[1172] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg; 0.10mmol)(实施例49)的CH₂Cl₂(5mL)和吡啶(1mL)的溶液采用氯代甲酸异丁基酯(20μL, 0.15mmol)处理。1¹/2h后,将反应混合物倒入NaHCO₃溶液中,用三份CH₂Cl₂萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱NH₂/梯度22—27%;11min)。t_R:1.11min(LC-MS 2);ESI-MS:602[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1173] 实施例70:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸乙基酯

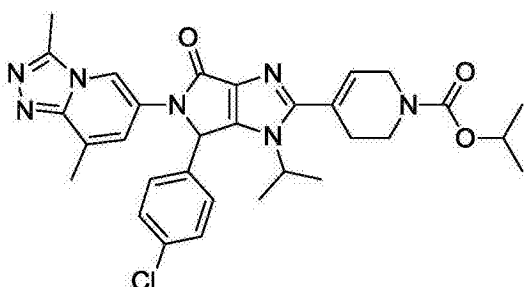
[1174]



[1175] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(60mg; 0.12mmol)(实施例49)的CH₂Cl₂(5mL)和吡啶(1mL)的溶液采用氯代甲酸乙酯(17μL, 0.18mmol)处理。1¹/2h后,将反应混合物倒入NaHCO₃溶液中,用三份CH₂Cl₂萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。t_R:0.96min(LC-MS 2);ESI-MS:574[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1176] 实施例71:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸异丙基酯

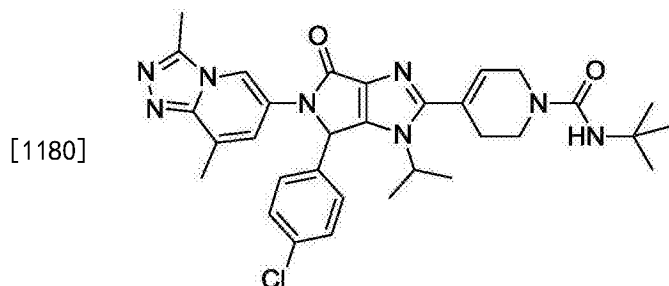
[1177]



[1178] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-

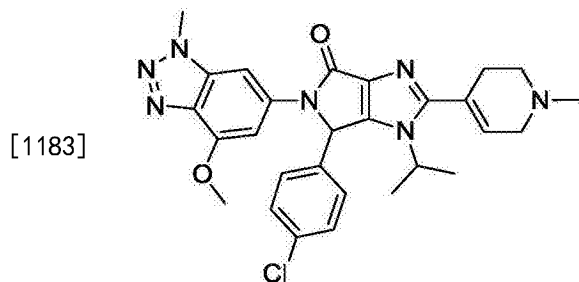
1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg; 0.10mmol)(实施例49)的CH₂Cl₂(5mL)和吡啶(1mL)的溶液采用氯代甲酸异丙基酯(1M的甲苯溶液; 0.15mL, 0.15mmol)处理。¹/₂h后,将反应混合物倒入NaHCO₃溶液中,用三份CH₂Cl₂萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱Diol/梯度18-23%; 11min)。t_R: 1.02min (LC-MS 2); ESI-MS: 588 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1179] 实施例72: N-(叔-丁基)-4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酰胺



[1181] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg; 0.10mmol)(实施例49)的CH₂Cl₂(2mL)溶液采用异氰酸叔-丁基酯(18μL, 0.15mmol)处理。于室温下2¹/₂h后,将反应混合物减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱2-EP/梯度16-21%; 11min)。t_R: 0.99min (LC-MS 2); ESI-MS: 601 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

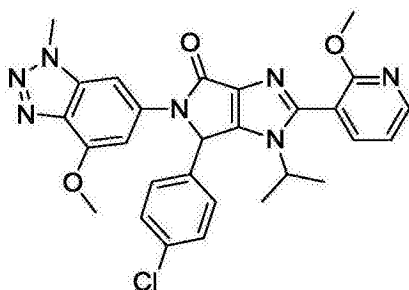
[1182] 实施例73: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1184] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤60.7)和1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯,于85℃加热4hr。将反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化[CH₂Cl₂/(EtOH+5% NH₃) 2-25% (EtOH+5% NH₃)],获得目标化合物。t_R: 0.73min (LC-MS 2); ESI-MS: 532 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1185] 实施例74: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

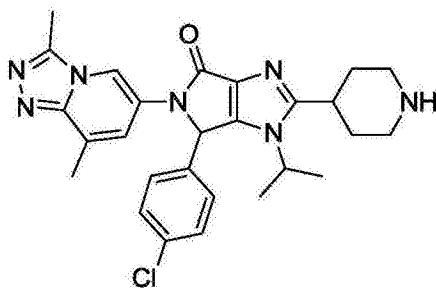
[1186]



[1187] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤60.7)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸频哪醇酯,于85℃加热4hr。反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化[TBME/(CH₂Cl₂+10%EtOH) 5—48% (EtOH+10%EtOH)],获得目标化合物。 t_r :1.05min (LC-MS 2);ESI-MS:544[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1188] 实施例75:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

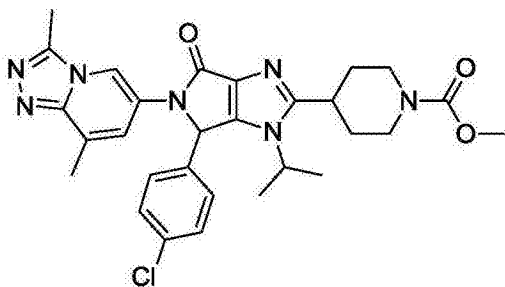
[1189]



[1190] 根据实施例64所述方法,在Pd(OH)₂ (0.17g, 20%)存在下,将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(116mg;0.23mmol) (实施例49)的EtOH(20mL)溶液氢化,获得目标化合物。 t_r :0.77min (LC-MS 2);ESI-MS:504[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1191] 实施例76:4-(6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸甲酯

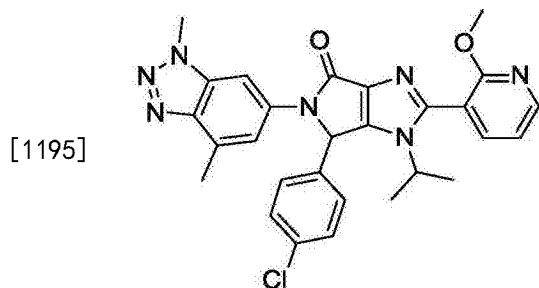
[1192]



[1193] 将冰冷的6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(98mg;0.113mmol) (实施例75)的CH₂Cl₂ (6mL)和吡啶(1.2mL)溶液采用二份氯代甲酸甲酯处理(每次13μL, 0.17mmol)。4h后,将反应混合物倒入NaHCO₃溶液中,用三份CH₂Cl₂萃取。萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱

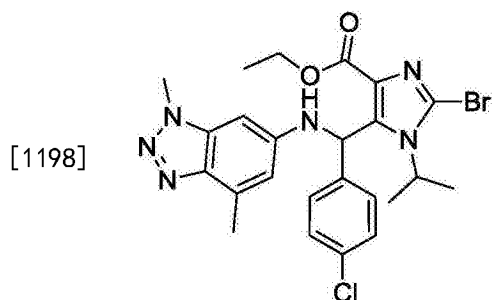
20min),随后通过基本处理。 t_R :0.91min (LC-MS 2);ESI-MS:562[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1194] 实施例77:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



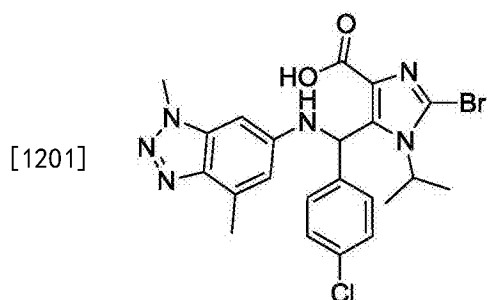
[1196] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤77.3)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸频哪醇酯,于90℃加热2¹/₂hr。反应混合物用EtOAc和NaHCO₃溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :1.09min (LC-MS 2);ESI-MS:528[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1197] 步骤77.1:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[1199] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺(步骤1.4)。反应混合物用CH₂Cl₂和冷1N HCl稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。有机层用aq. NaHCO₃洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物可以直接用于下一步骤。 t_R :1.20min (LC-MS 2);ESI-MS:545/547[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

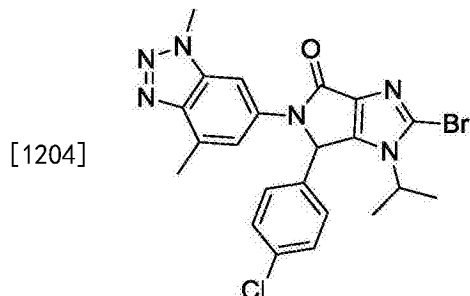
[1200] 步骤77.2:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸



[1202] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,

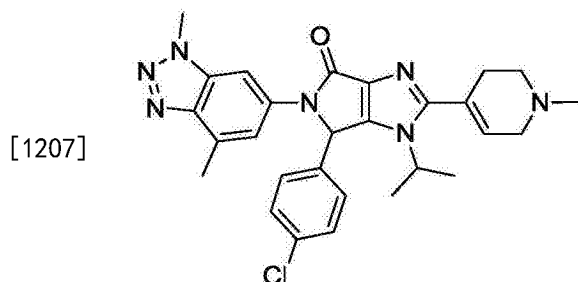
4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯。反应混合物采用4N HCl酸化,然后浓缩。将残留物在CH₂Cl₂/MeOH 5:1中搅拌。过滤悬浮液,浓缩滤液。 t_R :0.88min (LC-MS 2);ESI-MS:517/519[M+H]⁺。

[1203] 步骤77.3:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1205] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸。反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。在MeOH中结晶,获得目标化合物。通过硅胶柱色谱(CH₂Cl₂/EtOH 0—10%EtOH)纯化,自滤液中分离更多的产物。 t_R :1.04min (LC-MS 2);ESI-MS:499/501[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

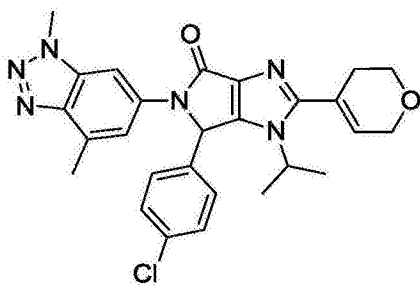
[1206] 实施例78:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1208] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤77.3)和1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯,于90℃加热4hr。反应混合物用EtOAc和NaHCO₃溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.89min (LC-MS 2);ESI-MS:516[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1209] 实施例79:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

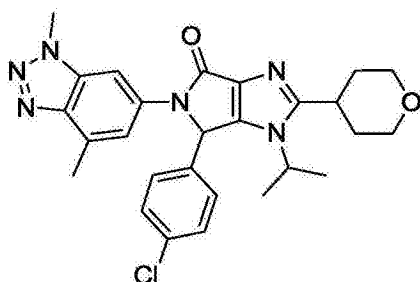
[1210]



[1211] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤77.3)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯,于90℃加热2¹/₂hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/MeOH 0—10%MeOH),获得目标化合物。 t_R :1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:503[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.81(m,1H),7.51(m,1H),7.44(mb,2H),7.38(d,2H),6.80(s,1H),6.11(m,1H),4.64(m,1H),4.26(m,2H),4.24(s,3H);3.88(m,1H),3.79(m,1H),2.63(m,1H),2.61(s,3H),2.40(m,1H),1.50(d,3H),0.62(d,3H)。

[1212] 实施例80:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

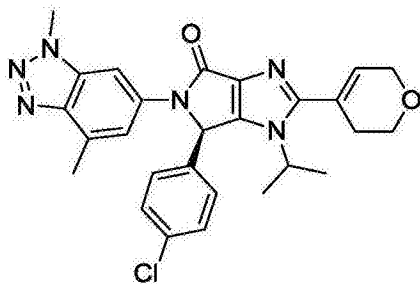
[1213]



[1214] 根据实施例64中所述方法,在Pd(OH)₂(0.02g,20%)存在下,将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(66mg;0.13mmol)(实施例79)在EtOH(10mL)中氢化,通过制备性非手性SFC纯化(柱2-EP/梯度18—23%;11min),获得目标化合物。 t_R :0.99min(LC-MS 2);ESI-MS:505[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.78(m,1H),7.49(m,1H),7.41(br.s,2H),7.37(d,2H),6.75(s,1H),4.62(m,1H),4.23(s,3H),3.94(m,2H),3.49(m,2H),3.16(m,1H),2.60(s,3H),1.90(m,1H),1.79(m,3H),1.48(d,3H),0.59(d,3H)。

[1215] 实施例81:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

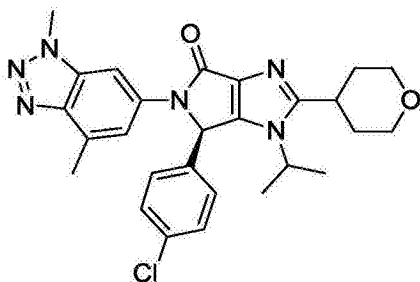
[1216]



[1217] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例79;100mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralcel OD-H, 250×20mm;流动相:庚烷/EtOH 1:1;流速:10mL/min;检测220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(42mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(43mg)。

[1218] 实施例82:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

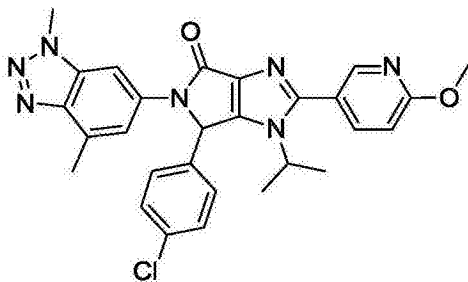
[1219]



[1220] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例80;132mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-3, 250×4.6mm;流动相:CO₂/(MeOH+0.05%Et₂NH) 0-40%;流速:2.4mL/min;检测220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(65mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(57mg)。

[1221] 实施例83:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

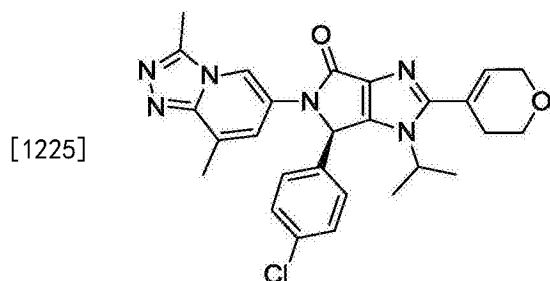
[1222]



[1223] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4

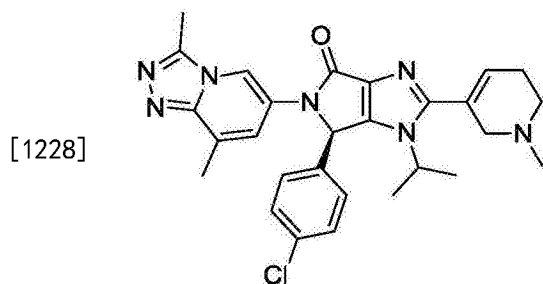
(1H)-酮(步骤77.3)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸频哪醇酯,于90℃加热2¹/2hr。将反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :1.08min(LC-MS 2);ESI-MS:528[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1224] 实施例84:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1226] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例14;100mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H,250×4.6mm;流动相:庚烷/EtOH 6:4;流速:1mL/min;检测210nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(45mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(42mg)。

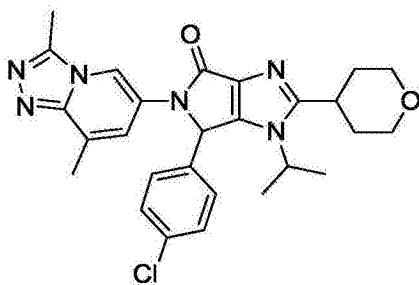
[1227] 实施例85:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1229] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例12;151mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H,250×4.6mm;流动相:CO₂/(iPrOH+0.05%Et₂NH) 0—50%;流速:2mL/min;检测220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(66mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(66mg)。

[1230] 实施例86:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

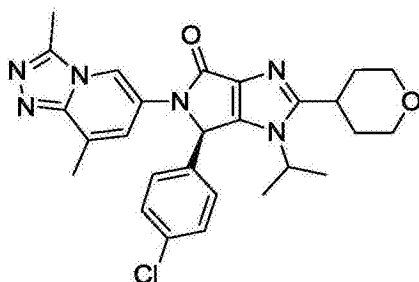
[1231]



[1232] 根据实施例64所述方法,在 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.03g, 20%) 存在下,将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例14; 50mg) 在EtOH (4mL) 中氢化,通过制备性非手性SFC纯化(柱2-EP/梯度15-20%; 11min),获得目标化合物。 t_r : 0.87min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (br. s, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 0.59 (d, 3H)。

[1233] 实施例87: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

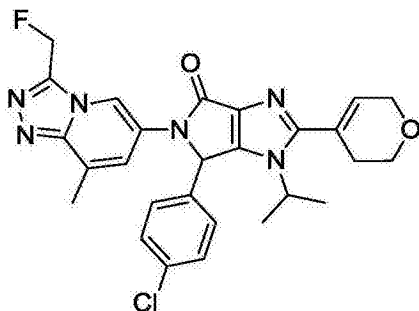
[1234]



[1235] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例86; 58mg) 的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralcel OD-H, 250×4.6mm; 流动相: 庚烷/EtOH 1:1; 流速: 1mL/min; 检测220nm) 纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(25mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(26mg)。

[1236] 实施例88: 6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

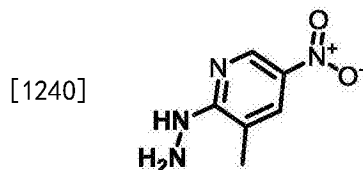
[1237]



[1238] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-

(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤88.8)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯,于90℃加热5¹/₂hr。将反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:521[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.71(s,1H),7.63(s,1H),7.41(m,4H),6.76(s,1H),6.12(m,1H),5.94(ddd,2H),4.65(hept,1H),4.26(m,2H),3.88(m,1H),3.80(m,1H),2.62(m,1H),2.51(s,3H),2.40(m,1H),1.48(d,3H),0.64(d,3H)。

[1239] 步骤88.1:2-胍基-3-甲基-5-硝基吡啶

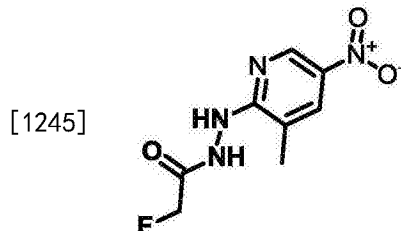


[1241] 将胍水合物(12.7mL,0.26mol)加至2-氯代-3-甲基-5-硝基吡啶(15g,87mmol)的EtOH(150mL)溶液中。将该溶液于60℃搅拌2hr。在冰浴中冷却,产生结晶产物,将其过滤,用H₂O和Et₂O洗涤。 t_R :0.42min(LC-MS2);ESI-MS:169[M+H]⁺(LC-MS 2)

[1242] 步骤88.2:2-氟乙酸酐

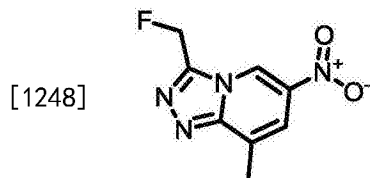
[1243] 将N,N'-二环己基碳二亚胺(14.5g,70.5mmol)加至2-氟乙酸(5g,64mmol)的THF(64mL)溶液中。将该悬浮液于室温下搅拌2h。过滤沉淀物,滤液可以直接用于步骤88.3。

[1244] 步骤88.3:2-氟-N'-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)乙酰肼



[1246] 将2-胍基-3-甲基-5-硝基吡啶(5g,29.7mmol)加至2-氟乙酸酐的THF溶液(65.4mL,≈32mmol)中。将反应混合物搅拌10min,然后部分浓缩。残留物用H₂O(0.25L)稀释,产生产物的沉淀,将其过滤,用水和少量的Et₂O洗涤。 t_R :0.49min(LC-MS 2);ESI-MS:229[M+H]⁺(LC-MS 2);含有≈40%的1,3-二环己基脲。

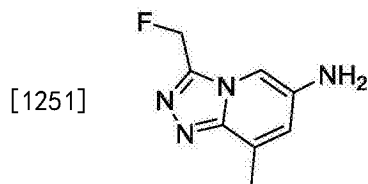
[1247] 步骤88.4:3-(氟甲基)-8-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶



[1249] 向2-氟-N'-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)乙酰肼(9.1g,23.9mmol)的乙腈(150mL)溶液中加入DIPEA(3.13mL,18mmol),随后滴加POCl₃(3.35mL,35.9mmol)。将反应混合物于室温下搅拌1h,于70℃搅拌16h,冷却至室温并浓缩,然后倒入少量的温水中并搅拌30min。采用NaHCO₃中和(10g,pH 4)后,产物用三份EtOAc/MeOH 9:1萃取。有机层用盐水洗涤,经硫

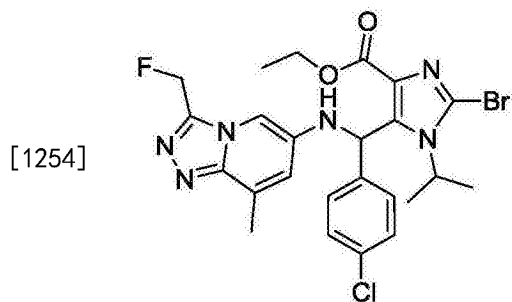
酸镁干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化[己烷/(EtOAc/MeOH 9:1) 10—100% (EtOAc/MeOH 9:1)], 获得目标化合物。 t_R : 0.59min (LC-MS 2); ESI-MS: 211 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1250] 步骤88.5: 3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺



