(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110325535 A
(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201880013999.X

(22)申请日 2018.02.27

(30)优先权数据
17158044.2 2017.02.27 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/054763 2018.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/154133 EN 2018.08.30

(71)申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

(72)发明人 J.M.巴托洛梅-内布瑞达
A.A.特拉班科-苏阿瑞兹
M.J.阿尔卡扎-瓦卡

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 徐晶 黄登高

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书5页 说明书137页

(54)发明名称

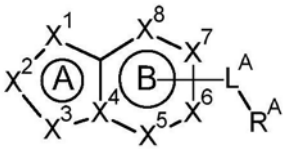
经哌啶、吗啉或哌嗪取代的作为OGA抑制剂的[1,2,4]-三唑[1,5-A]-嘧啶基衍生物

(57)摘要

本发明涉及O-GlcNAc水解酶(OGA)抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物,制备这些化合物和组合物的方法,以及这些化合物和组合物用于预防和治疗其中OGA的抑制是有益的障碍的用途,这些障碍是例如tau病变,特别是阿尔茨海默病或进行性核上性麻痹;和伴有tau病理学的神经退行性疾病,特别是由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆。

CN 110325535 A

1.一种具有式(I)的化合物


(I),

或其互变异构体或立体异构形式,其中

A-B表示具有1至4个氮原子的9元二环杂芳基系统,其中

X^1和X^3各自独立地选自由以下组成的组:CR^{XA}、N和NR^{YA};

X^2是CH;

X^4是C或N;并且

X^5、X^6、X^7和X^8各自独立地选自由以下组成的组:C、CR^{XB}和N;

条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA};

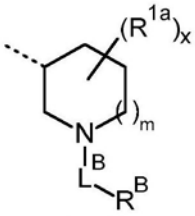
其中当存在时每个R^{XA}和R^{XB}独立地选自由以下组成的组:氢;卤素;-CN;任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基;

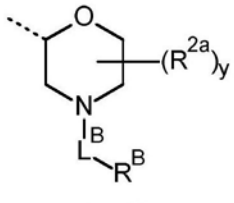
当存在时每个R^{YA}独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;

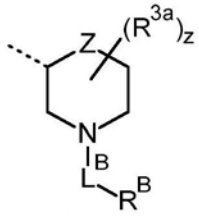
L^A与A-B二环的6元B环上的任何可用碳原子结合,并且选自由以下组成的组:键、CHR^1、O和NR^1;其中

R^1选自由以下组成的组:氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;

当L^A是键、CHR^1、O或NR^1时,R^A是基团(a-1);或当L^A是键或CHR^1时,R^A是选自由(a-2)和(a-3)组成的组的基团


(a-1)


(a-2)


(a-3)

其中

m表示0、1或2;

x、y和z各自独立地表示0、1或2;

当存在时每个R^{1a}和R^{2a}与任何可用的碳原子结合,并且独立地选自由卤基和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基组成的组;或两个R^{1a}或两个R^{2a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基;

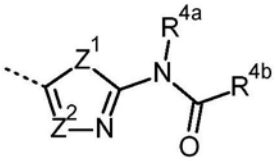
当被R^{3a}取代时Z是N,或Z是NH;

当存在时每个R^{3a}与任何可用的碳原子或氮原子结合,并且独立地选自任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-3}烷基;或两个R^{3a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基;

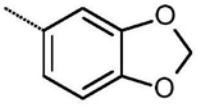
L^B选自由以下组成的组:>CHR^2和>SO_2;

其中R^2选自由以下组成的组:氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;并且

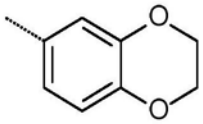
R^B表示选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)、(b-8)、(b-9)、(b-10)、(b-11)和(b-12)组成的组的杂环或环系统



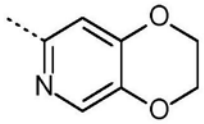
(b-1)



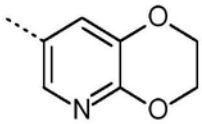
(b-2)



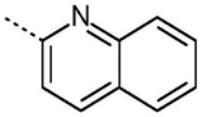
(b-3)



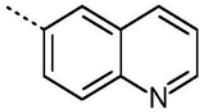
(b-4)



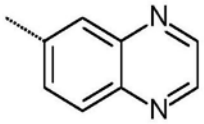
(b-5)



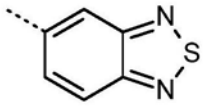
(b-6)



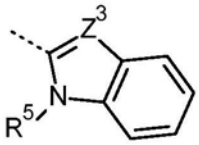
(b-7)



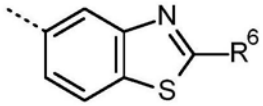
(b-8)



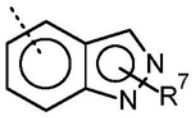
(b-9)



(b-10)



(b-11)



(b-12)

其中

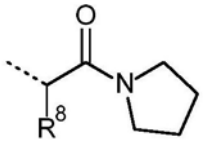
Z^1是O、NR^{1z}或S;其中R^{1z}是氢或C_{1-4}烷基;

Z^2和Z^3各自独立地表示CH或N;

R^{4b}是C_{1-4}烷基;

R^{4a}、R^5、R^6和R^7各自独立地表示氢或C_{1-4}烷基;或

-L^B-R^B是具有式(b-13)的基团



(b-13),

其中R^8是氢或C_{1-4}烷基;

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

2.如权利要求1所述的化合物,其中R^B是选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)和(b-8)组成的组的基团;或-L^B-R^B是具有式(b-13)的基团。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中

X^1选自由以下组成的组:CH、N和NR^{YA};其中当存在时R^{YA}是氢或C_{1-4}烷基;

X^2是CH;

X^3是CH或N;

X^4是C或N;

X^5是C、CR^{XB}或N;其中当存在时R^{XB}是氢或任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;

X^6是C、CH、或C(卤素);

X^7是C、CR^{XB}或N；其中当存在时R^{XB}是氢或任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；并且

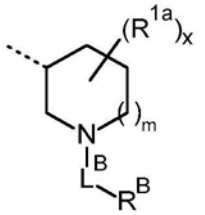
X^8是C、CH或N；

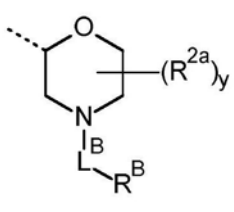
条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA}；

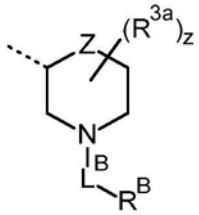
L^A与A-B二环的6元B环上的任何可用碳原子结合，并且选自由以下组成的组：键、CHR^1和NR^1；其中

R^1是氢或C_{1-4}烷基；

当L^A是键、CHR^1、NR^1时，R^A是基团(a-1)；或当L^A是键或CHR^1时，R^A是选自由(a-2)和(a-3)组成的组的基团


(a-1)


(a-2)


(a-3)

其中

m表示0或1；

x是0、1或2；

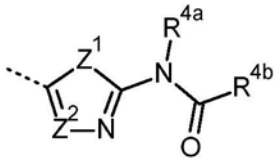
y和z各自独立地表示0；

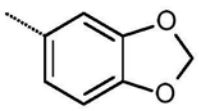
当存在时每个R^{1a}与任何可用的碳原子结合，并且是任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；或两个R^{1a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基；

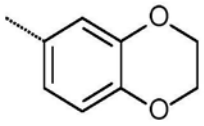
Z是NH；

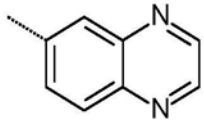
L^B选自由以下组成的组：>CHR^2和>SO_2；其中R^2是氢或C_{1-4}烷基；并且

R^B是选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)和(b-8)组成的组的基团


(b-1)


(b-2)


(b-3)


(b-8)，其中

Z^1是S；

Z^2是CH；

R^{4a}是H或CH_3；

R^{4b}是C_{1-4}烷基；或

$-L^B-R^B$是具有式(b-13)的基团，其中R^8为氢或C_{1-4}烷基。

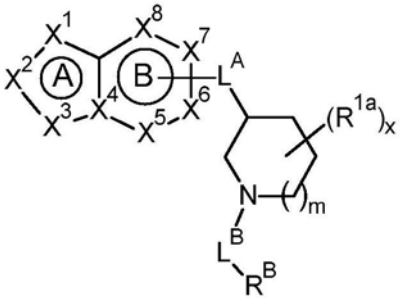
4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中L^B是CH_2。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中L^A是键、CH_2或NH；并且R^A是(a-1)。

6.如权利要求6所述的化合物，其中R^A是(a-1)；m是0或1；x是0、1或2；并且R^{1a}是甲基或两个R^{1a}取代基与相同的碳原子结合并一起形成环亚丙基。

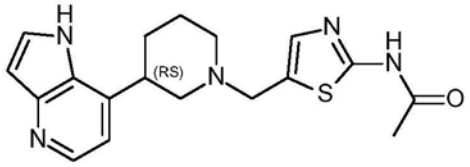
7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物，其中L^A是键或CH_2。

8.如权利要求1至7中任一项所述的化合物，该化合物具有式(I')

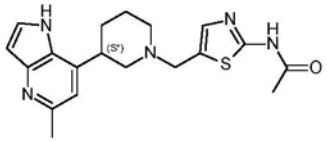


。

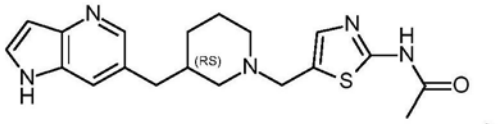
9.如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是



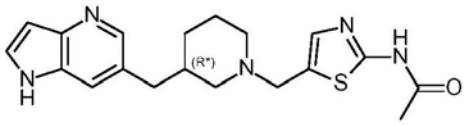
、



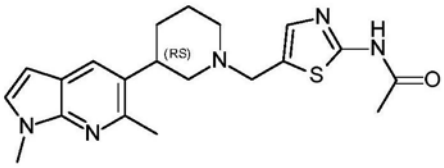
（3-S或R）、



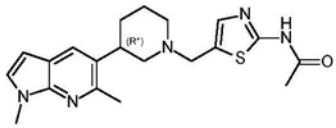
、



、



、或



（3-S或R），

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

10.一种药物组合物，该药物组合物包含预防或治疗有效量的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

11.一种用于制备药物组合物的方法，该方法包括：将药学上可接受的载体与预防或治疗有效量的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物混合。

12.如权利要求1至9中任一项定义的化合物或如权利要求10中定义的药物组合物，用于用作药剂。

13.如权利要求1至9中任一项定义的化合物或如权利要求10定义的药物组合物，用于治疗或预防tau病变，特别是选自由以下组成的组的tau病变：阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞叶痴呆伴帕金森综合征-17、皮克病、皮质基底节变性和嗜银颗粒痴呆；或伴有tau病理学的神经退行性疾病，特别是选自由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆的神经退行性疾病。

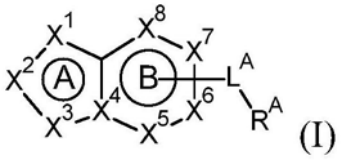
14.一种预防或治疗选自由tau病变组成的组的障碍的方法，特别是选自由以下组成的组的tau病变：阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞叶痴呆伴帕金森综合征-17、皮克病、皮质基底节变性和嗜银颗粒痴呆；或伴有tau病理学的神经退行性疾病，特别是选自由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆的神经退行性疾病，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或根据权利要求10所述的药物组合物。

15.一种抑制O-GlcNAc水解酶的方法，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或根据权利要求10所述的药物组合物。

经哌啶、吗啉或哌嗪取代的作为OGA抑制剂的[1,2,4]-三唑[1,5-A]-嘧啶基衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有式(I)所示结构的O-GlcNAc水解酶(OGA)抑制剂

[0002] 

(I)

[0003] 其中这些基团是如在说明书中所定义的。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物，制备这些化合物和组合物的方法，以及这些化合物和组合物用于预防和治疗其中抑制OGA是有益的病症(如tau蛋白病，特别是阿尔茨海默病或进行性核上性麻痹；和伴有tau病理学的神经退行性疾病，特别是由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆)的用途。

背景技术

[0004] O-GlcN酰化是蛋白质的可逆修饰，其中N-乙酰基-D-葡糖胺残基被转移至丝氨酸残基和苏氨酸残基的羟基，产生O-GlcN酰化蛋白质。已经在真核生物的胞质溶胶和细胞核中鉴定了超过1000种这样的靶蛋白。该修饰被认为调节大范围的细胞过程，包括转录、细胞骨架过程、细胞周期、蛋白酶体降解和受体信号传导。

[0005] O-GlcNAc转移酶(OGT)和O-GlcNAc水解酶(OGA)是描述的向靶蛋白添加(OGT)或从靶蛋白去除(OGA)O-GlcNAc的仅有的两种蛋白质。OGA最初于1994年从脾脏制剂中纯化，1998年鉴定为由脑膜瘤表达的抗原，并且称为MGEA5，由作为细胞胞质区室中的单体的916个氨基酸(102915道尔顿)组成。它与ER相关的和高尔基体相关的糖基化过程(其对于蛋白质的运输和分泌是重要的)不同，并且不同于OGA具有酸性pH最佳值，而OGA在中性pH下显示出最高活性。

[0006] 具有双天冬氨酸催化中心的OGA催化结构域位于酶的N-端部分，其侧翼为两个柔性结构域。C-端部分由其前面是茎结构域的推定的HAT(组蛋白乙酰转移酶结构域)组成。尚未证明HAT结构域具有催化活性。

[0007] O-GlcN酰化的蛋白以及OGT和OGA本身在脑和神经元中特别丰富，表明这种修饰在中枢神经系统中起重要作用。实际上，研究证实O-GlcN酰化代表了促进神经元通讯、记忆形成和神经退行性疾病的关键调节机制。此外，已经显示OGT对于若干种动物模型中的胚胎发生是必需的，并且ogt无效小鼠是胚胎致死的。OGA对于哺乳动物的发育也是必不可少的。两项独立研究表明，OGA纯合无效小鼠在出生后存活不过24-48小时。Oga缺失导致幼崽中糖原动员的缺陷，并且它在源自纯合敲除胚胎的MEF中导致基因组不稳定性相关的细胞周期停滞。杂合子动物存活至成年期，但它们在转录和代谢方面均表现出改变。

[0008] 已知O-GlcNAc循环中的扰动影响慢性代谢疾病，例如糖尿病以及癌症。Oga杂合性抑制了Apc-/+小鼠癌症模型中的肠道肿瘤发生，并且Oga基因(MGEA5)是一种有记录的人糖

尿病易感基因位点。

[0009] 此外,O-GlcNAc修饰已经在若干种参与神经退行性疾病的发展和进展的蛋白质上被鉴定,并且已表明O-GlcNAc水平的变化与Tau在阿尔茨海默病中形成神经原纤维缠结(NFT)蛋白的相关性。此外,已经描述了帕金森病中α-突触核蛋白的O-GlcN酰化。

[0010] 在中枢神经系统中已经描述了六种tau剪接变体。Tau在17号染色体上编码,并且其中在枢神经系统中表达的最长剪接变体由441个氨基酸组成。这些同种型的不同之处在于两个N-端插入物(外显子2和3)和位于微管结合结构域内的外显子10。在tau蛋白病中外显子10是值得考虑的目标,因为它具有多个突变,使得tau易于聚集,如下所述。Tau蛋白结合并稳定神经元微管细胞骨架,这对于调节细胞器沿轴突区室的细胞内运输是重要的。因此,tau在轴突的形成和维持其完整性中起重要作用。此外,还提出了树突棘生理学中的作用。

[0011] Tau聚集是多种所谓的tau病变的潜在原因之一,例如PSP(进行性核上性麻痹)、唐氏综合征(DS)、FTLD(额颞叶痴呆)、FTDP-17(额颞叶痴呆伴帕金森病-17)、皮克病(Pick's disease,PD)、CBD(皮质基底节变性)、嗜银颗粒痴呆(agryophilic grain disease,AGD)和AD(阿尔茨海默病)。此外,tau病理学伴随着其他神经退行性疾病,例如由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化症(ALS)或FTLD。在这些疾病中,tau通过过度磷酸化进行翻译后修饰,这被认为是使tau从微管分离并使其易于聚集。tau的O-GlcN酰化调节磷酸化的程度,因为携带O-GlcNAc残基的丝氨酸或苏氨酸残基不适于磷酸化。这有效地使得tau不易于从微管分离并且减少聚集成神经毒性缠结,这最终导致神经毒性和神经元细胞死亡。这种机制还可以减少神经元通过脑中相互连接的回路释放的tau聚集体的细胞间扩散,最近已经讨论这会加速tau相关性痴呆的病理学。实际上,从AD患者的脑中分离的过度磷酸化的tau显示出显著降低的O-GlcN酰化水平。

[0012] 施用于JNPL3 tau转基因小鼠的OGA抑制剂成功地减少了NFT形成和神经元损失而没有明显的副作用。该观察结果已在另一种tau病变啮齿动物模型中得到证实,其中可诱导FTD中发现的突变tau的表达(tg4510)。OGA的小分子抑制剂的给药在减少tau聚集的形成和减弱皮质萎缩和脑室扩大方面是有效的。

[0013] 此外,淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的O-GlcN酰化有利于通过非淀粉样蛋白生成途径加工以产生可溶性APP片段并避免导致AD相关淀粉样蛋白-β(Aβ)形成的切割。

[0014] 通过抑制OGA维持tau的O-GlcN酰化代表了减少上述神经退行性疾病中的tau-磷酸化和tau-聚集从而减弱或阻止神经退行性tau病变-疾病的进展的潜在方法。

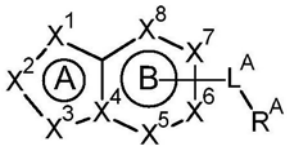
[0015] US 2010/022517(Richards Lori等人)披露了包含至少一种Rho相关蛋白激酶抑制剂的眼科配制品,并披露了N-(1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-吲唑-5-胺;WO 2015/164508(达特神经科学有限公司(Dart Neuroscience LLC))披露了作为PDE2抑制剂的取代的[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基化合物,特别是诸如以下化合物:2-[(3-{5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}哌啶-1-基)甲基]喹啉、1-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-{5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}哌啶、和1-甲基-2-[(3-{5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}哌啶-1-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑;WO 2014/159234(默克专利有限公司(Merck Patent GmbH))主要披露了4-苯基或苄基-哌啶和哌嗪化合物(其在1-位被乙酰胺-噻唑基甲基或乙酰胺基噁唑基甲基取代基取

代)以及化合物N-[5-(3-苯基-1-哌啶基)甲基]噻唑-2-基]乙酰胺;WO2012/062759(杨森制药公司(Janssen Pharmaceuticals Inc))披露了作为mGluR2正变构调节剂的1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶化合物。

[0016] 仍然需要具有有利的性质平衡的OGA抑制剂,例如具有改善的效力,更好的选择性,脑渗透和/或更好的副作用谱。现已发现,根据本发明的化合物表现出OGA抑制活性和良好的性质平衡。

发明内容

[0017] 本发明涉及具有式的(I)的化合物

[0018]  (I),

[0019] 以及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0020] A-B表示具有1至4个氮原子的9元二环杂芳基系统,其中

[0021] X^1和X^3各自独立地选自由以下组成的组:CR^{XA}、N和NR^{YA};

[0022] X^2是CH;

[0023] X^4是C或N;并且

[0024] X^5、X^6、X^7和X^8各自独立地选自由以下组成的组:C、CR^{XB}和N;

[0025] 条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA};

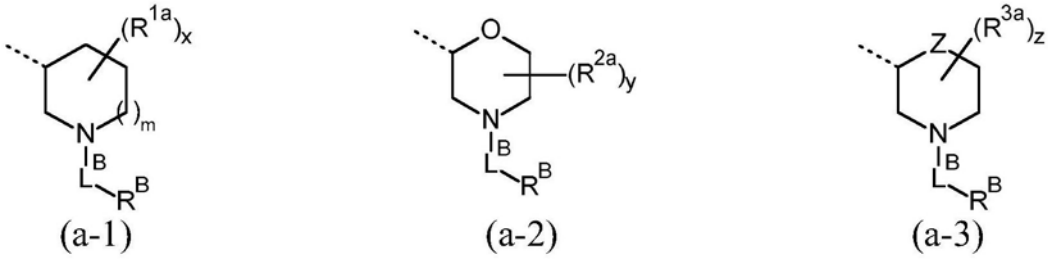
[0026] 其中当存在时每个R^{XA}和R^{XB}独立地选自由以下组成的组:氢;卤素;-CN;任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基;

[0027] 当存在时每个R^{YA}独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;

[0028] L^A与A-B二环的6元B环上的任何可用碳原子结合,并且选自由以下组成的组:键、CHR^1、O和NR^1;其中

[0029] R^1选自由以下组成的组:氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;

[0030] 当L^A是键、CHR^1、O或NR^1时,R^A是基团(a-1);或当L^A是键或CHR^1时,R^A是选自由(a-2)和(a-3)组成的组的基团

[0031] 
(a-1) (a-2) (a-3)

[0032] 其中

[0033] m表示0、1或2;

[0034] x、y和z各自独立地表示0、1或2；

[0035] 当存在时每个R^{1a}和R^{2a}与任何可用的碳原子结合，并且独立地选自由卤基和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基组成的组；或两个R^{1a}或两个R^{2a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基；

[0036] 当被R^{3a}取代时Z是N，或Z是NH；

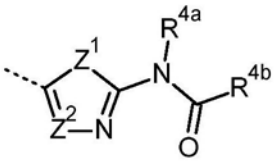
[0037] 当存在时每个R^{3a}与任何可用的碳原子或氮原子结合，并且独立地选自任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-3}烷基；或两个R^{3a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基；

[0038] L^B选自由以下组成的组：>CHR^2和>SO_2；

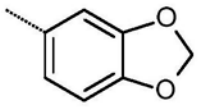
[0039] 其中R^2选自由以下组成的组：氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；并且

[0040] R^B表示选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)、(b-8)、(b-9)、(b-10)、(b-11)和(b-12)组成的组的杂环或环系统

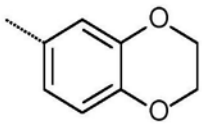
[0041]



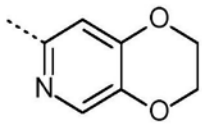
(b-1)



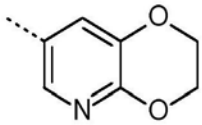
(b-2)



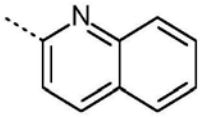
(b-3)



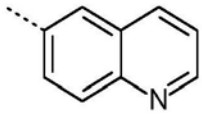
(b-4)



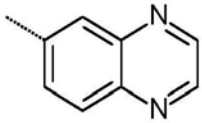
(b-5)



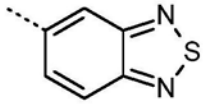
(b-6)



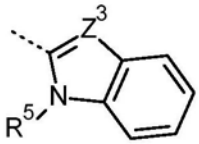
(b-7)



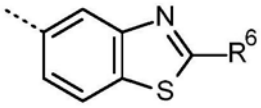
(b-8)



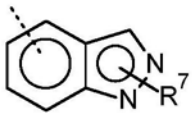
(b-9)



(b-10)



(b-11)



(b-12)

[0042] 其中

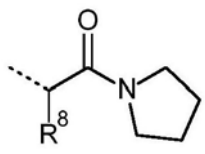
[0043] Z^1是O、NR^{1z}或S；其中R^{1z}是氢或C_{1-4}烷基；

[0044] Z^2和Z^3各自独立地表示CH或N；

[0045] R^{4b}是C_{1-4}烷基；

[0046] R^{4a}、R^5、R^6和R^7各自独立地表示氢或C_{1-4}烷基；或

[0047] $-L^B-R^B$是具有式(b-13)的基团

[0048] 

(b-13)，其中R^8是氢或C_{1-4}烷基；

[0049] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0050] 本发明例证了一种包含药学上可接受的载体以及任何以上所述的化合物的药物

组合物。本发明的一个例证是一种通过混合任何以上所述的化合物与药学上可接受的载体制成的药物组合物。本发明例证了一种用于制备药物组合物的方法，该方法包括将任何以上所述的化合物与药学上可接受的载体混合。

[0051] 本发明例示了预防或治疗由O-GlcNAc水解酶(OGA)的抑制介导的障碍的方法，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物。

[0052] 本发明进一步例示了抑制OGA的方法，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的任何以上所述的化合物或药物组合物。

[0053] 本发明的一个实例是预防或治疗选自tau病变的障碍的方法，特别是选自由以下组成的组的tau病变：阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞叶痴呆伴帕金森病-17、皮克病、皮质基底节变性和嗜银颗粒痴呆；或伴有tau病理学的神经退行性疾病，特别是选自由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆的神经退行性疾病，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的任何以上所述的化合物或药物组合物。

[0054] 本发明的另一个实例是上述用于在有需要的受试者中预防或治疗tau病变的任何化合物，特别是选自由以下组成的组的tau病变：阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞叶痴呆伴帕金森病-17、皮克病、皮质基底节变性和嗜银颗粒痴呆；或者伴有tau病理学的神经退行性疾病，特别是选自由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆的神经退行性疾病。