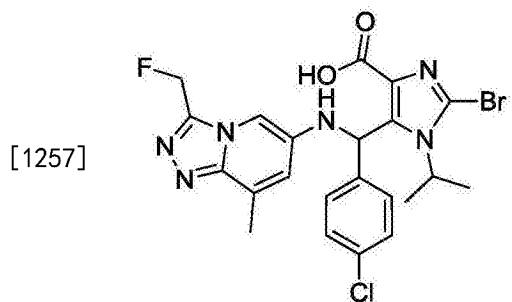
[1252] 将3-(氟甲基)-8-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (4.3g, 20.46mmol) 和 Pd/C 10% (1.3g) 在 MeOH (50mL) 中的混合物于 55℃ 氢化 6h。过滤催化剂, 浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化[己烷/(EtOAc/MeOH 9:1) 50—100% (EtOAc/MeOH 9:1)], 获得目标化合物。 t_R : 0.40min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.86 (d, $J=49$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。

[1253] 步骤88.6: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯



[1255] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺。 t_R : 1.12min (LC-MS 2); ESI-MS: 563/565 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

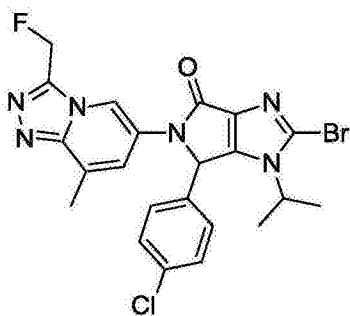
[1256] 步骤88.7: 2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸



[1258] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯。反应混合物用 4N HCl 酸化, 然后部分浓缩。用水稀释获得结晶产物, 将其过滤。 t_R : 0.94min (LC-MS 2); ESI-MS: 535/537 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1259] 步骤88.8: 2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

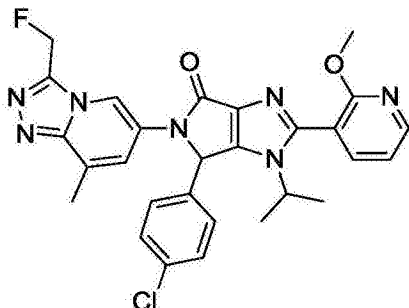
[1260]



[1261] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸。反应混合物用CH₂Cl₂和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。在甲醇中结晶,获得目标产物。通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0-10% MeOH)获得更多的产物。 t_R :0.97min (LC-MS 2);ESI-MS:517/519 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1262] 实施例89:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

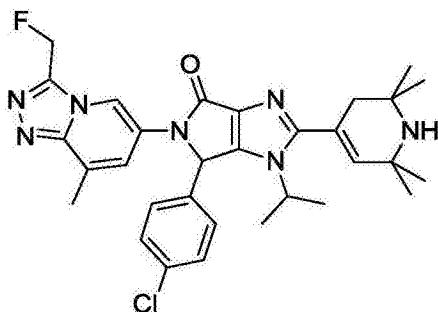
[1263]



[1264] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤88.8)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸,于90℃加热2hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5-100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.99min (LC-MS 2);ESI-MS:546 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1265] 实施例90:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

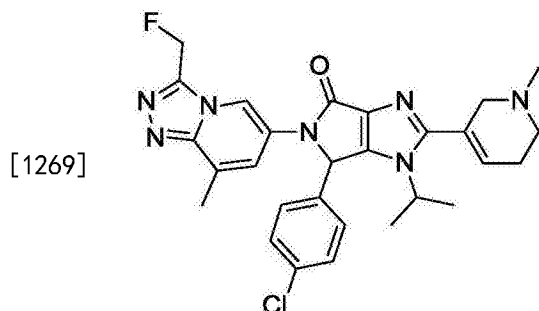
[1266]



[1267] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-

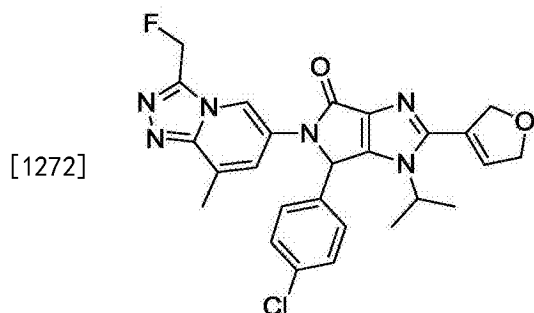
(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤88.8)和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢-4-吡啶硼酸频哪醇酯,于90℃加热4¹/₂hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.86min(LC-MS 2);ESI-MS:576[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1268] 实施例91:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



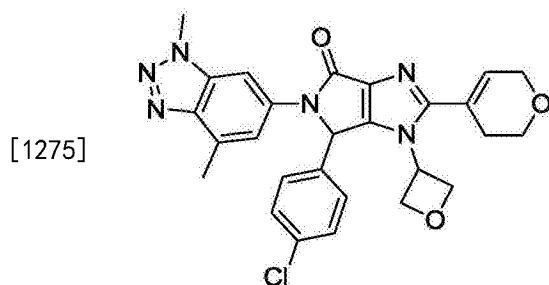
[1270] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤88.8)和1-甲基-5-(4,4,4,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶,于90℃加热4hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱PPU/梯度30—35%;11min)。 t_R :0.68min(LC-MS 2);ESI-MS:534[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1271] 实施例92:6-(4-氯代苯基)-2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



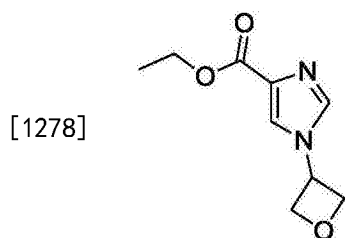
[1273] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤88.8)和2-(2,5-二氢呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷,于90℃加热1hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱4-EP/梯度20—25%;11min)。 t_R :0.91min(LC-MS 2);ESI-MS:507[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1274] 实施例93:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



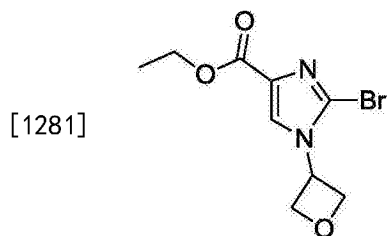
[1276] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤93.6)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯,于90℃加热1¹/₂hr.反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱PPU/梯度21—26%;11min)。tr:0.89min(LC-MS 2)。tr:1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:517[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ7.81(s,1H),7.51(s,1H),7.44(d,2H),7.35(d,2H),7.00(s,1H),5.96(s,1H),5.55(m,1H),4.98(t,1H),4.86(t,1H),4.54(t,1H),4.26(m,1H),4.24(s,3H),4.19(m,1H),3.96(t,1H),3.89(m,1H),3.74(m,1H),2.67(m,1H),2.62(s,3H),2.36(m,1H)。

[1277] 步骤93.1:1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[1279] 将搅拌的(Z)-3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙基酯(步骤1.5)(4.8g,28.5mmol)和3-oxetamine(6.5g,86mmol)的n-BuOH(3mL)溶液于70℃加热16hr。将反应混合物减压浓缩,残留物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—10%MeOH)。tr:0.45min(LC-MS 1);ESI-MS:179[M+H]⁺(LC-MS 1)。

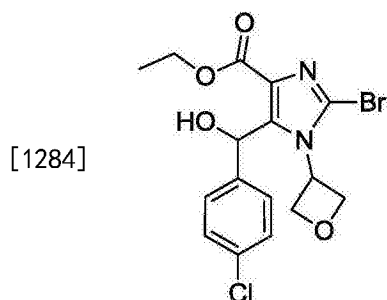
[1280] 步骤93.2:2-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[1282] 将1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(1.10g,4.49mmol)、K₃PO₄(1.43g,6.73mmol)和NBS(1.00g,5.6mmol)的THF(27mL)混合物于室温下搅拌16hr。加入另一份NBS(0.56g)以促使反应完成,继续搅拌16hr。过滤悬浮液,浓缩滤液。残留物溶于EtOAc和碳酸氢钠溶液。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤

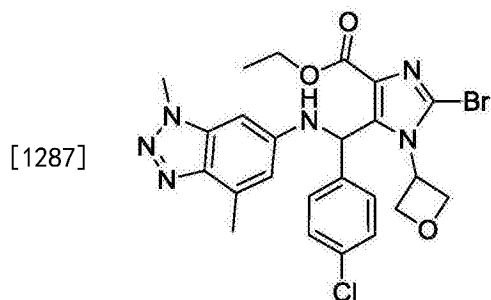
并浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.58min(LC-MS 2) t_R :0.97min(LC-MS 2);ESI-MS:255/257[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1283] 步骤93.3:2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



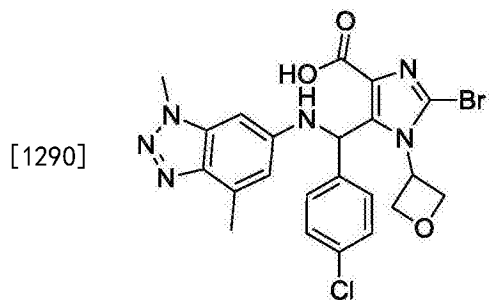
[1285] 目标化合物根据步骤9.6所述类似方法制备,采用2-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯。在*i*Pr₂O中结晶获得目标化合物。通过制备性非手性SFC(柱4-EP/梯度11—16%;11min),自滤液分离更多的产物。 t_R :0.89min(LC-MS 2) t_R :0.97min(LC-MS 2);ESI-MS:415/417[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1286] 步骤93.4:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[1288] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯和1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺(步骤1.4)。反应混合物用CH₂Cl₂和冷1N HCl稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。有机层用aq.NaHCO₃洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物可以直接用于下一步骤。 t_R :1.10min(LC-MS 2);ESI-MS:559/561[M+H]⁺(LC-MS 2)。

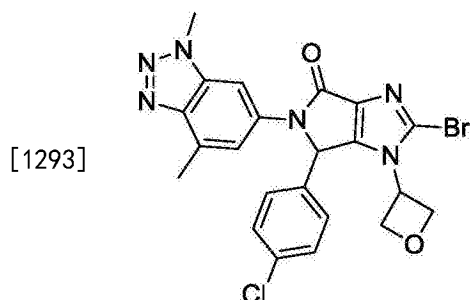
[1289] 步骤93.5:2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸



[1291] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-

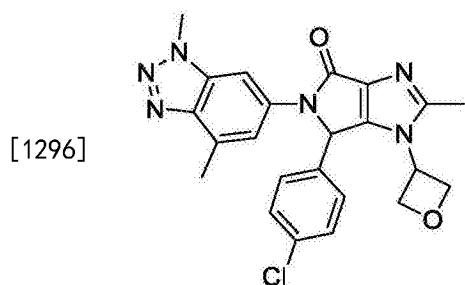
甲酸乙基酯。反应混合物用4N HCl酸化,然后浓缩。将残留物在CH₂Cl₂/MeOH 5:1中搅拌。过滤悬浮液,浓缩滤液。 t_R :0.90min (LC-MS 2);ESI-MS:531/533 [M+H]⁺。

[1292] 步骤93.6:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



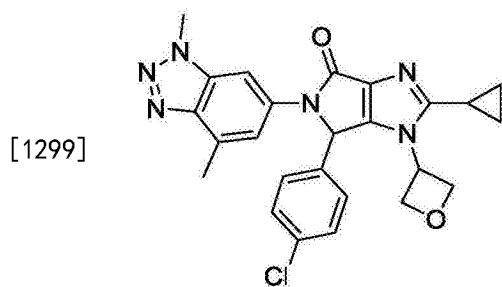
[1294] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸。反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。在MeOH中结晶获得目标化合物。 t_R :0.95min (LC-MS 2);ESI-MS:413/515 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1295] 实施例94:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



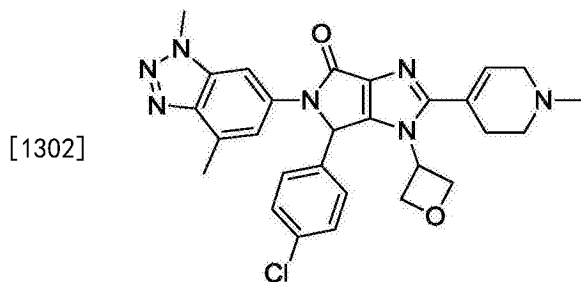
[1297] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤93.6)和三甲基硼氧环烷,于90℃加热3hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.89min (LC-MS 2)。 t_R :0.83min (LC-MS 2);ESI-MS:449 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1298] 实施例95:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



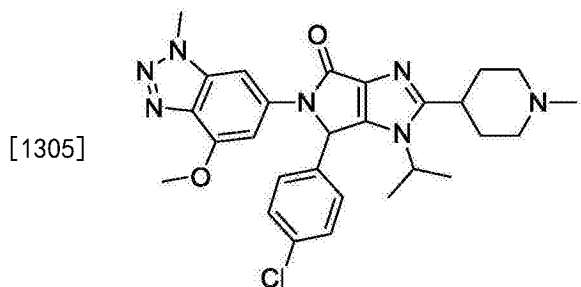
[1300] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤93.6)和环丙基-三氟硼酸钾,于115℃加热6hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱PPU/梯度22—27%;11min)。 t_R :0.89min(LC-MS 2)。 t_R :0.91min(LC-MS 2);ESI-MS:475[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1301] 实施例96:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1303] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤93.6)和1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯,于90℃加热1¹/₂hr。反应混合物用EtOAc和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性非手性SFC纯化(柱2-EP/梯度22—27%;11min)。 t_R :0.89min(LC-MS 2)。 t_R :0.89min(LC-MS 2)。 t_R :0.67min(LC-MS 2);ESI-MS:530[M+H]⁺(LC-MS 2)。

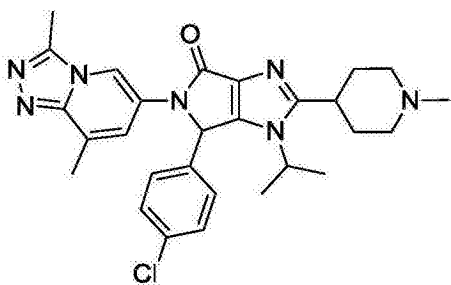
[1304] 实施例97:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1306] 在Pt(0.14g)存在下,将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(30mg;0.056mmol)(实施例73)在EtOH(5mL)中氢化116hr,过滤,残留物用CH₂Cl₂/MeOH 4:1充分洗涤,浓缩滤液,通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标化合物。 t_R :0.73min(LC-MS 2);ESI-MS:534[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1307] 实施例98:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

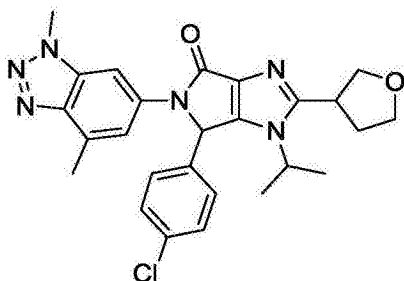
[1308]



[1309] 根据实施例64所述方法,在 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.06g, 20%) 存在下,6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例50;114mg)在EtOH(4mL)中氢化,通过制备性HPLC纯化(5—100% CH_3CN 梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标化合物。 t_{R} :0.65min (LC-MS 2);ESI-MS:518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1310] 实施例99:6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

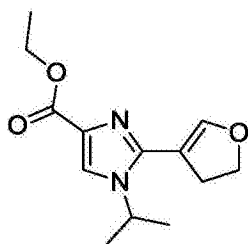
[1311]



[1312] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸(步骤99.5)。反应混合物用 CH_2Cl_2 和aq. NaHCO_3 稀释。分离水层,用 CH_2Cl_2 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备性HPLC纯化(5—100% CH_3CN 梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得为非对映异构体混合物的目标化合物。 t_{R} :0.98/0.99min (LC-MS 2);ESI-MS:491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

[1313] 步骤99.1:2-(4,5-二氢呋喃-3-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

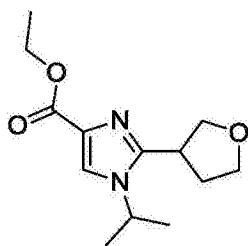
[1314]



[1315] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.5)和4,5-二氢呋喃-3-硼酸频哪醇酯,于90℃加热1 $\frac{1}{2}$ hr。浓缩反应混合物,将残留物溶于EtOAc和 H_2O 。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 5—40%EtOAc)。 t_{R} :0.77min (LC-MS 2);ESI-MS:251 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1316] 步骤99.2:1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

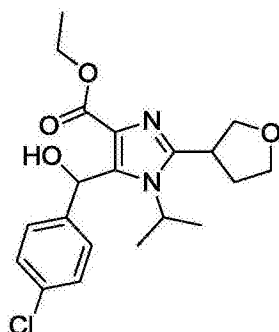
[1317]



[1318] 在Pd/C 10% (0.2g) 存在下,将2-(4,5-二氢呋喃-3-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(810mg, 3.24mmol) 在EtOH (20mL) 中氢化19hr,过滤并浓缩滤液,获得目标化合物。
 t_R :0.74min (LC-MS 2); ESI-MS: 253 [M+H]⁺; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.38 (m, 6H), 1.26 (m, 3H)。

[1319] 步骤99.3: 5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

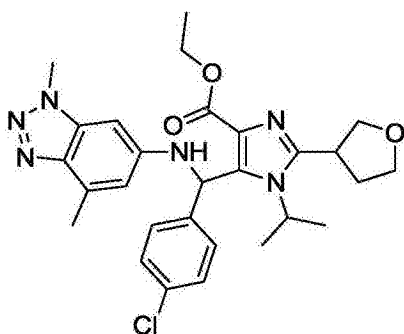
[1320]



[1321] 目标化合物根据步骤9.6所述类似方法制备,采用1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯。在CH₂Cl₂中结晶,获得为非对映异构体混合物的目标化合物。通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/TBME 20—100% TBME) 获得其它产物。 t_R :1.07/1.09min (LC-MS 2)
 t_R :0.97min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 [M+H]⁺。

[1322] 步骤99.4: 5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

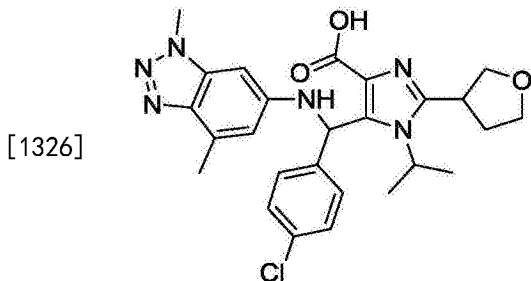
[1323]



[1324] 在氩气环境中,将5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(576mg, 1.47mmol) 溶于CH₂Cl₂ (7.5mL), 加入TEA (1.016mL, 7.33mmol), 将获得的混合物冷却至-5℃。分次加入甲磺酸酐(511mg, 2.93mmol), 将反应混合物搅拌30min。将反应物冷却至-78℃, 加入1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺(步骤1.4) (262mg, 1.61mmol)。将混合物缓慢温热至室温,然后用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。

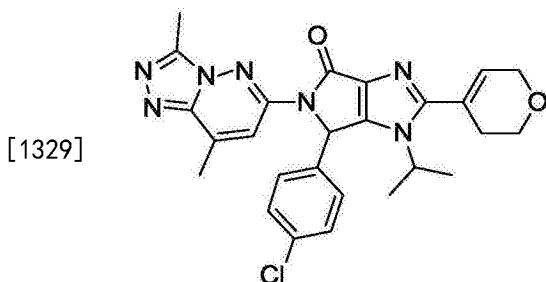
分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得为非对映异构体混合物的目标化合物。 t_R :1.10/1.11min(LC-MS 2);ESI-MS:537[M+H]⁺。

[1325] 步骤99.5:5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸



[1327] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用5-((4-氯代苯基)((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯,于45℃进行。反应混合物用4N HCl酸化,然后浓缩。将残留物在CH₂Cl₂/MeOH 5:1中搅拌。过滤悬浮液,浓缩滤液。 t_R :0.91min(LC-MS 2);ESI-MS:509[M+H]⁺。

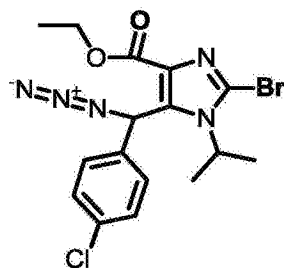
[1328] 实施例100:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1330] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤100.5)(50mg,0.14mmol)溶于二氧六环(2.5mL)。加入6-氯代-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(步骤18.2)(38.3mg,0.21mmol)、Pd₂(dba)₃(25.6mg,0.028mmol)、9,9-二甲基-4,5-双二苯基磷氧杂蒽(32.3mg,0.056mmol)和Cs₂CO₃(91mg,0.28mmol),将获得的混合物加热并于100℃搅拌8hr。反应混合物用二氧六环(3mL)稀释并过滤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化[CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/EtOH 9:1)5—80%(CH₂Cl₂/EtOH 9:1)],最后在CH₃CN中结晶,获得目标产物(41mg,58%的收率)。 t_R :0.96min(LC-MS 2);ESI-MS:504[M+H]⁺(LC-MS 2);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.17(s,1H),7.54(br.s,2H),7.45(d,2H),6.69(s,1H),6.14(m,1H),4.62(m,1H),4.25(m,2H),3.87(m,1H),3.80(m,1H),2.68(s,3H),2.62(m,1H),2.57(s,3H),2.40(m,1H),1.47(d,3H),0.60(d,3H)。

[1331] 步骤100.1:5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-2-溴-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

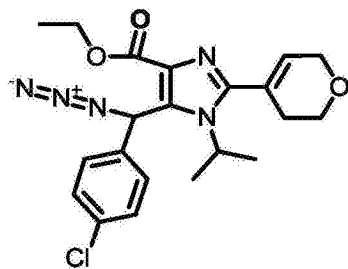
[1332]



[1333] 将2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)(8.03g, 20mmol)溶于CH₂Cl₂(150mL),加入TEA(13.9mL, 100mmol),将获得的混合物冷却至-5℃。分次加入甲磺酸酐(6.97g, 40mmol)后,将反应混合物搅拌30min。然后加入四丁基叠氮化铵(11.34g, 40mmol)。将混合物温热至室温。16h后,将其用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(己烷/TBME 5—30%TBME),获得目标产物(7.6g, 89%的收率)。tr:1.34min (LC-MS 2);ESI-MS:426/428[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1334] 步骤100.2:5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