具体实施方式

[0055] 本发明涉及如在上文中定义的具有式(I)的化合物以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。具有式(I)的化合物是O-GlcNAc水解酶(OGA)的抑制剂，并且可用于预防或治疗tau病变，特别是选自选自由以下组成的组的tau病变：阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞叶痴呆伴帕金森病-17、皮克病、皮质基底节变性和嗜银颗粒痴呆；或者可用于预防或治疗伴有tau病理学的神经退行性疾病，特别是选自由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆的神经退行性疾病。

[0056] 在一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0057] A-B表示具有1至4个氮原子的9元二环杂芳基系统，其中

[0058] X^1和X^3各自独立地选自由以下组成的组：CR^{XA}、N和NR^{YA}；

[0059] X^2是CH；

[0060] X^4是C或N；并且

[0061] X^5、X^6、X^7和X^8各自独立地选自由以下组成的组：C、CR^{XB}和N；

[0062] 条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA}；

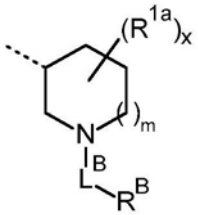
[0063] 其中当存在时每个R^{XA}和R^{XB}独立地选自由以下组成的组：氢；卤素；-CN；任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基；

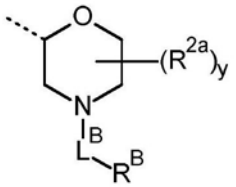
[0064] 当存在时每个R^{YA}独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；

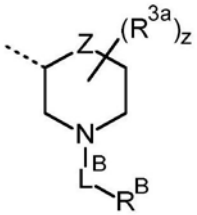
[0065] L^A与A-B二环的6元B环上的任何可用碳原子结合，并且选自由以下组成的组：键、CHR^1、O和NR^1；其中

[0066] R^1选自由以下组成的组：氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；

[0067] 当L^A是键、CHR^1、O或NR^1时，R^A是基团(a-1)；或当L^A是键或CHR^1时，R^A是选自由(a-2)和(a-3)组成的组的基团

[0068] 





[0069] (a-1) (a-2) (a-3)

[0070] 其中

[0071] m表示0或1；

[0072] x、y和z各自独立地表示0、1或2；

[0073] 当存在时每个R^{1a}和R^{2a}与任何可用的碳原子结合，并且独立地选自由卤基和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基组成的组；或两个R^{1a}或两个R^{2a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基；

[0074] 当被R^{3a}取代时Z是N，或Z是NH；

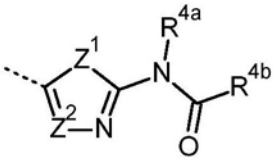
[0075] 当存在时每个R^{3a}与任何可用的碳原子或氮原子结合，并且独立地选自任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-3}烷基；或两个R^{3a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基；

[0076] L^B选自由以下组成的组：$>CHR^2$和$>SO_2$；

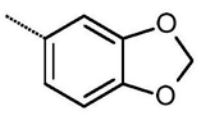
[0077] 其中R^2选自由以下组成的组：氢和任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；并且

[0078] R^B表示选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)、(b-8)、(b-9)、(b-10)、(b-11)和(b-12)组成的组的杂环或环系统

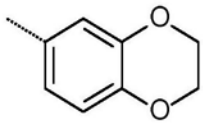
[0079]



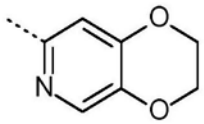
(b-1)



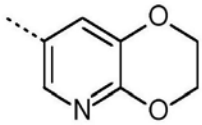
(b-2)



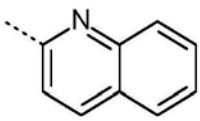
(b-3)



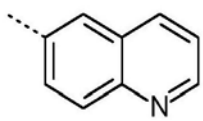
(b-4)



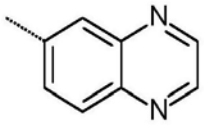
(b-5)



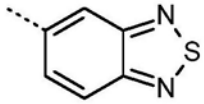
(b-6)



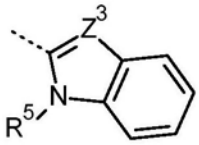
(b-7)



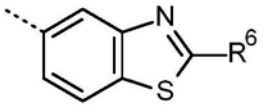
(b-8)



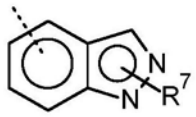
(b-9)



(b-10)



(b-11)



(b-12)

[0080] 其中

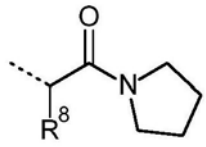
[0081] Z^1是O、NR^{1z}或S;其中R^{1z}是氢或C_{1-4}烷基;

[0082] Z^2和Z^3各自独立地表示CH或N;

[0083] R^{4b}是C_{1-4}烷基;

[0084] R^{4a}、R^5、R^6和R^7各自独立地表示氢或C_{1-4}烷基;或

[0085] $-L^B-R^B$是具有式(b-13)的基团

[0086]  (b-13), 其中R^8是氢或C_{1-4}烷基;

[0087] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0088] 在一个实施例中,本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0089] X^1选自由以下组成的组:CH、N和NR^{YA};

[0090] X^2是CH;

[0091] X^3是CH或N;

[0092] X^4是C或N;

[0093] X^5是C、CR^{XB}或N;

[0094] X^6是C、CH、C(CH_3)或C(卤素);

[0095] X^7是C、CR^{XB}或N;并且

[0096] X^8是C、CH或N;

[0097] 条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA};

[0098] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0099] 在一个实施例中,本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0100] X^1选自由以下组成的组：CH、N和NR^{YA}；

[0101] X^2是CH；

[0102] X^3是CH或N；

[0103] X^4是C或N；

[0104] X^5是C、CR^{XB}或N；

[0105] X^6是C、CH、或C(卤素)；

[0106] X^7是C、CR^{XB}或N；并且

[0107] X^8是C、CH或N；

[0108] 条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA}；

[0109] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0110] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

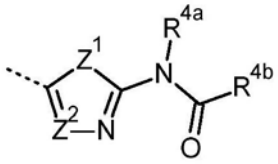
[0111] R^B是选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)和(b-8)组成的组的基团；或

[0112] $-L^B-R^B$是如本文所定义的具有式(b-13)的基团；

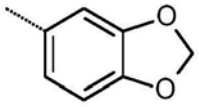
[0113] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0114] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

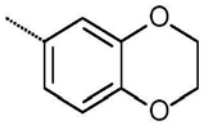
[0115] R^B是选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)和(b-8)组成的组的基团

[0116] 

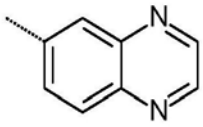
(b-1)



(b-2)



(b-3)



(b-8)，其中

[0117] Z^1是S；

[0118] Z^2是CH；

[0119] R^{4a}是H或CH_3；

[0120] R^{4b}是C_{1-4}烷基；或

[0121] $-L^B-R^B$是具有式(b-13)的基团，其中R^8为氢或C_{1-4}烷基；

[0122] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0123] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0124] X^1选自由以下组成的组：CH、N和NR^{YA}；其中当存在时R^{YA}是氢或C_{1-4}烷基；

[0125] X^2是CH；

[0126] X^3是CH或N；

[0127] X^4是C或N；

[0128] X^5是C、CR^{XB}或N；其中当存在时R^{XB}是氢或任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；

[0129] X^6是C、CH、C(CH_3)或C(卤素)；

[0130] X^7是C、CR^{XB}或N；其中当存在时R^{XB}是氢或任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取

代基取代的C_{1-4}烷基;并且

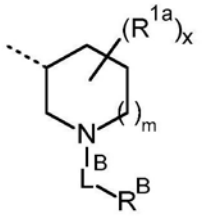
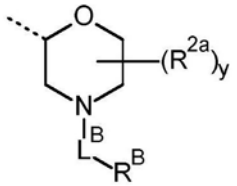
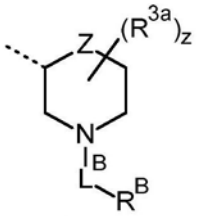
[0131] X^8是C、CH或N;

[0132] 条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA};

[0133] L^A与A-B二环的6元B环上的任何可用碳原子结合,并且选自由以下组成的组:键、CHR^1和NR^1;其中

[0134] R^1是氢或C_{1-4}烷基;

[0135] 当L^A是键、CHR^1、NR^1时,R^A是基团(a-1);或当L^A是键或CHR^1时,R^A是选自由(a-2)和(a-3)组成的组的基团

[0136] 
(a-1)

(a-2)

(a-3)

[0137] 其中

[0138] m表示0或1;

[0139] x是0、1或2;

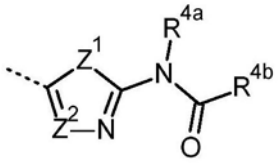
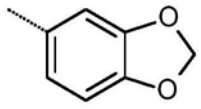
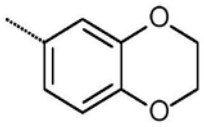
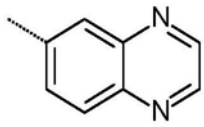
[0140] y和z各自独立地表示0;

[0141] 当存在时每个R^{1a}与任何可用的碳原子结合,并且是任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基;或两个R^{1a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基;

[0142] Z是NH;

[0143] L^B选自由以下组成的组:$>CHR^2$和$>SO_2$;其中R^2是氢或C_{1-4}烷基;并且

[0144] R^B是选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)和(b-8)组成的组的基团

[0145] 
(b-1)

(b-2)

(b-3)

(b-8),其中

[0146] Z^1是S;

[0147] Z^2是CH;

[0148] R^{4a}是H或CH_3;

[0149] R^{4b}是C_{1-4}烷基;或

[0150] $-L^B-R^B$是具有式(b-13)的基团,其中R^8为氢或C_{1-4}烷基;

[0151] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0152] 在具体的实施例中,本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0153] X^1选自由以下组成的组:CH、N和NR^{YA};其中当存在时R^{YA}是氢或C_{1-4}烷基;

[0154] X^2是CH;

[0155] X^3是CH或N;

[0156] X^4是C或N；

[0157] X^5是C、CR^{XB}或N；其中当存在时R^{XB}是氢或任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；

[0158] X^6是C、CH、或C(卤素)；

[0159] X^7是C、CR^{XB}或N；其中当存在时R^{XB}是氢或任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；并且

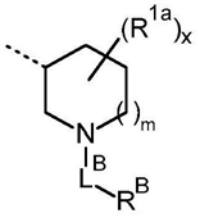
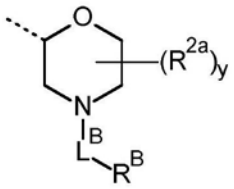
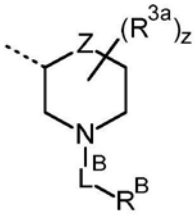
[0160] X^8是C、CH或N；

[0161] 条件是X^1和X^3中至少一个为N或NR^{YA}；

[0162] L^A与A-B二环的6元B环上的任何可用碳原子结合，并且选自由以下组成的组：键、CHR^1和NR^1；其中

[0163] R^1是氢或C_{1-4}烷基；

[0164] 当L^A是键、CHR^1、NR^1时，R^A是基团(a-1)；或当L^A是键或CHR^1时，R^A是选自由(a-2)和(a-3)组成的组的基团

[0165] 
(a-1)

(a-2)

(a-3)

[0166] 其中

[0167] m表示0或1；

[0168] x是0、1或2；

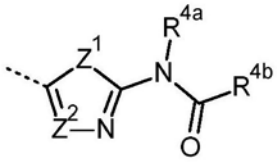
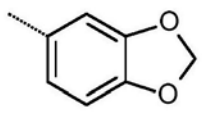
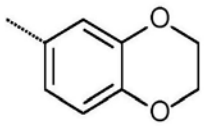
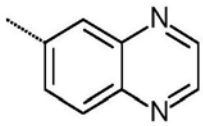
[0169] y和z各自独立地表示0；

[0170] 当存在时每个R^{1a}与任何可用的碳原子结合，并且是任选地被1个、2个或3个独立选择的卤基取代基取代的C_{1-4}烷基；或两个R^{1a}取代基结合相同的碳原子并一起形成环亚丙基；

[0171] Z是NH；

[0172] L^B选自由以下组成的组：$>CHR^2$和$>SO_2$；其中R^2是氢或C_{1-4}烷基；并且

[0173] R^B是选自由(b-1)、(b-2)、(b-3)和(b-8)组成的组的基团

[0174] 
(b-1)

(b-2)

(b-3)

(b-8)，其中

[0175] Z^1是S；

[0176] Z^2是CH；

[0177] R^{4a}是H或CH_3；

[0178] R^{4b}是C_{1-4}烷基；或

[0179] $-L^B-R^B$是具有式(b-13)的基团，其中R^8为氢或C_{1-4}烷基；

[0180] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0181] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0182] L^A是键或CH_2；

[0183] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0184] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0185] L^A是键、CH_2或NH；并且R^A是(a-1)；

[0186] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0187] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0188] R^A是(a-1)；m是0或1；并且x是0、1或2，R^{1a}是甲基或两个R^{1a}取代基与相同的碳原子结合并一起形成环亚丙基；

[0189] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0190] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0191] R^A是(a-1)；m是0或1；并且x是0；

[0192] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0193] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0194] L^B是CH_2；

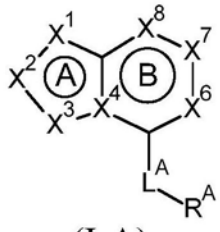
[0195] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0196] 在另一个实施例中，本发明涉及如在本文中提及的具有式(I)的化合物、以及其互变异构体和立体异构形式，其中

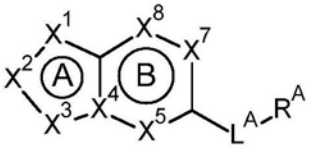
[0197] R^B是(b-1)；

[0198] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0199] 在另一个实施例中，具有式(I)的化合物特别是具有式(I-A)、(I-B)、(I-C)、或(I-D)的化合物，更特别是具有式(I-A)、(I-B)或(I-C)的化合物

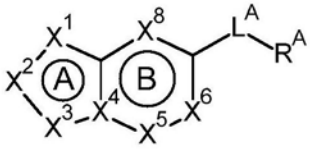


(I-A)

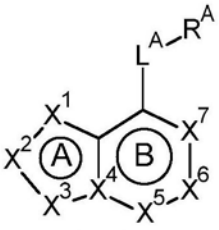


(I-B)

[0200]



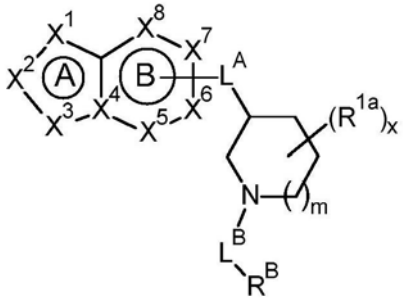
(I-C)



(I-D)

[0201] 其中所有变量如本文式(I)中所述。

[0202] 在另一个实施例中，具有式(I)的化合物特别是具有式(I')的化合物

[0203] 

[0204] 其中所有变量如本文式(I)中所述。

[0205] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IA)的化合物，其中

[0206] X^1是N、NH或N(CH_3)；

[0207] X^2是CH；

[0208] X^3是CH或N；

[0209] X^4是C或N；

[0210] X^6是CH或CF；

[0211] X^7是C、CH、C(CH_3)或C(CHF_2)；

[0212] X^8是CH或N；

[0213] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0214] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IA)的化合物，其中

[0215] X^1是N、NH或N(CH_3)；

[0216] X^2是CH；

[0217] X^3是CH或N；

[0218] X^4是C或N；

[0219] X^6是CH；

[0220] X^7是C、CH、C(CH_3)或C(CHF_2)；

[0221] X^8是CH或N；

[0222] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0223] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IA)的化合物，其中

[0224] X^1是N；

[0225] X^2是CH；

[0226] X^3是CH或N；

[0227] X^4是N；

[0228] X^6是CH；

[0229] X^7是CH、C(CH_3)或N；

[0230] X^8是CH或N；

[0231] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0232] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IA)的化合物，其中

[0233] X^1、X^2和X^6均是CH；

[0234] X^3是NH或N(CH_3)；

[0235] X^4是C；

[0236] X^7是C(CH_3)；

[0237] X^8是N；

[0238] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0239] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IA)的化合物，其中

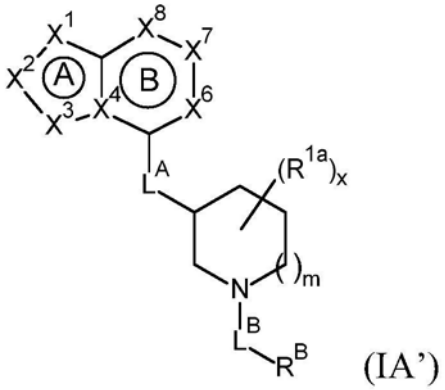
[0240] X^1、X^2、X^6和X^8均是CH；

[0241] X^3和X^4是N；

[0242] X^7是C、CH、C(CH_3)或C(CHF_2)；

[0243] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0244] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IA')的化合物

[0245] 

(IA')

[0246] 其中所有变量如本文式(IA)中所述。

[0247] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IB)的化合物，其中

[0248] X^1是N、NH或N(CH_3)；

[0249] X^2是CH；

[0250] X^3是CH或N；

[0251] X^4是C或N；

[0252] X^5是C、CH、C(CHF_2)或N；

[0253] X^7是C、CH、C(CH_3)或C(CHF_2)；

[0254] X^8是CH或N；

[0255] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0256] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IB)的化合物，其中

[0257] X^1是CH或C(CH_3)；

[0258] X^2是CH；

[0259] X^3是CH；

[0260] X^4是C；

[0261] X^5是CH；

[0262] X^7是C(CH_3)；

[0263] X^8是N；

[0264] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0265] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IB)的化合物，其中

[0266] X^1、X^2和X^8是CH；

[0267] X^3和X^4是N；

[0268] X^5是C、CH和C(CHF_2)；

[0269] X^7是C、CH、C(CH_3)或C(CHF_2)；

[0270] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

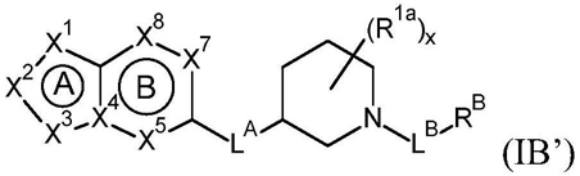
[0271] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IB)的化合物，其中

[0272] X^1、X^2、X^5和X^7均是CH；

[0273] X^3和X^4是N；

[0274] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0275] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IB')的化合物

[0276] 

(IB')

[0277] 其中所有变量如本文式(IB)中所述。

[0278] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IC)的化合物，其中

[0279] X^1是N、NH或N(CH_3)；

[0280] X^2是CH；

[0281] X^3是CH或N；

[0282] X^4是C或N；

[0283] X^5是C、CH、C(CHF_2)或N；

[0284] X^6是C或CH；

[0285] X^8是CH或N；

[0286] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0287] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IC)的化合物，其中

[0288] X^1是NH或N(CH_3)；

[0289] X^2、X^3、X^6和X^8均是CH；

[0290] X^4是C；

[0291] X^5是N；

[0292] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0293] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IC)的化合物，其中

[0294] X^1、X^2和X^8是CH；

[0295] X^3和X^4是N；

[0296] X^5是C、CH或C(CHF_2)；

[0297] X^6是C或CH；

[0298] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0299] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(ID)的化合物，其中

[0300] X^1是NH；

[0301] X^2是CH；

[0302] X^3是CH；

[0303] X^4是C；

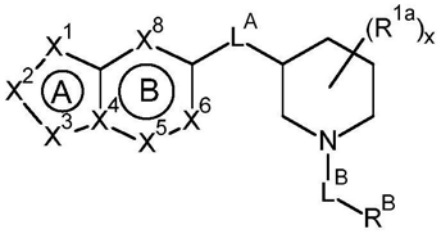
[0304] X^5是CH或N；

[0305] X^6是CH或C(CH_3)；

[0306] X^7是CH或N；

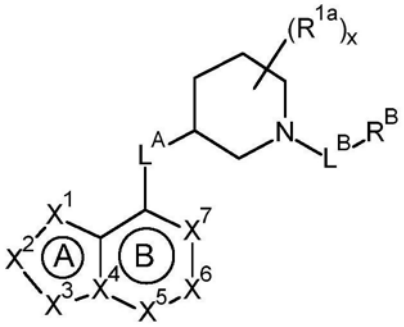
[0307] 并且所有其他的变量是如本文式(I)中所述。

[0308] 在另一个实施例中，本发明的化合物特别是具有式(IC')的化合物

[0309] 

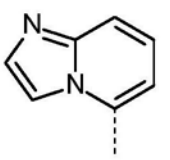
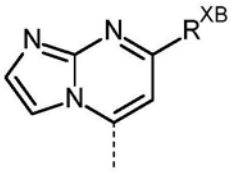
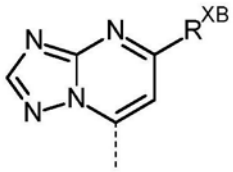
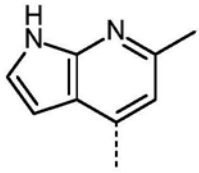
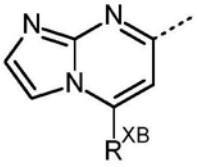
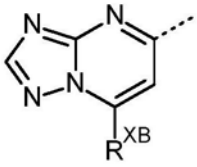
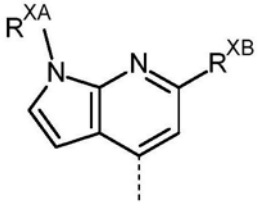
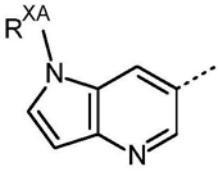
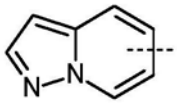
[0310] 其中所有变量如本文式(IC)中所述。

[0311] 在另一个实施例中，具有式(I)的化合物特别是具有式(ID')的化合物

[0312] 

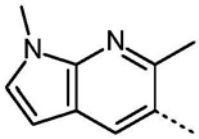
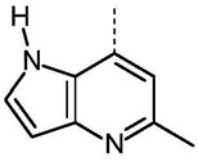
[0313] 其中所有变量如本文式(ID)中所述。

[0314] 在又另一个实施例中，二环A-B是

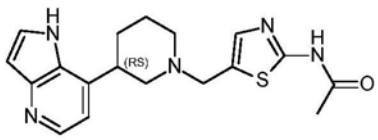
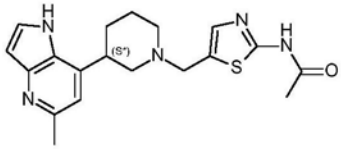
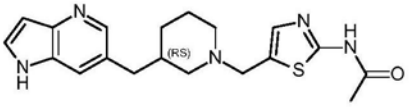
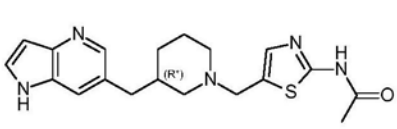
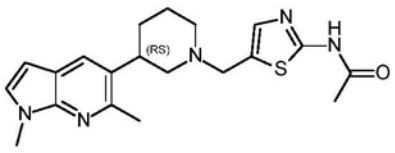
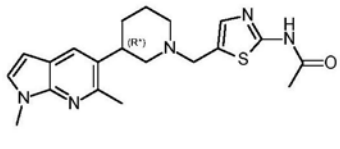
[0315] 、、、、、、、或，

[0316] 其中R^{XA}是H或CH_3，并且R^{XB}是H、CH_3或CHF_2。

[0317] 在又另一个实施例中，二环A-B是

[0318] 或。

[0319] 在另一个实施例中，具有式(I)的化合物是

[0320] 、(3-S或R)，、、、或(3-S或R)，

[0321] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0322] 定义

[0323] “卤素”应当表示氟、氯以及溴；“C_{1-4}烷基”应当表示分别具有1个、2个、3个或4个碳原子的直链或支链饱和烷基基团，例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、丁基、1-甲基-丙基、2-甲基-1-丙基、1,1-二甲基乙基等。“C_{1-4}烷氧基”应当表示醚基团，其中

[0324] C_{1-4}烷基如前所定义。

[0325] 如在此使用的术语“受试者”是指动物，优选地是哺乳动物，最优选地是人类，该受试者是或已经成为治疗、观察或实验的对象。因此，如本文所用，术语“受试者”涵盖患者、以及具有发展如在此所定义的疾病或病症风险的无症状或症前个体。

[0326] 如在此使用的术语“治疗有效量”意指由研究员、兽医、医师或其他临床医生寻找的，在组织系统、动物或人类中引起生物学或医学反应的活性化合物或药物试剂的量，该反应包括正在被治疗的疾病或失调的症状的减轻。本文所用的术语“预防有效量”是指显著降低要预防的疾病或障碍发作可能性的活性化合物或药剂的量。