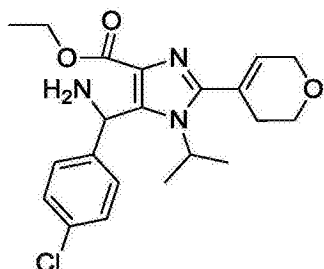
[1335]



[1336] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-2-溴-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸酯和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇乙基酯,于90℃加热23hr。反应混合物用EtOAc和H₂O稀释。分离水层,用EtOAc萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/EtOAc 10—20%EtOAc)。tr:1.24min (LC-MS 2);ESI-MS:430[M+H]⁺。

[1337] 步骤100.3:5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

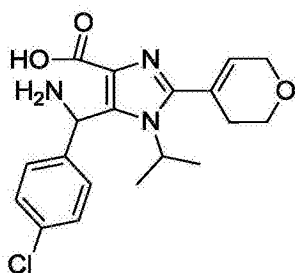
[1338]



[1339] 在雷氏镍(0.1g)存在下,将5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(757mg, 1.74mmol)在EtOH(10mL)中氢化,过滤并浓缩滤液,获得目标化合物。tr:0.73min (LC-MS 2);ESI-MS:404[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1340] 步骤100.4:5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

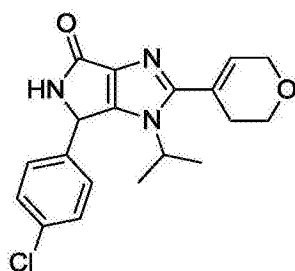
[1341]



[1342] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯于50℃制备。反应混合物采用4N HCl酸化,然后部分浓缩。过滤获得目标化合物。 t_R :0.56min (LC-MS 2);ESI-MS:376 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1343] 步骤100.5:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

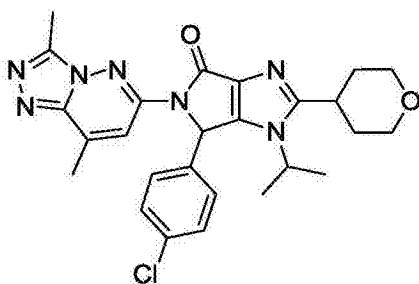
[1344]



[1345] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸。反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。在iPr₂O中结晶获得目标化合物。 t_R :0.84min (LC-MS 2);ESI-MS:358 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1346] 实施例101:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

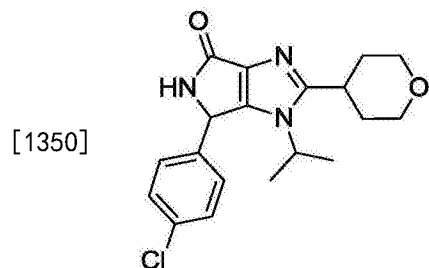
[1347]



[1348] 将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤101.1)(149mg,0.414mmol)溶于二氧六环(7mL)。加入6-氯代-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(步骤18.2)(113mg,0.62mmol)、Pd₂(dba)₃(76mg,0.083mmol)、9,9-二甲基-4,5-双二苯基膦氧杂蒽(96mg,0.166mmol)和Cs₂CO₃(270mg,0.83mmol),将获得的混合物加热并于100℃搅拌8hr。反应混合物用二氧六环(8mL)稀释并过滤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化[CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/EtOH 9:1)5—80%(CH₂Cl₂/EtOH 9:1)],随后通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得

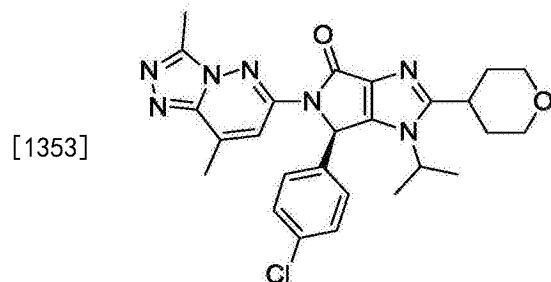
目标产物 (45mg, 21% 的收率)。 t_R : 0.94min (LC-MS 2); ESI-MS: 506 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1349] 步骤101.1: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



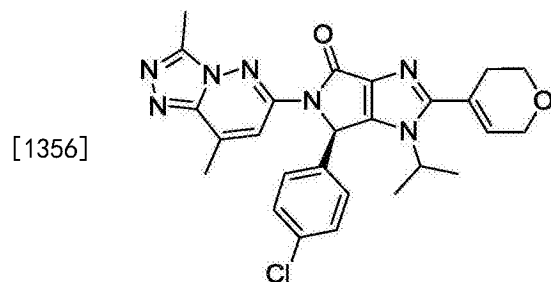
[1351] 在雷氏镍 (0.035g) 存在下, 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 (步骤100.5) (128mg, 0.286mmol) 在EtOH (8mL) 氢化40h, 过滤并浓缩滤液, 获得目标化合物。 t_R : 0.84min (LC-MS 2); ESI-MS: 360 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1352] 实施例102: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1354] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 (实施例101; 112mg) 的外消旋混合物通过手性制备性色谱 (Chiralpak AD-H, 250×4.6mm; 流动相: 庚烷/EtOH/MeOH 85:7.5:7.5; 流速: 1mL/min; 检测220nm) 纯化, 获得为对映体纯 (>99% ee) 的目标化合物 (48mg)。通过相同的分离, 获得为对映体纯 (>99% ee) 的第二个对映体 (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 (56mg)。

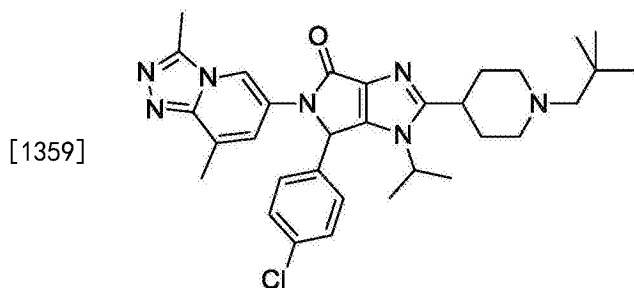
[1355] 实施例103: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1357] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 (实施例100;

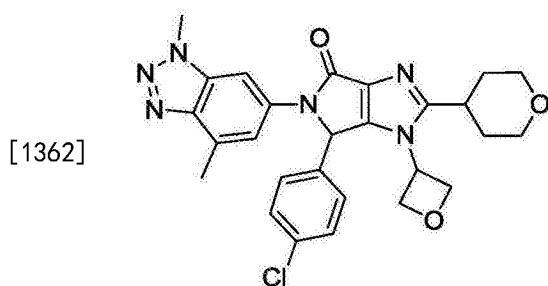
90mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H, 250×4.6mm; 流动相: 庚烷/EtOH/MeOH 50:25:25; 流速: 1mL/min; 检测220nm)纯化, 获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(43mg)。通过相同的分离, 获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(45mg)。

[1358] 实施例104: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(1-新戊基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1360] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例75)(50mg, 0.1mmol)溶于CH₂Cl₂(1.5mL)。加入三乙酰氧基硼氢化钠(63mg, 0.30mmol)和HOAc(17μL, 0.30mmol), 随后5min加入特戊醛(14μL, 0.125mmol)。2¹/₂hr后, 加入更多的特戊醛(14μL), 持续搅拌16hr。加入另一份三乙酰氧基硼氢化钠(63mg)、HOAc(17μL)和特戊醛(14μL)并持续搅拌。该添加重复进行直到观察到6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮的转化完成。将反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层, 用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min), 随后通过基本处理, 获得目标产物。tr: 0.75min (LC-MS 2); ESI-MS: 574[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

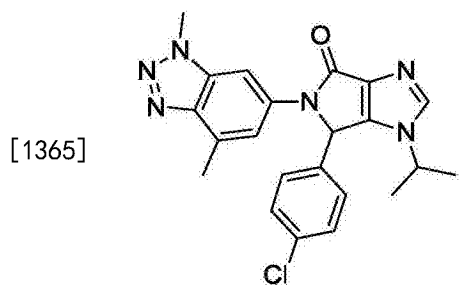
[1361] 实施例105: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1363] 根据实施例64中所述方法, 在Pd(OH)₂(23mg, 20%)存在下, 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例93; 45mg)在EtOH(10mL)氢化, 通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min), 随后通过基本处理, 获得目标产物。tr: 0.87min (LC-MS 2); ESI-MS: 519[M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.44 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.86 (m, 3H),

1.66 (m, 1H)。

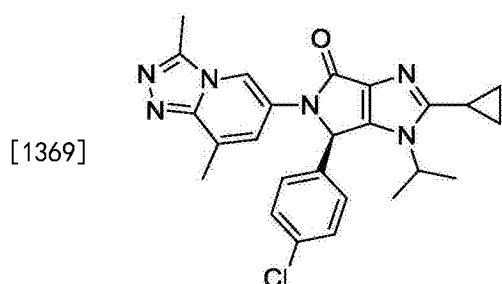
[1364] 实施例106: 6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1366] 在实施例1中所述的2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤77.3)与三甲基硼氧环烷的反应期间,形成少量的还原产物6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。

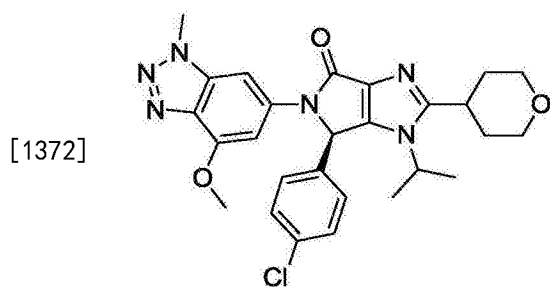
[1367] 通过制备性HPLC分离(梯度洗脱5—100%CH₃CN, 20min),随后通过基本处理,获得目标化合物。 t_R : 0.89min (LC-MS 2)。 t_R : 0.92min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1368] 实施例107: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



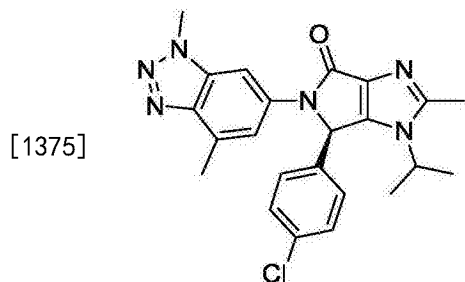
[1370] 将6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例13; 158mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H, 250×4.6mm; 流动相: 庚烷/iPrOH 60:40; 流速: 1mL/min; 检测220nm)纯化,获得为对映体纯(≥97% ee)的目标化合物(74mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(79mg)。

[1371] 实施例108: (R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



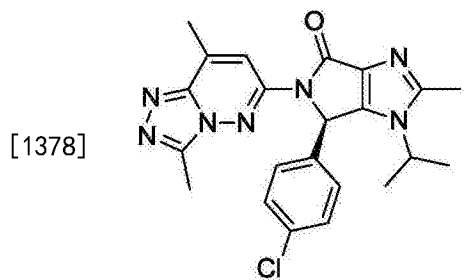
[1373] 将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例64;37mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralcel OD-H, 250×4.6mm; 流动相: 庚烷/EtOH 60:40; 流速: 1mL/min; 检测220nm)纯化, 获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(16mg)。通过相同的分离, 获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(15mg)。

[1374] 实施例109: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1376] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例2;125mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralcel OD-3, 150×4.6mm; 流动相: CO₂/(EtOH+0.05%Et₂NH) 0-50%; 流速: 1mL/min; 检测220nm)纯化, 获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(57mg)。通过相同的分离, 获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(42mg)。

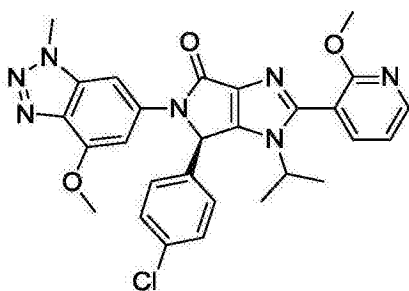
[1377] 实施例110: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1379] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例18;78mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H, 250×4.6mm; 流动相: 庚烷/EtOH 65:35; 流速: 1mL/min; 检测220nm)纯化, 获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(37mg)。通过相同的分离, 获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(35mg)。

[1380] 实施例111: (R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

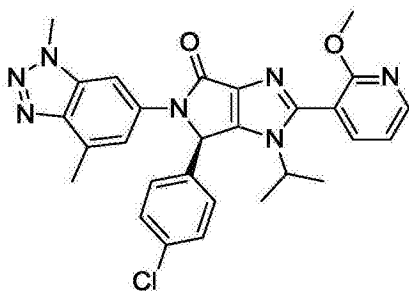
[1381]



[1382] 将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例74;71mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak AD-H, 250×4.6mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 6:2:2;流速:1mL/min;检测220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(30mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(32mg)。

[1383] 实施例112: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

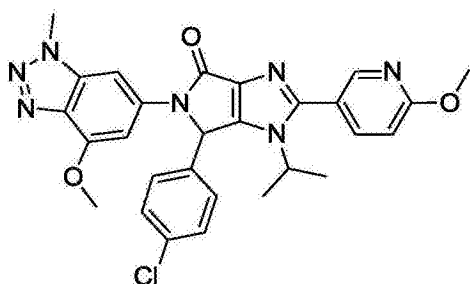
[1384]



[1385] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例77;105mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak 1A, 250×4.6mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 70:15:15;流速:1mL/min;检测210nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(46mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99% ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(46mg)。

[1386] 实施例113: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

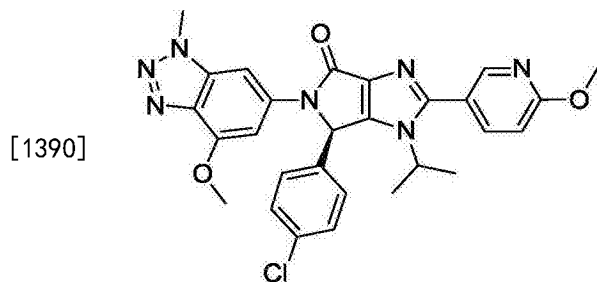
[1387]



[1388] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-1-异

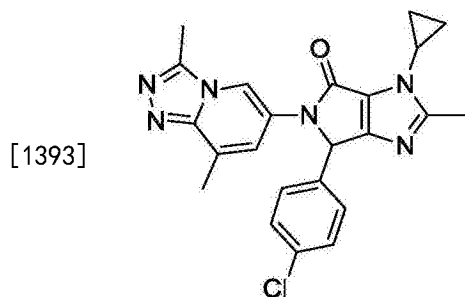
丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤60.7)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸,于85℃加热4hr。将反应混合物真空浓缩,残留物用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化[TBME/(CH₂Cl₂+10%EtOH) 5—48% (EtOH+10% EtOH)],获得目标化合物。 t_R :1.07min (LC-MS 2);ESI-MS:544[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1389] 实施例114:(R)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1391] 将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例113;70mg)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak IB-H,250×4.6mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 50:25:25;流速:1mL/min;检测220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(27mg)。通过相同的分离,获得为对映体纯(>99%ee)的第二个对映体(S)-6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(32mg)。

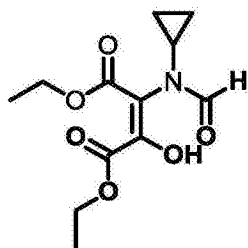
[1392] 实施例115:6-(4-氯代苯基)-3-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮



[1394] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-3-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(步骤115.9)和三甲基硼氧环烷,于85℃加热1¹/₂hr。反应混合物用CH₂Cl₂和碳酸氢钠溶液稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理。 t_R :0.89min (LC-MS 2)。 t_R :0.82min (LC-MS 2);ESI-MS:433[M+H]⁺ (LC-MS 2);¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δ8.43 (s,1H),7.40 (m,1H),7.35 (d,2H),7.32 (d,2H),6.37 (s,1H),3.47 (m,1H),2.63 (s,3H),2.49 (s,3H),2.45 (s,3H),1.25 (m,2H),1.11 (m,2H)。

[1395] 步骤115.1:2-(N-环丙基甲酰氨基)-3-羟基马来酸二乙基酯

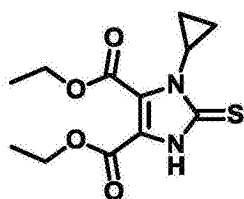
[1396]



[1397] 将草酸二乙基酯 (7.47g, 51.1mmol) 加至NaOEt (21%的EtOH溶液; 19.08mL, 51.1mmol) 的Et₂O (40mL) 溶液中。加入2-(N-环丙基甲酰氨基) 乙酸乙酯 (8.75g, 51.1mmol) 的Et₂O (20mL) 溶液, 将混合物于室温下搅拌17h。将反应混合物加入冰 (70g) 和NaCl (10g) 的混合物中。过滤后, 自滤液分离水层, 用Et₂O (30mL) 洗涤。有机层用H₂O (20mL) 洗涤并弃去。合并的水层含有目标化合物, 可以直接用于步骤115.2。

[1398] 步骤115.2: 1-环丙基-2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙基酯

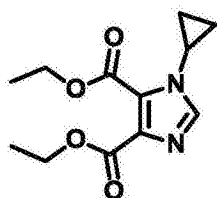
[1399]



[1400] 获自步骤115.1的含有2-(N-环丙基甲酰氨基)-3-羟基马来酸二乙基酯的合并水层中加入硫氰酸钾 (8.78g, 88mmol)、conc.HCl (11.5mL; 0.14mol) 和EtOH (20mL)。将溶液于60℃搅拌8hr, 然后冷却至室温。过滤获得的悬浮液, 目标化合物用少量的H₂O/EtOH洗涤 (8.89g, 56%)。tr: 0.84min (LC-MS 2); ESI-MS: 285 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1401] 步骤115.3: 1-环丙基-1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙基酯

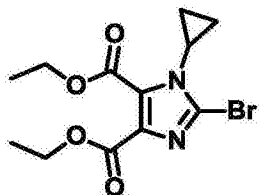
[1402]



[1403] 将1-环丙基-2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙基酯 (10.56g, 33.4mmol) 溶于乙酸 (165mL)。滴加H₂O₂溶液 (30%的H₂O溶液; 13.66mL, 134mmol), 同时通过适当地冷却反应混合物保持温度低于55℃。90min后, 将混合物减压浓缩。将残留物溶于EtOAc (150mL), 在冰浴中冷却。加入稀释的Na₂CO₃水溶液 (pH 8-9)。分离水层, 用EtOAc萃取。合并的萃取物用H₂O和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到目标化合物 (8.19g, 97%)。tr: 0.79min (LC-MS 2); ESI-MS: 253 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.00 (m, 4H)。

[1404] 步骤115.4: 2-溴-1-环丙基-1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙基酯

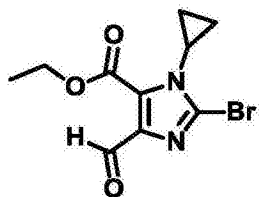
[1405]



[1406] 将1-环丙基-1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙基酯(8.19g,32.5mmol)溶于CCl₄(120mL)。加入NBS(8.09g,45.5mmol)和偶氮-二-(异丁腈)(533mg,3.25mmol)。将混合物于80℃搅拌10hr,冷却至室温。过滤悬浮液,滤液用H₂O(50mL)洗涤二次。水层用CH₂Cl₂(30mL)萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,获得目标化合物(11.35g)。t_R:0.95min(LC-MS 2);ESI-MS:331/333[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1407] 步骤115.5:2-溴-1-环丙基-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸乙基酯

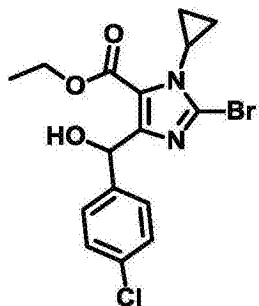
[1408]



[1409] 目标化合物根据步骤36.4中所述类似方法,采用2-溴-1-环丙基-1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙基酯制备,通过采用DIBAL-H于-65℃还原,水处理后获得目标化合物。t_R:0.82min(LC-MS 2);ESI-MS:287/289[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1410] 步骤115.6:2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸乙基酯

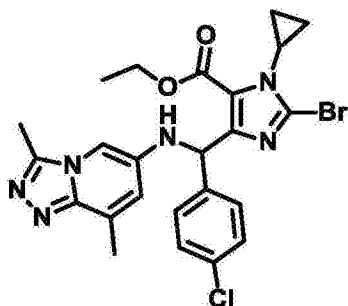
[1411]



[1412] 目标化合物根据步骤36.5中所述类似方法制备,采用2-溴-1-环丙基-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸乙基酯。通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/TBME 0-7%TBME),获得产物。t_R:1.12min(LC-MS 2);ESI-MS:399/401[M+H]⁺。

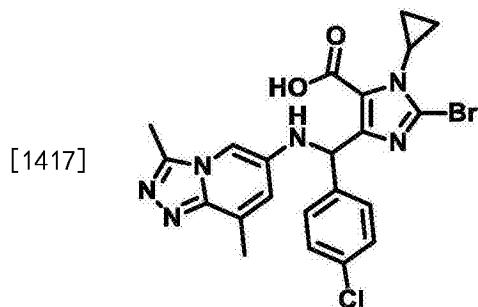
[1413] 步骤115.7:2-溴-4-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸乙基酯

[1414]



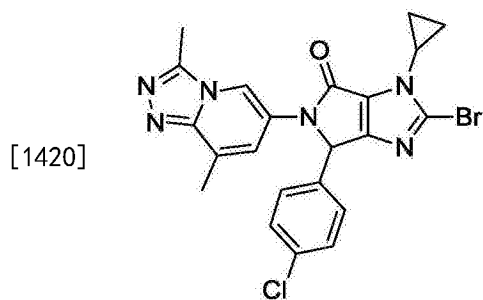
[1415] 2-溴-4-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸乙基酯(874mg, 2.19mmol)溶于CH₂Cl₂(50mL),加入TEA(1.82mL,13.1mmol),将获得的混合物冷却至-78℃。加入甲磺酸酐(762mg,4.37mmol)的CH₂Cl₂(10mL)溶液,将反应混合物搅拌50min。加入3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤9.3)(532mg,3.28mmol)后,将反应混合物缓慢温热至室温。反应混合物用水洗涤。水层用三份EtOAc萃取。有机层用H₂O和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/EtOH 0—100%EtOH),获得产物。 t_R :1.12min(LC-MS 2);ESI-MS:543/545[M+H]⁺。

[1416] 步骤115.8:2-溴-4-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸



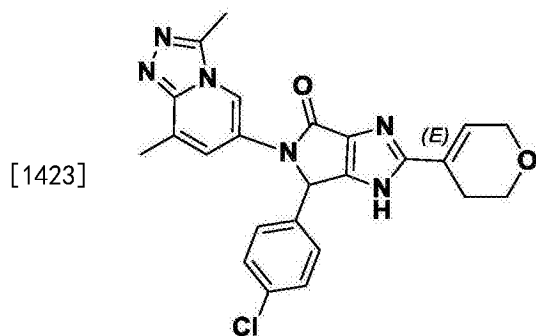
[1418] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸乙基酯的MeOH/H₂O溶液。反应混合物用4N HCl酸化,然后浓缩。将残留物在CH₂Cl₂/MeOH 4:1中搅拌。过滤悬浮液,浓缩滤液。 t_R :0.84min(LC-MS 2);ESI-MS:515/517[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1419] 步骤115.9:2-溴-6-(4-氯代苯基)-3-环丙基-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮



[1421] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-4-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸。浓缩反应混合物。通过制备性HPLC纯化(5—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标产物。 t_R :0.95min(LC-MS 2);ESI-MS:497/499[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1422] 实施例116:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1424] 步骤116.1:1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[1425] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤1.8)和3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤9.3)作为原料。粗品产物经快速色谱纯化(Isco RediSep 80g柱,CH₂Cl₂/MeOH;梯度洗脱0-15%MeOH)。tr:1.03min(LC-MS 2);ESI-MS:544[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1426] 步骤116.2:1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1427] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤116.1)作为原料。tr:0.84min(LC-MS 2);ESI-MS:517.1[M+H]⁺/513.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1428] 步骤116.3:1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

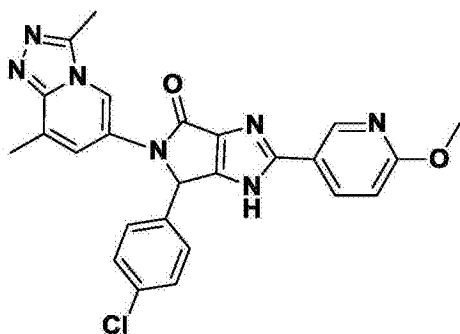
[1429] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(步骤116.2)作为原料。tr:0.89min(LC-MS 2);ESI-MS:499.1[M+H]⁺/497.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1430] 步骤116.4:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1431] 目标化合物根据实施例13中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤116.3)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5mm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;25-45%B梯度洗脱16min)。tr:0.75min(LC-MS 2);ESI-MS:461.1[M+H]⁺/459.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1432] 实施例117:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

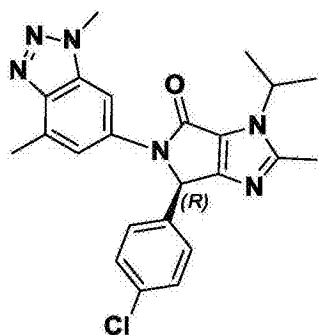
[1433]



[1434] 目标化合物根据实施例13中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤116.3)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5μm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;25—45%B梯度洗脱16min),获得目标化合物,为白色固体。 t_R :0.84min(LC-MS 2);ESI-MS:461.1[M+H]⁺/459.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1435] 实施例118:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

[1436]



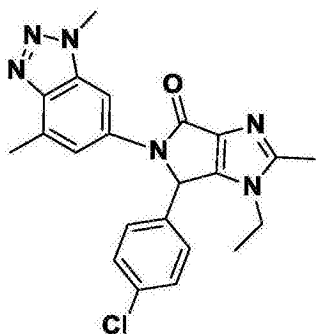
[1437] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例3)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Thar SFC200制备性SFC;柱:Chiralpak IA,30×250mm;流动相:scCO₂/iPrOH+5%CH₂Cl₂75:25;流速:200g/min;温度:38℃;检测UV:300nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(21mg,38%的收率)。

[1438] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮。 t_R :3.54min(系统:Thar分析SFC系统;柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/iPrOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1439] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮。 t_R :5.24min(系统:Thar分析SFC系统;柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/iPrOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1440] 实施例119:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

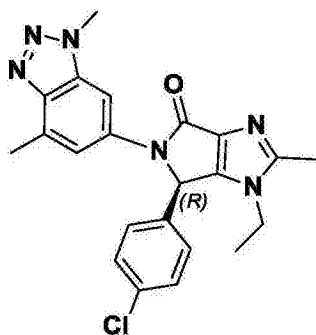
[1441]



[1442] 目标化合物根据实施例2中所述类似方法制备,采用6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例1)和1-碘乙烷作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5μm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;25-45%B梯度洗脱16min),获得40mg的6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例121)和34mg的目标化合物。 t_r :0.90min(LC-MS 2);ESI-MS:421.1[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1443] 实施例120:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1444]



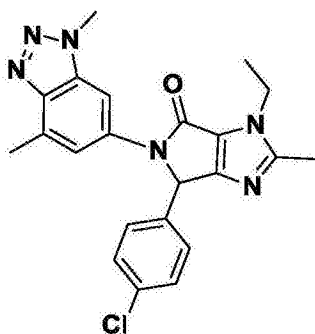
[1445] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例119)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson 215prep;柱:Chiralcel OD-H,20×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 50:25:25;流速:12mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(8mg,26%的收率)。

[1446] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-1-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_r :8.48min(分析系统:Shimadzu LC 20AT;柱:Chiralcel OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 50:25:25;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1447] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮。 t_r :4.38min(系统:Shimadzu LC 20AT;柱:Chiralcel OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 50:25:25;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1448] 实施例121:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

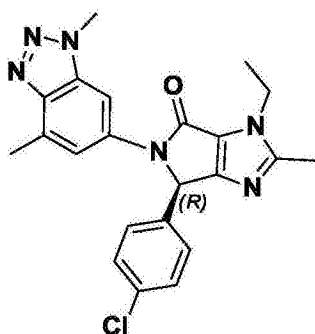
[1449]



[1450] 目标化合物的制备描述于实施例119。 t_R :0.94min (LC-MS 2); ESI-MS:421.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

[1451] 实施例122: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮

[1452]



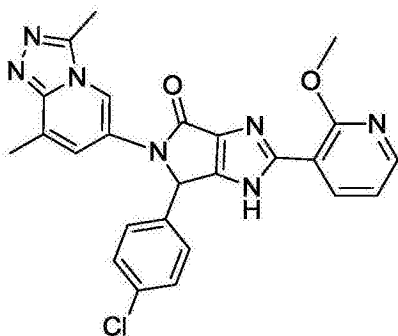
[1453] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮(实施例121)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson 215prep;柱:Chiralpak AD-H, 20×250mm;流动相:EtOH/MeOH 50:50;流速:12mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(13mg, 38%的收率)。

[1454] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮。 t_R :9.63min (分析系统:Shimadzu LC 20AT;柱:Chiralpak AD-H, 4.6×250mm;流动相:EtOH/MeOH 50:50;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1455] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(3H)-酮。 t_R :5.18min (分析系统:Shimadzu LC 20AT;柱:Chiralpak AD-H, 4.6×250mm;流动相:EtOH/MeOH 50:50;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1456] 实施例123:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

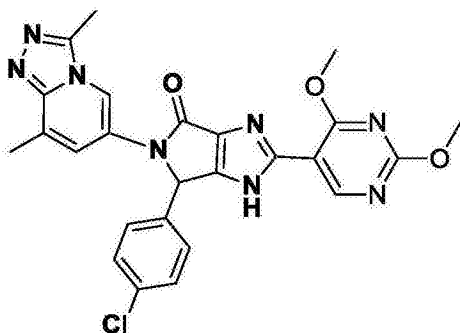
[1457]



[1458] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤116.3)和2-甲氧基吡啶-3-硼酸作为原料。粗品产物经快速色谱纯化(ISCO-flashmaster系统;柱:40g。溶剂A:二氯甲烷;溶剂B:MeOH;梯度洗脱(%B):0%10min,0-10%30min,10%10min;流速50mL/min。 t_R :0.9min(LC-MS 2);ESI-MS:486.4[M+H]⁺/484.4[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1459] 实施例124:6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

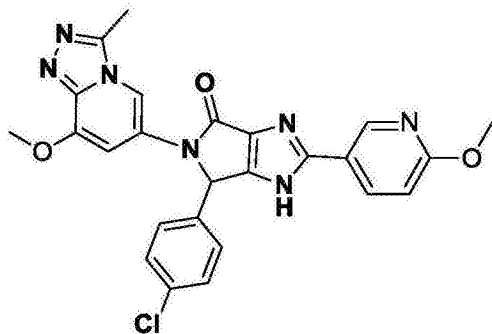
[1460]



[1461] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤116.3)和2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5μm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;25-45%B梯度洗脱16min),获得为白色粉末的目标化合物。 t_R :0.85min(LC-MS 2);ESI-MS:517.3[M+H]⁺/515.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1462] 实施例125:6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1463]



[1464] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯

基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤125.3)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸作为原料。粗品产物经快速色谱纯化(ISCO-flashmaster系统;柱:40g,溶剂A:二氯甲烷;溶剂B:MeOH;梯度洗脱(%B):0%—100%45min;流速50mL/min。 t_R :0.83min(LC-MS 2);ESI-MS:502.0[M+H]⁺/500.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1465] 步骤125.1:乙基-1-烯丙基2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基-1-H-咪唑-4-甲酸酯

[1466] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤1.8)和8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤17.4)作为原料。粗品产物经快速色谱纯化(Isco RediSep 80g柱,CH₂Cl₂/MeOH;梯度洗脱0—10%MeOH)。 t_R :1.01min(LC-MS 2);ESI-MS:561.2[M+H]⁺/559.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

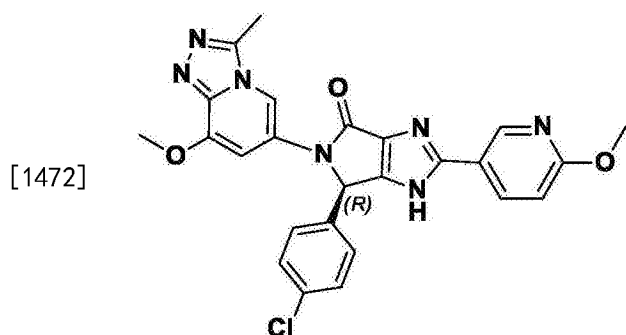
[1467] 步骤125.2:1-烯丙基2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基-1-H-咪唑-4-甲酸

[1468] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用乙基-1-烯丙基2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基-1-H-咪唑-4-甲酸酯(步骤125.1)作为原料。 t_R :0.85min(LC-MS 2);ESI-MS:533.1[M+H]⁺/531.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1469] 步骤125.3:1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1470] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用1-烯丙基2-溴-5-((4-氯代苯基)((8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基-1-H-咪唑-4-甲酸(步骤125.2)作为原料。 t_R :0.88min(LC-MS 2);ESI-MS:515.1[M+H]⁺/513.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1471] 实施例126:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



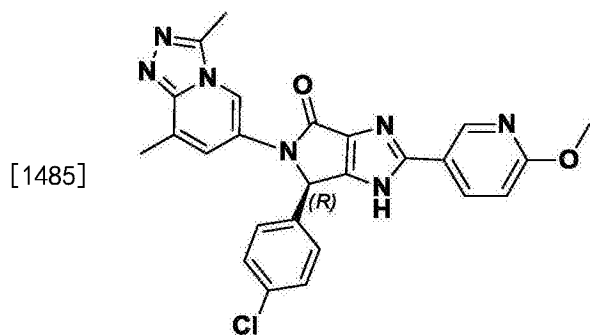
[1473] 将6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例125)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC2020;柱:Chiralcel OD-H,20×250mm;流动相:庚烷/EtOH 80:20;流速:10mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(44mg,26%的收率)。

[1474] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-

系统:系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS (ZQ);柱:Chiralpak AD-H,4.6×250mm;流动相:scCO₂/MeOH 60:40;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1483] (S)-6-(4-氯代苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(8-甲氧基-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。*t_R*:7.17min (分析系统:系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS (ZQ);柱:Chiralpak AD-H,4.6×250mm;流动相:scCO₂/MeOH 60:40;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1484] 实施例129:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

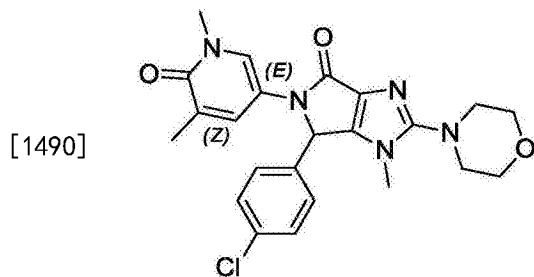


[1486] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例117)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Thar SFC200;柱:Chiralpak AD-H,20×250mm;流动相:scCO₂/异丙醇60:40;流速:140g/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(20mg,40%的收率)。

[1487] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。*t_R*:3.34min (分析系统:系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS (ZQ);柱:Chiralpak AD-H,4.6×250mm;流动相:scCO₂/异丙醇60:40;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1488] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。*t_R*:5.89min (分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS (ZQ);柱:Chiralpak AD-H,4.6×250mm;流动相:scCO₂/异丙醇60:40;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1489] 实施例130:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-2-吗啉代-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1491] 向2-溴-5-(5-氯代-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯代苯基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(50mg,0.112mmol;步骤130.3)的DMSO(3mL)溶

液中加入吗啉(195mg, 2.23mmol)和氟化铯(25.4mg, 0.17mmol)。将反应容器密封, 加热至120℃6h。然后将其冷却至室温, 用EtOAc和水稀释。分离有机层, 干燥并浓缩, 获得粗品产物, 将其通过SFC色谱纯化(Thar 100; 柱:PFP, 25cm, **Ø 3 cm**, 5 μ m, **60Å**; 梯度: 19%B 1min, 19—24%B 6min, 24—50%B 1min, 50%B 1min, 50%—19%B 1min, 19%B 0.5min; A: scCO₂, B: MeOH; 流速: 100mL/min), 获得目标化合物。 t_R : 0.78min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.04 (s, 3H) 3.10–3.15 (m, 4H) 3.32 (s, 3H) 3.49 (s, 3H) 3.76–3.84 (m, 4H) 6.04 (s, 1H) 7.24 (d, J=8.59Hz, 2H); (7.34–7.41 (m, 3H); 7.54 (s, 1H)。

[1492] 步骤130.1: 2-溴-5-(((5-氯代-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)(4-氯代苯基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

[1493] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-(((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤16.3)和5-氨基-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(步骤4.3)作为原料。粗品产物经快速色谱纯化(Isco RediSep 80g柱, CH₂Cl₂/MeOH; 梯度洗脱0—2% MeOH)。 t_R : 0.94min (LC-MS 2); ESI-MS: 502.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

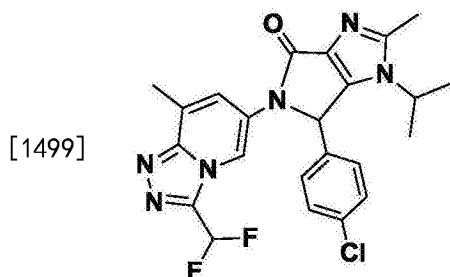
[1494] 步骤130.2: 2-溴-5-(((5-氯代-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)(4-氯代苯基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸

[1495] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-(((5-氯代-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)(4-氯代苯基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸酯基)氨基)甲基-1-H-咪唑-4-甲酸甲基酯(步骤130.1)作为原料。 t_R : 0.80min (LC-MS 2); ESI-MS: 486.9 [M+H]⁺/484.9 [M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1496] 步骤130.3: 2-溴-5-(5-氯代-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯代苯基)-1-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1497] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备, 采用2-溴-5-(((5-氯代-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)(4-氯代苯基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤130.2)作为原料。 t_R : 0.83min (LC-MS 2); ESI-MS: 471.1 [M+H]⁺/469.01 [M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1498] 实施例131: 6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

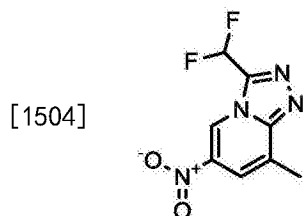


[1500] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤131.6)作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱: Waters SunFire C18, 30×100×5 μ m; 溶剂A: 水/0.1% TFA; 溶剂B: 乙腈; 25—45%B梯度洗脱16min), 获得目标化合物, 为白色固体。 t_R : 0.91min (LC-MS 2); ESI-MS: 471.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1501] 步骤131.1:2-胍基-3-甲基-5-硝基吡啶

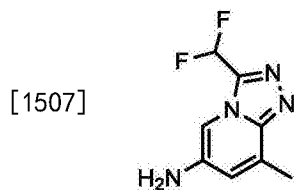
[1502] 于室温下,将2-氯代-3-甲基-5-硝基吡啶(250g,1449mmol)和乙醇(2.8L)置于反应容器中,获得黄色悬浮液。通过滴加漏斗加入胍水合物(352mL,7243mmol)。反应混合物变为深红色溶液。1小时后内部温度缓慢升高至50℃。将反应物再搅拌1小时,然后在干冰/丙酮浴中冷却至10℃并搅拌30min。过滤获得的悬浮液,用冰水洗涤二次(200mL),用MTBE洗涤二次(200mL)。将黄色滤饼于50℃真空干燥5小时,获得黄色粉末的目标化合物。

[1503] 步骤131.2:3-(二氟甲基)-8-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶



[1505] 于0℃,0.5h内向2-胍基-3-甲基-5-硝基吡啶(2g,11.9mmol)的THF(50mL)溶液中加入2,2-二氟乙酸酐(1.68mL,13.08mmol)的THF(2mL)溶液。将反应混合物于0℃搅拌0.5h,随后将最初形成的2,2-二氟-N'-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)乙酰肼在MW中于140℃加热4h。浓缩反应混合物,粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷/CH₂Cl₂/MeOH 90:10:1-50:50:5),获得目标产物(2.31g,85%的收率),为棕色固体。 t_R :0.68min(LC-MS 1);ESI-MS:229[M+H]⁺(LC-MS 1); R_f =0.48(己烷/EtOAc/MeOH 50:50:5);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.69(s,3H)7.77(t,J=56.7Hz,1H)8.09(s,1H)9.60(s,1H)。

[1506] 步骤131.3:3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺



[1508] 将3-(二氟甲基)-8-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(3.3g,10.12mmol)的MeOH(30mL)溶液于50℃、1000mbar H₂环境中在10%Pd/C(0.86g)上氢化3h。将反应混合物在硅藻土上过滤,浓缩滤液。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(含有0.2%NEt₃的己烷/CH₂Cl₂/MeOH100:100:5-0:100:5),获得目标产物(1.05g,49%的收率),为白色固体。 t_R :0.46min(LC-MS 1);ESI-MS:199[M+H]⁺(LC-MS 1); R_f =0.35(CH₂Cl₂/MeOH 19:1);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.52(s,3H)5.41(s,2H)6.95(s,1H)7.61(t,J=53.9Hz,1H)7.56(s,1H)。

[1509] 步骤131.4:2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[1510] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤131.3)。 t_R :1.14min(LC-MS 2);ESI-MS:583.1[M+H]⁺(LC-MS 2)。

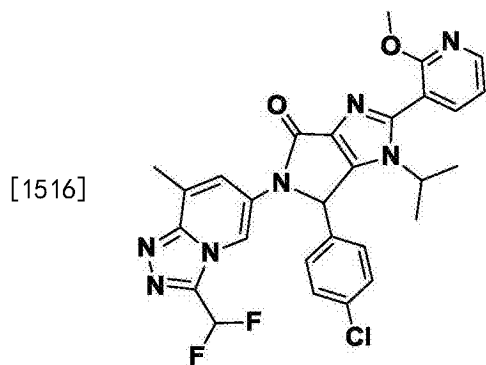
[1511] 步骤131.5:2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

[1512] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤131.4)。粗品产物用CH₂Cl₂/MeOH 5:1稀释并超声。过滤获得的固体,用CH₂Cl₂/MeOH 5:1洗涤,将合并的滤液减压浓缩,获得目标产物。 t_R :0.96min (LC-MS 2);ESI-MS:555.2[M+H]⁺/551.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1513] 步骤131.6:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

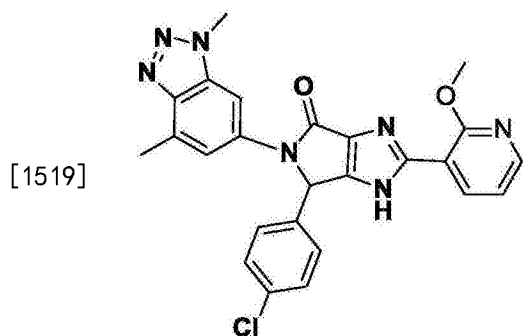
[1514] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤131.5)。将粗品产物在乙醚中研磨,获得目标化合物,为米色固体。 t_R :1.02min (LC-MS 2);ESI-MS:537.2[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1515] 实施例132:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



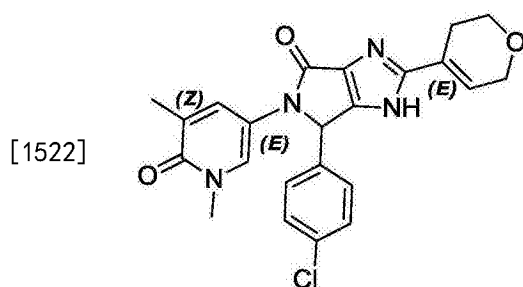
[1517] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤131.6)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5μm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;40—60%B梯度洗脱16min),获得目标化合物,为白色固体。 t_R :1.06min (LC-MS 2);ESI-MS:564.3[M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 0.53(d,J=6.72Hz,3H)1.43(d,J=6.72Hz,3H)2.56(s,3H)3.90(s,3H)4.09(quin,J=6.76Hz,1H)6.90(s,1H)7.16-7.24(m,1H)7.41-7.46(m,2H)7.50(d,J=7.58Hz,2H)7.73(d,J=5.38Hz,2H)7.93(dd,J=7.27,1.90Hz,1H)8.39(dd,J=5.01,1.83Hz,1H)8.70(s,1H)。