[0327] 如在此使用的，术语“组合物”旨在涵盖包含处于特定量的特定成分的产品，连同直接或间接地源于处于特定量的特定成分的组合物的任何产品。

[0328] 在上下文中，术语“具有式(I)的化合物”意指包括其加成盐、溶剂化物以及立体异构体。

[0329] 在上下文中，术语“立体异构体”或“立体化学异构形式”可互换地使用。

[0330] 本发明包括呈纯立体异构体形式或呈两种或更多种立体异构体的混合物的具有式(I)的化合物的所有立体异构体。

[0331] 对映体是彼此不可重叠镜像的立体异构体。对映体对的1:1混合物是外消旋体或外消旋混合物。非对映体(或非对映异构体)是不为对映体的立体异构体，即它们不以镜像形式相关。如果化合物含有双键，则这些取代基可以呈E或Z构型。如果化合物包含双取代的环烷基，则这些取代基可以处于顺式构型或反式构型。因此，本发明包括对映体、非对映体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物。

[0332] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的已拆分的化合物可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0333] 当鉴定一种特定立体异构体时，这意指所述立体异构体基本上不含其他异构体，即与其他异构体的关联小于50％，优选地小于20％，更优选地小于10％，甚至更优选地小于5％，特别是小于2％并且最优选地小于1％。因此，当具有式(I)的化合物例如被规定为(R)时，这意指该化合物基本上不含(S)异构体；当具有式(I)的化合物例如被规定为E时，这意指该化合物基本上不含Z异构体；当具有式(I)的化合物例如被指定为顺式时，这意指该化合物基本上不含反式异构体。

[0334] 用于在医学中使用，本发明的化合物的加成盐是指无毒性“药学上可接受的加成盐”。然而，其他盐可以适用于制备根据本发明的化合物或其药学上可接受的加成盐。化合物的适合的药学上可接受的加成盐包括可以例如通过将化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液混合而形成的酸加成盐，该药学上可接受的酸是比如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外，在本发明的化合物携带酸性部分时，其适合的药学上可接受的加成盐可以包括碱金属盐，例如，钠盐或钾盐；碱土金属盐，例如钙盐或镁盐；以及与适合的有机配体形成的盐，例如季铵盐。

[0335] 可以在药学上可接受的加成盐的制备中使用的代表性酸包括但不限于以下各项：乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、β-氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟甲基磺酸以及十一碳烯酸。可以用于制备药学上可接受的加成盐的代表性碱包括但不限于以下各项：氨、L-精氨酸、苯乙苄胺、苯乍生、氢氧化钙、胆碱、二甲基乙醇胺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、缓血酸胺以及氢氧化锌。

[0336] 本发明的化合物的名称根据由化学文摘社(Chemical Abstracts Service)(CAS)商定的命名规则或者根据由国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry)(IUPAC)商定的命名规则来生成。

[0337] 最终化合物的制备

[0338] 根据本发明的这些化合物通常可以通过一系列步骤进行制备，其中的每个步骤是熟练人员已知的。特别地，这些化合物可以根据以下合成方法进行制备。

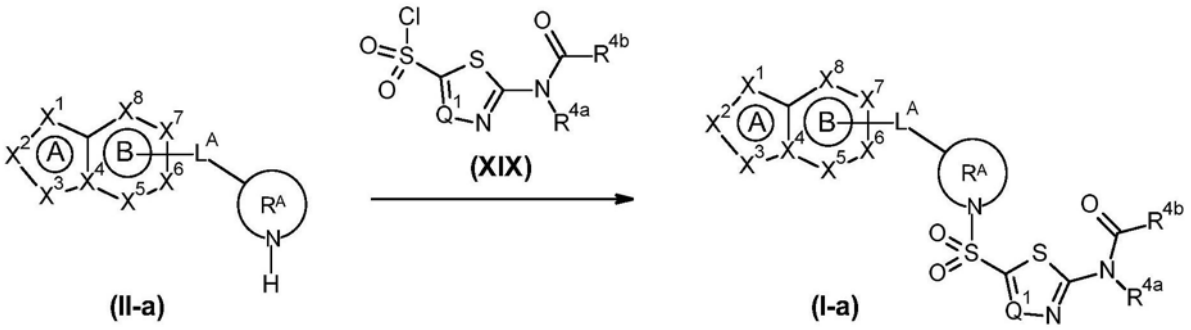
[0339] 具有式(I)的化合物能以对映体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。具有化学式(I)的外消旋化合物可以通过与适合的手性酸反应而转化为相对应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式随后例如通过选择性或分步结晶法分离，且通过碱使对映体从其中释出。分离具有式(I)的化合物的对映异构形式的替代性方式涉及使用手性固定相的液相层析。所述纯的立体化学异构形式还可以来源于适当起始材料的相应的纯的立体化学异构形式，条件是反应立体定向地发生。

[0340] 化合物的制备

[0341] 实验程序1

[0342] 根据具有式(I)的最终化合物(其中R^B是(b-1))，在本文中称为具有式(I-a)的化合物，可以根据反应方案(1)通过使具有式(II-a)的中间体化合物与具有式(XIX)化合物反应制备。反应在合适的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷)中，在合适的碱(例如三乙胺)存在下，在0℃或室温的热条件下进行例如1小时。在反应方案(1)中，所有变量如式(I)中所定义，并且其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文所定义)。

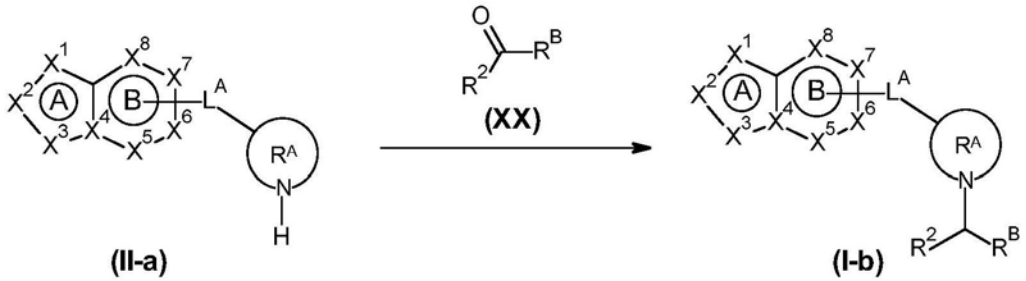
[0343]



反应方案1

[0344] 实验程序2

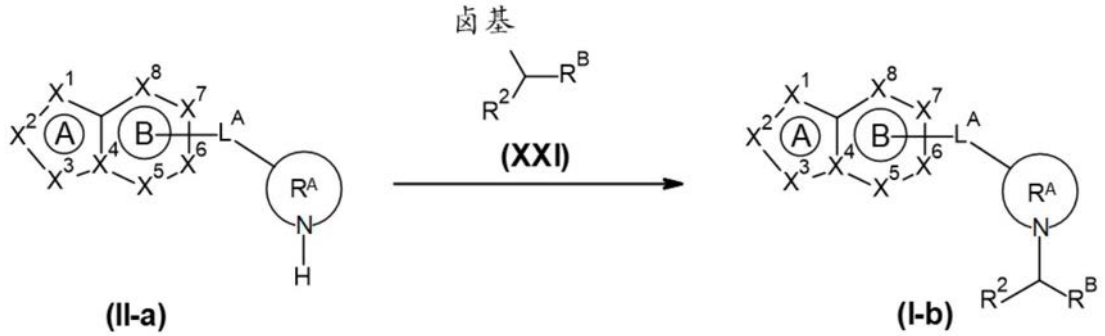
[0345] 另外，具有式(I)的最终化合物(其中L^B是CHR^2)，在本文中称为具有式(I-b)的化合物，可以根据反应方案(2)通过使具有式(II-a)的中间体化合物与具有式(XX)化合物反应制备。反应在合适的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷、金属氢化物，例如三乙酰氧基硼氢化钠，氰基硼氢化钠或硼氢化钠)中进行，并且可能需要存在合适的碱(例如，三乙胺和/或路易斯酸，例如四异丙氧基钛或四氯化钛)，在热条件下(例如0℃或室温，或140℃)进行例如1小时或24小时。在反应方案(2)中，所有变量如式(I)中所定义，并且其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文所定义)。

[0346] 

反应方案2

[0347] 实验程序3

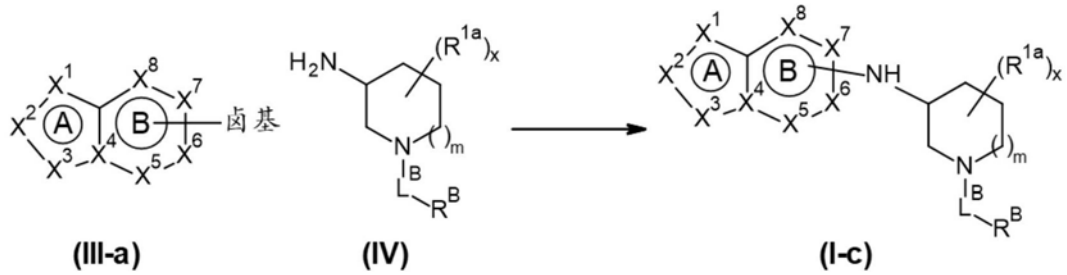
[0348] 可替代地，根据反应方案(3)，可以通过使具有式(II-a)的中间体化合物与具有式(XXI)的化合物进行反应来制备具有式(I-b)的最终化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如乙腈)，合适的碱(例如三甲胺或二异丙基乙胺)中，在热条件(例如0℃或室温，或75℃)下进行例如1小时或24小时。在反应方案(3)中，所有变量如式(I)中所定义，卤基是氯、溴或碘，并且其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文所定义)。

[0349] 

反应方案3

[0350] 实验程序4

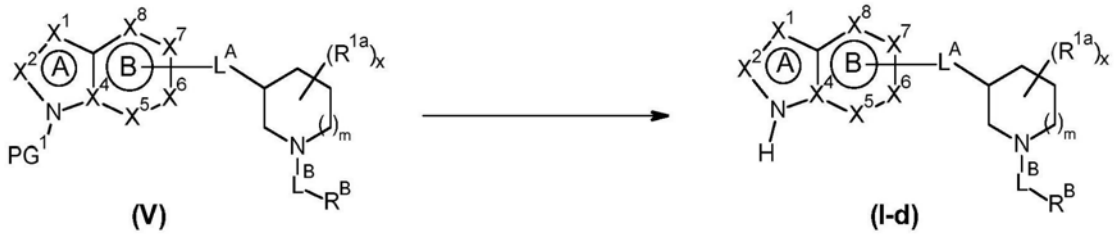
[0351] 另外，具有式(I)的最终化合物(其是NH)，在本文中称为(I-c)，可以根据反应方案(4)通过使具有式(III-a)的中间体化合物与具有式(IV)的化合物反应制备。反应在合适的反应惰性溶剂(例如乙腈)，合适的碱(例如三甲胺或二异丙基乙胺)中，在热条件(例如100℃)下进行例如1小时或24小时。在反应方案(4)中，所有变量如式(I)中所定义，L^A是NH且卤基是氯、溴或碘。

[0352] 

反应方案4

[0353] 实验程序5

[0354] 另外，根据反应方案(5)，可以通过在具有式(V)中间体化合物中切割保护基团制备具有式(I-d)的最终化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷)，合适的酸(例如三氟乙酸)中，在热条件(例如室温)下进行1小时或24小时。在反应方案(5)中，所有变量都如在式(I)中定义的，其中X^3是NH。PG^1是氮官能团的合适保护基团，例如2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

[0355] 

反应方案5

[0356] 实验程序6

[0357] 根据反应方案(6)，可以通过在具有式(VI)中间体化合物中切割保护基团制备具

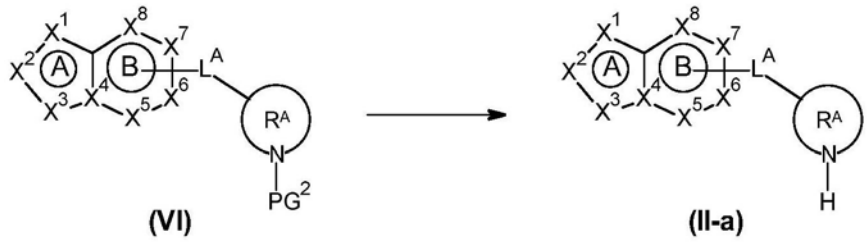
有式(II-a)的中间体化合物。在反应方案(6)中，所有变量如式(I)中所定义，表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文定义的)并且PG^2是氮官能团的合适保护基团，例如叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、苄基、苄氧基羰基(Cbz)。用于除去这种保护基团的合适方法是本领域技术人员公知的，包括但不限于：

[0358] -Boc脱保护。在反应惰性溶剂(例如二氯甲烷)中用质子酸(例如三氟乙酸)处理。

[0359] -乙氧基羰基脱保护。在反应惰性溶剂(例如湿四氢呋喃)中用强碱(例如氢氧化钠)处理。

[0360] -苄基脱保护。在合适的催化剂(例如钯/碳)存在下，在反应惰性溶剂(例如乙醇)中催化氢化。

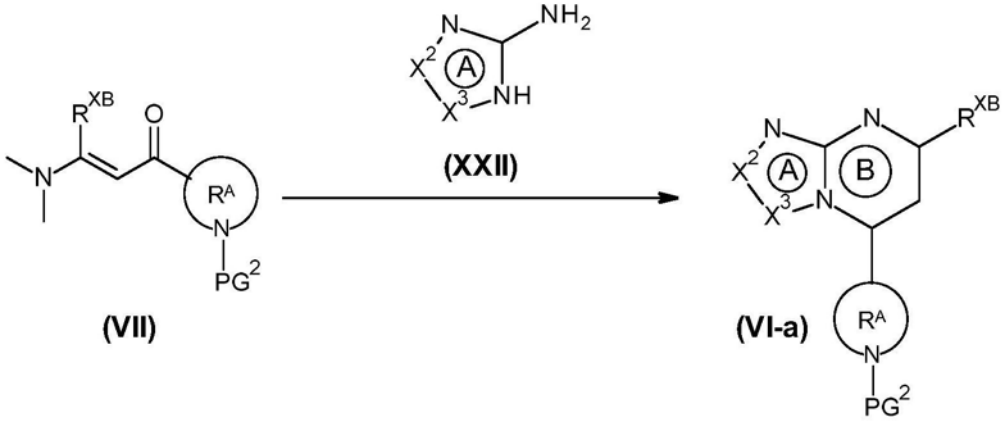
[0361] -苄氧基羰基脱保护。在合适的催化剂(例如钯/碳)存在下，在反应惰性溶剂(例如乙醇)中催化氢化。

[0362] 

反应方案6

[0363] 实验程序7

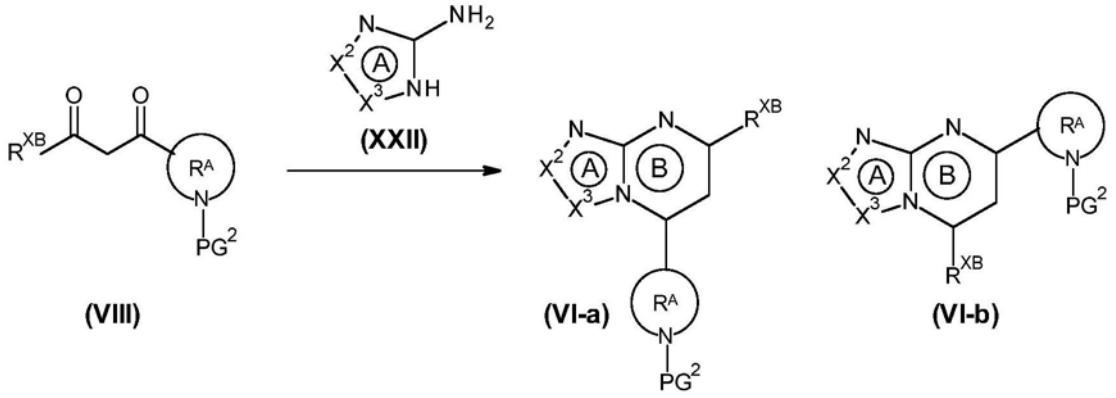
[0364] 根据反应方案(7)，可以通过使具有式(VII)的中间体化合物与具有式(XXII)的化合物进行反应来制备具有式(VI-a)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如乙酸)中，在热条件(例如120℃)下进行例如30分钟或1小时。在反应方案(7)中的所有变量都如式(I)中定义，其中X^1、X^4和X^8是N，X^5和X^6是CH，X^7是CR^{XB}，L^A为键且表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文定义的)。PG^2如式(VI)中所定义。

[0365] 

反应方案7

[0366] 实验程序8

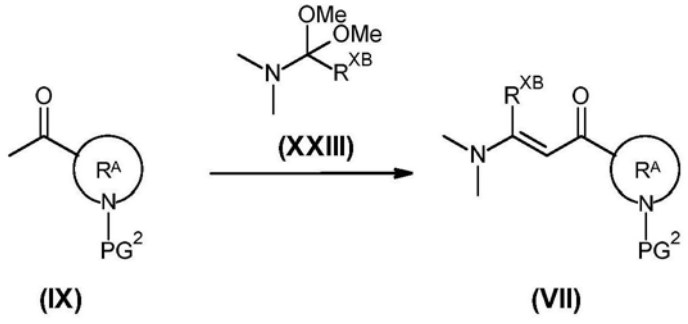
[0367] 另外，根据反应方案(8)，可以通过使具有式(VIII)的中间体化合物与具有式(XXII)的化合物进行反应来制备具有式(VI-a)和(VI-b)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如乙酸或DMF)中，在热条件(例如60℃)下进行例如3天。在反应方案(8)中，所有变量都如式(I)中所定义，其中X^1、X^4和X^8是N，X^5在化合物(VI-a)中是C和在化合物(VI-b)中是CR^{XB}，X^6是CH，X^7在化合物(VI-a)中是CR^{XB}和在化合物(VI-b)中是C，L^A是键并且  表示R^A处任选地被取代的杂环部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文定义的)。PG^2如式(VI)中所定义。

[0368] 

反应方案8

[0369] 实验程序9

[0370] 根据反应方案(9)，可以通过使具有式(IX)的中间体化合物与具有式(XXIII)的化合物进行反应来制备具有式(VII)的中间体化合物。反应在热条件(例如100℃)下进行例如3小时。在反应方案(9)中，所有变量如式(I)中所定义，其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文所定义)。PG^2如式(VI)中所定义。

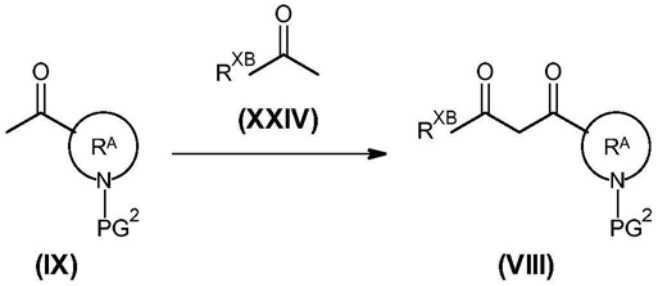
[0371] 

反应方案9

[0372] 实验程序10

[0373] 根据反应方案(10)，可以通过使具有式(IX)的中间体化合物与具有式(XXIV)的化合物进行反应来制备具有式(VIII)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如甲苯)，合适的碱(例如叔丁醇钾)中，在热条件(例如-5℃或0℃或室温)下进行2小时或3小时。

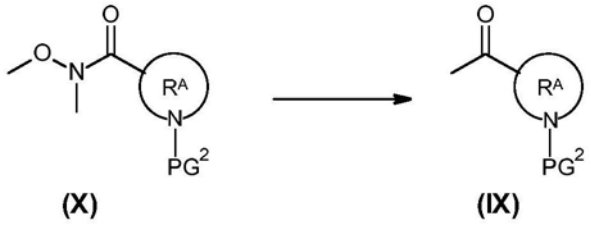
在反应方案(10)中,所有变量如式(I)中所定义,其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即,来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基,来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基,如本文所定义)。PG^2如式(VI)中所定义。

[0374] 

反应方案 10

[0375] 实验程序11

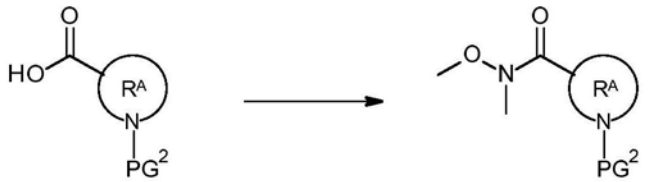
[0376] 根据反应方案(11),可以通过使具有式(X)的中间体化合物与甲基溴化镁进行反应来制备具有式(IX)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如四氢呋喃)中,在热条件(例如0℃或室温)下进行例如1小时。在反应方案(11)中,所有变量如式(I)中所定义,其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即,来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基,来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基,如本文所定义)。PG^2如式(VI)中所定义。

[0377] 

反应方案 11

[0378] 实验程序12

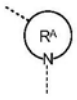
[0379] 根据反应方案(12),可以通过使具有式(XI)的中间体化合物与N,O-二甲基羟胺盐酸盐进行反应来制备具有式(X)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如四氢呋喃或乙腈),用于制备Weinreb酰胺的合适试剂(例如羰基二咪唑),合适的碱(例如,三乙胺)中在热条件(例如室温)下进行例如3小时。在反应方案(12)中,所有变量如式(I)中所定义,其中  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即,来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基,来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基,如本文所定义)。PG^2如式(VI)中所定义。

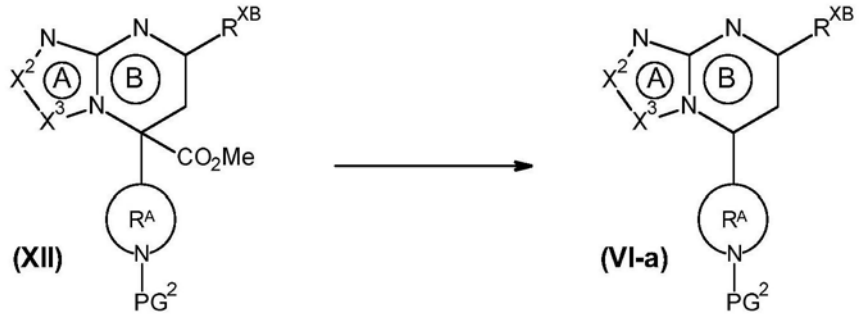
[0380] 

(XI) (X)

反应方案 12

[0381] 实验程序13

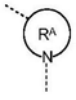
[0382] 另外，根据反应方案(13)，可以通过通过具有式(XII)的中间体化合物的脱羧反应来制备具有式(VI-a)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如MeOH或EtOH和H_2O)，合适的碱(例如氢氧化锂)的混合物中在热条件(例如40℃)下进行例如24小时。在反应方案(13)中的所有变量都如式(I)中定义，其中X^1、X^4和X^8是N，X^5和X^6是C(H)，X^7是CR^{XB}，LA为键且  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文定义的)。PG^2如式(VI)中所定义。

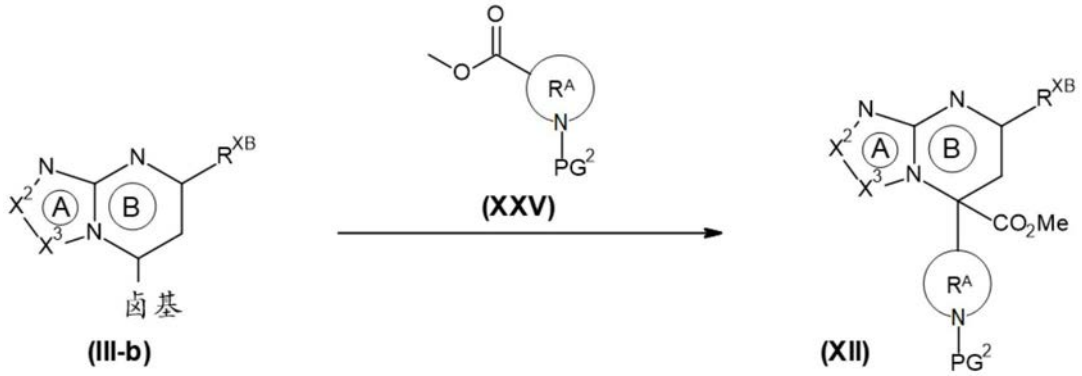
[0383] 

(XII) (VI-a)

反应方案 13

[0384] 实验程序14

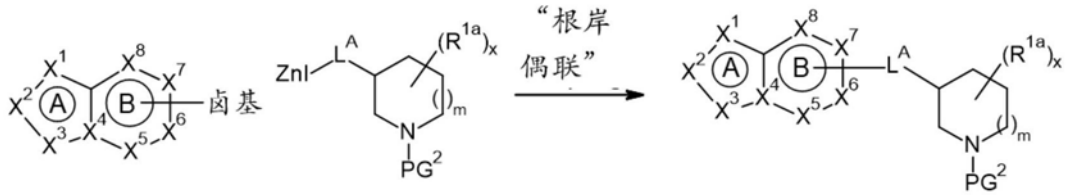
[0385] 根据反应方案(14)，可以通过使具有式(III-b)的中间体化合物与具有式(XXV)的化合物进行反应来制备具有式(XII)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如四氢呋喃)，合适的碱(例如二异丙基氨基锂)中，在热条件(例如-78℃或-60℃)下进行例如1或2小时。在反应方案(14)中的所有变量都如式(I)中定义，其中X^1、X^4和X^8是N，X^5和X^6是C(H)，X^7是CR^{XB}，LA为键，  表示R^A处的任选地被取代的杂环基部分(即，来自(a-1)的吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，来自(a-2)的吗啉基或来自(a-3)的哌嗪基，如本文定义的)且卤基是氯。PG^2如式(VI)中所定义。