[1518] 实施例133:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



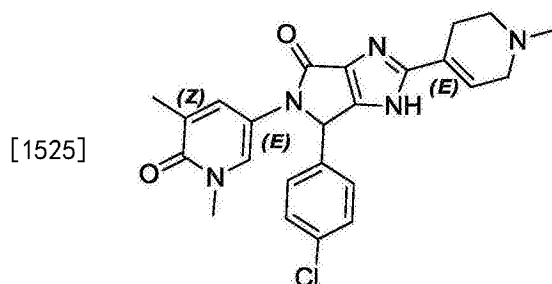
[1520] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤1.11)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5μm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;40—60%B梯度洗脱16min),获得目标化合物,为米色固体。 t_R :1.06min(LC-MS 2);ESI-MS:486.3[M+H]⁺/484.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1521] 实施例134:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1523] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤4.6)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯作为原料。粗品产物通过制备性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18,30×100×5μm;溶剂A:水/0.1%TFA;溶剂B:乙腈;20—40%B梯度洗脱16min),获得目标化合物,为米色固体。 t_R :0.77min(LC-MS 2);ESI-MS:437.3[M+H]⁺/435.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

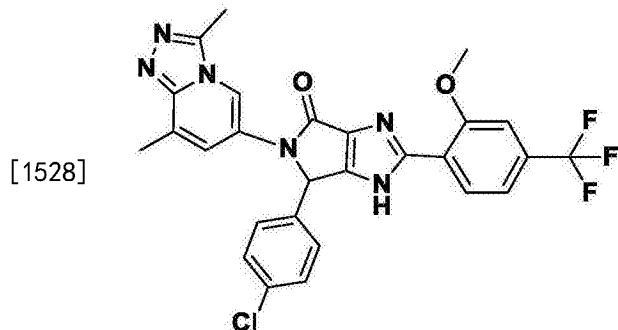
[1524] 实施例135:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1526] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤4.6)和1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯作为原料。粗品产物通过制备

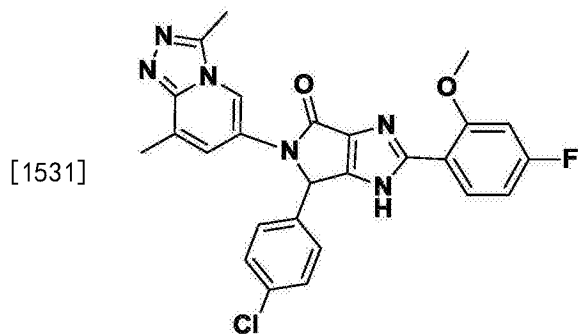
性HPLC纯化(柱:Waters SunFire C18, 30×100×5μm; 溶剂A:水/0.1%TFA; 溶剂B:乙腈; 10—30%B梯度洗脱16min), 获得目标化合物, 为米色固体。 t_R :0.57min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.3[M+H]⁺/448.3[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1527] 实施例136: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1529] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤116.3)和2-甲氧基-4-三氟甲基苯基硼酸作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100; 柱:PFP, 25cm, Ø 3 cm, 5μm, 60Å; 梯度: 18%B 1min, 18—23%B 6min, 23—50%B 1min, 50%B 1min, 50%—18%B 1min, 18%B 0.5min; A:scCO₂, B:MeOH; 流速: 100mL/min), 获得目标化合物。 t_R :1.11min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.2[M+H]⁺/551.2[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

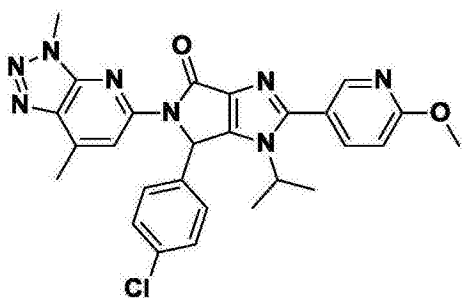
[1530] 实施例137: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1532] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备, 采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤116.3)和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100; 柱:PFP, 25cm, Ø 3 cm, 5μm, 60Å; 梯度洗脱: 19%B 1min, 19—24%B 6min, 24—50%B 1min, 50%B 1min, 50%—19%B 1min, 19%B 0.5min; A:scCO₂, B:MeOH; 流速: 100mL/min), 获得目标化合物。 t_R :0.99min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2[M+H]⁺/501.2[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1533] 实施例138: 6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1534]



[1535] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤138.8)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸。将粗品产物在MeOH中研磨,获得目标化合物,为米色固体。 t_R :1.18min(LC-MS 2);ESI-MS:529.4[M+H]⁺。

[1536] 步骤138.1:2,6-二氯代-4-甲基-3-硝基吡啶

[1537] 于0℃将2,6-二氯代-4-甲基吡啶(1g,6.17mmol)加至TFAA(5mL)中,向该悬浮液中滴加硝酸(0.58mL,12.9mmol),同时所有的固体溶解。将反应物于室温下搅拌18hrs。然后将其缓慢加至冰冷的焦亚硫酸钠溶液(1.173g在8mL水中)。于室温下放置2hrs后,将其采用8N NaOH中和至pH 7。水溶液采用DCM萃取二次,合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,获得白色固体。 t_R :1.07min(LC-MS 2);ESI-MS:没有电离(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.39(s,3H) 7.90(s,1H)。

[1538] 步骤138.2:6-氯代-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺

[1539] 于室温下将2,6-二氯代-4-甲基-3-硝基吡啶(步骤31.1;1.17g,5.68mmol)加至2M的甲基胺的THF溶液中,搅拌30min。然后反应混合物用EtOAc/水稀释,用EtOAc萃取二次,合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。粗品产物经快速色谱纯化(ISCO combi flash;EtOAc/己烷:1:4,SiO₂),获得目标化合物,为黄色固体。 t_R :1.08min(LC-MS 2);ESI-MS:202.0[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.39(s,3H) 2.90(d, J=4.65Hz,3H) 6.73(s,1H) 7.95(d, J=3.91Hz,1H)。

[1540] 步骤138.3:6-氯代-N,2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺

[1541] 将6-氯代-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺(步骤31.2;1g,4.96mmol)加至氯化铵水溶液(21mL)和铁粉(1.4g,24.80mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌30min。然后将其通过硅藻土过滤,滤饼用EtOH洗涤。蒸发EtOH。获得的水相用DCM萃取三次,合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。剩余的粗品产物通过色谱纯化(EtOAc/己烷1:1,SiO₂),获得目标化合物,为黄色油状物。 t_R :0.74min(LC-MS 2);ESI-MS:172.0[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.98(s,3H) 2.77(d, J=4.69Hz,3H) 4.46(s,2H) 5.91(d, J=4.30Hz,1H) 6.28(s,1H)。

[1542] 步骤138.4:5-氯代-3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[1543] 目标化合物根据步骤1.3所述类似方法制备,但是采用6-氯代-N,2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺(步骤138.3)作为原料。粗品产物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷1:4,SiO₂),获得目标化合物,为白色固体。 t_R :0.78min(LC-MS 2);ESI-MS:183.0(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.72(t, J=0.98Hz,3H) 4.18-4.30(m,3H) 7.43(t, J=0.78Hz,1H)。

[1544] 步骤138.5:3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-胺

[1545] 将5-氯代-3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(步骤138.4;500mg, 2.20mmol)加至MW瓶中,加入氨水溶液(25%wt;13mL),将瓶上盖,通过MW于120℃照射6h。将其冷却至室温,过滤沉淀的反应产物,用冷的乙醚洗涤并干燥,获得目标化合物,为白色固体。 t_R :0.43min (LC-MS 2);ESI-MS:164.1[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1546] 步骤138.6:2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[1547] 将2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6;2.5g,6.22mmol)溶于DCM(65mL)。加入TEA(4.34mL,31.10mmol),将反应混合物冷却至5℃。加入甲磺酸酐(2.71g,15.56mmol),将反应物于室温下搅拌30min。将其再冷却至5℃,随后加入3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-胺(步骤138.5;1.06g,6.54mmol),移除冷浴,将反应混合物搅拌72h。然后将其用DCM稀释,有机层用1M HCl溶液和sat.NaHCO₃洗涤,干燥并浓缩。剩余的粗品产物经快速色谱纯化(ISCO flashmaster,40g柱;DCM/MeOH;梯度洗脱0-10%MeOH),获得目标化合物,为黄色油状物(1.13g,31%的收率)。 t_R :1.23min (LC-MS 2);ESI-MS:546.2/549.1[M+H]⁺(LC-MS 2)。

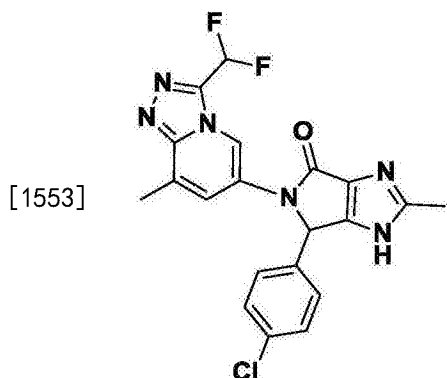
[1548] 步骤138.7:2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

[1549] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(1.13g,2.06mmol)(步骤138.6)作为原料,获得目标化合物,为黄色固体。 t_R :1.05min (LC-MS 2);ESI-MS:518.2/520.2[M+H]⁺(LC-MS 2);516.2/518.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1550] 步骤138.8:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1551] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(步骤138.7)作为原料。 t_R :1.18min (LC-MS 2);ESI-MS:502.2[M+H]⁺/500.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1552] 实施例139:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1554] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤139.3)和三甲氧基环硼氧烷作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化

(Thar 100;柱:PFP,25cm, Ø 3 cm, 5 μ m, 60Å; 梯度洗脱:15%B 1min,15—20%B 6min, 20—50%B 1min,50%B 1min,50%—15%B 1min,15%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :0.79min (LC-MS 2);ESI-MS:429.2[M+H]⁺/427.2[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1555] 步骤139.1:1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[1556] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤1.8)和3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(步骤131.3)。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0—10% MeOH),获得目标产物,为黄色固体。 t_R :1.11min (LC-MS 2);ESI-MS:581.2[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

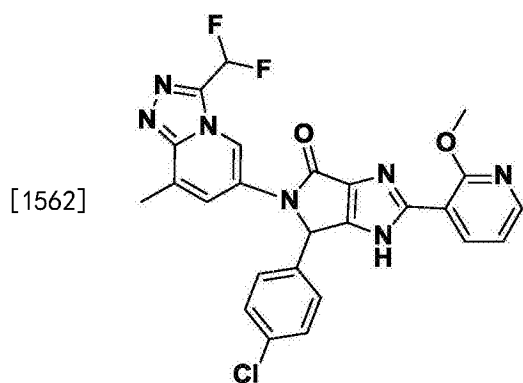
[1557] 步骤139.2:1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1558] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤139.1)。 t_R :0.93min (LC-MS 2);ESI-MS:355.1[M+H]⁺;ESI-MS:353.0[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1559] 步骤139.3:1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

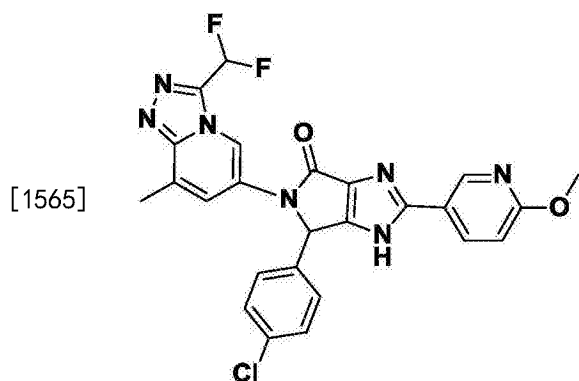
[1560] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(步骤139.2)。 t_R :1.03min (LC-MS 2);ESI-MS:535.2[M+H]⁺/531.1[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1561] 实施例140:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



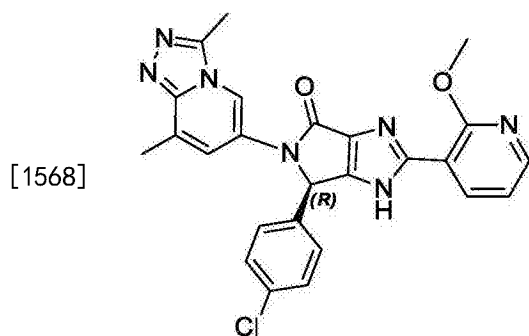
[1563] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤139.3)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm, Ø 3 cm, 5 μ m, 60Å; 梯度洗脱:14%B 1min,14—19%B 6min, 19—50%B 1min,50%B 1min,50%—14%B 1min,14%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.04min (LC-MS 2);ESI-MS:522.2[M+H]⁺/520.2[M-H]⁻ (LC-MS 2)。

[1564] 实施例141: 6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1566] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤139.3)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å;梯度洗脱:19%B 1min,19—24%B 6min,24—50%B 1min,50%B 1min,50%—19%B 1min,19%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :0.98min(LC-MS 2);ESI-MS:522.2[M+H]⁺/520.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1567] 实施例142: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



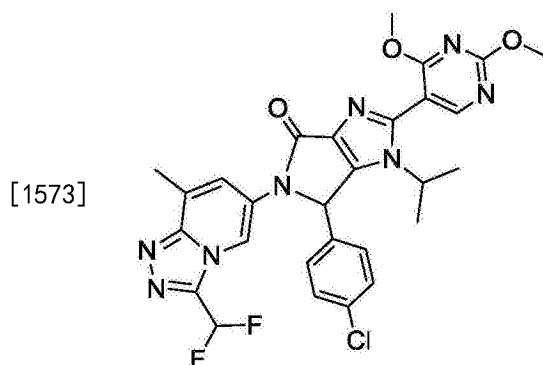
[1569] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例123)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC2020;柱:Chiralcel OD-H,20×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 70:15:15;流速:10mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(20mg,39%的收率)。

[1570] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :7.29min(分析系统:Agilent HPLC系统;柱:Chiralcel OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1571] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :5.62min(分析系统:Agilent HPLC系统;柱:Chiralcel OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;

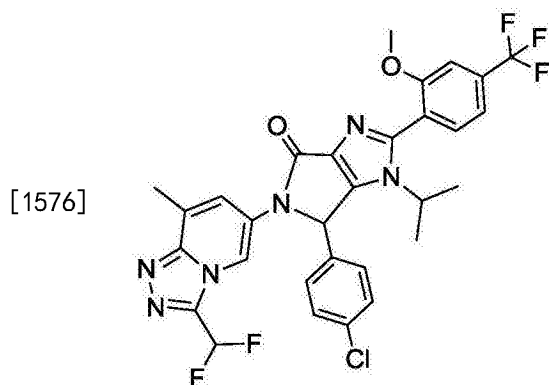
流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1572] 实施例143:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1574] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤131.6)和2,4-二甲氧基-5-嘧啶基硼酸作为原料。粗品产物通过快速色谱纯化(ISCO系统;40g柱SiO₂;溶剂A:己烷;溶剂B:EtOAc;梯度洗脱(%B):20%3min,20-50%15min,50%20min,50-100%15min,100%35min;流速40mL/min),获得目标化合物,为白色粉末。 t_R :1.03min(LC-MS 2);ESI-MS:595.3[M+H]⁺/593.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.54(d,J=6.60Hz,3H)1.42(d,J=6.72Hz,3H)2.55(s,3H)3.96(s,3H)4.00(s,3H)4.16(quin,J=6.66Hz,1H)6.90(s,1H)7.38-7.55(m,4H)7.56-7.89(m,2H)8.51(s,1H)8.69(s,1H)。

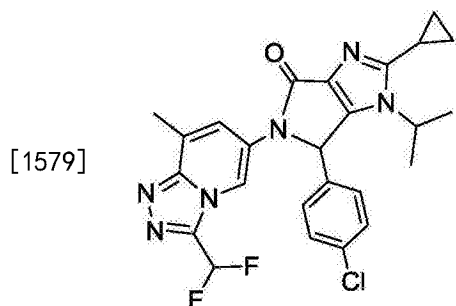
[1575] 实施例144:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1577] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤131.6)和2-甲氧基-4-三氟甲基苯基硼酸作为原料。粗品产物通过快速色谱纯化(ISCO系统;40g柱SiO₂;溶剂A:己烷;溶剂B:EtOAc;梯度洗脱(%B):0%5min,0-50%15min,50%10min,50-100%30min;流速40mL/m),随后通过制备性HPLC纯化(柱:Waters Sunfire C18,5 μ m,30×100mm;溶剂A:水+0.1%TFA;溶剂B:乙腈+0.1%TFA;梯度洗

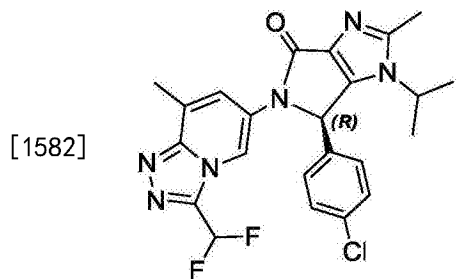
脱(%B):50—70%16分钟;流速50ml/m),获得目标化合物,为白色粉末。 t_R :1.21min(LC-MS 2);ESI-MS:631.3[M+H]⁺/629.3[M-H]⁻(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm ppm 0.51(d,J=6.11Hz,3H)1.42(d,J=6.72Hz,3H)2.56(s,3H)3.90(s,3H)4.07(dt,J=13.51,6.69Hz,1H)6.91(s,1H)7.41-7.53(m,6H)7.57-7.88(m,3H)8.70(s,1H)。

[1578] 实施例145:6-(4-氯代苯基)-2-环丙基-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1580] 目标化合物根据实施例13所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤131.6)作为原料,用二-(1-金刚烷基)-正-丁基膦代替Ruphos配体。粗品产物通过快速色谱纯化(ISCO系统;40g柱SiO₂;溶剂A:己烷;溶剂B:EtOAc;梯度洗脱(%B):50%10min,50—100%40min,100%20min;流速40mL/min),随后用乙醚研磨,获得目标化合物,为白色粉末。 t_R :1.04min(LC-MS 2);ESI-MS:497.4[M+H]⁺。

[1581] 实施例146:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



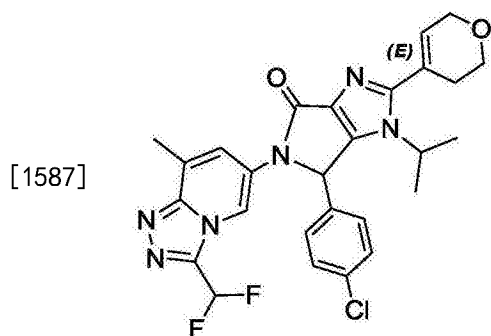
[1583] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例131)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC2020;柱:Chiralcel OD-H,20×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 70:15:15;流速:10mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(45mg,51%的收率)。

[1584] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :7.66min(分析系统:Shimadzu prominence HPLC系统;柱:Chiralcel OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1585] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :4.30min(分析系统:Shimadzu prominence HPLC系统;柱:Chiralcel OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/

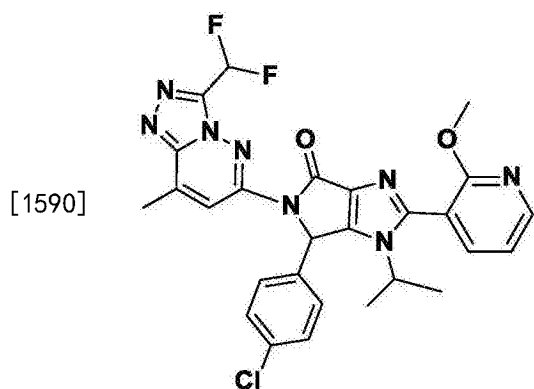
MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1586] 实施例147:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1588] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤131.6)和2-3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯作为原料。粗品产物通过快速色谱纯化(ISCO系统;40g柱SiO₂;溶剂A:己烷;溶剂B:EtOAc;梯度洗脱(%B):0%5min,0—50%15min,50%10min,50—100%30min;流速40mL/min),随后通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm, Ø 3 cm, 5μm, 60Å;梯度洗脱:13%B 12min,13—50%B 1min,50%B 1.5min,50%—13%B 1min,13%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物,为白色粉末。 t_R :0.98min(LC-MS 2);ESI-MS:539.3[M+H]⁺/537.3[M-H]⁻(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm ppm 0.63(d,J=6.60Hz,3H) 1.48(d,J=6.72Hz,3H) 2.55(s,3H) 3.18(d,J=5.14Hz,2H) 3.74-3.94(m,2H) 4.09(q,J=5.18Hz,1H) 4.26(dd,J=6.11,2.81Hz,2H) 4.64(quin,J=6.72Hz,1H) 6.12(br.s,1H) 6.83(s,1H) 7.34-7.50(m,4H) 7.54-7.88(m,2H) 8.69(s,1H)。

[1589] 实施例148:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1591] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤148.6)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm, Ø 3 cm, 5μm, 60Å;梯度洗脱:9%B 1min,9—14%B 1min,

14—50%B 3min,50%B 3min,50%—9%B 1min,9%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.12min(LC-MS 2);ESI-MS:565.1[M+H]⁺。

[1592] 步骤148.1:6-氯代-3-胍基-4-甲基哒嗪

[1593] 将3,6-二氯代-4-甲基哒嗪(Combi-Blocks)(60g,361mmol)溶于胍单水合物(Aldrich)(335mL,5411mmol),将溶液于80℃搅拌1h,形成白色沉淀物。反应混合物用水稀释,沉淀的产物通过过滤分离。将固体粗品产物悬浮于EtOH,将其置于超声浴中1h。过滤并真空干燥后,获得目标产物(22.4g),为米色固体。 t_R :0.31min(LC-MS 2);ESI-MS:160.0[M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz;DMSO-d₆) δ ppm 7.83(br.s,1H)7.32(s,1H)4.49(br.s,2H)2.05(s,3H)。