[0386] 

反应方案 14

[0387] 实验程序15

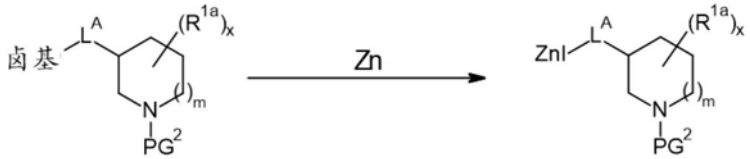
[0388] 根据反应方案(15),可以通过具有式(III-a)的卤代化合物与具有式(XIII)的有机锌化合物的“根岸偶联”反应来制备具有式(VI-c)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如四氢呋喃)和合适的催化剂(例如$Pd(OAc)_2$),适合过渡金属的配体(例如,2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯[CAS:787618-22-8])中,在热条件(例如室温)下进行例如1小时。在反应方案(15)中,所有变量都如在式(I)中定义的,并且卤基优选是碘。PG^2如式(VI)中所定义。

[0389] 

反应方案 15

[0390] 实验程序16

[0391] 根据反应方案(16),可以通过具有式(XIV)的卤代化合物与锌反应来制备具有式(XIII)的中间化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如四氢呋喃)和合适的盐(例如氯化锂)中,在热条件(例如40℃)下例如在连续流动反应器中进行。在反应方案(16)中,所有变量都如在式(I)中定义的,并且卤基优选是碘。PG^2如式(VI)中所定义。

[0392] 

反应方案 16

[0393] 实验程序17

[0394] 根据反应方案(17),可以在具有式(XV)的化合物的还原条件下制备具有式(VI-d)

的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如乙醇)和合适的催化剂(例如活性炭上的钯)中,在热条件(例如室温)和1个大气压的氢气下进行例如18小时。在反应方案(17)中,所有变量都如在式(I)中定义的,并且L^A是键。PG^2如式(VI)中所定义。

[0395]



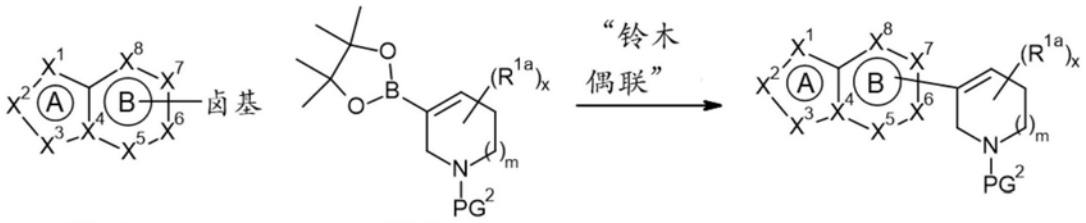
(XV) (VI-d)

反应方案 17

[0396] 实验程序18

[0397] 根据反应方案(18),可以通过具有式(III-a)的卤代化合物与具有式(XVI)的硼酸酯化合物的"铃木偶联"反应来制备具有式(XV)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如二噁烷)和合适的Pd-络合物催化剂(例如$Pd(PPh_3)_4$),合适的碱(例如碳酸钠水溶液)中,在热条件(例如在微波辐射下在130℃)下进行例如30分钟。在反应方案(18)中,所有变量如式(I)中所定义,L^A是键且卤基是氯、溴或碘。PG^2如式(VI)中所定义。

[0398]



(III-a) (XVI) (XV)

反应方案 18

[0399] 实验程序19

[0400] 根据反应方案(19),可以通过在具有式(XVII)中间体化合物中切割保护基团制备具有式(IV)的中间体化合物。在反应方案(19)中,所有变量都如在式(I)中定义的。PG^2是氮官能团的合适保护基团,例如叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、苄基、苄氧基羰基(Cbz)。用于除去这种保护基团的合适方法描述于实验程序6中。

[0401]



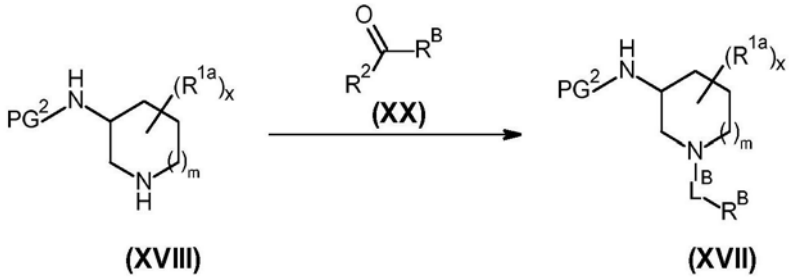
(XVII) (IV)

反应方案 19

[0402] 实验程序20

[0403] 根据反应方案(20),可以通过使具有式(XVIII)的化合物与具有式(XX)的化合物进行反应来制备具有式(XVII)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷、金属氢化物,例如三乙酰氧基硼氢化钠,氰基硼氢化钠或硼氢化钠)中进行,并且可能需

要存在合适的碱(例如,三甲胺或二异丙基乙胺),在热条件下(例如0℃或室温,或140℃)进行例如1小时或24小时。在反应方案(20)中,所有变量都如在式(I)中定义的。PG^2如式(VI)中所定义

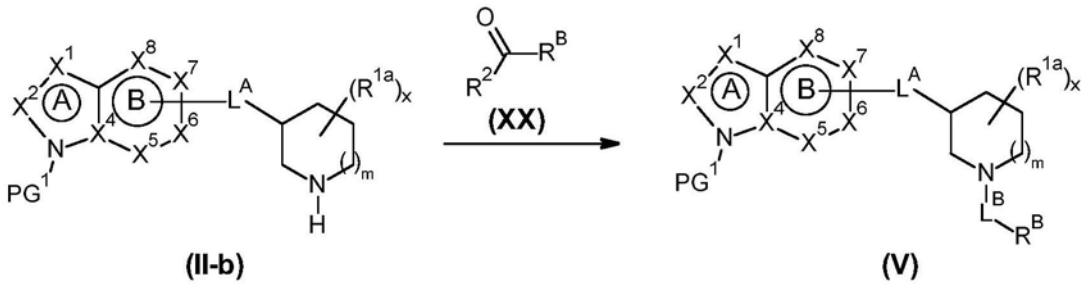
[0404] 

(XVIII) (XVII)

[0405] 反应方案20

[0406] 实验程序21

[0407] 根据反应方案(21),可以通过使具有式(II-b)的化合物与具有式(XX)的化合物进行反应来制备具有式(V)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷或MeOH、金属氢化物,例如三乙酰氧基硼氢化钠,氰基硼氢化钠或硼氢化钠)中进行,并且可能需要存在合适的碱(例如,三甲胺或二异丙基乙胺),在热条件下(例如0℃或室温,或140℃)进行例如1小时或24小时。在反应方案(21)中,所有变量都如在式(I)中定义的,其中X^3是N。PG^1如式(V)中所定义。

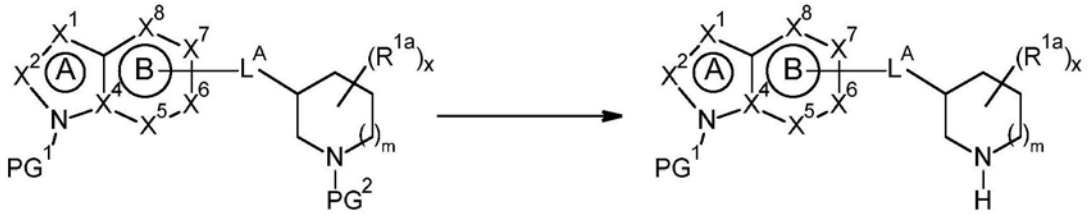
[0408] 

(II-b) (V)

反应方案21

[0409] 实验程序22

[0410] 根据反应方案(22),可以通过在具有式(VI-e)中间体化合物中切割保护基团PG^2制备具有式(II-b)的中间体化合物。在反应方案(22)中,所有变量都如在式(I)中定义的,其中X^3是N。PG^1如式(V)中所定义。PG^2是氮官能团的合适保护基团,例如叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、苄基、苄氧基羰基(Cbz)。用于除去这种保护基团的合适方法描述于实验程序6中。

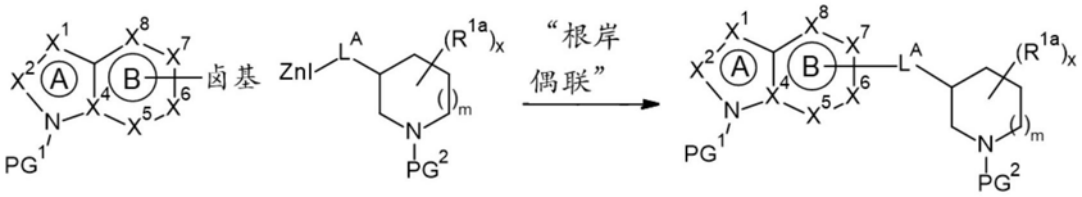
[0411] 

(VI-e) (II-b)

反应方案22

[0412] 实验程序23

[0413] 根据反应方案(23)，可以通过具有式(III-c)的卤代化合物与具有式(XIII)的有机锌化合物的“根岸偶联”反应来制备具有式(VI-e)的中间体化合物。反应在合适的反应惰性溶剂(例如四氢呋喃)和合适的催化剂(例如$Pd(OAc)_2$)，适合过渡金属的配体(例如，2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯[CAS:787618-22-8])中，在热条件(例如室温)下进行例如1小时。在反应方案(23)中，所有变量都如在式(I)中定义的，其中X^3是N并且卤素优选是碘。PG^1如式(V)中所定义。PG^2如式(VI)中所定义。

[0414] 

(III-c) (XIII) (VI-e)

反应方案23

[0415] 具有式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(XI)、(XIV)、(XVI)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXIV)和(XXV)的中间体可商购获得或可通过本领域技术人员已知的程序制备。

[0416] 药理学

[0417] 本发明化合物及其药学上可接受的组合物抑制O-GlcNAc水解酶(OGA)，因此可用于治疗或预防涉及tau病理学(也称为tau病变)的疾病和具有tau包涵体的疾病。这样的疾病包括，但不限于阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化和帕金森-痴呆综合征、嗜银颗粒病、慢性创伤性脑病、皮质基底节变性、弥散性神经原纤维缠结与钙化、唐氏综合征、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、与染色体17(由MAPT突变引起)相关的额颞痴呆和帕金森综合征、额颞叶变性(由C9ORF72突变引起的某些病例)、格-施-沙病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、Guadeloupean帕金森综合征、强直性肌营养不良、神经退行与脑铁累积、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、类型C、非关岛运动神经元疾病与神经原纤维缠结、皮克病、脑炎后帕金森综合征、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、进行性皮质下神经胶质增生、进行性核上性麻痹、SLC9A6相关的精神发育迟缓、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、和具有球状胶质包涵体的白质tau病变。

[0418] 如在此所用，术语“治疗”旨在是指其中可能存在一种疾病的进展的减缓、中断、遏制或阻止或症状的缓解的所有过程，但未必指示所有症状的全部消除。如本文所用，术语“预防”旨在表示所有过程，其中可能存在疾病发作的减慢、中断、停滞或停止。

[0419] 本发明还涉及根据通式(I)的化合物，其立体异构形式或其药学上可接受的酸或碱加成盐，其用于治疗或预防选自由以下组成的组的疾病或病症：阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化和帕金森-痴呆综合征、嗜银颗粒病、慢性创伤性脑病、皮质基底节变性、弥散性神经原纤维缠结与钙化、唐氏综合征、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、与染色体17(由MAPT突变引起)相关的额颞痴呆和帕金森综合征、额颞叶变性(由C9ORF72突变引起的某些病例)、格-施-沙病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、Guadeloupean帕金森综合征、强直性肌营养不良、神经退行与脑铁累积、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、类

型C、非关岛运动神经元疾病与神经原纤维缠结、皮克病、脑炎后帕金森综合征、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、进行性皮质下神经胶质增生、进行性核上性麻痹、SLC9A6相关的精神发育迟缓、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、和具有球状胶质包涵体的白质tau病变。

[0420] 本发明还涉及根据通式(I)的化合物，其立体异构形式或其药学上可接受的酸或碱加成盐，其用于治疗、预防、改善、控制选自由以下组成的组的疾病或病症或降低其风险：阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化和帕金森-痴呆综合征、嗜银颗粒病、慢性创伤性脑病、皮质基底节变性、弥散性神经原纤维缠结与钙化、唐氏综合征、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、与染色体17(由MAPT突变引起)相关的额颞痴呆和帕金森综合征、额颞叶变性(由C9ORF72突变引起的某些病例)、格-施-沙病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、Guadeloupean帕金森综合征、强直性肌营养不良、神经退行与脑铁累积、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、类型C、非关岛运动神经元疾病与神经原纤维缠结、皮克病、脑炎后帕金森综合征、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、进行性皮质下神经胶质增生、进行性核上性麻痹、SLC9A6相关的精神发育迟缓、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、和具有球状胶质包涵体的白质tau病变。

[0421] 特别地，该疾病或病症可特别选自tau病变，更特别是选自由以下组成的组的tau病变：阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞叶痴呆伴帕金森综合征-17、皮克病、皮质基底节变性和嗜银颗粒痴呆；或者该疾病或病症尤其可以是伴有tau病理学的神经退行性疾病，更特别是选自由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆的神经退行性疾病。

[0422] 阿尔茨海默病和tau病变疾病的临床前状态：

[0423] 近年来，美国国家老龄化研究所和国际工作组(United States(US)National Institute for Aging and the International Working Group)提出了更好地确定AD临床前(无症状)阶段的指南(Dubois B,等人Lancet Neurol[柳叶刀神经学].2014;13:614-629;Sperling,RA,等人.Alzheimers Dement[阿尔茨海默病进展].2011;7:280-292)。假设模型假定Aβ累积和tau聚集在明显的临床损害发作前许多年开始。升高的淀粉样蛋白累积、tau聚集和AD发展的关键风险因素是年龄(即65岁或以上)、APOE基因型和家族史。大约三分之一的75岁以上的临床正常老年人表现出PET淀粉样蛋白和tau成像研究(后者目前不太先进)中Aβ或tau累积的证据。此外，观察到CSF测量中降低的Aβ水平，而CSF中未修饰的和磷酸化的tau的水平升高。在大型尸检研究中可以看到类似的发现，并且已经表明早在20岁及更年轻时就在脑中检测到tau聚集体。淀粉样蛋白阳性(Aβ+)临床正常个体一致地展示出在其他生物标志物上的“AD样内表型”的证据，包括功能性磁共振成像(MRI)和静息态连接两者中扰乱的功能性网络活性、氟脱氧葡萄糖^{18}F(FDG)代谢减退、皮质变薄以及加速萎缩。累积的纵向数据也强烈地表明Aβ+临床上正常的个体认知减退和进展为轻度认知损害(MCI)和AD痴呆的风险增加。阿尔茨海默病的科学界达成共识，即这些Aβ+临床上正常的个体代表AD病理学连续体中的早期阶段。因此，有人认为，如果在广泛的神经变性已发生之前的疾病阶段开始，用降低Aβ产生或tau聚集的治疗剂进行干预可能更有效。许多医药公司目前正在测试在前驱AD中的BACE抑制作用。

[0424] 由于不断发展的生物标志研究，现在可以在第一症状发生之前的临床前阶段识别出阿尔茨海默病。所有与临床前阿尔茨海默病相关的不同问题，如定义和词汇、限制、自然

史、进展标志和在无症状阶段检测疾病的伦理后果，都在Alzheimer's&Dementia[阿尔茨海默氏症和痴呆症]12(2016)292-323中进行了综述。

[0425] 在临床前阿尔茨海默病tau病变中可以识别两类个体。在PET扫描中明显具有淀粉样蛋白β或tau聚集或具有CSF Aβ、tau和磷酸化tau的改变的认知正常的个体被定义为处于"阿尔茨海默病(AR-AD)的无症状风险状态"或处于"无症状tau病变状态"。据说患有家族性阿尔茨海默病的完全渗透性显性常染色体突变的个体患有"前驱型(presymptomatic)阿尔茨海默病"。已经针对多种形式的tau病变描述了tau蛋白内的显性常染色体突变。

[0426] 因此，在一个实施例中，本发明还涉及根据通式(I)的化合物，其立体异构形式或其药学上可接受的酸或碱加成盐，用于控制或降低临床前阿尔茨海默病、前驱性阿尔茨海默病、或在不同形式的tau病变中观察到的与tau相关的神经退行的风险。

[0427] 如在上文已经提及的，术语"治疗"未必指示所有症状的全部消除，而是还可以指在上面提及的任何失调中的对症治疗。鉴于具有式(I)的化合物的效用，提供一种治疗罹患任一种上文中提及的疾病的受试者如温血动物(包括人类)的方法，或一种预防受试者如温血动物(包括人类)罹患任一种上文中提及的疾病的方法。

[0428] 所述方法包括向受试者如温血动物(包括人类)给予，即，全身给予或局部给予，优选口服给予预防或治疗有效量的具有式(I)的化合物、其立体异构形式、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[0429] 所以，本发明还涉及用于预防和/或治疗任何上文中提及的疾病的方法，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0430] 本发明还涉及调节O-GlcNAc水解酶(OGA)活性的方法，该方法包括向有需要的受试者给予预防或治疗有效量的根据本发明所述的和如权利要求书中所定义的化合物或根据本发明所述的和如权利要求书中所定义的药物组合物。

[0431] 治疗方法还可包括以每天一到四次摄入之间的方案给予活性成分。在这些治疗方法中，根据本发明的化合物优选地在给予之前进行配制。如在此下文中所描述的，适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可得的成分进行制备。

[0432] 可以适合于治疗或预防上述任何障碍或其症状的本发明的化合物可以单独给予或与一种或多种另外的治疗剂联合给予。联合疗法包括：包含具有式(I)的化合物以及一种或多种另外的治疗剂的单个药物剂量配制品的给予，连同具有式(I)的化合物和以其自身分开的药物剂量配制品存在的每种另外的治疗剂的给予。例如，可以向患者给予一起处于单个口服剂量组合物(如片剂或胶囊)中的具有式(I)的化合物和治疗剂，或可以将每种药剂以分开的口服剂量配制品给予。

[0433] 技术人员将熟悉在此提及的疾病或病症的替代性术语表、疾病分类学以及分类系统。例如，美国精神病学协会(American Psychiatric Association)精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic&Statistical Manual of Mental Disorders，DSM-5™)第五版采用神经认知障碍(NCD)(重度和轻度)，特别是由于阿尔茨海默病的神经认知障碍等术语。熟练人员可以使用此类术语作为用于一些在此提及的疾病或病症的替代性命名。

[0434] 药物组合物

[0435] 本发明还提供用于预防或治疗其中O-GlcNAc水解酶(OGA)的抑制是有益的疾病的组合物，这些疾病是例如阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹、唐氏综合征、额颞叶痴呆、额颞

叶痴呆伴帕金森综合征-17、皮克病、皮质基底节变性、嗜银颗粒痴呆、由C9ORF72突变引起的肌萎缩侧索硬化或额颞叶痴呆，所述组合物包括治疗有效量的根据式(I)的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0436] 虽然活性成分可以单独给予，但其优选地是作为药物组合物存在。因此，本发明进一步提供了药物组合物，该药物组合物包含根据本发明的化合物连同药学上可接受的载体或稀释剂。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分相容的意义上必须是“可接受的”并且对于其接受者是无害的。

[0437] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物。治疗有效量的呈碱形式或加成盐形式的作为活性成分的具体化合物与药学上可接受的载体组合成紧密混合物，该载体可以取决于给予所希望的制剂形式而采用多种多样的形式。这些药物组合物希望为适合于(优选适合于)全身性给予，如经口、经皮或肠胃外给予；或局部给予如通过吸入、鼻喷雾、滴眼剂或通过霜剂、凝胶剂、洗发剂等给予。例如，在制备处于口服剂型的组合物中，可使用任何常见药物介质，在口服液体制剂(如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下，例如像水、二醇类、油类、醇类等；或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下，固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊由于其给予简易性而代表了最有利的经口单位剂型，在该情况下，显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说，载体通常将包括至少呈大部分的无菌水，但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。例如可制备可注射溶液，其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液，在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。在适合于经皮给予的组合物中，载体任选地包括渗透增强剂和/或适合的可湿润剂，任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合，这些添加剂不会对皮肤造成任何显著有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给予和/或可有助于制备所希望的组合物。这些组合物能够以不同方式，例如作为透皮贴剂、作为滴剂或作为软膏给予。

[0438] 尤其有利的是以单位剂型配制以上提及的药物组合物以实现给予简易性和剂量均一性。如本说明书和权利要求书中所用的单位剂型在此是指适合作为单位剂量的物理离散单位，每一单位含有经计算以与所需的药物载体结合而产生所希望的治疗作用的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂、汤匙剂以及类似剂型，及其分开的多个。

[0439] 给予的确切剂量和频率取决于所用的具体的具有式(I)的化合物，所治疗的具体病症，所治疗的病症的严重程度，具体患者的年龄、体重、性别、障碍程度和一般物理病症以及个体可以服用的如本领域的技术人员所熟知的其他药物。此外，显而易见的是，所述有效日用量可以降低或提高，这取决于所治疗的受试者的应答和/或取决于给出本发明的化合物处方的医生的评估。

[0440] 取决于给予模式，该药物组合物将包含按重量计从0.05％至99％，优选地按重量计从0.1％至70％，更优选地按重量计从0.1％至50％的活性成分，以及按重量计从1％至99.95％，优选地按重量计从30％至99.9％，更优选地按重量计从50％至99.9％的药学上可接受的载体，所有的百分数都基于该组合物的总重量。

[0441] 本发明的化合物可以用于全身性给予，如经口、经皮或肠胃外给予；或局部给予如通过吸入、鼻喷雾、滴眼剂或通过霜剂、凝胶剂、洗发剂等给予。化合物优选地经口给予。如

本领域的普通技术人员所熟知的，确切剂量和给予频率取决于所使用的根据式(I)的具体化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、障碍程度以及总体身体健康状况，连同个体可以服用的其他药物。此外，显而易见的是，所述有效日用量可以降低或提高，这取决于所治疗的受试者的应答和/或取决于给出本发明的化合物处方的医生的评估。

[0442] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的具有式(I)的化合物的量将取决于治疗的疾病、哺乳动物种类以及具体给药模式而变化。然而，作为一般指导，本发明的这些化合物的合适单位剂量可以例如优选地含有0.1mg至约1000mg之间的活性化合物。优选的单位剂量是在1mg至大约500mg之间。更优选的单位剂量是在1mg至大约300mg之间。甚至更优选的单位剂量是在1mg至大约100mg之间。这样的单位剂量可以每天超过一次地被给予，例如一天2、3、4、5或6次，但是优选每天1次或2次，这样使得对于一个70kg的成人每次给予的总剂量是每kg受试者体重在0.001至大约15mg的范围中。优选的剂量是每次给予每kg受试者体重0.01至约1.5mg，并且此类疗法可以持续多个星期或月，并且在一些情况中，持续多年。然而，应当理解，任何特定患者的具体剂量水平取决于各种因素，包括采用的特定化合物的活性；个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给予时间和途径；排泄速率；先前给予的其他药物；及进行医疗的特定疾病的严重性，如本领域技术人员所理解的。

[0443] 典型剂量可以是一天服用一次或一天多次的一片1mg至约100mg片剂或1mg至约300mg，或者一天服用一次的、并且包含在比例上含量较高的活性成分的一粒延时释放(time-release)的胶囊或片剂。延时释放效应可以通过在不同的pH值下溶解的胶囊材料、通过渗透压缓慢释放的胶囊、或者通过控制释放的任何其他已知手段来获得。

[0444] 如本领域技术人员将理解的，在一些情况下有必要使用这些范围外的剂量。此外，应当注意临床医生或治疗医师结合个体患者反应将知道如何以及何时开始、中断、调节或终止治疗。

[0445] 本发明还提供了试剂盒，其包含根据本发明的化合物、处方信息(也称为“说明书”)、泡罩包装或瓶、以及容器。此外，本发明提供了试剂盒，其包含根据本发明的药物组合物、处方信息(也称为“说明书”)、泡罩包装或瓶、以及容器。处方信息优选包括关于给予本发明化合物或药物组合物而给患者的建议或指导。特别地，处方信息包括给患者的建议或指导：关于根据本发明的所述化合物或药物组合物的给药，关于如何使用根据本发明的化合物或药物组合物，以预防和/或治疗有需要的受试者的tau病变。因此，在一个实施例中，本发明提供了套装试剂盒，其包含具有式(I)的化合物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或包含所述化合物的药物组合物，以及用于预防或治疗tau病变的说明书。本文提及的试剂盒尤其可以是适于商业销售的药物包装。

[0446] 对于以上提供的组合物、方法以及试剂盒，本领域技术人员将理解，用于各个的优选化合物是根据以上优选提到的那些化合物。用于组合物、方法和试剂盒的其他优选化合物是在以下非限制性实例中提供的那些化合物。

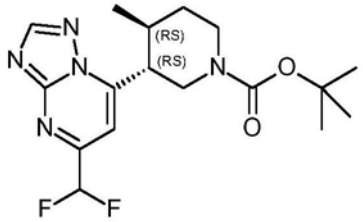
[0447] 实验部分

[0448] 在下文中，术语“m.p.”表示熔点，“min”表示分钟，“AcOH”表示乙酸，“ACN”表示乙腈，“aq.”表示水性，“DMAP”表示4-二甲基氨基吡啶，“DIPE”表示二异丙基醚，“DMF”表示二甲基甲酰胺，“r.t.”或“RT”表示室温，“rac”或“RS”表示外消旋，“sat.”表示饱和，“SFC”表

示超临界流体色谱，“SFC-MS”表示超临界流体色谱/质谱，“LC-MS”表示液相色谱/质谱，“HPLC”表示高效液相色谱，“^{i}PrOH”表示异丙醇，“RP”表示反相，“Rt”表示保留时间(分钟)，“$[M+H]^{+}$”表示化合物游离碱的质子化质量，“wt”表示重量，“TEMPO”表示2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基，“THF”表示四氢呋喃，“Et_2O”表示乙醚，“EtOAc”表示乙酸乙酯，“DCM”表示二氯甲烷，“MeOH”表示甲醇，“sat”表示饱和，“soltn”或“sol.”表示溶液，“HATU”表示1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化六氟磷酸盐，“MTBE”表示甲基-叔丁基醚，“EtOH”表示乙醇，“VCD”表示振动圆二色谱，“THF”表示四氢呋喃。

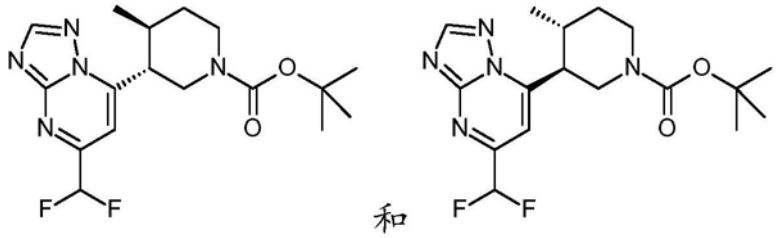
[0449] 无论何时在此表明符号“RS”，它都是指该化合物是在指定中心的一种外消旋混合物，除非外指明。当将该混合物分离时，已经将在一些化合物中心的立体化学构型指定为“R”或“S”；对于一些化合物，尽管该化合物本身已经作为单一的立体异构体被分离并且是对映体纯的/非对映构体纯的，但是当绝对立体化学未确定时，已经将在指定中心的立体化学构型指定为*R或*S。例如通过由超临界流体色谱法(SFC)分析外消旋混合物，随后SFC比较该一种或多种分离的对映体，来确定在此报道的化合物的对映体过量。

[0450] 在中间体/化合物中，其中键用粗体楔形或楔形平行线表示，而立体中心指定为RS，该表示表明样品是立体异构体的混合物，一种立体异构体具有投影在所描绘的图形的平面上方或下方的指示的取代基或基团，一个立体异构体具有在该图的平面上方或下方的相反投影中的取代基或基团，例如，

[0451] 

表示

(I-28)

[0452] 
的50:50混合物。

和

[0453] 手性中心的绝对构型(表示为R和/或S)由中间体/化合物中的VCD确定或可以合理化。最终化合物的合成从中间体开始，这些中间体具有与文献先例一致的已知绝对构型或获得自适当的合成程序中。另外的立体中心的绝对构型的分配可以通过标准的NMR方法分配。

[0454] 微波辅助的反应是在单模式反应器中进行的：在Initiator™ SixtyEXP微波反应器(拜泰齐公司(Biotage AB))或在多模式反应器中进行：MicroSYNTH Labstation(迈尔斯通公司(Milestone,Inc.))。

[0455] 使用试剂级溶剂，在硅胶60F254板(默克公司(Merck))上进行薄层色谱法(TLC)。使用标准技术，在硅胶上进行开口柱色谱，粒度60 Å，网目＝230-400(默克公司(Merck))。

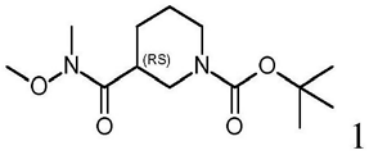
[0456] 使用易连接柱，在不规则硅胶上，粒度15-40μm(正相一次性快速柱)，在以下不同的快速系统上运行自动快速柱色谱法：在来自阿尔钦仪器公司(Armen Instrument)的SPOT

或LAFLASH系统、或来自因特奇美拉公司(Interchim)的PuriFlash®430evo系统、或来自安捷伦公司(Agilent)的971-FP系统、或来自拜泰齐公司的Isolera 1SV系统。

[0457] 使用振动圆二色光谱(VCD)确定这些化合物中的一些的绝对立体化学的构型。在配备有PMA 37的Bruker Equinox 55上,在KBr液体池中使用CD2Cl2作为溶剂(PEM:1350cm-1,LIA:1mV,分辨率:4cm-1),对它们进行测量。关于VCD用于绝对构型测定用法的说明可以发现于Dyatkin A.B.等人,Chirality[手征],14:215-219(2002)中。从头计算:使用宏模型在分子力学水平上进行彻底的构象检索,从而以OPLS-2005力场进行混合扭转/低模取样。用模拟二氯甲烷溶剂的泊松-波尔兹曼(Poisson-Boltzmann)连续溶剂化模型使用捷豹(Jaguar)在B3LYP/6-31G**水平上优化定位的最小值。使用10kJ/mol区间内的所有构象模拟VCD和IR光谱。使用捷豹(Jaguar)在相同的B3LYP/6-31G**水平下计算偶极和旋转强度。在以0.97的因子缩放频率,转换为洛伦兹谱带形,并将每个构象异构体的贡献相加(假设波尔兹曼系综(Boltzmann ensemble))后生成的计算的VCD光谱与实验光谱进行视觉比较以用于分配正确的立体化学。

[0458] A.中间体的制备

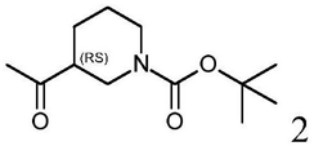
[0459] 中间体1的制备

[0460] 

1

[0461] 将1,1'-羰基二咪唑(CAS:530-62-1,48g,0.30mol)添加到1-(叔丁氧基羰基)-3-哌啶甲酸(CAS:84358-12-3,50g,0.22mol)在THF(250mL)中的溶液中并将混合物在室温下搅拌1h。在另一个烧瓶中,将三乙胺(31.78g,0.31mol)添加到N-甲氧基甲胺盐酸盐(1:1)(29.27g,0.30mol)在CH_3CN(200mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌1h。合并两种混合物并在室温下搅拌16h。然后,真空蒸发溶剂。将残余物溶于DCM中,并且用水、乙酸(20%溶液)洗涤,最后用Na_2CO_3(饱和水溶液)洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发,并且与甲苯共真空蒸发,得到中间体1(59g,99%)。

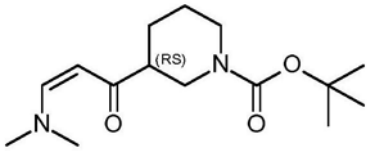
[0462] 中间体2的制备

[0463] 

2

[0464] 在0℃和氮气氛下,并且在温度没有超过15℃的情况下,将甲基溴化镁(1.4M,在甲苯/THF 75/25中,268mL)滴加到中间体1(59g,0.22mol)在THF(250mL)中的溶液中。添加后,将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物倒入含有100mL AcOH的冰上。将产物用Et_2O萃取,并将有机层用5%$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发,得到中间体2(50g,定量)。

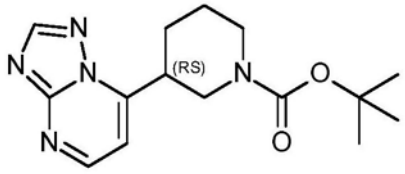
[0465] 中间体3的制备

[0466] 

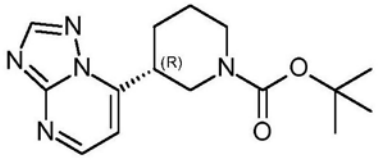
3

[0467] 将中间体2(50g,0.22mol)添加到N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(110mL)中,并将该混合物回流4天。将该反应混合物蒸发,添加另外的N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛,并将该混合物另外回流4h。蒸发溶剂并通过快速色谱法(二氧化硅,在DCM中的1%MeOH,2%)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体3(60g,97%)。

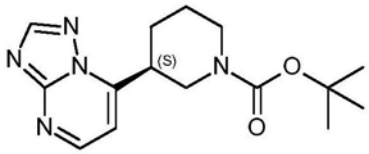
[0468] 中间体4、5和6的制备

[0469] 

4



5

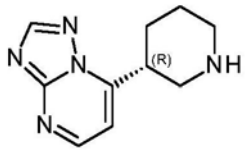


6

[0470] 将3-氨基-1,2,4-三唑(CAS:61-82-5,12.28g,0.15mol)添加到中间体3(33g,0.12mol)在AcOH(75mL)中的溶液中。将该反应混合物在130℃搅拌1h。然后将混合物在冰浴上冷却并在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,与甲苯共蒸发,并且用Et_2O(0.7L)稀释,并且倒入冰(0.5L)上。分离各层,并且再次用Et_2O(3x 0.3L)萃取水层。将合并的有机层用盐水处理,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发,得到中间体4,呈棕色油状物(25g,70%)。

[0471] 然后通过手性SFC(固定相:Chiralpak Diacel OJ 20x 250mm,流动相:CO_2,MeOH)将中间体4(25g)分离成对映体,得到中间体5(10g)和中间体6(10g)。

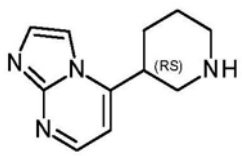
[0472] 中间体7的制备

[0473] 

.2HCl 7

[0474] 将中间体5(3.8g,12.53mmol)溶解在MeOH(100mL)中并在室温下用HCl(100mL;6N在2-丙醇中)处理,并将混合物在室温下进一步搅拌16h。将挥发物真空蒸发,并且将固体用DIPE/^{i}PrOH(5/1,100mL)研磨,干燥(真空烘箱,60℃,16h)后得到中间体7的二盐酸盐(3.17g,92%)。

[0475] 中间体8的制备

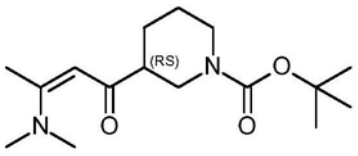
[0476] 

.HCl 8

[0477] 在回流下,将2-氨基咪唑硫酸盐(CAS:1450-93-7,6.083g,23.02mmol)添加到中间

体3(13g,46.04mmol)在AcOH(100mL)中的溶液中。将该反应混合物在回流下搅拌6h。然后真空蒸发溶剂,添加Na_2CO_3(饱和水溶液),并且用DCM萃取产物。将该有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发。将残余物用HCl(6N,在2-丙醇中)处理。将产物结晶,并且滤出晶体并干燥,得到中间体8的二盐酸盐(2.08g,16%)。

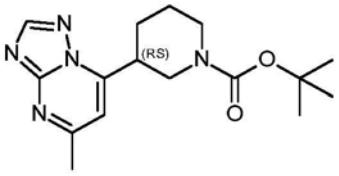
[0478] 中间体9的制备

[0479] 

9

[0480] 将中间体2(2g,8.80mmol)和N,N-二甲基乙酰胺二甲基缩醛(3.52g,26.40mmol)的混合物在回流下搅拌3h。将反应混合物真空蒸发并原样用于下一反应步骤(产物在二氧化硅上分解)。

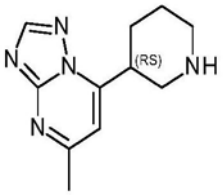
[0481] 中间体10的制备

[0482] 

10

[0483] 将3-氨基-1,2,4-三唑(CAS:61-82-5,0.71g,8.43mmol)和中间体9(2.5g,8.43mmol)在AcOH(50mL)中溶液在120℃下搅拌30分钟。然后真空蒸发溶剂,并且添加Na_2CO_3(饱和水溶液),并且用DCM萃取产物。将该有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发。通过快速色谱法(二氧化硅,在DCM中的1%MeOH,2%)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体10(2.14g,80%)。

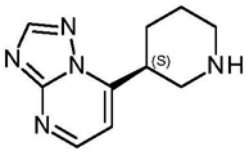
[0484] 中间体11的制备

[0485] 

.2HCl 11

[0486] 将HCl(50mL;4N,在2-丙醇中)添加到中间体10(2.14g,6.74mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中,并将混合物在室温下进一步搅拌1h。将产物从反应混合物中结晶,并且滤出并干燥,得到中间体11的二盐酸盐(1.07g,55%)。

[0487] 中间体12的制备

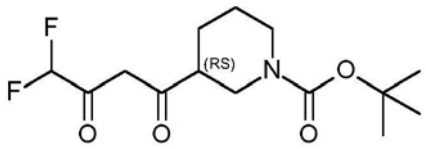
[0488] 

.2HCl 12

[0489] 将中间体6(3.9g,12.86mmol)溶解在MeOH(100mL)中并在室温下用HCl(100mL;6N,在2-丙醇中)处理,并将混合物在室温下进一步搅拌16h。将挥发物真空蒸发,并且将固体用DIPE/^{i}PrOH(250mL/50mL)研磨,干燥(真空烘箱,60℃,16h)后得到中间体12的二盐酸盐

(3.18g,90%)。

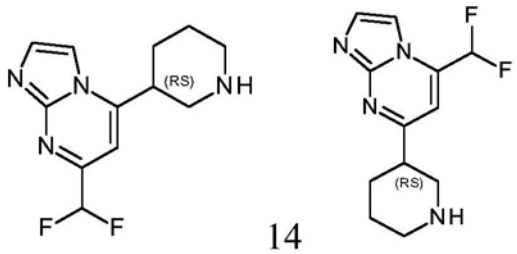
[0490] 中间体13的制备

[0491] 

13

[0492] 将中间体2(20g,0.088mol)在苯(200mL)中的混合物在0℃和氮气氛下搅拌。在0-5℃下添加叔丁醇钾(12g),然后添加二氟乙酸乙酯(13.14g,0.106mol)。将该反应混合物在室温下搅拌5h。然后逐滴添加10%H_2SO_4(10mL)直至pH=7,通过冷却将温度保持在15℃-20℃。将该混合物用EtOAc(2x 50mL)萃取。将有机层分离并用盐水(2x 20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发,得到中间体13(26g,97%)。

[0493] 中间体14和15的制备

[0494] 

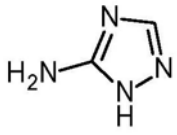
14

15

[0495] 在回流下,将2-氨基咪唑硫酸盐(CAS:1450-93-7,22.5g,0.085mol)添加到中间体13(26g,0.085mol)在AcOH(600mL)中的溶液中。将该反应混合物在回流下搅拌6h。然后真空蒸发溶剂。通过RP HPLC(Vydac DenaliC18-10μm,250g,5cm)纯化残余物。流动相(0.05%TFA水溶液+5%CH_3CN,MeOH)。收集所需的级分并真空浓缩,得到两个级分,将其用DCM+5%MeOH-NH_3在二氧化硅上过滤,得到中间体14(6.5g,30%)和中间体15(7.9g,37%),呈游离碱。

[0496] 将作为游离碱的中间体15(5g)溶解在^{i}PrOH中,用HCl酸化(6N,在2-丙醇中)并在室温下搅拌20h。沉淀出固体,将其滤出,并且干燥(真空烘箱,70℃),得到中间体15的二盐酸盐(4.9g)。

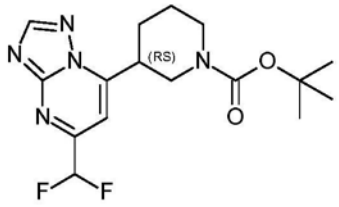
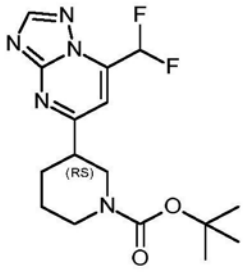
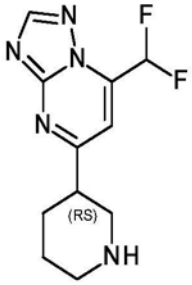
[0497] 中间体16的制备

[0498] 

.HCl 16

[0499] 将HCl(500mL;6N,在2-丙醇中)和HCl(500mL,1M,在水中)添加到3-氨基-1,2,4-三唑(CAS:61-82-5,50g,0.59mol)在MeOH(500mL)中的混合物中。将该反应混合物在室温下搅拌30分钟。然后,真空蒸发溶剂。将产物干燥(真空烘箱,60℃,2h),得到中间体16的盐酸盐(69.6g,97%)。

[0500] 中间体17和18和19的制备

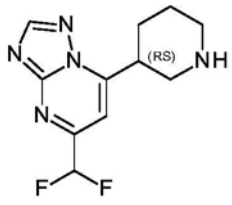
[0501]  17  18  19

[0502] 程序a:将中间体16(55.44g,0.46mol)添加到中间体13(70.21g,0.23mol)在DMF(800mL)中的溶液中。将该反应混合物在60℃搅拌20h。将反应混合物在冰浴上冷却。然后添加DMF(300mL),接着添加三乙胺(160.31mL,1.15mol)。然后滴加二碳酸二叔丁酯(51.17g,0.23mol)在DMF(300mL)中溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌1h。然后真空蒸发溶剂。将残余物在DCM(730mL)和20%NH_4OH(300mL)中搅拌30分钟。将有机层分离,用水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中30/70)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩。将残余物加入DIPE中并在室温下搅拌过夜。过滤沉淀的固体,得到中间体17(45.11g,55.5%)。将滤液真空蒸发,得到中间体18(25g,为化合物17和18的混合物)。

[0503] 程序b:将中间体16(15.42g,183.41mmol)添加到中间体13(56g,183.41mmol)在AcOH(300mL)中的混合物中。将该混合物回流2h。然后,真空蒸发溶剂。将残余物溶于DCM中,并且用10%Na_2CO_3水溶液洗涤直到中性pH。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发。通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM,2%MeOH-NH_3)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体18(45g,69%收率)。将水层真空蒸发。将残余物在DCM中搅拌并过滤。将滤液用$MgSO_4$干燥,过滤并真空蒸发。通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM,10%MeOH-NH_3)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体19(11g,24%收率)。

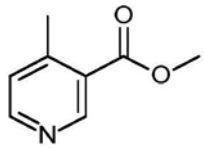
[0504] 或者,中间体19可以通过类似于从中间体18开始合成中间体20所述的程序制备。

[0505] 中间体20的制备

[0506]  . HCl 20

[0507] 将HCl/i-PrOH(200mL)添加到中间体17(15g,42.45mmol)在MeOH(400mL)中的混合物中。将该反应混合物在室温下搅拌20h。然后将混合物真空蒸发。将残余物与DIPE一起搅拌。滤出沉淀的固体,干燥(真空烘箱,70℃)后得到中间体20的二盐酸盐(14g,定量)。

[0508] 中间体21的制备

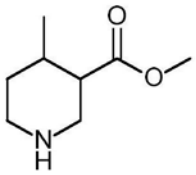
[0509]  21

[0510] 程序a:将4-甲基-3-吡啶甲酸盐酸盐(1:1)(40g,230.4mmol)添加到硫酸(20mL)和MeOH(400mL)的回流混合物中。将该混合物回流过夜,然后将其蒸发,并将所得浆液添加到

$NaHCO_3$(64g)在水(360mL)中的冷却的溶液中。将产物用DCM萃取,并将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发,产生中间体21(28.70g,83%)。

[0511] 程序b:将金属反应器用3-溴-4-甲基-吡啶(200g,0.116mol)和DMF/MeOH(1L/1L)的混合物填充。向其中添加Et_3N(400g,0.395mol)、乙酸钯(II)(8g,0.036mol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(16g,0.029mol)。将反应器关闭并用CO气体加压(3MPa),并且搅拌反应混合物并在140℃下加热过夜。将该反应混合物冷却,过滤并且真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法在硅胶上(梯度洗脱:EtOAc/石油醚,从1/1至1/0)进行纯化。收集产物级分并将溶剂蒸发以提供所需的中间体21(90g,51%)。

[0512] 中间体22的制备

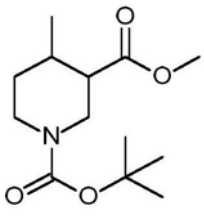
[0513] 

. HOAc 22

[0514] 程序a:将氢化烧瓶用AcOH(500mL)填充,并且然后添加PtO_2(15.02g,66.2mmol)。添加中间体21(50g,330.8mmol),并将混合物在50℃下氢化7天。将该反应混合物经dicalite®过滤,并将滤液蒸发以产生中间体22(52g),将其不进一步纯化而用于下一步骤中。

[0515] 程序b:向中间体21(90g,0.595mol)和AcOH(1L)的溶液中添加氧化铂(5g,0.022mol)。搅拌反应混合物,并在50℃下在3.5kPa的压力下氢化5天。将冷却的反应混合物真空浓缩,以给出呈乙酸盐的中间体22(140g,97%,90%纯度,通过^{1}H-NMR确定)。

[0516] 中间体23的制备

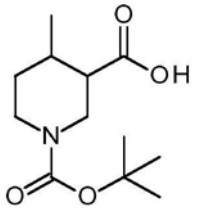
[0517] 

23

[0518] 程序a:向中间体22(52g,330.8mmol)在DCM(869mL)中的溶液中添加DIPEA(85.5g,661.5mmol)和DMAP(4.04g,33.08mmol)。然后将二碳酸二叔丁酯(72.19g,330.8mmol)以小部分添加到该溶液中,并将反应物在RT下搅拌1h。将该反应混合物用水和盐水洗涤,并将该有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。将产物通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM,在DCM中的1%MeOH,2%,4%)进行纯化。将所需的级分蒸发,产生中间体23(64.1mg,75%)。

[0519] 程序b:向中间体22(140g,0.595mol)在DCM(1.5L)中的搅拌和冷却(0℃)溶液顺序添加二碳酸二叔丁酯(130g,0.596mol)、Et3N(225g,1.74mol)和DMAP(10g,0.082mol),并在RT下继续搅拌2h。将该反应混合物倒入H_2O(500mL)中,并用DCM(2x 100mL)萃取。将该有机层分离,干燥(Na_2SO_4),并蒸发溶剂以给出粗中间体23(150g,90%,90%纯度,通过^{1}H-NMR确定),将其照原样用于下一步骤。

[0520] 中间体24的制备

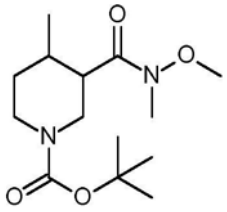
[0521] 

24

[0522] 程序a:将中间体23(64.1g,249.1mmol)在MeOH(500mL)中在RT搅拌。添加NaOH(2M,747.3mL),并将混合物在RT下搅拌2h。将该反应混合物用1N HCl酸化,并将产物用Et_2O萃取。将有机层用盐水洗涤并经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发,产生呈白色固体的中间体24(59.70g)。

[0523] 程序b:向中间体23(150g,90%纯度,0.524mol)在MeOH(0.9L)中的搅拌溶液中添加2MNaOH溶液(1.8mol)。在RT下14h后,用MTBE(2x 0.8L)萃取反应混合物。将水层用10%柠檬酸酸化,并且然后用EtOAc(4x1L)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗中间体24(142g,90%纯度,通过^{1}H-NMR确定,100%),将其照原样用于下一步骤。

[0524] 中间体25的制备

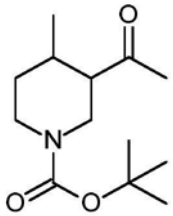
[0525] 

25

[0526] 程序a:向中间体24(59.7g,0.25mol)在THF(800mL)中的溶液中添加二-1H-咪唑-1-基-甲酮(54g,0.33mol),并将混合物在RT下搅拌1h。在另一烧瓶中,向N-甲氧基-甲胺盐酸盐(1:1)(32.93g,0.34mol)在ACN(500mL)中的悬浮液中添加三甲胺(35.75g,0.35mol)。将两种混合物合并并且在50℃下搅拌,同时进行监测。将中间产物从反应混合物中结晶,并且不与N-甲氧基-甲胺反应以形成所需的产物。添加DCM直到中间体溶解。将该反应在80℃下搅拌1周。蒸发溶剂。将残余物溶解于DCM中,并且用水、20%AcOH溶液洗涤,并且最后用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。将产物通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:在DCM中的2%MeOH,4%)进行纯化。蒸发纯级分,产生中间体25(70g,定量的)。

[0527] 程序b:向中间体24(140g,0.518mol)在DCM(2L)中的搅拌且冰冷溶液中添加N,O-二甲基羟胺(113g,1.16mol)和Et_3N(113g,1.79mol)。然后添加HATU(235g,0.618mol),并且继续搅拌14h。蒸发溶剂,并且添加$NaHCO_3$溶液(0.5L),并且然后用DCM(3x 1L)萃取。将合并的有机层分离、经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中进行浓缩。将残余物通过用在石油醚中的1%-10%EtOAc洗脱的硅胶快速色谱纯化,以提供中间体25(152g,100%)。

[0528] 中间体26的制备

[0529] 