[1594] 步骤148.2:6-氯代-3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪

[1595] 向6-氯代-3-胍基-4-甲基哒嗪(步骤148.1)(22.44g,127mmol)的二氧六环(250mL)米色悬浮液中加入二氟乙酸(Aldrich)(9.40mL,146mmol),将反应混合物于室温下搅拌5min,然后加热至120℃2.5hr。加热中悬浮液变为红橙色溶液。将反应混合物冷却至室温。加热Et₂O(80mL),将悬浮液于0℃搅拌2小时。过滤分离沉淀的固体,将其悬浮于己烷中,再次过滤。用己烷重复洗涤后,获得为橙色固体的目标化合物。

[1596] t_R :0.72min(LC-MS 2);ESI-MS:219.2[M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz;DMSO-d₆) δ ppm 7.66(t,1H)7.60(s,1H)2.71(s,3H)2.51(s,3H)。

[1597] 步骤148.3:3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-胺

[1598] 将6-氯代-3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(步骤148.2)(3.0g,13.7mmol)悬浮于NH₃水溶液(24%wt;41mL),加入碘化铜(135mg,0.79mmol)。将反应物于100℃加热18h。将其冷却至室温,过滤分离沉淀的产物,真空干燥,获得橙色粉末。 t_R :0.45min(LC-MS 2);ESI-MS:200.2[M+H]⁺/198.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1599] 步骤148.4:2-溴-5-((4-氯代苯基)(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

[1600] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤9.6)和3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-胺(步骤148.3)。粗品产物通过快速色谱纯化(ISCO系统;80g柱SiO₂;溶剂A:DCM;溶剂B:MeOH;梯度洗脱(%B):0%—10%45min),获得为黄色油状物的目标化合物。 t_R :1.15min(LC-MS 2);ESI-MS:584.3[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1601] 步骤148.5:2-溴-5-((4-氯代苯基)(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸

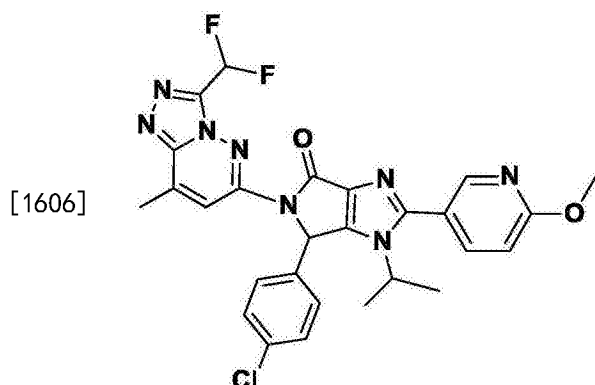
[1602] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤148.4)作为原料。 t_R :0.97min(LC-MS 2);ESI-MS:ESI-MS:556.2[M+H]⁺/554.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1603] 步骤148.6:2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1604] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用2-溴-5-((4-氯代苯基)(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氨基)甲基)-1-异丙基-1H-咪唑-

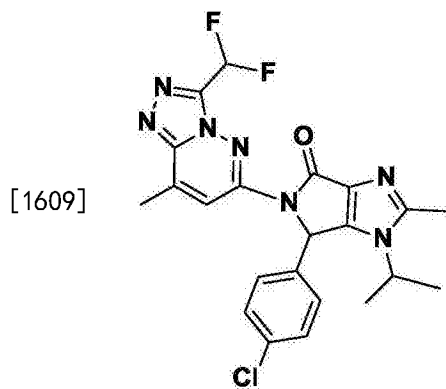
4-甲酸(步骤148.5)。在MeOH中结晶/超声,获得目标产物,为米色结晶。 t_R :1.13min(LC-MS 2);ESI-MS:538.3[M+H]⁺/ESI-MS:534.2[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1605] 实施例149:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1607] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤148.6)和2-甲氧基-5-吡啶硼酸作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm,Ø 3 cm,5μm,60Å;梯度洗脱:11%B 1min,11-16%B 6min,11-50%B 1min,50%B 1.5min,50%-11%B 1min,11%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.14min(LC-MS 2);ESI-MS:565.1[M+H]⁺。

[1608] 实施例150:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

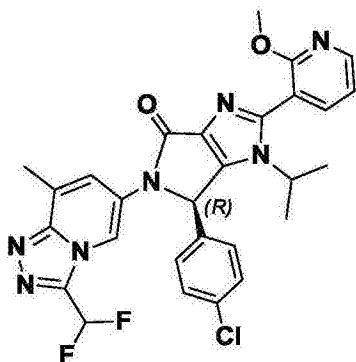


[1610] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤148.6)和三甲基环硼氧烷作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm,Ø 3 cm,5μm,60Å;梯度洗脱:9%B 1min,9-14%B 6min,14-50%B 1min,50%B 1.5min,50%-9%B 1min,9%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.01min(LC-MS 2);ESI-MS:472.2[M+H]⁺/ESI-MS:470.2[M-H]⁻。

[1611] 实施例151:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4

(1H)-酮

[1612]



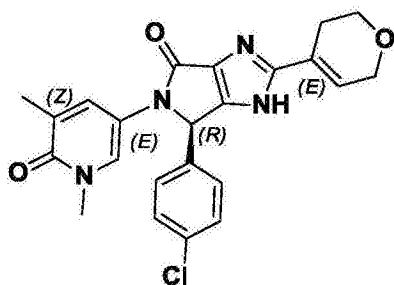
[1613] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例132)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:VWR LaPrep系统;柱:Chiralpak AD, 20 μ M; 7.65 $\times$ 39.3cm;流动相:庚烷/EtOH 50:50;流速:100mL/min;温度:38 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(98mg, 45%的收率)。

[1614] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R : 13.19min(分析系统:Agilent HPLC系统;柱:Chiralpak AD-H, 4.6 $\times$ 250mm;流动相:庚烷/EtOH 50:50;流速:1.0mL/min;温度:35 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)。

[1615] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R : 4.17min(分析系统:Agilent HPLC系统;柱:Chiralpak AD-H, 4.6 $\times$ 250mm;流动相:庚烷/EtOH 50:50;流速:1.0mL/min;温度:35 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)。

[1616] 实施例152: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1617]



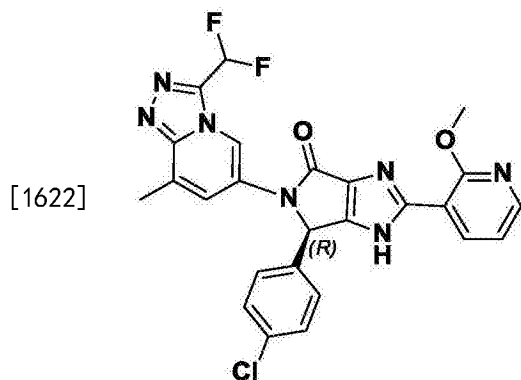
[1618] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例134)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson 215prep;柱:Chiralpak IC, 5 μ M; 250 $\times$ 20mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 50:25:25;流速:12mL/min;温度:38 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(16mg, 35%的收率)。。

[1619] (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R : 11.39min(分析系统:Agilent 1200;柱:Chiralpak IC, 4.6 $\times$ 250mm;流动相:庚烷/EtOH 50:50;流速:1.0mL/

min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1620] (S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :14.84min(分析系统:Agilent 1200;柱:Chiralpak IC,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH 50:50;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1621] 实施例153: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

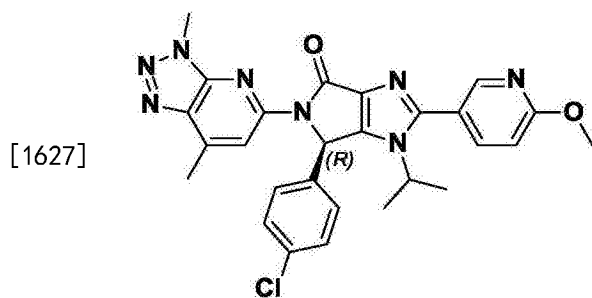


[1623] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例140)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson 215prep;柱:Chiralcel OD-H,5μM;250×20mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:12mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(25mg,50%的收率)。

[1624] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :6.44min(分析系统:Agilent 1200DAD;柱:Chiralpak OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1625] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :4.89min(分析系统:Agilent 1200DAD;柱:Chiralpak OD-H,4.6×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1626] 实施例154: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1628] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例138)的外

消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Sepiatec Prep 100;柱:Chiralpak IA,30×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 60:40;流速:100g/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(73mg,45%的收率)。

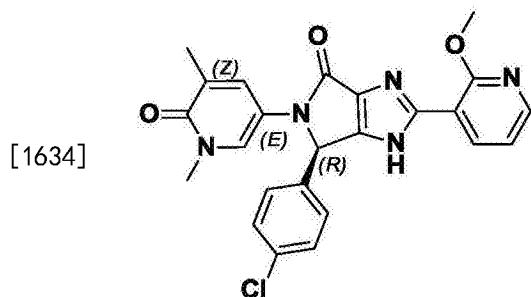
[1629] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :5.49min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS(ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 60:40;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1630] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :4.22min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS(ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 60:40;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1631] 实施例155:6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1632] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤4.6)和2-甲氧基-3-吡啶基硼酸于100℃进行16hr。处理后,采用聚合物负载的苄基硫醇树脂(PL-BnSH MP-树脂)除去钯,将获得的粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(ISCO系统;柱:40g;溶剂A:己烷;溶剂B:EtOAc;梯度洗脱(%B):0%15min,0—15%5min,15%10min。然后切换溶剂。溶剂A:EtOAc;溶剂B:MeOH;梯度洗脱(%B)0—10%20min;流速40mL/min。) t_R :0.92min(LC-MS²);ESI-MS:462.3[M+H]⁺(LC-MS²)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.93-1.99(m,3H)3.36-3.41(m,3H)3.95-4.10(m,3H)6.13-6.24(m,1H)7.07-7.21(m,1H)7.22-7.33(m,2H)7.36-7.49(m,3H)7.65-7.78(m,1H)8.22-8.29(m,1H)8.32-8.50(m,1H)12.58-13.08(m,1H)。

[1633] 实施例156:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



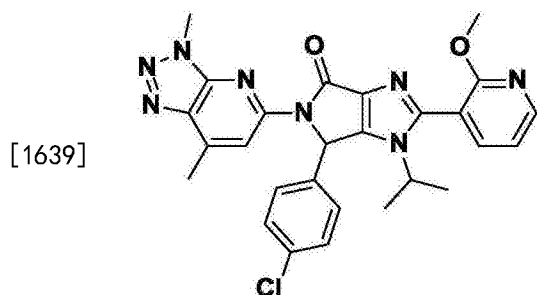
[1635] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例155)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson PLC 2020;柱:Chiralpak IC,5 μ m 20×250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:10mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(25mg,43%的收率)。

[1636] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :21.02min(分析系统:Shimadzu

prominence HPLC系统;柱:Chiralpak IC,5 μ m 4.6 $\times$ 250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)。

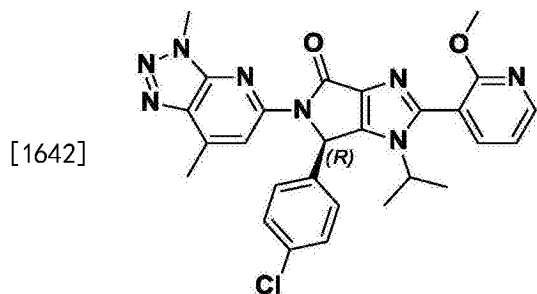
[1637] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :17.27min(分析系统:Shimadzu prominence HPLC系统;柱:Chiralpak IC,5 μ m 4.6 $\times$ 250mm;流动相:庚烷/EtOH/MeOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)。

[1638] 实施例157:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1640] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤138.8)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸。粗品产物用MeOH研磨后获得目标化合物,为米色粉末。 t_R :1.17min(LC-MS 2);ESI-MS:503.2[M+H] $^{+}$ /501.2[M-H] $^{-}$ (LC-MS 2)。

[1641] 实施例158:(R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



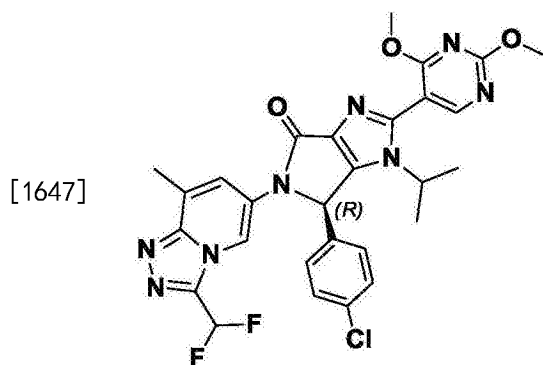
[1643] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例157)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Sepiatec Prep 100;柱:Chiralpak IA,30 $\times$ 250mm;流动相:scCO₂/EtOH 80:20;流速:100g/min;温度:38 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(70mg,42%的收率)。

[1644] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :4.57min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigat或MS(ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6 $\times$ 250mm;流动相:scCO₂/EtOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35 $^{\circ}$ C;检测UV:220nm)。

[1645] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :3.75min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigat或MS(ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6 $\times$ 250mm;流动相:

scCO₂/EtOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1646] 实施例159: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1648] 6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1649] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例143)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:MGII制备性SFC;柱:Chiralcel OD-H, 30×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 60:40;流速:50mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(42mg, 37%的收率)。

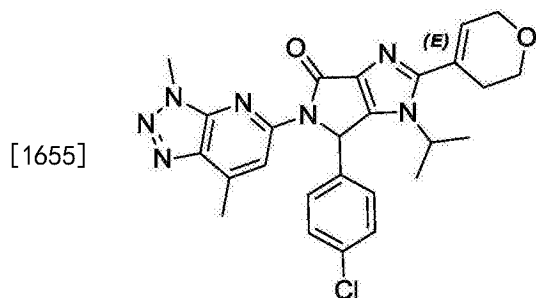
[1650] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。

[1651] *t*_R:5.78min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS(ZQ);柱:Chiralcel OD-3, 4.6×150mm;流动相:scCO₂/EtOH 60:40;流速:2.4mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1652] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。

[1653] *t*_R:2.71min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS(ZQ);柱:Chiralcel OD-3, 4.6×150mm;流动相:scCO₂/EtOH 60:40;流速:2.4mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

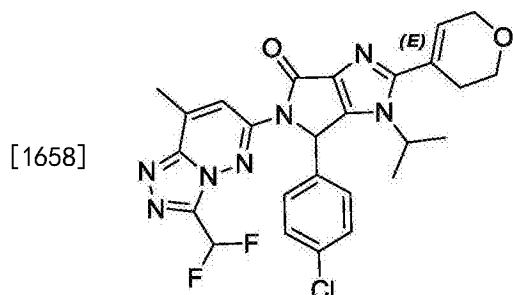
[1654] 实施例160:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1656] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,

7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤138.8)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯。处理后,采用聚合物负载的苄基硫醇树脂(PL-BnSH MP-树脂)除去钯,获得的粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(ISCO系统;柱:40g;溶剂A:己烷;溶剂B:EtOAc;梯度洗脱(%B):0% 15min,0-15%5min,15% 10min。 t_R :1.09min(LC-MS 2);ESI-MS:504.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.62(d,J=6.72Hz,3H)1.50(d,J=6.85Hz,3H)2.31-2.45(m,1H)2.56-2.66(m,1H)2.68(s,3H)3.72-3.97(m,2H)4.18-4.38(m,5H)4.64(quin,J=6.76Hz,1H)6.14(br.s,1H)6.82(s,1H)7.41(d,J=8.56Hz,2H)7.55(br.s,2H)8.26(s,1H)。

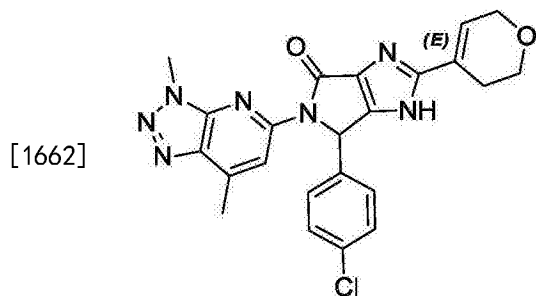
[1657] 实施例161:6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1659] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤148.6)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm, $\varnothing$ 3 cm,5 μ m,60 $\text{\AA}$;梯度洗脱:9%B 1min,9-14%B 6min,14-50%B 1min,50%B 1.5min,50%-9%B 1min,9%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.05min(LC-MS 2);ESI-MS:540.2.[M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.61(d,J=6.72Hz,3H)1.47(d,J=6.85Hz,3H)2.31-2.46(m,1H)2.56-2.74(m,4H)3.72-3.94(m,2H)4.15-

[1660] 4.35(m,2H)4.64(quin,J=6.76Hz,1H)6.15(br.s,1H)6.62(s,1H)7.42(d,J=8.68Hz,2H)7.52(br.s,2H)7.58-7.91(m,1H)8.36(s,1H)。

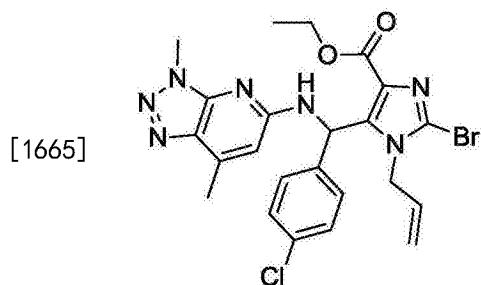
[1661] 实施例162:6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1663] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪

唑-4(1H)-酮(步骤162.3)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯作为原料。粗品产物通过SFC色谱纯化(Thar 100;柱:PFP,25cm,**Ø 3 cm,5 μ m,60 $\text{\AA}$** ;梯度洗脱:9%B 1min,9-14%B 6min,14-50%B 1min,50%B 1.5min,50%-9%B 1min,9%B 0.5min;A:scCO₂,B:MeOH;流速:100mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.00min(LC-MS 2);ESI-MS:462.1[M+H]⁺/ESI-MS:460.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.25(s,1H),7.40(d,J=8.5Hz,2H),7.32(d,J=8.5Hz,2H),5.73(s,1H),4.21(t,J=4.2Hz,2H),4.09(s,3H),3.81-3.67(m,2H),2.67(s,4H),2.30(d,J=1.8Hz,1H)。

[1664] 步骤162.1:1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



[1666] 目标化合物根据步骤1.9中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤1.8)和3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-胺(步骤138.5)作为原料。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 0-15%MeOH),获得为褐色泡沫状物的目标产物。 t_R :1.18min(LC-MS 2);ESI-MS:546.2[M+H]⁺(LC-MS 2)。

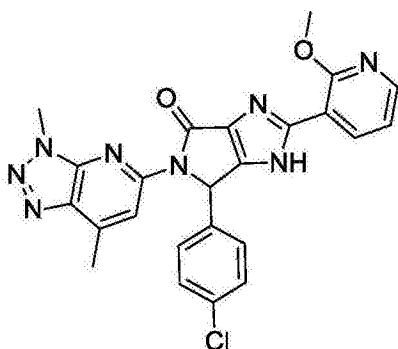
[1667] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤162.1)。 t_R :0.98min(LC-MS 2);ESI-MS:518.1[M+H]⁺;ESI-MS:514.1[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1668] 步骤162.3:1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1669] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-5-((4-氯代苯基)((3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(步骤162.2)。 t_R :0.90min(LC-MS 2);ESI-MS:473/475[M+H]⁺(LC-MS 2)

[1670] 实施例163:6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

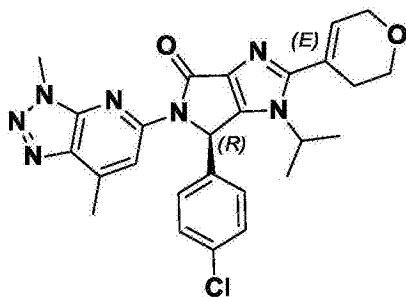
[1671]



[1672] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用1-烯丙基-2-溴-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤162.3)和2-甲氧基-3-吡啶硼酸作为原料。通过硅胶柱色谱纯化(ISCO系统;柱:40g;溶剂A:CH₂Cl₂;溶剂B:MeOH;梯度洗脱(%B):0%15min,0-10%5min,10%10min。流速:35mL/min),获得目标化合物。 t_R :1.13min(LC-MS 2);ESI-MS:487.2[M+H]⁺/ESI-MS:485.0[M-H]⁻(LC-MS 2)。

[1673] 实施例164:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1674]



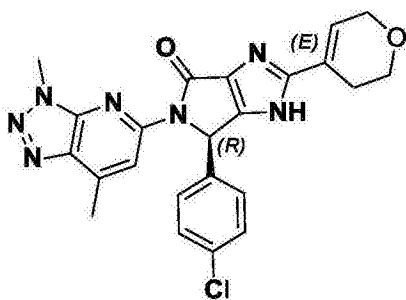
[1675] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例161)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Sepiatec Prep 100;柱:Chiralpak IA,30×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 80:20;流速:100g/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(165mg,42%的收率)。

[1676] (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :4.57min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS(ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1677] (S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :3.75min(分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS(ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1678] 实施例165:(R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1679]



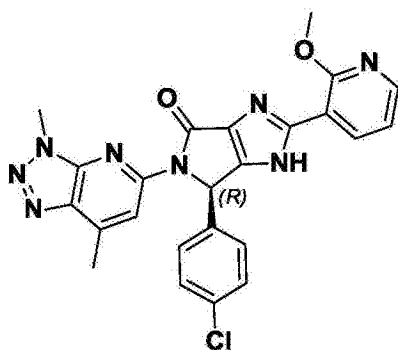
[1680] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例162)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson 215;柱:Chiralpak IC, 20×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:35:5;流速:12mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(45mg, 45%的收率)。

[1681] (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。*t_R*:18.02min(分析系统:Shimadzu;柱:Chiralpak IC, 4.6×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:35:5;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1682] (S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。*t_R*:21.36min(分析系统:Shimadzu;柱:Chiralpak IC, 4.6×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:35:5;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1683] 实施例166: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

[1684]