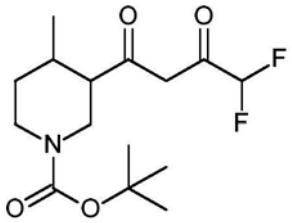
26

[0530] 程序a:将在THF(250mL)中的中间体25(70g,244.4mmol)在N_2下充入烧瓶中并冷却

至-15℃。滴加溴化甲镁(1.4M在甲苯/THF 75/25中,206mL),同时温度不超过0℃。添加后,将反应混合物在RT下搅拌1h。然后将该反应混合物与20mL AcOH一起倒在冰上。将产物用Et_2O萃取,并将有机层用5%$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发,以给出中间体26(53.35g,90%)。

[0531] 程序b:向中间体25(150g,0.524mol)在THF(2L)中的搅拌且冷却溶液(0℃)中滴加在THF(0.75L,2.25mol)中的3M溴化甲镁溶液,并在RT持续搅拌2h。将该反应混合物倒入水性NH_4Cl溶液中,并且用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中进行浓缩。将残余物通过用在石油醚中的1%-5%EtOAc洗脱的硅胶色谱纯化,以提供中间体26(120g,95%)。

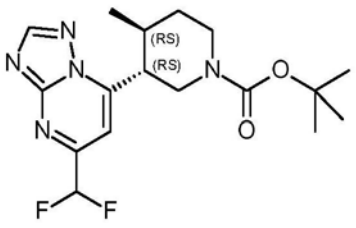
[0532] 中间体27的制备

[0533] 

27

[0534] 在0℃,在N_2气下,将中间体26(53.35g,0.22mol)在甲苯(1500mL)中搅拌。在0℃-5℃下添加叔丁醇钾(34.14g),并在0℃-5℃下滴加2,2-二氟乙酸乙酯(33.01g,0.27mol)。将该反应混合物在RT搅拌2h,然后用在水中的10%H_2SO_4洗涤,并且将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发,产生中间体27(70.50g,定量的)。

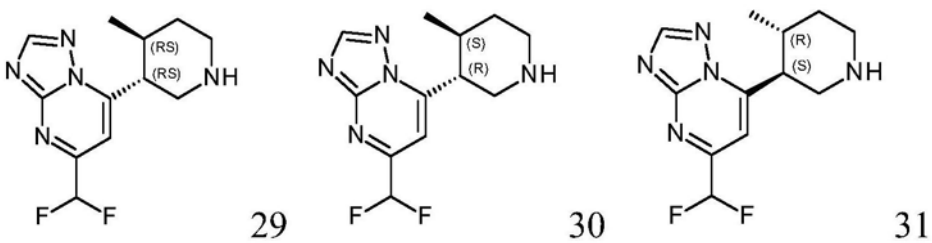
[0535] 中间体28的制备

[0536] 

28

[0537] 将中间体27(70.5g,220.8mmol)、1H-1,2,4-三唑-5-胺盐酸盐(1:1)(53.22g,441.52mmol)和DMF(1500mL)在80℃搅拌24h。添加Et_3N(20g)和二碳酸二叔丁酯(20g)。将该混合物搅拌30min,蒸发并且然后溶解于EtOAc中,用水和盐水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。观察到四种异构体。将第一级分从Et_2O中结晶。将晶体过滤出并干燥,产生中间体28(24.60g,30%)。该母液产生化合物的第二级分。将晶体过滤出并干燥,产生中间体28(2.53g,3%)。

[0538] 中间体29、30和31的制备

[0539] 

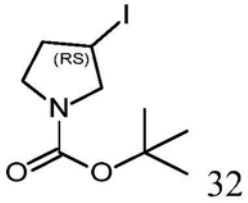
29 30 31

[0540] 向中间体28(24.6g,67mmol)在MeOH(350mL)中的溶液中添加HCl-iPrOH(350mL),

并将反应混合物在RT下搅拌2h。蒸发反应混合物，并将产物从EtOH中结晶。将晶体过滤出并干燥，产生20.33g粗品，向其中添加水、Na_2CO_3和DCM。将有机层经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发，产生12.80g中间体29。通过经制备型SFC(固定相:Chiralpak Diacel AD 30x 250mm;流动相:CO_2,(MeOH-iPrOH 50/50)与0.4％$iPrNH_2$)的纯化将该游离碱分离成对映体，产生中间体30(5g,19％,R_t＝7.57min)和中间体31(5.13g,19％,R_t＝9.36min)。

[0541] 将中间体30和31分离为游离碱，或可替代地，将它们溶解于MeOH中，随后添加HCl/i-PrOH并将混合物蒸发。将盐酸盐(在每种情况中，.HCl)从ACN中结晶，过滤出并干燥。

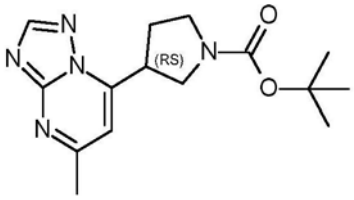
[0542] 中间体32的制备

[0543] 

32

[0544] 在0℃(冰浴)下，将碘(7.45g,29.37mmol)分批添加到(R)-(-)-N-Boc-3-吡咯烷醇(CAS:103057-44-9;5g,26.70mmol)、咪唑(2.73g,40.06mmol)和三苯基膦(7.70g,29.37mmol)在THF(50mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌3h。用$Na_2S_2O_3$(10％水溶液)淬灭过量的碘。将混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤，并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在DCM中从0/100至20/80)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到中间体32，呈无色油状物(7.21g,91％)。

[0545] 中间体33的制备

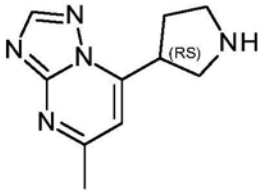
[0546] 

33

[0547] 将中间体32(1.12g,3.77mmol)和氯化锂(7.53mL,3.77mmol)在THF(1ml)中的溶液在40℃以0.5mL/min的流速泵入通过含有活化的Zn(15.24g,233.06mmol)的柱。在氮气氛下，在室温下，通过7-氯-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(CAS:24415-66-5;254mg,1.51mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(CAS:53199-31-8;38.5mg,0.075mmol)在THF(1.5mL)中的搅拌溶液收集结果。将该混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物用NH_3(10％水溶液)淬灭，并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤，并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在DCM中从0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到中间体33，呈棕色油状物(203mg,43％)。

[0548] 对于上述反应，Zn如下活化:将TMSCl(2M)和1-溴-2-氯乙烷(0.3M)在THF(10mL)中的溶液在40℃以1mL/min的流速通过含有Zn的柱。

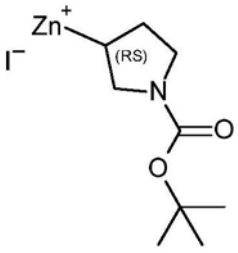
[0549] 中间体34的制备

[0550] 

.HCl 34

[0551] 在室温下将HCl(0.41mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体33(70mg,0.23mmol)在1,4-二噁烷(0.5mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌150分钟。将挥发物真空蒸发,得到中间体34的盐酸盐(47mg,定量)。

[0552] 中间体35的制备

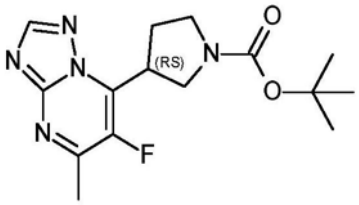
[0553] 

35

[0554] 将中间体32(600mg,2.02mmol)和氯化锂(0.5M,在THF中;4mL,2mmol)在THF(1.2mL)中的溶液在40℃以0.5mL/min的流速泵送通过含有活化的Zn(15g,229.39mmol)的柱。回收有机锌试剂,在40℃以0.5mL/min的流速泵送氯化锂(0.5M,在THF中;4mL,2mmol)的THF(1.2mL)溶液。在N_2气氛下收集结果溶液,得到中间体35(用I_2滴定后0.2M),无需任何进一步操作即可使用。

[0555] 对于上述反应,Zn如下活化:将TMSCl(2M)和1-溴-2-氯乙烷(0.3M)在THF(10mL)中的溶液在40℃以1mL/min的流速通过含有Zn的柱。

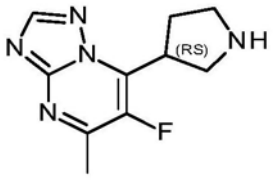
[0556] 中间体36的制备

[0557] 

36

[0558] 在室温下在氮气氛下将中间体35(3.3mL;0.16M,在THF中)添加到7-氯-6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(通过PCT国际申请2010018868中描述制备;39mg,0.21mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(CAS:53199-31-8;5.4mg,0.01mmol)在THF(0.2mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物用水淬灭并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体36,呈黄色油状物(24mg,35%)。

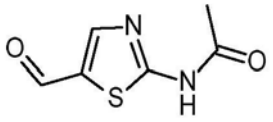
[0559] 中间体37的制备

[0560] 

.HCl 37

[0561] 在室温下将HCl(0.198mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体36(35.6mg,0.11mmol)在1,4-二噁烷(0.25mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌3h。将挥发物真空蒸发,得到中间体37的盐酸盐(28.5mg,99%)。

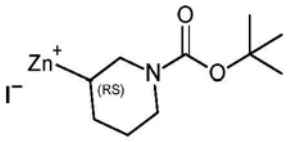
[0562] 中间体38的制备

[0563] 

38

[0564] 在0℃下,将乙酰氯(6mL,84.38mmol)添加到2-氨基-5-甲酰基噻唑(10g,78mmol)和二异丙胺(45mL,261.1mmol)在DCM(100mL)中的溶液中。将得到的混合物温热至室温并在室温下进一步搅拌17h。添加NH_4Cl(饱和水溶液)并将混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(二氧化硅;干燥负载,EtOAc在DCM中0/100至50/50)纯化由此获得的残余物,并将所需级分真空浓缩,得到中间体38,呈黄色固体(8.6g,65%收率)。

[0565] 中间体39的制备

[0566] 

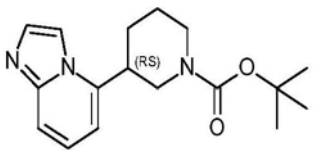
39

[0567] 将3-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(313mg,1mmol)在THF(2mL)中溶液在40℃以0.5mL/min的流速泵送通过含有活化的Zn的柱。在N_2气氛下收集结果溶液,得到中间体39,其无需任何进一步操作即可使用。

[0568] 对于上述反应,Zn如下活化:将TMSCl(2M)和

[0569] 1-溴-2-氯乙烷(0.3M)在THF(10mL)中的溶液在40℃以1mL/min的流速通过含有Zn的柱。

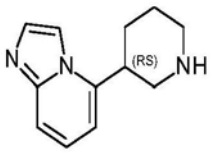
[0570] 中间体40的制备

[0571] 

40

[0572] 在氮气氛下将中间体39(249.65mg,1mmol)添加到5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(CAS:69214-09-1;100mg,0.51mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(CAS:787618-22-8;12mg,0.03mmol)和$Pd(OAc)_2$(11mg,0.05mmol)的混合物中。将混合物在rt搅拌17h。然后添加$NaHCO_3$(饱和水溶液),并将混合物用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体40,呈黄色油状物(24mg,16%)。

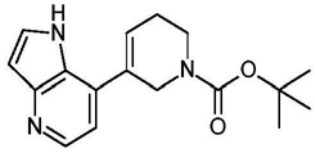
[0573] 中间体41的制备

[0574] 

.HCl 41

[0575] 在室温下将HCl(0.3mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体40(40mg,0.13mmol)在MeOH(1mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌24h。将挥发物真空蒸发,得到中间体41的盐酸盐(43mg,72%)。

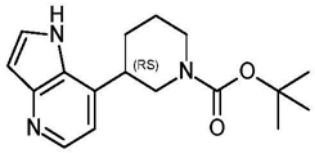
[0576] 中间体42的制备

[0577] 

42

[0578] 在微波辐射下,将7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(通过J.Med.Chem.[药物化学杂志],2014,57(13),5728-5737中描述的方法制备;50mg,0.33mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(CAS:1251537-34-4;111.5mg,0.36mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(CAS:14221-01-3;38mg,0.03mmol)在1,4-二噁烷(1.29mL)和Na$_2$CO$_3$(0.75mL;饱和水溶液)中的混合物在密封管中和氮气氛下在150℃下搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层分离,干燥(MgSO$_4$),过滤并真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在DCM中从0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体42,呈浅黄色固体(82mg,84%收率)。

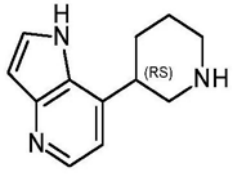
[0579] 中间体43的制备

[0580] 

43

[0581] 在氮气氛下,向中间体42(125mg,0.42mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加10%活性炭载钯(125mg,0.12mmol)。然后将混合物抽真空并用氢气回填三次。将混合物在氢气氛下搅拌18h。将反应混合物通过硅藻土(celite®)垫过滤并用EtOH冲洗。将滤液真空浓缩,得到中间体43(100mg,79%收率),无需任何进一步操作即可使用。

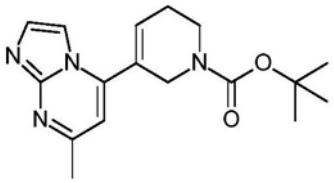
[0582] 中间体44的制备

[0583] 

44

[0584] 在室温下将HCl(0.83mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体43(100mg,0.33mmol)在1,4-二噁烷(0.84mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌1h。将挥发物真空蒸发。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱,然后用在MeOH中的7NNH$_3$洗脱)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物44,呈白色固体(65mg,97%收率)。

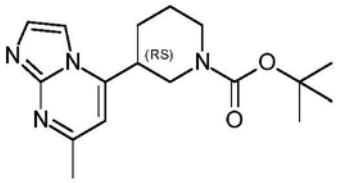
[0585] 中间体45的制备

[0586] 

45

[0587] 在微波辐射下，将5-氯-7-甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶(通过J.Med.Chem.[药物化学杂志],2012,55(17),7425-7436中描述的方法制备;543mg,3.24mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(CAS:1251537-34-4;1001.8mg,3.24mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(CAS:14221-01-3;374mg,0.32mmol)在1,4-二噁烷(9.7mL)和$NaHCO_3$(8.1mL;1.2M)中的混合物在密封管中和氮气氛下在150℃下搅拌15分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤，并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到中间体45，呈无色油状物(256mg,44%收率)。

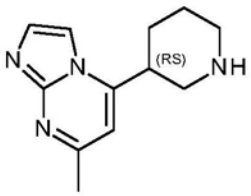
[0588] 中间体46的制备

[0589] 

46

[0590] 将氢气鼓入中间体45(256mg,0.81mmol)和10%钯/活性炭(173mg,0.16mmol)在MeOH(6.6mL)中的悬浮液中。然后将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物通过硅藻土(celite®)垫过滤，并且将滤液真空浓缩，得到中间体46，呈无色油状物(263mg,定量)。

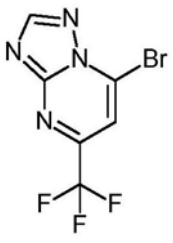
[0591] 中间体47的制备

[0592] 

47

[0593] 在室温下将HCl(2.77mL;4M,在^{i}PrOH中)添加到中间体46(263mg,0.83mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中，并将混合物在室温下进一步搅拌16h。将挥发物真空蒸发。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱，然后用在MeOH中的7N NH_3洗脱)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物47，呈浅黄色油状物(132mg,73%收率)。

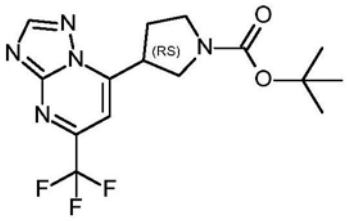
[0594] 中间体48的制备

[0595] 

48

[0596] 将$POBr_3$(1.54g,5.39mmol)添加到5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇(通过J.Med.Chem.[医药化学杂志],2011,54(11),3935-3949中描述的方法制备;440mg,2.16mmol)在CH_3CN(8mL)中的悬浮液中。在微波辐射下,将该混合物在150℃下搅拌5分钟。用冰水淬灭过量的$POBr_3$,并用DCM萃取混合物。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在DCM中从0/100至25/75)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体48,呈灰白色固体(357mg,62%收率)。

[0597] 中间体49的制备

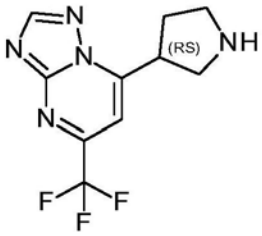
[0598] 

49

[0599] 将中间体35(1.87mmol,0.3M,在THF中)添加到中间体48(200mg,0.75mmol)、$Pd(OAc)_2$(19.14mg,0.037mmol)和

[0600] 2-二环己基膦基-2',6'-二-异-丙氧基-1,1'-联苯基(也称为RuPhos)(CAS:787618-22-8;34.95mg,0.075mmol)在THF(0.5mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层分离,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc在DCM中0/100至40/60)纯化由此获得的残余物,并将所需级分真空浓缩。通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc在庚烷中0/100至100/0)再次纯化获得的残余物。将所需级分真空浓缩,得到中间体49,呈无色油状物(110mg,39%收率)。

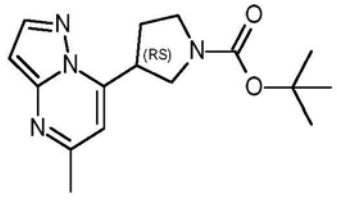
[0601] 中间体50的制备

[0602] 

.TFA 50

[0603] 将TFA(0.7mL)添加到中间体49(123mg,0.345mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中。将该混合物搅拌2h。将挥发物真空蒸发,得到中间体50的三氟乙酸盐(89mg,99%收率),无需任何进一步操作即可使用。

[0604] 中间体51的制备

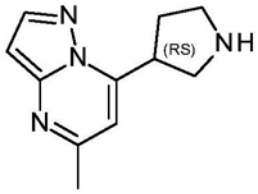
[0605] 

51

[0606] 将中间体35(1.35mmol,0.3M,在THF中)添加到7-氯-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(CAS:16082-27-2;90.5mg,0.54mmol)、$Pd(OAc)_2$(13.8mg,0.027mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二-异-丙氧基-1,1'-联苯基(也称为RuPhos)(CAS:787618-22-8;25.2mg,

0.054mmol)在THF(0.36mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层分离,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc在庚烷中0/100至60/40)纯化由此获得的残余物。将所需的部分在真空中进行浓缩。将残留物通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5um;流动相:梯度从在水中的74%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH溶液(pH 9)、26%CH_3CN至在水中的58%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH溶液(pH 9)、42%CH_3CN)进行纯化。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体51,呈无色油状物(38mg,21%收率)。

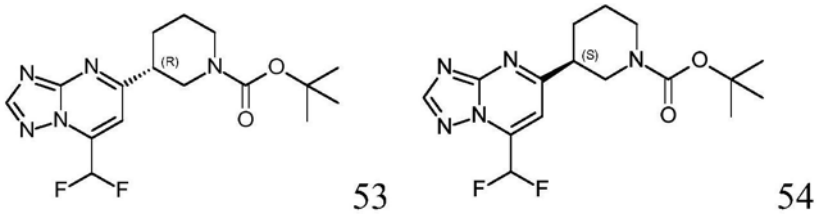
[0607] 中间体52的制备

[0608] 

.TFA 52

[0609] 将TFA(0.19mL)添加到中间体51(38mg,0.13mmol)在DCM(0.35mL)中的搅拌溶液中。将该混合物搅拌2h。将挥发物真空蒸发,得到中间体52的三氟乙酸盐(25mg,99%收率),无需任何进一步操作即可使用。

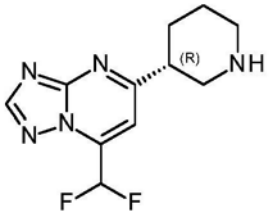
[0610] 中间体53和54的制备

[0611] 

53 54

[0612] 通过制备型SFC纯化将中间体18(45g,127.34mmol)分离成对映体(固定相:Chiralpak Diacel AD 30x 250mm;流动相:CO_2,(MeOH,含0.2%$iPrNH_2$),得到中间体53(21g,47%)和中间体54(20g,44%)

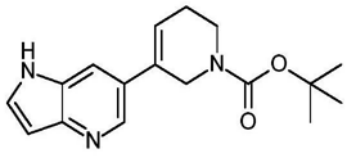
[0613] 中间体55的制备

[0614] 

.2HCl 55

[0615] 将HCl-^{i}PrOH(200mL)添加到中间体53(21g,59.43mmol)在MeOH(500mL)中的混合物中。将混合物在回流下搅拌30分钟。将溶剂真空蒸发至体积的一半。滤出如此获得的沉淀物,在70℃下真空干燥,得到中间体55的双盐酸盐(17.5g,90%收率)。

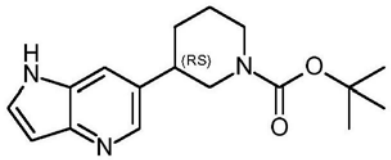
[0616] 中间体56的制备

[0617] 

56

[0618] 在微波辐射下，将6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(CAS:944937-53-5;75mg,0.38mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(CAS:1251537-34-4;129.5mg,0.42mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(CAS:14221-01-3;44mg,0.04mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)和Na_2CO_3(0.75mL;饱和水溶液)中的混合物在密封管中和在氮气氛下在150℃下搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤，并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在DCM中从0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到中间体56，呈浅黄色固体(100mg,88%收率)。

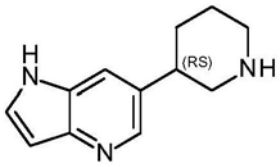
[0619] 中间体57的制备

[0620] 

57

[0621] 中间体56(100mg,0.33mmol)在EtOH(10mL)中的溶液，在氮气氛下添加10%活性炭载钯(100mg,0.09mmol)。然后将混合物抽真空并用氢气回填三次。将混合物在氢气氛下搅拌18h。将反应混合物通过硅藻土(celite®)垫过滤并用EtOH冲洗。将滤液真空浓缩，得到中间体57(50mg,50%收率)，无需任何进一步操作即可使用。

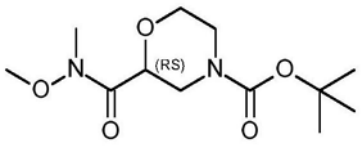
[0622] 中间体58的制备

[0623] 

58

[0624] 在室温下将HCl(0.41mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体57(50mg,0.17mmol)在1,4-二噁烷(0.42mL)中的搅拌溶液中，并将混合物在室温下进一步搅拌1h。将挥发物真空蒸发。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱，然后用在MeOH中的7NNH_3洗脱)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物58，呈白色固体(33mg,99%收率)。

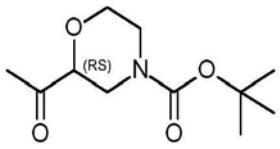
[0625] 中间体59的制备

[0626] 

59

[0627] 在0℃下，将1,1'-羰基二咪唑(CAS:530-62-1,32.26g,0.20mol)在THF(350mL)中的溶液添加到4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸(CAS:189321-66-2;40g,0.17mol)在THF(350mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌1h。然后将混合物冷却至0℃并在0℃下滴加三乙胺(36.06mL,0.26mol)和N-甲氧基甲胺盐酸盐(1:1)(19.40g,0.20mol)在CH_3CN(452mL)中的悬浮液，并将混合物在室温下搅拌16h。然后，真空蒸发溶剂。将残余物溶于DCM中，用水(3x500mL)、乙酸(20%溶液)洗涤，并且最后用$NaHCO_3$(饱和水溶液洗涤)洗涤。将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤，真空蒸发，得到中间体59(46.4g,98%收率)

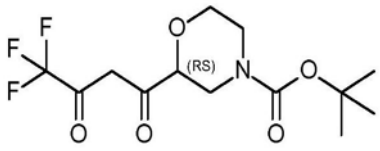
[0628] 中间体60的制备

[0629] 

60

[0630] 在0℃和氮气氛下，在温度不超过10℃的情况下，将甲基溴化镁(1.4M，在甲苯/THF 75/25中，181mL)滴加到中间体59(46.4g，0.17mol)在THF(500mL)中的溶液中。添加后，将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物用饱和NH_4Cl水溶液进行淬灭。将产物用EtOAc萃取，并且将有机层用饱和NH_4Cl水溶液洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)，过滤并真空蒸发，得到中间体60，呈橙色油状物(41g，定量)

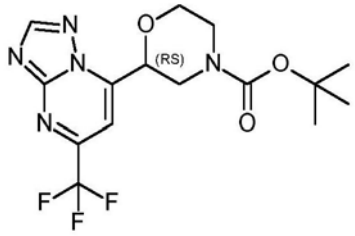
[0631] 中间体61的制备

[0632] 

61

[0633] 在0℃和氮气氛下，将叔丁醇钾(CAS:865-47-4;4.89g，43.62mmol)和三氟乙酸乙酯(CAS;383-63-1;5.19mL，43.62mmol)添加到中间体60(4g，17.45mmol)在甲苯(64mL)中的混合物中。然后将混合物在室温下搅拌16h。然后添加饱和NH_4Cl溶液。将产物用EtOAc萃取。将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤并真空蒸发，得到中间体61，呈黄色油状物(5.2g，92％收率)，无需任何进一步操作即可使用。

[0634] 中间体62的制备

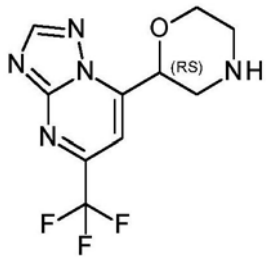
[0635] 

62

[0636] 将中间体16(774.5mg，6.42mmol)添加到中间体61

[0637] (1.9g，5.84mmol)在DMF(50mL)中的混合物中。将混合物在60℃搅拌72h。然后添加饱和NaCl溶液。将产物用EtOAc萃取。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空蒸发，得到中间体62，呈黄色油状物(2.2g，定量)。

[0638] 中间体63的制备

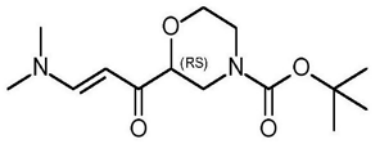
[0639] 

63

[0640] 在室温下将中间体62(2.2g，5.89mmol)溶解在^{i}PrOH(45mL)中并用HCl(2.95mL；6M，在2-丙醇中)处理，并将混合物在100℃下进一步搅拌1h。将挥发物真空蒸发。通过快速色谱法(二氧化硅，在MeOH中的7M氨溶液，在DCM中，0/100至4/96)纯化粗产物。收集所需的

级分并真空浓缩,得到中间体63(0.58g,36%)。

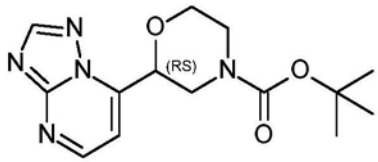
[0641] 中间体64的制备

[0642] 

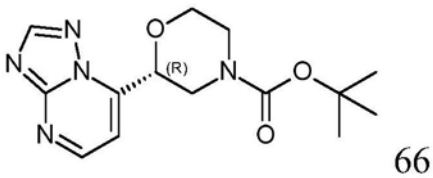
64

[0643] 将中间体60(25g,109.04mmol)在N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(58mL)中的混合物在回流下搅拌过夜。将溶剂真空蒸发,得到中间体64(30g,97%收率)。

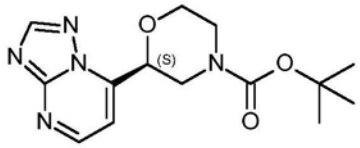
[0644] 中间体65、66和67的制备

[0645] 

65



66

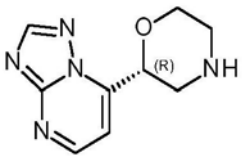


67

[0646] 将中间体64(30g,105.50mmol)和中间体16(11.09g,131.88mmol)在AcOH(52mL)中的溶液在回流下搅拌1h。然后添加水,并且将混合物用Et_2O萃取。用Na_2CO_3(饱和水溶液)洗涤有机层,并且然后用盐水洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM,在DCM中的1%MeOH,2%,4%)进行纯化。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体65(19g,59%收率)。

[0647] 通过制备型SFC纯化将中间体65(2.83g)分离成对映体(固定相:Chiralpak Diacel OJ-H 20x 250mm;流动相:CO_2,(MeOH))得到相应的对映体66和67。观察到部分外消旋作用,并且通过制备型SFC再次纯化两个级分(固定相:Chiralpak Diacel OJ-H 20x 250mm;流动相:(CO_2,MeOH),得到中间体66(1g)和中间体67(1g)。

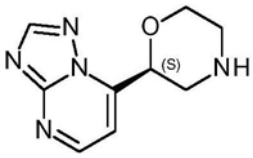
[0648] 中间体的准备68

[0649] 

.2HCl 68

[0650] 在室温下将HCl(30mL;1M,在Et_2O中)添加到中间体66(1g,3.27mmol)在MeOH(200mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌过夜。将挥发物真空蒸发,得到中间体68的二盐酸盐(0.8g,88%收率)。

[0651] 中间体的准备69

[0652] 

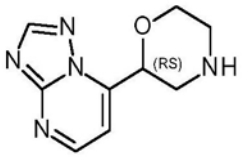
.2HCl 69

[0653] 在室温下将HCl(30mL;1M,在Et_2O中)添加到中间体67(1g,3.27mmol)在MeOH

(200mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌过夜。将挥发物真空蒸发。由此获得的产物部分外消旋并且由于HCl盐的溶解度问题而制备游离碱,之后通过制备型SFC纯化(固定相:Chiralpak Diacel OJ 20x 250mm;流动相:(CO_2,MeOH),得到中间体69,用在Et_2O中的HCl处理,在35℃蒸发,得到中间体69的二盐酸盐。

[0654] (0.5g)

[0655] 中间体70的制备

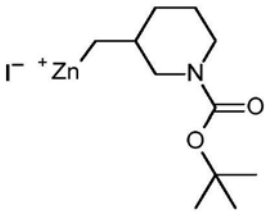
[0656] 

. HCl 70

[0657] 将HCl(6M,在iPrOH中;41mL)添加到中间体65(6.7g,21.94mmol)在DCM(32mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌16h。将溶剂真空蒸发,得到中间体70的二盐酸盐

[0658] (5.8g,95%收率)。

[0659] 中间体71的制备

[0660] 

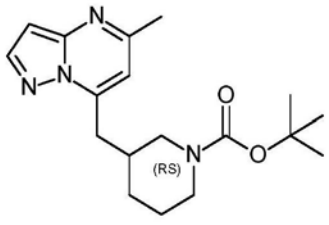
71

[0661] 将3-碘甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(CAS:253177-03-6;3.58g,11mmol)和LiCl(26mL,13mmol,在THF中的0.5M溶液)的溶液在40℃以0.5mL/min的流速泵送通过含有活化的Zn(12g,183.5mmol)的柱。在N_2气氛下收集结果溶液,得到中间体71(用I_2滴定后0.33M),呈澄清溶液,无需任何进一步操作即可使用。

[0662] 对于上述反应,Zn如下活化:将TMSCl(2M)和

[0663] 1-溴-2-氯乙烷(0.3M)在THF(10mL)中的溶液在40℃以1mL/min的流速通过含有Zn的柱。

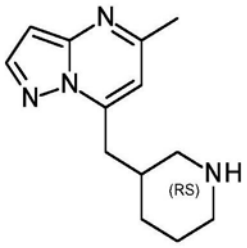
[0664] 中间体72的制备

[0665] 

72

[0666] 在室温和氮气氛下,将中间体71(5.36mL;0.33M,在THF中)添加到7-氯-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(CAS 16082-27-2;118.7mg,0.71mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(CAS:53199-31-8;18.1mg,0.035mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物用水淬灭并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至70/30)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体72,为橙色油状物(49mg,20%)。

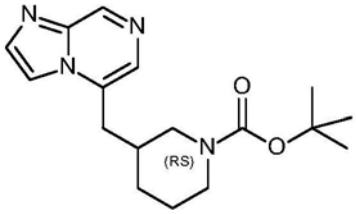
[0667] 中间体73的制备

[0668] 

.TFA 73

[0669] 将TFA(0.13mL)添加到中间体72(49mg,0.11mmol)在DCM(0.2mL)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌3h。将挥发物真空蒸发,得到中间体73的三氟乙酸盐(25mg,96%收率),无需任何进一步操作即可使用。

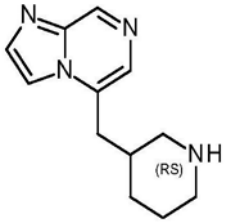
[0670] 中间体74的制备

[0671] 

74

[0672] 该化合物通过类似于使用5-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(通过Org.Lett.[有机化学通讯],2015,17(12),2886-2889中描述的程序制备)作为起始材料合成中间体72所述的程序制备。

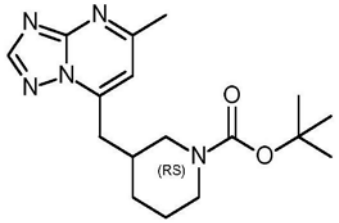
[0673] 中间体75的制备

[0674] 

.HCl 75

[0675] 在室温下将HCl(0.19mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体74(25mg,0.08mmol)在MeOH(0.625mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌24h。将挥发物真空蒸发,得到呈棕色固体的中间体75的盐酸盐(20mg,定量)。

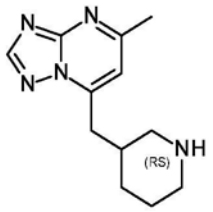
[0676] 中间体76的制备

[0677] 

76

[0678] 该化合物通过类似于使用7-氯-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶作为起始原料合成中间体72所述的程序制备。

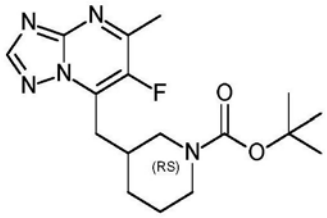
[0679] 中间体77的制备

[0680] 

77

[0681] 该化合物通过类似于使用中间体76作为起始原料合成中间体73所述的程序制备。

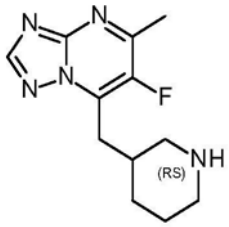
[0682] 中间体78的制备

[0683] 

78

[0684] 该化合物通过类似于使用7-氯-6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(通过PCT国际申请2010018868中描述的程序制备)作为原料合成中间体72所述的程序制备。

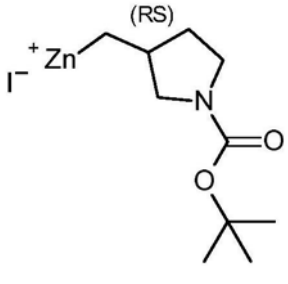
[0685] 中间体79的制备

[0686] 

79

[0687] 该化合物通过类似于使用中间体78作为起始原料合成中间体73所述的程序制备。

[0688] 中间体80的制备

[0689] 

80

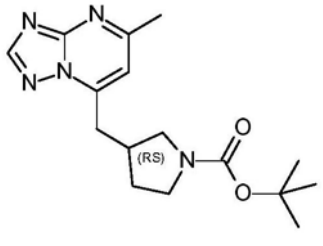
[0690] 将3-碘甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(CAS:479622-36-1;4g,12.85mmol)和LiCl(25mL,12.5mmol,在THF中的0.5M溶液)在THF(4mL)中的溶液在40℃以0.5mL/min的流速泵送通过含有活化的Zn(12g,183.5mmol)的柱。回收试剂,在40℃以0.5mL/min的流速泵送通过柱(THF(5mL))。在N_2气氛下收集结果溶液,得到中间体80(用I_2滴定后0.3M),无需任何进一步操作即可使用。

[0691] 对于上述反应,Zn如下活化:将TMSCl(2M)和

[0692] 1-溴-2-氯乙烷(0.3M)在THF(10mL)中的溶液在40℃以1mL/min的流速通过含有Zn的柱。

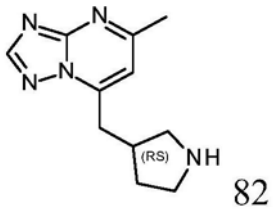
[0693] 按照与I-80相同的反应程序制备中间体(3S)-I-80,但是从3S-碘甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(CAS:224168-68-7)开始。

[0694] 中间体81的制备

[0695] 
81

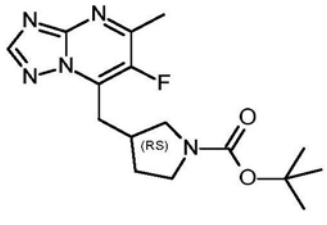
[0696] 该化合物通过类似于使用7-氯-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶和中间体80作为起始原料合成中间体72所述的程序制备。

[0697] 中间体82的制备

[0698] 
82

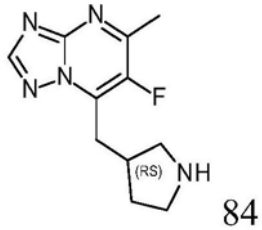
[0699] 该化合物通过类似于使用中间体81作为起始原料合成中间体73所述的程序制备。

[0700] 中间体83的制备

[0701] 
83

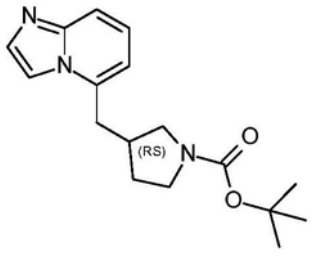
[0702] 该化合物通过类似于使用中间体80和7-氯-6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(通过PCT国际申请2010018868中描述的程序制备)作为原料合成中间体72所述的程序制备。

[0703] 中间体84的制备

[0704] 
84

[0705] 该化合物通过类似于使用中间体83作为起始原料合成中间体73所述的程序制备。

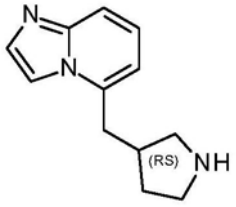
[0706] 中间体85的制备

[0707] 
85

[0708] 该化合物通过类似于使用中间体80和5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(CAS:69214-09-1)

作为起始原料合成中间体72所述的程序制备。

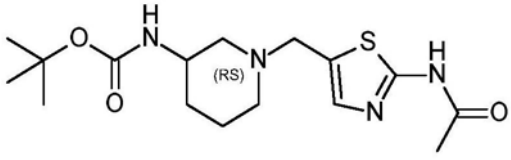
[0709] 中间体86的制备

[0710] 

86

[0711] 该化合物通过类似于使用中间体85作为起始原料合成中间体75所述的程序制备。

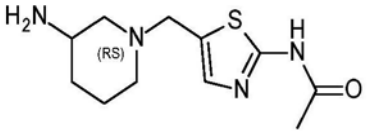
[0712] 中间体87的制备

[0713] 

87

[0714] 将二异丙基乙胺(0.52mL,3mmol)添加到N-(3-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,1mmol)在DCM(30mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。然后添加中间体38(203.94mg,1.2mmol),并且将所得悬浮液搅拌2h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(423.29mg,2mmol)并将混合物在室温下搅拌64h。然后添加水,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至15/85)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体87,呈浅黄色油状物(327mg,92%收率)。

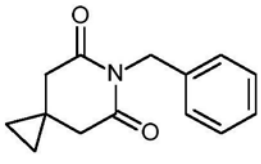
[0715] 中间体88的制备

[0716] 

.HCl 88

[0717] 在室温下将HCl(4.61mL;4M,在二噁烷中)添加到中间体87(327mg,0.92mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下进一步搅拌18h。真空蒸发挥发物,并将得到的残余物用EtOAc处理,得到浅棕色胶状物,将其与有机相分离,并且在烘箱中干燥,得到中间体88的二盐酸盐(350mg,定量)。

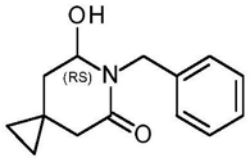
[0718] 中间体89的制备

[0719] 

89

[0720] 将K_2CO_3(8.83g,63.88mmol)、然后BnBr(6g,35.13mmol)添加到6-氮杂螺[2.5]辛烷-5,7-二酮(通过PCT国际申请2010026989中描述的程序制备;4.44g,31.91mmol)在丙酮(113mL)中的溶液中。将混合物在50℃搅拌4h。然后将混合物冷却至室温并在室温下搅拌过夜。过滤白色沉淀,并且将滤液真空浓缩。将所得残余物从庚烷中结晶。滤出晶体并干燥,得到中间体89(6.06g,83%收率)。

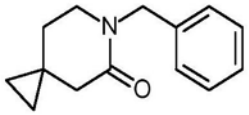
[0721] 中间体90的制备

[0722] 

90

[0723] 在-78℃下,将二异丁基氢化铝(1M,在DCM中;99.44mL,99.44mmol)添加到中间体89(11.4g,49.72mmol)在DCM(252mL)中的搅拌溶液中。将混合物在-78℃搅拌2h。然后将混合物在-78℃下用罗谢尔盐(Rochelle's salt)(3M,2mL)淬灭,然后使其温热至室温。将该混合物用水稀释。获得的白色盐通过硅藻土(celite®)过滤并用DCM洗涤。将滤液真空蒸发。将残余物加入EtOAc和水中。将水层分离并进一步用EtOAc(x 2)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至3/97)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体90(9g,78%收率)。

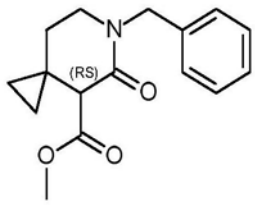
[0724] 中间体91的制备

[0725] 

91

[0726] 在0℃下,将TFA(19.95mL)、接着三乙基硅烷(19.89mL,124.52mmol)添加到中间体90(9g,38.91mmol)在DCM(91mL)中的混合物中。然后将混合物温热至室温并进一步搅拌1h。将反应混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至2/98)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体91(6.69g,80%收率)

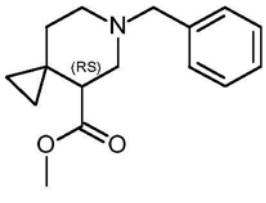
[0727] 中间体92的制备

[0728] 

92

[0729] 在-78℃下,将BuLi(2.5M,在己烷中;18.57mL,46.42mmol)添加到二异丙胺(4.9g,48.44mmol)在THF(300mL)中的混合物中。将混合物在-30℃下搅拌10分钟,并且然后冷却至-78℃。然后添加中间体91(8.69g,40.36mmol)在一些THF中的溶液,并将混合物再搅拌30分钟。然后,添加氯甲酸甲酯(5.39g,56.51mmol)并将混合物温热至室温。然后,添加NH_4Cl(饱和水溶液),并用Et_2O萃取产物。分离有机层并用盐水洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩,得到中间体92(11g,99.7%收率),无需任何进一步操作即可使用。

[0730] 中间体93的制备

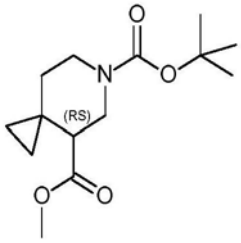
[0731] 

93

[0732] 在氮气氛下将三甲基氧鎓四氟硼酸盐(CAS:420-37-1;17.86g,120.73mmol)添加

到中间体92(11g,40.24mmol)和2,6-二叔丁基吡啶(CAS:585-48-8;25.41g,132.81mmol)在无水DCM(938mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。然后将溶液冷却至0℃并添加无水MeOH(626mL),然后添加硼氢化钠(15.22g,402.44mmol)。在0℃下将该混合物搅拌30分钟。然后通过添加$NaHCO_3$(饱和水溶液)淬灭混合物,并用DCM萃取产物。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至3/97)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体93(6.62g,63%收率)。

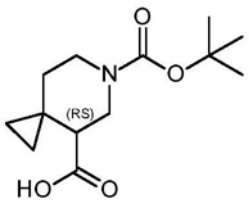
[0733] 中间体94的制备

[0734] 

94

[0735] 在氮气氛下向氢化烧瓶中添加10%钯碳(4.07g,3.83mmol)。然后添加MeOH(892mL)。依次添加中间体93(6.62g,25.53mmol),然后二碳酸二叔丁酯(6.89g,30.63mmol)和Et_3N(4.43mL,31.91mmol)。将反应混合物置于氢气下并在室温下搅拌。滤出反应混合物并真空蒸发。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至2/98)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体94(6.06g,88%收率)。

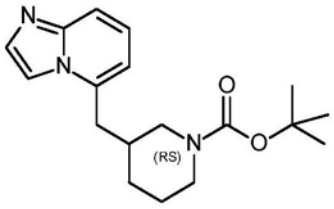
[0736] 中间体95的制备

[0737] 

95

[0738] 将1M NaOH(129mL)添加到中间体94(5.8g,21.53mmol)在MeOH(51mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,真空蒸发溶剂。将残余物用1NHCl(129mL)酸化,并将产物用$CHCl_3$萃取。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。产物从DIPE中结晶。滤出晶体并干燥,得到中间体95(5.29g,96%收率)。

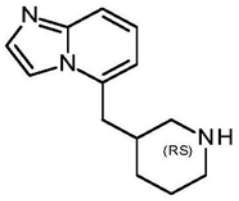
[0739] 中间体96的制备

[0740] 

96

[0741] 该化合物通过类似于使用5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(CAS:69214-09-1)作为起始原料合成中间体72所述的程序制备。

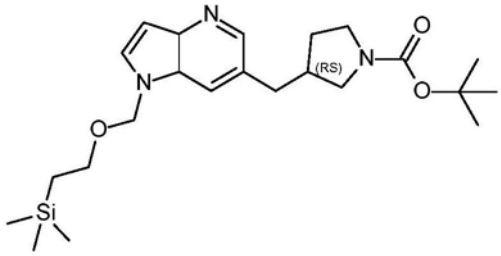
[0742] 中间体97的制备

[0743] 

97

[0744] 该化合物通过类似于使用中间体96作为起始原料合成中间体75所述的程序制备。

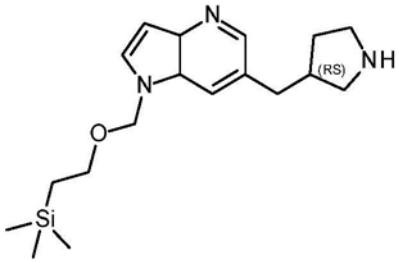
[0745] 中间体98的制备

[0746] 

98

[0747] 该化合物通过类似于使用中间体80和2-[(6-溴-3a,7a-二氢吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(通过PCT国际申请2012037298中描述的程序制备)作为起始原料合成中间体51所述的程序制备。

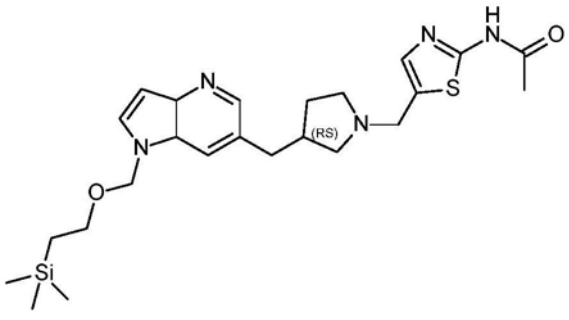
[0748] 中间体99的制备

[0749] 

99

[0750] 该化合物通过类似于使用中间体98作为起始原料合成中间体47所述的程序制备。

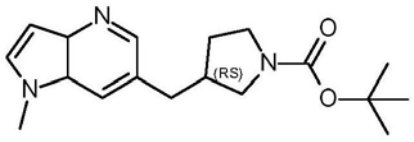
[0751] 中间体100的制备

[0752] 

100

[0753] 将三乙酰氧基硼氢化钠(116.99mg,0.55mmol)添加到中间体99(122mg,0.37mmol)、中间体38(75.15mg,0.44mmol)在MeOH(0.62mL)和DCM(0.62mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌16h。然后将混合物真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在DCM中,0/100至3/97)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体100,呈黄色油状物(80mg,45%收率)。

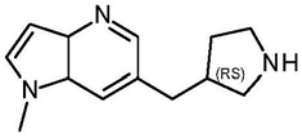
[0754] 中间体101的制备

[0755] 

101

[0756] 该化合物通过类似于使用中间体80和6-溴-1-甲基-3a,7a-二氢吡咯并[3,2-b]吡啶(通过PCT国际申请2015128333中描述的程序制备)作为原料合成中间体51所述的程序制备。

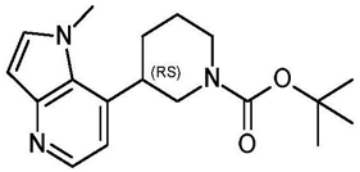
[0757] 中间体102的制备

[0758] 

102

[0759] 将TFA(0.9mL)添加到中间体101(149mg,0.47mmol)在DCM(0.9mL)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌16h。在真空中蒸发溶剂。然后添加EtOAc,并将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)洗涤。将产物分离在水层中,通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱,然后用在MeOH中的7NNH_3洗脱)纯化该水层。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体102(36mg,35%收率)。

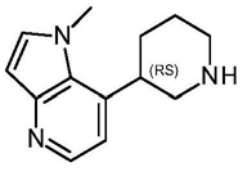
[0760] 中间体103的制备

[0761] 

103

[0762] 在0℃下,将NaH(21.9mg,0.55mmol,在矿物油中的60%分散体)添加到中间体43(150mg,0.5mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中。在0℃下将该混合物搅拌30分钟。然后将混合物冷却至0℃并添加甲基碘(0.034mL,0.55mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟并在室温下搅拌1h。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层分离,用NaCl(饱和水溶液)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至5/95)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体103(54mg,34%收率)。

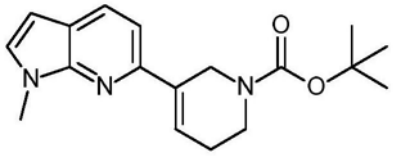
[0763] 中间体104的制备

[0764] 

104

[0765] 该化合物通过类似于使用中间体103作为起始原料合成中间体34所述的程序制备。

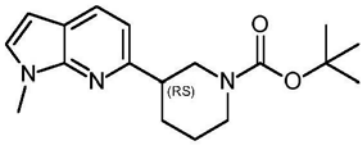
[0766] 中间体105的制备

[0767] 

105

[0768] 该化合物通过类似于使用6-氯-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶(通过J.Med.Chem.[医药化学杂志],58(23),9382-9394,2015中描述的方法制备)作为起始材料合成中间体56所述的方法制备。

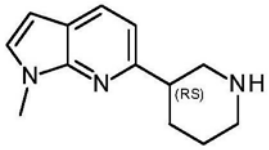
[0769] 中间体106的制备

[0770] 