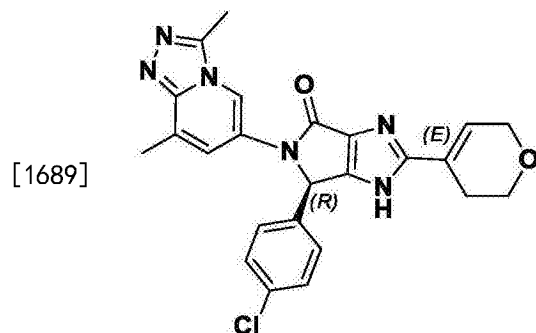


[1685] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。(实施例163)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson215;柱:Chiralpak IC, 20×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:30:10;流速:12mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(35mg, 35%的收率)。

[1686] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。*t_R*:11.62min(分析系统:Shimadzu;柱:Chiralpak IC, 4.6×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:30:10;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1687] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :8.09min (分析系统:Shimadzu;柱:Chiralpak IC,4.6×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:30:10;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1688] 实施例167: (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

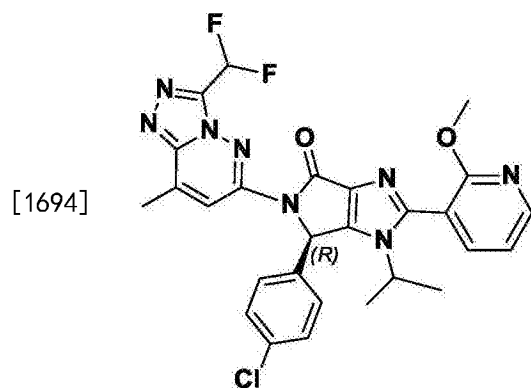


[1690] 将6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。(实施例116)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Sepiatec Prep 100;柱:Chiralpak IA,30×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 80:20;流速:100g/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99%ee)的目标化合物(20mg,35%的收率)。

[1691] (R)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮 t_R :3.70min (分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS (ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1692] (S)-6-(4-氯代苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R :6.02min (分析系统:Thar/Waters SFC Investigator或MS (ZQ);柱:Chiralpak IA,4.6×250mm;流动相:scCO₂/EtOH 75:25;流速:4.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1693] 实施例168: (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



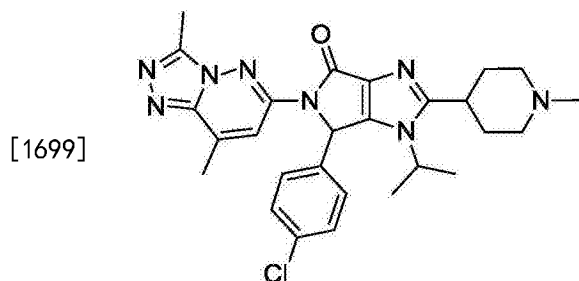
[1695] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-

基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例148)的外消旋混合物通过手性制备性色谱(系统:Gilson 215;柱:Chiralpak IC, 20×250mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 60:35:5;流速:12mL/min;温度:38℃;检测UV:220nm)纯化,获得为对映体纯(>99% ee)的目标化合物(45mg, 45%的收率)。

[1696] (R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R : 7.37min(分析系统:Agilent HPLC系统;柱:Chiralcel ODH, 4.6×250mm;流动相:庚烷/MeOH/EtOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

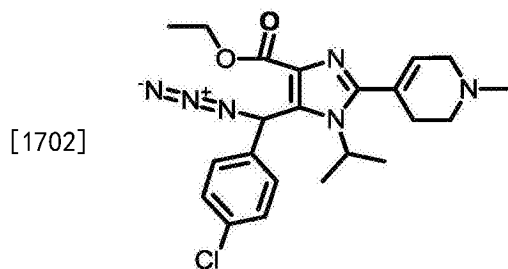
[1697] (S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3-(二氟甲基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮。 t_R : 12.73min(分析系统:Agilent HPLC系统;柱:Chiralcel ODH, 4.6×250mm;流动相:庚烷/MeOH/EtOH 60:20:20;流速:1.0mL/min;温度:35℃;检测UV:220nm)。

[1698] 实施例169:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1700] 目标化合物根据实施例101中所述类似方法制备,采用6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤103.5)。通过制备性HPLC纯化(5—100% CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标产物。 t_R : 0.70min(LC-MS 2);ESI-MS:519[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1701] 步骤169.1:5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

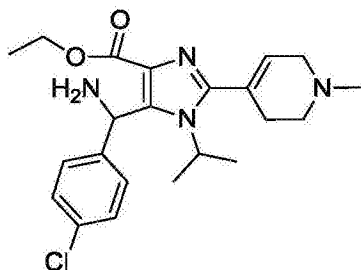


[1703] 目标化合物根据实施例1中所述类似方法制备,采用5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-2-溴-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤100.1)和1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇乙基酯,于85℃加热7hr,反应混合物用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层,用二氯甲烷萃取。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化[CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ 18:4:1) 0—100% (CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ 18:4:1)]. t_R : 0.95min(LC-MS 2);ESI-MS:443[M+H]⁺。

[1704] 步骤169.2:5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡

啉-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

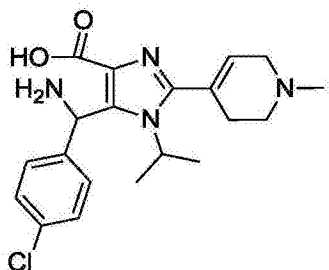
[1705]



[1706] 在雷氏镍 (0.07g) 存在下,将5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯 (215mg, 0.49mmol) 在EtOH (20mL) 中氢化20hr,过滤并浓缩滤液,获得目标化合物。 t_R :0.52min (LC-MS 2);ESI-MS:417[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1707] 步骤169.3:5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸

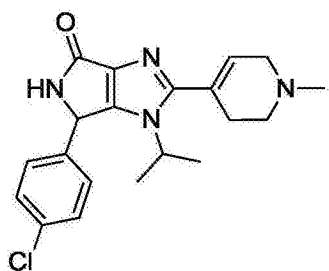
[1708]



[1709] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备,采用5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯于50℃制备。反应混合物用4N HCl酸化,然后浓缩。将残留物在CH₂Cl₂/MeOH 4:1中搅拌。过滤悬浮液,浓缩滤液。 t_R :0.43min (LC-MS 2);ESI-MS:389[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1710] 步骤169.4:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

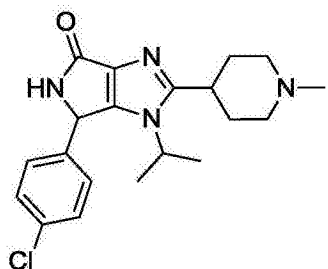
[1711]



[1712] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备,采用5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸。反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备性HPLC纯化(5-100% CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标产物。 t_R :0.60min (LC-MS 2);ESI-MS:371[M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1713] 步骤169.5:6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

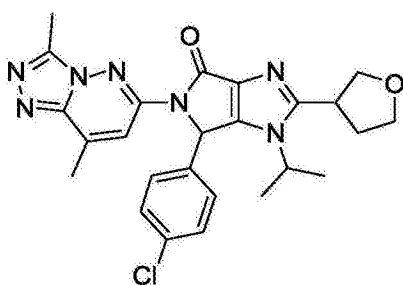
[1714]



[1715] 在Pt/C 5% (110mg) 存在下,将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(51mg,0.138mmol)在EtOH(15mL)中氢化61h,过滤并浓缩滤液,获得目标化合物。 t_R :0.62min(LC-MS 2);ESI-MS:373[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1716] 实施例170:6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮

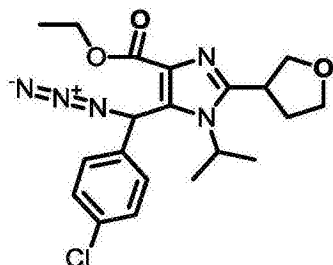
[1717]



[1718] 在氩气环境中,将6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(步骤170.4)(90mg,0.26mmol)溶于二氧六环(5mL)。加入6-氯代-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(步骤18.2)(95mg,0.52mmol)、Pd₂(dba)₃(47.7mg,0.052mmol)、9,9-二甲基-4,5-双二苯基膦氧杂蒽(60.2mg,0.104mmol)和Cs₂CO₃(170mg,0.52mmol),将获得的混合物加热并于85℃搅拌10hr。将冷却的混合物过滤,残留物用二氧六环洗涤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化[CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/EtOH 9:1) 0—50% (CH₂Cl₂/EtOH 9:1)],最后通过制备性HPLC纯化(30—100%CH₃CN梯度洗脱20min),随后通过基本处理,获得目标化合物,为非对映异构体混合物(66mg,51%的收率)。 t_R :0.93/0.95min(LC-MS 2);ESI-MS:492[M+H]⁺(LC-MS 2)。

[1719] 步骤170.1:5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯

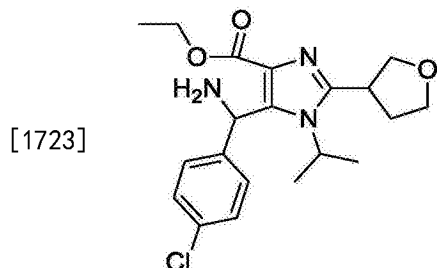
[1720]



[1721] 将5-((4-氯代苯基)(羟基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(步骤99.3)(310mg,0.79mmol)溶于CH₂Cl₂(6mL)。加入TEA(0.547mL,3.95mmol),将获得的混合物冷却至-5℃。分次加入甲磺酸酐(275mg,1.58mmol)后,将反应混合物搅拌

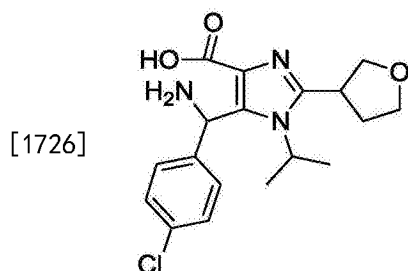
30min。然后加入四丁基叠氮化铵(449mg, 1.58mmol)。将混合物温热至室温。16h后, 将其用CH₂Cl₂和H₂O稀释。分离水层, 用CH₂Cl₂萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(己烷/TBME 10-80% TBME), 获得目标产物(221mg, 67%的收率)。 t_R : 1.28min (LC-MS 2); ESI-MS: 418 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1722] 步骤170.2: 5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯



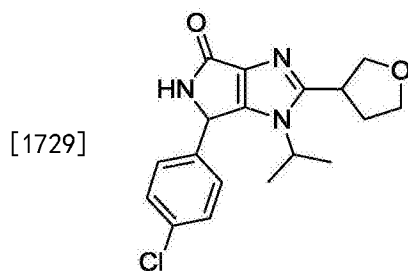
[1724] 在雷氏镍(0.07g)存在下, 将5-(叠氮基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯(219mg, 0.524mmol)在EtOH(15mL)中氢化, 过滤并浓缩滤液, 获得为非对映异构体混合物的目标化合物。 t_R : 0.75/0.76min (LC-MS 2); ESI-MS: 392 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1725] 步骤170.3: 5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸



[1727] 目标化合物根据步骤1.10中所述类似方法制备, 采用5-(氨基(4-氯代苯基)甲基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙基酯于40℃进行。反应混合物采用4N HCl酸化, 然后用二份5mL EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤(4mL), 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 获得目标化合物为非对映异构体混合物。 t_R : 0.58/0.60min (LC-MS 2); ESI-MS: 364 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

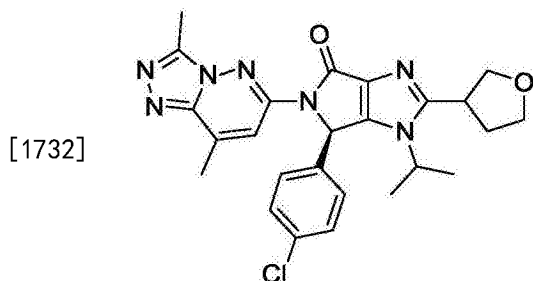
[1728] 步骤170.4: 6-(4-氯代苯基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1730] 目标化合物根据步骤1.11中所述类似方法制备, 采用5-(氨基(4-氯代苯基)甲

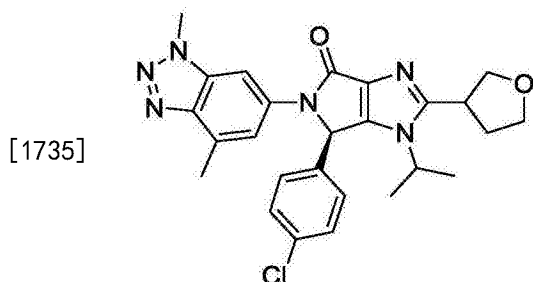
基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸。将反应混合物用CH₂Cl₂和aq. NaHCO₃稀释。分离水层,用二氯甲烷萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化[CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 0-75% (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)],获得目标产物。 t_R :0.85min (LC-MS 2);ESI-MS:346 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

[1731] 实施例171: (6R)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1733] 将6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(78mg)的外消旋非对映体混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak IC 5 μ m, 250 $\times$ 30mm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 30:50:20+0,05%Et₂NH;流速:15mL/min;检测275nm)纯化,获得两种光学纯的非对映异构体目标化合物(diast.A:20mg,>99%ee;diast.B:21mg,>99%ee)。通过相同的分离,获得第二对光学纯的非对映异构体化合物{(6S)-6-(4-氯代苯基)-5-(3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮:diast.A:20mg,>99%ee;diast.B:16mg,>99%ee}。¹H NMR diast.A (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (m, 1H), 7.50 (br.s, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (q, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.58 (d, 3H)。¹H NMR diast.B (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (m, 1H), 7.51 (br.s, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 0.59 (d, 3H)。

[1734] 实施例172: (6R)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮



[1736] 将6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(实施例99;478mg)的外消旋非对映体混合物通过手性制备性色谱(Chiralpak IC 7.65 $\times$ 37.5cm;流动相:庚烷/CH₂Cl₂/EtOH 50:33:17+0.05%Et₂NH,然后CH₂Cl₂/EtOH 50:50+0.05%Et₂NH;流速:90mL/min;检测230nm)纯化,获得两种光学纯的非对映异构体目标化合物(diast.A:105mg,>99%ee;

diast.B:110mg,>99%ee)。通过相同的分离,获得第二对光学纯的非对映异构体化合物{(6S)-6-(4-氯代苯基)-5-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-1-异丙基-2-(四氢呋喃-3-基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮:diast.A:95mg,>99%ee;diast.B:105mg,>99%ee}。¹H NMR diast.A (600MHz,DMSO-d₆) δ7.78 (m,1H),7.49 (s,1H),7.40 (br.s,2H),7.36 (d,2H),6.75 (s,1H),4.61 (m,1H),4.23 (s,3H),4.09 (t,1H),3.90 (m,2H),3.84 (q,1H),3.69 (m,1H),2.61 (s,3H),2.33 (m,1H),2.18 (m,1H),1.49 (d,3H),0.59 (d,3H)。¹H NMR diast.B (600MHz,DMSO-d₆) δ7.78 (m,1H),7.49 (s,1H),7.41 (br.s,2H),7.36 (d,2H),6.75 (s,1H),4.58 (m,1H),4.23 (s,3H),4.12 (t,1H),3.94 (m,1H),3.83 (m,2H),3.69 (m,1H),2.60 (s,3H),2.27 (m,2H),1.48 (d,3H),0.60 (d,3H)。

[1737] 试验

[1738] 本发明化合物的活性可以通过下列方法评价。

[1739] BRD2、BRD3和BRD4的TR-FRET体内结合试验:

[1740] 所有的试验均在384孔微量板中进行。每个实验板均含有8个点的系列稀释的40种试验化合物,还有16种高和16种低的对照。液体处理和温育步骤均在配备机械臂的Innovadyne Nanodrop Express(Thermo CatX,Perkin Elmer/Caliper Twister II)和培养箱(Liconic STX40,Thermo Cytomat 2C450)中进行。采用HummingBird纳米加样器(nanodispenser)(Zinsser Analytic)通过向每个孔中加入50nL化合物的90%DMSO溶液制备实验板。通过逐步加入每孔4.5μL的布罗莫结构域蛋白(50mM HEPES,pH 7.5,0.005% Tween 20,0.1%BSA,50mM NaCl,45nM His-Brd2(60-472)或45nM His-Brd3(20-477)或45nM His-Brd4(44-477),所有蛋白均自己内部生产)和每孔4.5μL的肽溶液(50mM HEPES,pH 7.5,0.005%Tween 20,0.1%BSA,50mM NaCl,60nM乙酰基-组蛋白H4(AcK 5,8,12,16)(Biosyntan GmbH))开始试验。将反应物于30℃温育35分钟。随后加入每孔4.5μL的检测混合物(50mM HEPES,pH 7.5,0.005%Tween 20,0.1%BSA,50mM NaCl,3nM Eu-标记的抗-His6抗体,21nM链霉亲和素-别藻蓝蛋白)。于30℃温育35分钟后,在Perkin Elmer EnVision多标记读数仪中读板。通过非线性回归分析,采用不同化合物浓度的抑制百分值测定导致50%抑制的浓度(IC₅₀值)。

[1741] CREBBP的AlphaScreen体外结合试验

[1742] 为了评价布罗莫结构域(bromodomain)选择性,采用CREBBP基因编码的布罗莫结构域建立了结合试验。采用相似的方案在CREBBP试验中测试化合物,但是采用AlphaScreen(扩增发光接近均相分析(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay),Perkin Elmer)作为检测读数器而非TR-FRET。通过逐步加入每孔4.5μL的布罗莫结构域蛋白(50mM HEPES,pH 7.5,0.005%Tween 20,0.02%BSA,150mM NaCl,324nM His-CREBBP(1081-1197)(Viva Biotech Ltd.的定制产品))和每孔4.5μL的肽溶液(50mM HEPES,pH 7.5,0.005%Tween 20,0.02%BSA,150mM NaCl,120nM乙酰基-组蛋白H4(AcK 5,8,12)(Biosyntan GmbH))启动试验。将反应物于30℃温育35分钟。随后加入每孔4.5μL的检测混合物(50mM HEPES,pH 7.5,0.005%Tween 20,0.02%BSA,150mM NaCl,45μg/ml Ni-螯合的受体珠,45μg/ml链霉亲和素-供体珠)(Perkin Elmer))。于室温下温育60分钟后,在Perkin Elmer EnVision多标记读数仪中读板。通过非线性回归分析,采用不同化合物浓度的抑制百分值测定导致50%抑制的浓度(IC₅₀值)。

[1743] 为了进一步确定布罗莫结构域选择性特点,使用TR-FRET或AlphaScreen检测,采用对于各个试验而言是特异性的微小改动的类似方案进行其它系列试验。

[1744] 化合物稀释液的制备

[1745] 将试验化合物溶于DMSO (10mM),将其转移至1.4mL的携有唯一2D阵列的平底或V-形阵列管中。如果不立即使用,将储备溶液于+2℃储存。为了进行试验程序,将瓶解冻,通过扫描仪鉴定从而产生工作表,其能够指导随后的工作步骤。

[1746] 在96孔板中制备化合物稀释液。该模式能够对最多40个不同试验化合物以8个浓度(单点)进行试验,包括4个参照化合物,如果需要(现有技术中已知的BET抑制剂,用于本试验和本文中公开类型的其它试验)。该稀释方案包括“预稀释板”、“主板(master plates)”和“试验板”的制备。

[1747] 预稀释板:采用96孔聚丙烯板用作预稀释板。制备总共4块预稀释板,每块板A1—A10的位置为10个试验化合物,在A11位置上为1个标准化合物,在A12位置上为1个DMSO对照。所有的稀释步骤均在HamiltonSTAR自动设备上进行。

[1748] 主板:将30μL的各个化合物稀释液(包括4块“预稀释板”的标准化合物和对照)转移至384“主板”,分别包括在90%的DMSO中的下列浓度:10000、3003、1000、300、100、30、10和3μM。

[1749] 试验板:然后,采用HummingBird 384-通道加样器,通过将“主板”中的50nL的每个化合物稀释液吸移到384孔“试验板”中而制备相同的“试验板”。这些板可以直接用于试验,其总体积为13.55μL。这使得试验中化合物的最终浓度为37、11、3.7、1.1、0.37、0.11、0.037和0.011μM,DMSO的最终浓度为0.37%。

[1750] 细胞生长抑制试验

[1751] 采用人白血病细胞系MV-4-11、THP-1和K-562定性测定BET抑制剂对细胞繁殖和生存的作用。细胞获自美国标准生物品收藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC),将其于37℃、潮湿的5%CO₂培养箱中在下列培养基中培养: MV-4-11:DMEM高葡萄糖(Animed#1-26F01-I),10%FCS(Animed#2-01F26-I),4mM L-谷氨酰胺(Animed#5-10K50),1mM丙酮酸钠(Animed#G03625P),1×青霉素-链霉素(Animed # F12478P);K-562:Iscove's MEM(Animed#1-28F16-I),10%FCS(Animed # 2-01F26-I),4mM L-谷氨酰胺(Animed#5-10K50),1×青霉素-链霉素(Animed#F12478P);THP-1:RPMI-1640(Animed#1-41F01-I),10%FCS(Animed#2-01F26-I),2mM L-谷氨酰胺(Animed#5-10K50),10mM HEPES(Animed#5-31F100),1mM丙酮酸钠(Animed#G03625P),1×青霉素-链霉素(Animed#F12478P)。AML系MV-4-11和THP-1对BET抑制剂非常敏感,当BET抑制时显示大量细胞死亡(Zuber等,Nature,478(2011),524—8)。通过采用CellTiter-Glo (CTG) 试剂(Promega)定量测定细胞ATP水平而评价化合物-介导的细胞繁殖/生存抑制。简而言之,将20μl新鲜培养基中的细胞接种到384-孔板中,随后加入5μl培养基,其中含有5倍其最终需要浓度的化合物稀释液。通过3-倍系列稀释的试验化合物评价剂量-依赖作用,起始浓度为10μM。将细胞于37℃和5%CO₂温育4天,随后根据供应商手册加入20μl CTG并根据发光量化(luminescence quantification)(积分时间:100ms),采用相应配备的Tecan M200多模式读板仪(TECAN,Switzerland),定量测定抑制剂对细胞生存的作用。为进行数据分析,自所有数据点中减去在含有培养基但是不含细胞的孔中测定的试验背景值。为了能够区别化合物的细胞毒性和细胞抑制性,采用

不同的细胞板,评价生存细胞数目,与化合物加入时(第0天)观察到的细胞数目对比。特定的试验化合物浓度对细胞繁殖/生存的作用表示为背景-发光读数和第0天-校正的发光读数的百分比,后者获自仅采用载体(DMSO,0.1%的终浓度)处理的细胞,将其设定为100%,将含有培养基的孔的发光读数设定为-100%。导致半数-最大抑制的化合物浓度(IC₅₀)和总生长抑制(TGI)采用标准四参数曲线拟合测定。

[1752] NUT-集落形成实验(Nut-foci formation assay)

[1753] HCC2494NUT中线(midline)癌细胞(表达BRD4-NUT-融合)获自University of Texas Southwestern,将其在含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中、于37℃、潮湿的5% CO₂培养箱中培养。

[1754] 采用自动免疫荧光显微技术,通过定量测定原子核BRD4-NUT集落的数量和强度,监测化合物-介导的BRD4活性抑制。简而言之,将在20μl新鲜培养基中的5000个细胞接种到聚-D-赖氨酸-预包被的384-孔板上,于37℃和5% CO₂培养过夜,随后加入5μl培养基,其中含有5倍其最终需要浓度的化合物稀释液。通过3-倍系列稀释的试验化合物评价剂量-依赖作用,起始浓度为10μM。将细胞于37℃和5% CO₂培养24小时后,通过与3.7%甲醛一起培养10分钟将细胞固化,随后采用作为第一抗体的兔抗-NUT(Cell Signaling Technologies, Cat#3625)和作为第二抗体的AlexaFluor488-标记的山羊抗-兔(Invitrogen, Cat#A11008)进行免疫荧光染色(后者补充有1μg/mL Hoechst 33342作为DNA染料)。在Cellomics Vti自动荧光显微镜平台(ThermoFisher Scientific)上采用适当的滤波器设置使得试验板成像,采用Cellomics Spot Detection BioApplication图像分析算法(ThermoFisher Scientific)定量测定每个细胞核的NUT-集落数目的集群平均数。特定的试验化合物浓度对NUT-集落数目和强度的作用表示为获自仅采用载体(DMSO,0.1%的终浓度)处理的细胞的值的百分数,将其设定为100%。导致上述读取的参数的半数-最大抑制的化合物浓度(IC₅₀)采用标准四参数曲线拟合测定。

[1755] 采用本申请中描述的生物化学和细胞试验证明,本发明化合物具有抑制效能,如下面表1和2所示。

[1756] 表1:生物化学的IC₅₀值*

[1757]

实施例	IC ₅₀ (μM)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0.046	0.067	0.053	7

[1758]

2	0.02	0.033	0.015	8.6
3	0.015	0.027	0.012	2.6
4	0.064	0.068	0.068	1.4
5	0.03	0.032	0.038	0.56
6	0.092	0.088	0.088	2.7
7	0.056	0.06	0.048	1.5
8	0.086	0.091	0.079	0.97
9	0.034	0.043	0.034	> 37
10	0.045	0.06	0.059	6.3
11	0.018	0.041	0.025	5.7
12	0.02	0.043	0.021	8.9
13	0.037	0.041	0.039	4.5
14	0.016	0.033	0.015	2.3
15	0.037	0.048	0.041	16.1
16	0.045	0.049	0.047	> 24.05
17	0.041	0.1	0.075	> 37
18	0.013	0.019	0.011	27.7
19	0.22			
20	0.63	0.71	0.61	24.6
21	0.772	1.095	0.84	34.8
22	0.495	0.6066667	0.6033333	> 37
23	0.052	0.055	0.068	
24	0.0425	0.03	0.0415	0.455
25	0.099	0.12	0.079	
26	0.14	0.17	0.14	
27	0.12	0.14	0.096	
28	0.117	0.104	0.0936667	3.4
29	0.11	0.081	0.1	0.8
30	0.12	0.092	0.1	1
31	0.047	0.045	0.037	
32	0.17	0.18	0.13	
33	0.1	0.065	0.066	0.51
34	0.06525	0.09825	0.0765	1.6666667
35	0.021	0.043	0.035	> 37
36	0.15	0.1635	0.16	2.5
37	0.166	0.2745	0.1645	4.1
38	0.078	0.0925	0.076	2
39	0.0285	0.024	0.032	0.91
40				
41	0.016	0.0155	0.017	0.43

[1759]

42	0.069	0.065	0.061	3.4
43	0.064	0.0595	0.055	32.3
44	0.039	0.033	0.039	1
45	0.016	0.017	0.017	1
46	0.078	0.084	0.077	2
47	0.04	0.039	0.038	1.1
48	0.027	0.041	0.033	3.05
49	0.035	0.056	0.042	2.205
50	0.027	0.041	0.0235	5.4
51	0.0195	0.04	0.025	6.4
52	0.035	0.08	0.063	> 37
53	0.092	0.22	0.2	> 37
54	0.059	0.12	0.098	> 37
55	0.056	0.11	0.092	> 37
56	0.13	0.29	0.21	> 37
57	< 0.011	< 0.011	< 0.011	5.1
58	0.055	0.078	0.038	10.35
59	0.03	0.048	0.034	5.7
60	0.0315	0.096	0.0535	21.9
61	0.0245	0.1	0.0515	17.9
62	0.12	0.15	0.086	31.35
63	0.072	0.24	0.0965	21.9
64	0.043	0.12	0.058	10.15
65	0.024	0.05	0.0275	4
66	0.0315	0.086	0.066	3.45
67	0.017	0.038	0.0205	5.2
68	0.03	0.077	0.0445	5
69	0.012	0.024	0.013	6.1
70	0.0175	0.032	0.017	6.65
71	0.0185	0.033	0.018	4.3
72	0.012	0.023	< 0.011	5.1
73	0.058	0.15	0.0925	16.1
74	0.032	0.14	0.061	10.3
75	0.017	0.027	0.024	4.9
76	0.054	0.097	0.064	2.05
77	< 0.024	0.052	0.039	1.44
78	0.028	0.048	0.031	4.3
79	0.026	0.046	0.0215	3.4
80	0.013	0.017	0.012	1.45
81	< 0.011	< 0.011	< 0.011	1.5

[1760]

82	< 0.011	0.013	< 0.011	1.075
83	0.024	0.065	0.03	> 37
84	0.018	0.036	0.024	3.5
85	0.015	0.029	0.02	3.65
86	< 0.011	0.019	< 0.011	3.8
87	0.014	0.025	0.014	1.8
88	0.039	0.075	0.043	15
89	0.015	0.035	0.013	8.35
90	0.03	0.067	0.037	13.1
91	0.0345	0.095	0.045	17.5
92	< 0.011	0.027	0.027	5.8
93	0.0215		0.034	2.7
94	0.0715		0.046	8.05
95	0.0265		0.029	1.95
96	0.039		0.0335	3.95
97	0.0235	0.058	0.0355	15.65
98	0.015	0.028	0.023	2.9
99	0.016		0.018	0.96
100	0.0265	0.063	0.025	> 37
101	0.023	0.034	0.024	19.6
102	0.015	0.02	0.017	17.4
103	< 0.011	< 0.011	< 0.011	> 37
104	0.0245	0.041	0.033	2.8
105	0.013		0.017	2
106	0.0405	0.09	0.0415	7.2
107	0.023	0.028	0.023	1.45
108	0.061	0.18	0.074	9.75
109	0.022	0.038	0.019	4.35
110	< 0.011	0.012	< 0.011	35.9
111	0.014	0.033	0.02	8.9
112	< 0.011	0.013	< 0.011	0.775
113	0.2	0.1	0.1015	> 37
114	0.038	0.087	0.1	12.9
115	0.048	0.068	0.066	
116	0.041		0.058	2.25
117	0.0245		0.03	2.7
118	< 0.011	0.014	0.012	1.085
119				
120	0.0205	0.0355	0.0295	5.1333333
121	0.029	0.029	0.027	4.4

[1761]

122	0.019	0.0215	0.026	2.6166667
123	0.065	0.097	0.087	5.5
124	0.038	0.094	0.039	3.8
125				34.9
126	0.1043333	0.385	0.2833333	25.9
127	0.12	0.36	0.48	> 37
128	0.0845	0.22	0.136	16.45
129	1.84	4.7	2.32	> 37
130	0.18	0.23	0.16	2.4
131	0.028	0.049	0.031	> 37
132	< 0.011	0.019	0.012	27.5
133	0.023	0.035	0.0195	5.4
134	0.038	0.08	0.035	1.68
135	0.031	0.053	0.037	3.85
136	0.03		0.032	2.6
137	0.0845		0.089	
138	0.011	0.026	0.011	> 37
139	0.0325	0.086	0.042	> 37
140	0.029	0.042	0.028	> 37
141	0.0235	0.047	0.021	> 37
142	0.04	0.096	0.036	1.75
143	0.019	0.034	0.018	> 37
144	0.023	0.026	0.022	> 37
145	0.028	0.054	0.029	> 37
146	< 0.011	0.02	0.012	> 37
147	0.013	0.06	0.044	34.3
148	0.023	0.036	0.022	> 37
149	0.016	0.022	0.021	> 37
150	0.038	0.094	0.039	> 37
151	0.011	0.014	0.014	13.9
152	0.025		0.0225	0.525
153	0.013	0.025	0.023	28.9
154	0.019	0.042	0.019	> 37
155				
156	0.025	0.032	0.0295	0.26
157				
158	< 0.011	0.016	< 0.011	> 37
159	< 0.011	0.016	0.012	12.55
160	< 0.011		< 0.011	> 37
161	0.015	0.03	0.016	> 37

[1762]

162	0.0115		0.013	> 37
163	0.013		0.016	> 37
164	< 0.011		< 0.011	11.25
165	0.019		0.018	14.75
166	0.013		0.012	33.1
167	0.035	0.063	0.053	1.65
168	< 0.011	0.017	< 0.011	> 37
169	0.019	0.025	0.033	> 37
170	0.031		0.043	> 37
171	0.012		< 0.011	17.8
172	0.013		0.017	0.98

[1763] *源自单次测定的值或n≥2的独立测定

[1764] 表2:细胞的IC50值*

[1765]

实施 例	MV-4-11 GI50(μM)	MV-4-11 TGI(μM)	THP-1 GI50(μM)	THP-1 TGI(μM)	K-562 GI50(μM)	K-562 TGI(μM)	HCS Brd4-NUT IC50(μM)
1	0.02635	0.05235	0.0384	0.0799	0.1595	> 10	0.02795
2	0.0138	0.02865	0.0234	0.04095	0.09595	> 10	0.01453
3	0.008195	0.01445	0.0137	0.02755	0.05515	> 10	0.01235
4	0.0695	0.116	0.11	0.207	0.254	> 10	0.0747
5	0.0371	0.0739	0.06	0.106	0.221	> 10	0.067
6	0.0601	0.102	0.161	0.324	0.23	> 10	0.0863
7	0.0446	0.085	0.0655	0.111	0.17	> 10	0.0735
8	0.051	0.098	0.152	0.314	0.309	> 10	0.092
9	0.0484	0.0942	0.0987	0.175	0.258	> 10	2.0865
10	0.0297	0.0785	0.1585	0.302	0.3265	> 10	0.1795
11	0.04845	0.09775	0.0909	0.2025	0.33	> 10	0.11
12	0.04225	0.07845	0.2635	0.715	1.035	> 10	0.3735
13	0.01129	0.02715	0.0261	0.05945	0.114	> 10	0.01614
14	0.0204	0.0388	0.066	0.12	0.203	> 10	0.0409
15	0.042	0.08625	0.0719	0.132	0.3175	> 10	0.08005
16	0.0743	0.1255	0.22	0.37	0.5625	> 10	0.2625
17	0.1665	0.3165	0.3225	0.7045	1.085	> 10	0.323
18	0.01125	0.02695	0.01595	0.0356	0.09095	> 10	0.007555
19							> 10
20							
21							
22							
23	0.0875	0.143	0.158	0.311	0.381	> 10	
24							
25	0.0657	0.0904	0.118	0.209	0.528	> 10	
26							
27	0.0827	0.142	0.195	0.433	0.861	> 10	0.2795

[1766]

28	0.0979	0.136	0.208	0.384	0.908	> 10	
29							
30							
31	0.0364	0.0599	0.0794	0.125	0.349	> 10	
32							
33							
34	0.0366	0.0766	0.0649	0.109	0.219	> 10	
35	0.226	0.384	0.289	0.462	0.946	> 10	
36	0.0598	0.104	0.115	0.235	0.25	> 10	
37	0.0669	0.105	0.1	0.195	0.32	> 10	
38	0.0301	0.0489	0.0749	0.118	0.271	> 10	0.02455
39	0.01165	0.0239	0.02625	0.0481	0.072	> 10	0.0211
40							
41	0.00672	0.011	0.0138	0.0306	0.0452	> 10	0.007
42	0.0535	0.1023	0.07435	0.126	0.2735	> 10	0.06415
43	0.06615	0.09955	0.09045	0.1625	0.3565	> 10	0.05285
44							
45	0.0225	0.0439	0.0328	0.0605	0.126	> 10	0.0497
46	0.0653	0.108	0.145	0.305	0.499	> 10	0.226
47	0.04255	0.1028	0.07435	0.141	0.305	> 10	0.0813
48	0.0105	0.0245	0.0565	0.109	0.351	> 10	
49	0.191	0.32	0.989	1.47	2.04	> 10	
50	0.0288	0.0571	0.233	0.495	0.575	> 10	
51	0.0224	0.0479	0.212	0.612	0.439	> 10	
52	0.271	0.409	0.981	1.92	2.48	> 10	0.71
53	0.505	0.939	1.27	3.74	7.99	> 10	1.33
54	2.1	3.6	3.71	> 10	> 10	> 10	3.39
55	0.706	1.06	2	4.41	7.25	> 10	2.8
56	0.816	1.34	1.24	3.67	3.23	> 10	1.21
57	0.0405	0.0688	0.0836	0.193	0.572	> 10	0.0912
58	0.02375	0.04875	0.09945	0.2075	0.3665	> 10	
59	0.0178	0.0349	0.041	0.114	0.117	> 10	
60	0.03405	0.0631	0.06905	0.132	0.2795	> 10	
61	0.0282	0.0551	0.0654	0.149	0.116	> 10	
62	0.04185	0.08025	0.1635	0.3315	0.391	> 10	
63	0.0882	0.141	0.192	0.369	0.458	> 10	
64	0.0351	0.0546	0.0843	0.155	0.156	> 10	
65	0.0193	0.03895	0.1375	0.2995	0.298	> 10	
66	0.2325	0.43	1.755	5.86	5.545	> 10	
67	0.165	0.3325	1.275	3.275	5.405	> 10	
68	0.0213	0.0371	0.2585	0.458	1.3825	> 10	
69	0.03155	0.05845	0.0634	0.1675	0.184	> 10	
70	0.02955	0.0413	0.05985	0.188	0.353	> 10	
71	0.0313	0.0445	0.0637	0.1385	0.228	> 10	
72	0.0458	0.0969	0.222	0.746	1.34	> 10	

[1767]

73	0.0306	0.0527	0.09365	0.2545	0.2995	> 10	
74	0.03815	0.05925	0.0579	0.121	0.1575	> 10	
75	0.7805	1.125	1.605	8.63	8.65	> 10	
76	0.0233	0.0388	0.09565	0.266	0.3145	> 10	
77	0.00493	0.00936	0.00794	0.0217	0.0215	> 10	
78	0.00454	0.00958	0.0144	0.0388	0.0496	> 10	
79	0.00558	0.0111	0.007925	0.0179	0.02955	> 10	
80	0.00414	0.00945	0.00553	0.0154	0.0288	> 10	
81	0.00342	0.005405	0.003825	0.0107	0.0195	> 10	
82	0.00157	0.00603	0.00254	0.00982	0.00896	> 10	
83	0.0239	0.0464	0.0271	0.0722	0.105	> 10	
84	0.0146	0.0294	0.044	0.0998	0.0732	> 10	
85	0.0163	0.0325	0.138	0.37	0.277	> 10	
86	0.02075	0.043	0.057	0.155	0.2495	> 10	
87	0.00854	0.01445	0.02755	0.0792	0.1665	> 10	
88	0.0237	0.03985	0.04275	0.11215	0.1715	> 10	
89	0.01034	0.0208	0.01495	0.04045	0.0636	> 10	
90	0.0162	0.03175	0.08275	0.271	0.27	> 10	
91	0.02745	0.0637	0.1225	0.334	0.353	> 10	
92	0.0153	0.03365	0.02395	0.0784	0.10985	> 10	
93	0.01595	0.032	0.02125	0.06935	0.10365	> 10	
94	0.0406	0.0687	0.04745	0.09435	0.2695	> 10	
95	0.02805	0.042	0.017	0.0524	0.0857	> 10	
96	0.0793	0.1206	0.20195	0.27355	0.351	> 10	
97	0.0384	0.0902	0.1475	0.432	0.5955	> 10	
98	0.126	0.282	0.472	2.14	3.63	> 10	
99							
100	0.004965	0.0138	0.007225	0.0267	0.04285	> 10	
101	0.001865	0.00411	0.003495	0.01105	0.01555	> 10	
102	0.00138	0.004435	0.00295	0.01051	0.0134	> 10	
103	0.00209	0.003945	0.003465	0.01055	0.01239	> 10	
104	0.008215	0.0187	0.02125	0.05395	0.05335	> 10	
105	0.01076	0.02195	0.01235	0.02785	0.09025	> 10	
106	0.0193	0.0347	0.0501	0.0868	0.0925	> 10	
107	0.00484	0.00971	0.01125	0.02375	0.0418	> 10	
108	0.0207	0.04295	0.04735	0.113	0.132	> 10	
109	0.006285	0.01535	0.0119	0.0358	0.052	> 10	
110	0.00448	0.011	0.00694	0.0216	0.0306	> 10	
111	0.01855	0.04465	0.0402	0.0921	0.09005	> 10	
112	0.00172	0.00461	0.00479	0.00984	0.0172	> 10	
113	0.125	0.186	0.171	0.3595	0.3585	> 10	
114	0.0777	0.1585	0.1175	0.3005	0.268	> 10	
115	0.0103	0.0177	0.0234	0.0581	0.102	> 10	0.0205
116	0.07145	0.1175	0.09105	0.166	0.3295	> 10	
117	0.06955	0.112	0.08105	0.129	0.207	> 10	

[1768]

118	0.0021	0.00379	0.00512	0.0125	0.0284	> 10	0.0034
119							
120							
121	0.0108	0.0209	0.009	0.0201	0.0481	> 10	0.00307
122							
123							
124	0.0562	0.09675	0.0663	0.1345	0.257	> 10	
125	0.809	1.12	2.14	3.92	5.29	> 10	1.95
126	0.408	0.592	0.947	1.7	2.27	> 10	
127	0.209	0.317	0.377	0.966	1.72	> 10	0.408
128	0.1885	0.3505	0.371	0.947	1.23	> 10	
129	0.209	0.343	0.6625	1.08	1.07	> 10	
130	0.167	0.3905	0.526	1.21	1.945	> 10	
131	0.0164	0.0295	0.0238	0.055	0.0875	> 10	
132	0.009435	0.0189	0.01255	0.03315	0.0518	> 10	
133	0.0351	0.0608	0.0656	0.1375	0.1415	> 10	
134	0.0724	0.141	0.1205	0.399	0.61	> 10	
135	0.06495	0.1115	0.265	0.964	0.806	> 10	
136	0.07665	0.114	0.07935	0.1795	0.227	> 10	
137	0.09025	0.1245	0.1008	0.213	0.2535	> 10	
138	0.007975	0.013	0.00937	0.0236	0.0372	> 10	
139	0.05755	0.0992	0.0407	0.1155	0.2145	> 10	
140	0.03845	0.0668	0.0636	0.1245	0.18	> 10	
141	0.07325	0.1115	0.07695	0.179	0.2015	> 10	
142							
143	0.00919	0.0161	0.0113	0.03065	0.04405	> 10	
144	0.03085	0.0469	0.04625	0.09295	0.11625	> 10	
145	0.014	0.02695	0.0222	0.0476	0.07025	> 10	
146	0.009565	0.01505	0.011035	0.02975	0.04685	> 10	
147	0.00812	0.01625	0.01185	0.03355	0.05195	> 10	
148	0.00647	0.0131	0.00999	0.02495	0.06955	> 10	
149	0.02645	0.0435	0.0333	0.0839	0.14765	> 10	
150	0.009635	0.0242	0.0173	0.0464	0.0753	> 10	
151	0.003735	0.008015	0.006845	0.01745	0.0241	> 10	
152	0.0344	0.0573	0.0627	0.1355	0.244	> 10	
153	0.0256	0.0386	0.01835	0.0443	0.09505	> 10	
154	0.00364	0.008305	0.004675	0.0122	0.02145	> 10	
155							
156	0.02535	0.05135	0.04335	0.099	0.122	> 10	
157	0.0106	0.01515	0.008825	0.02475	0.05685	> 10	
158	0.00164	0.00329	0.002	0.005065	0.008735	> 10	
159	0.00586	0.0156	0.0121	0.0315	0.0405	> 10	
160	0.00595	0.0049733	0.0046	0.0063833	0.0258333	> 7	
161	0.00599	0.01365	0.00609	0.01365	0.0752	> 10	
162	0.0043667	0.01112	0.00503	0.0105367	0.0409667	> 7	

[1769]

163	0.01553	0.02905	0.01578	0.02575	0.0533	> 10	
164	0.000887	0.00183	0.00112	0.00243	0.013245	> 10	
165	0.00412	0.01274	0.004	0.01567	0.0479	> 10	
166	0.005425	0.00815	0.00754	0.01128	0.0846	> 10	
167	0.03365	0.05785	0.1029	0.1885	0.537	> 10	
168	0.00299	0.0077	0.00565	0.0189	0.0308	> 10	
169	0.001945	0.005325	0.01155	0.03295	0.0559	> 10	
170							
171							
172	0.00522	0.010325	0.006275	0.01226	0.01955	> 10	

[1770] *源自单次测定的值或 $n \geq 2$ 的独立测定。