106

[0771] 将中间体105(280mg,0.89mmol)在EtOH(20mL)中的溶液在H-cube®反应器中氢化(1.3mL/min,70mmPd/C 10%柱,完全H_2模式,50℃,1个循环)。在真空中蒸发溶剂并且通过快速色谱法(二氧化硅;EtOAc于庚烷中从0/100至50/50)纯化该粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体106,呈无色油状物(113mg,40%收率)。

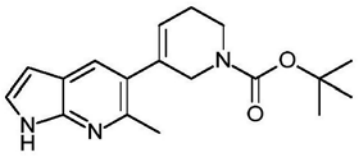
[0772] 中间体107的制备

[0773] 

107

[0774] 将TFA(0.25mL)添加到中间体106(104mg,0.33mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌4h。在真空中蒸发溶剂。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱,然后用在MeOH中的7N NH_3洗脱)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体107,呈浅黄色油状物(68.7mg,97%收率)。

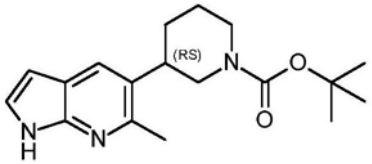
[0775] 中间体108的制备

[0776] 

108

[0777] 该化合物通过类似于使用5-溴-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(通过PCT国际申请2007135398描述的程序制备)作为起始材料合成中间体56所述的程序制备。

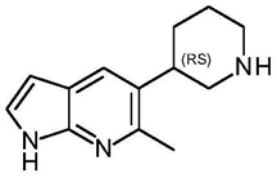
[0778] 中间体109的制备

[0779] 

109

[0780] 该化合物通过类似于使用中间体108作为起始原料合成中间体57所述的程序制备。

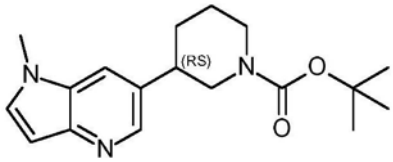
[0781] 中间体110的制备

[0782] 

110

[0783] 该化合物通过类似于使用中间体109作为起始原料合成中间体50所述的程序制备。

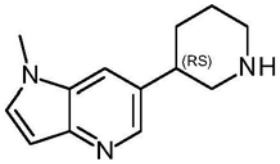
[0784] 中间体111的制备

[0785] 

111

[0786] 该化合物通过类似于使用中间体57作为起始原料合成中间体103所述的程序制备。

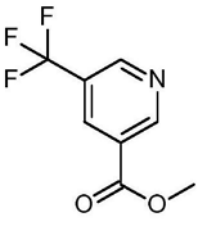
[0787] 中间体112的制备

[0788] 

112

[0789] 该化合物通过类似于使用中间体111作为起始原料合成中间体34所述的程序制备。

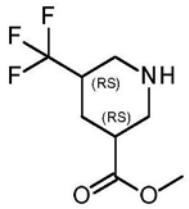
[0790] 中间体113的制备

[0791] 

113

[0792] 向高压釜中装入3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(CAS:436799-33-6;24g,106.2mmol)、乙酸钯(II)(1.25g,5.57mmol)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷(CAS:6737-42-4;1.19g,2.79mmol)、Et_3N(15.38mL,111mmol)和MeOH(96mL)。然后将其用CO冲洗三次,然后用3MPa(30巴)CO(3.13g,111.8mmol)加压。将反应混合物在120℃下加热16h。冷却后,将混合物转移到烧瓶中并真空浓缩。将残余物用DCM稀释并且用水洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至2/98)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体113(18.81g,86%收率)。

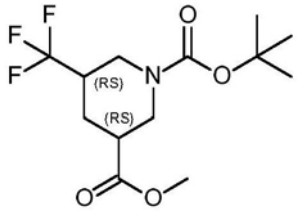
[0793] 中间体114的制备

[0794] 

114

[0795] 向氢化烧瓶中装入AcOH(500mL),然后装入10%活性炭载钯(19.52g,18.34mmol)。添加中间体113(18.81g,91.69mmol),并且将混合物在50℃下氢化过夜。将混合物用dicalite®过滤,并且蒸发滤液,得到中间体114(19.3g,99.7%产率),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

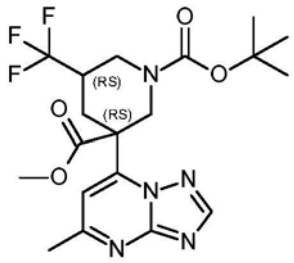
[0796] 中间体115的制备

[0797] 

115

[0798] 向中间体114(19.3g,91.39mmol)在DCM(240mL)中溶液中添加DIPEA(23.62g,182.78mmol)和DMAP(1.12g,9.14mmol)。然后将二碳酸二叔丁酯(19.95g,91.39mmol)分小份添加到该溶液中,并将反应物在室温下搅拌1h。将该反应混合物用水和盐水洗涤,并将该有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。将产物通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM,在DCM中的1%MeOH)进行纯化。将所需的级分蒸发,产生中间体115(20.1mg,71%)。

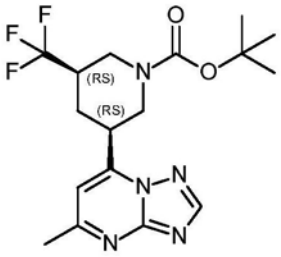
[0799] 中间体116的制备

[0800] 

116

[0801] 在-78℃至-60℃,氮气氛下,将LDA(2M,在环己烷/乙苯/THF中;32.04mL,64.09mmol)滴加到中间体115(19g,61.03mmol)在THF(244mL)中的搅拌溶液中。在-60℃下将该混合物搅拌40分钟。然后逐滴添加溶解在最少量THF中的7-氯-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(CAS:24415-66-5;10.29g,61.03mmol)并且将混合物在-60℃至-70℃下搅拌1h。将混合物用NH_4Cl(饱和水溶液)淬灭并真空浓缩。将残余物在EtOAc和水之间分配。分离各层,并且将水层用EtOAc(x 2)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩,得到中间体116(27g,99.7%产率),其原样用于随后的反应步骤。

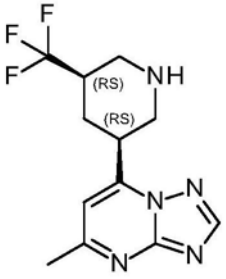
[0802] 中间体117的制备

[0803] 

117

[0804] 将LiOH(21g,877.04mmol)添加到中间体116(27g,60.89mmol)在MeOH(271mL)和H_2O(271mL)中的溶液中。将该混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并且将得到的含水残余物用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。将产物通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM,在DCM中的2%MeOH)进行纯化。将所需的级分蒸发并从Et_2O中结晶。滤出晶体并干燥,得到中间体117(14.91g,63%收率)。

[0805] 中间体118的制备

[0806] 

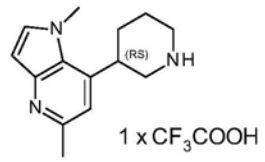
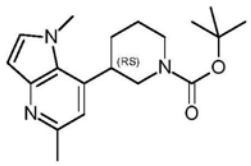
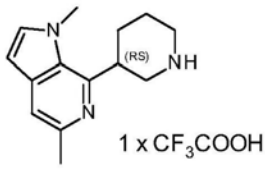
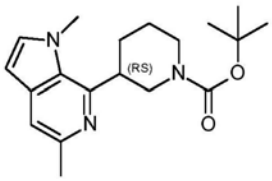
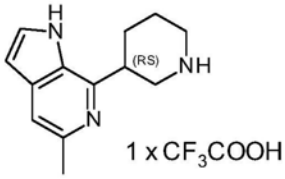
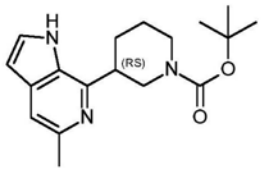
.2HCl 118

[0807] 将中间体117(14.91g,38.69mmol)溶解在MeOH(408mL)中并在室温下用HCl(408mL;6N,在2-丙醇中)处理,并将混合物在室温下进一步搅拌过夜。将挥发物真空蒸发,并将固体从Et_2O中结晶。滤出晶体并干燥,得到中间体118的二盐酸盐(15.01g,定量)。

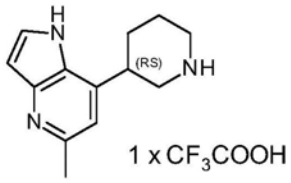
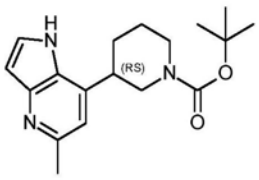
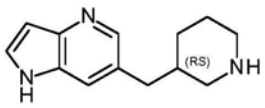
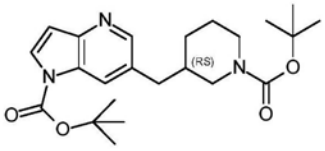
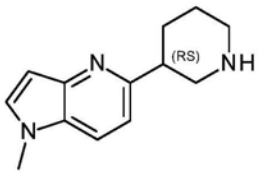
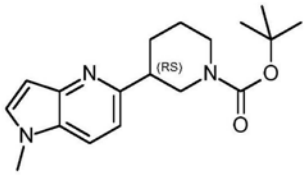
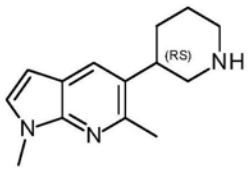
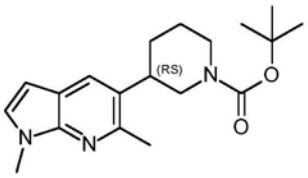
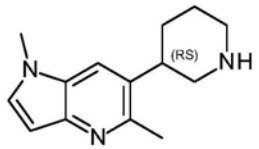
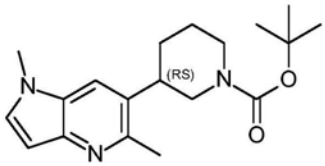
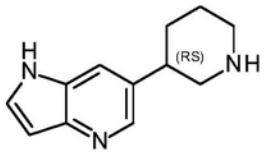
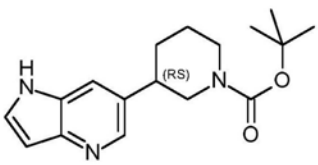
[0808] 中间体119-130的制备。

[0809] 遵循脱保护程序(例如针对从相应的Boc-保护的胺中间体开始,使用盐酸或三氟乙酸在本领域技术人员已知的标准反应条件下制备中间体7所述的那些)制备以下化合物。

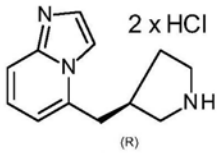
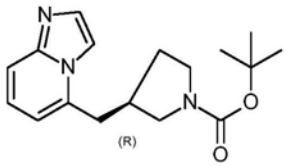
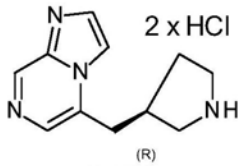
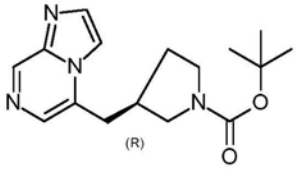
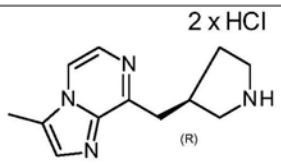
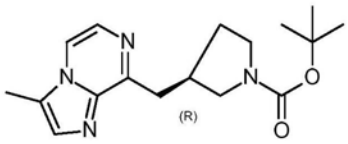
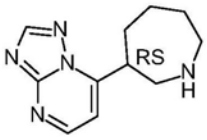
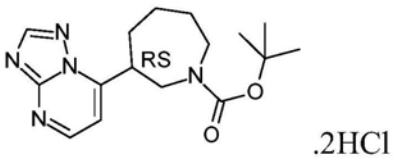
[0810]

中间体胺	Boc-保护的中间体胺	酸/溶剂
 I-119	 I-131	TFA / DCM
 I-120	 I-132	TFA / DCM
 I-121	 I-133	TFA / DCM

[0811]

中间体胺	Boc-保护的中间体胺	酸/溶剂
 1 x CF_3COOH I-122	 I-134	TFA / DCM
 I-123	 I-135	HCl/1,4-二噁烷
 I-124	 I-136	TFA / DCM
 I-125	 I-137	TFA / DCM
 1 x CF_3CO_2H I-126	 I-139	TFA / DCM
 I-127	 I-140	TFA / DCM

[0812]

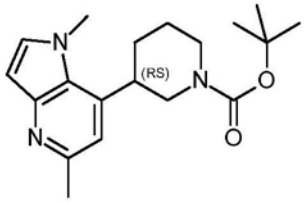
中间体胺	Boc-保护的中间体胺	酸/溶剂
 I-128	 I-141	HCl/1,4-二噁烷
 I-129	 I-142	HCl/1,4-二噁烷
 I-130	 I-138	HCl/1,4-二噁烷
 I-152	 I-151	在 iPrOH/MeOH 中的 HCl

[0813] 中间体131、132、136、137和139的制备

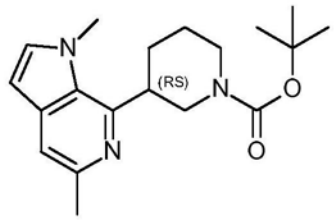
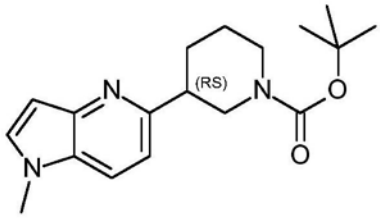
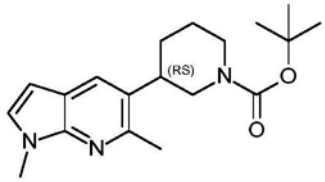
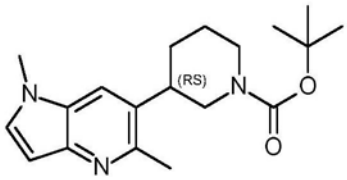
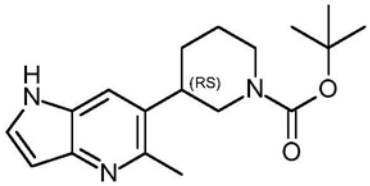
[0814] 遵循脱保护程序(例如针对从相应的NH-氮杂吲哚中间体开始使用甲基碘在本领域技术人员已知的标准反应条件下制备中间体103所述的那些)

[0815] 制备以下化合物。

[0816]

Boc-保护的中间体胺	中间体 NH-氮杂吲哚
 I-131	I-134

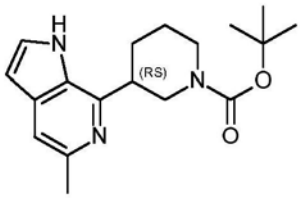
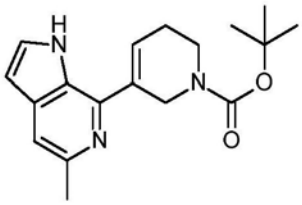
[0817]

Boc-保护的中间体胺	中间体 NH-氮杂吲哚
 I-132	I-133
 I-136	I-140
 I-137	I-109
 I-139	 I-143

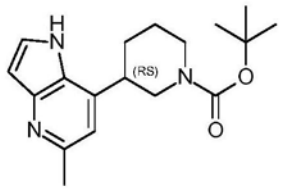
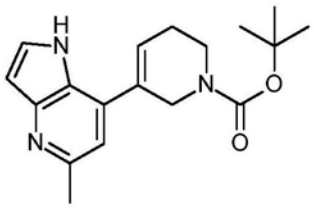
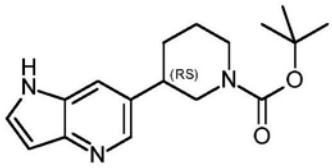
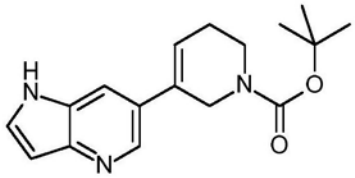
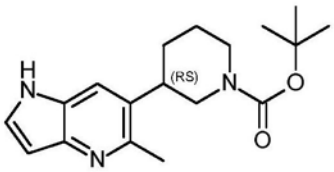
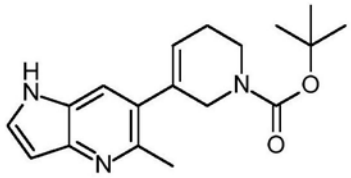
[0818] 中间体133、134、140和143的制备

[0819] 遵循脱保护程序(例如针对从相应的烯烃开始在本领域技术人员已知的标准氢化反应条件下制备中间体106所述的那些)制备以下化合物。

[0820]

Boc-保护的中间体胺	中间体 NH-氮杂吲哚
 I-133	 I-144

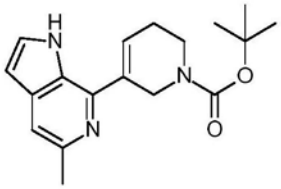
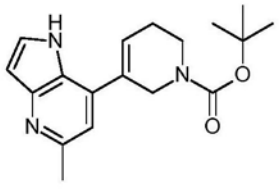
[0821]

Boc-保护的中间体胺	中间体 NH-氮杂吲哚
 I-134	 I-145
 I-140	 I-146
 I-143	 I-147

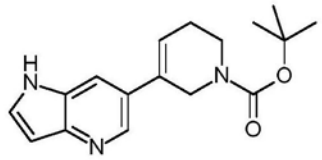
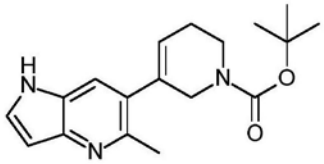
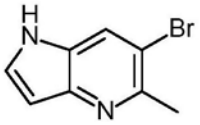
[0822] 中间体144-147的制备

[0823] 遵循脱保护程序(例如针对从相应的卤代氮杂吲哚(卤代:Cl或Br)中间体和CAS 1251537-34-4开始在本领域技术人员已知的标准钯催化的交叉偶联反应条件下制备中间体42所述的那些)制备以下化合物。

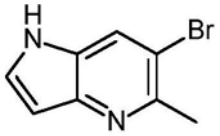
[0824]

中间体 NH-氮杂吲哚	卤代氮杂吲哚
 I-144	CAS: 1379333-96-6
 I-145	CAS: 1486405-53-1

[0825]

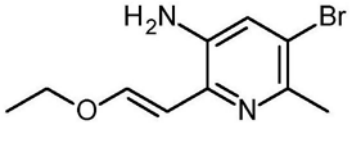
中间体 NH-氮杂吲哚	卤代氮杂吲哚
 I-146	CAS：65156-94-7
 I-147	 I-148

[0826] 中间体148的制备

[0827]  148

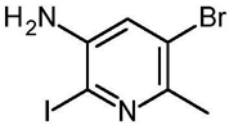
[0828] 将中间体149(430mg,1.67mmol)溶解在乙酸(7.16mL)中,并将混合物在110℃加热4h。将挥发物真空蒸发,并将由此获得的残余物通过快速色谱法(SiO_2,MeOH在DCM中,0/100至2/98)纯化。将所需的级分真空蒸发,得到中间体148(330mg,93%),呈橙色固体。

[0829] 中间体149的制备

[0830]  149

[0831] 在室温和N_2气氛下,向中间体150(600mg,1.92mmol)和反式-2-乙氧基乙烯基硼酸频哪醇酯(493.7mg,2.49mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加氢氧化锂(137.7mg,5.75mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(CAS:95464-05-4;31.66mg,0.038mmol)的络合物。将该混合物在70℃加热18h。冷却至室温后,添加水和EtOAc。分离有机层,并且真空蒸发挥发物。通过快速色谱法(SiO_2,EtOAc在庚烷中,0/100至10/90)纯化由此获得的残余物。将所需的级分真空蒸发,得到中间体149(430mg,87%),呈油状物。

[0832] 中间体150的制备

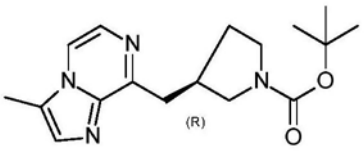
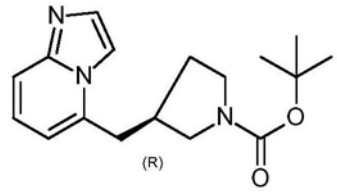
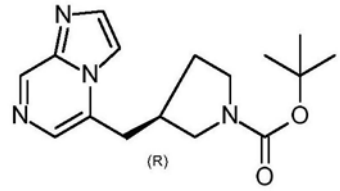
[0833]  150

[0834] 在室温下,将I_2(570mg,2.25mmol)和Ag_2SO_4(733mg,2.35mmol)添加到5-溴-6-甲基吡啶-3-胺(400mg,2.13mmol)在EtOH(10mL)中的混合物中。将混合物在rt搅拌18h。然后滤出固体,并且将滤液真空蒸发。将由此获得的残余物溶于DCM和NaOH(1N水溶液)中。将有机层分离,用Na_2SO_4干燥,过滤,并且真空蒸发挥发物,得到中间体150(600mg,90%),呈固体。

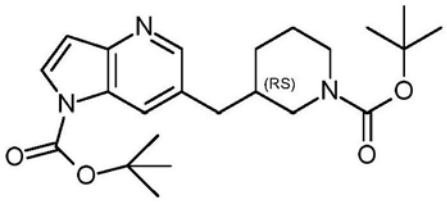
[0835] 中间体138、141和142的制备

[0836] 遵循脱保护程序(例如针对从相应的卤代-杂环(卤代:Cl或Br)和有机锌中间体(3S)-80开始在本领域技术人员已知的标准钯催化的交叉偶联反应条件下制备中间体72所述的那些)制备以下化合物。

[0837]

中间体	卤代-杂环
 I-138	CAS: 76537-38-7
 I-141	CAS: 69214-09-1
 I-142	CAS: 63744-41-2

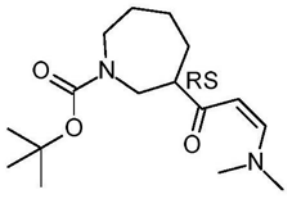
[0838] 中间体135的制备

[0839] 

135

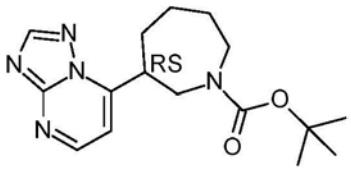
[0840] 将3-碘甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(CAS:253177-03-6;0.4g,1.23mmol)在LiCl(1.6mL,0.5M,在THF中)中的溶液以0.5mL/min并且在40℃泵送通过含有活化的锌的柱。在N_2气氛下收集结果溶液,得到有机锌中间体71(在4mL THF/LiCl中)。然后将得到6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(CAS:1820711-82-7;243.6mg,0.82mmol)在LiCl(4mL,0.5M,在THF中)中的溶液和含有有机锌中间体71的溶液在70℃并且以0.2mL/min泵送通过含有siliacat DPP-Pd(1g,装载0.2-0.3mmol/g)的柱。用20mL THF洗涤该柱。将结果用EtOAc稀释并用饱和NH_4Cl和NH_4OH(4:1)的混合物洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并将滤液真空浓缩。通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc在庚烷中:0/100至80/20)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到中间体135(205mg,60%),呈浅黄色油状物。

[0841] 中间体153的制备

[0842] 
153

[0843] 将1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺([4637-24-5],10mL)添加到3-乙酰基六氢-1H-氮杂环庚三烯-1-甲酸1,1-二甲基乙基酯([1782629-29-1],4.21g)中,并且将混合物回流过夜。蒸发溶剂,得到中间体153(5g),其无需进一步纯化即可使用。

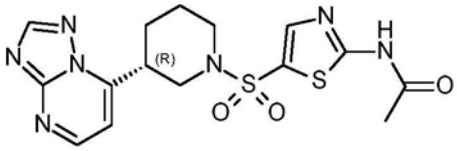
[0844] 中间体151的制备

[0845] 
151

[0846] 将中间体153(5g,18.87mmol)和1H-1,2,4-三唑-5-胺(1.77g,21.09mmol)在AcOH(10mL)中的溶液在回流下搅拌1h。添加水并用乙醚萃取产物。将有机层用盐水洗涤并干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发。通过柱色谱法(硅胶;洗脱液:DCM,1%,2%MeOH的DCM溶液)纯化产物。将所需的级分蒸发,产生中间体151(1.69g,32%)。

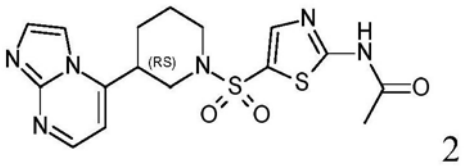
[0847] B.最终化合物的制备

[0848] 产物1的制备

[0849] 
1

[0850] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,50mg,0.21mmol)分批添加到中间体7(61mg,0.22mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.11mL,0.64mmol)在DCM(7.81mL)中的搅拌溶液中并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物1,呈白色固体(81mg,96%收率)。

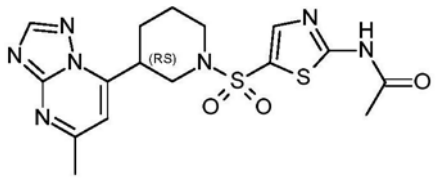
[0851] 产物2的制备

[0852] 
2

[0853] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,44mg,0.18mmol)分批添加到中间体8(50mg,0.18mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.10mL,0.58mmol)在DCM(0.51mL)中搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加$NaHCO_3$(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。将粗产物用Et_2O洗涤并在真空

烘箱中干燥，得到产物2，呈白色固体(52mg，70％收率)。

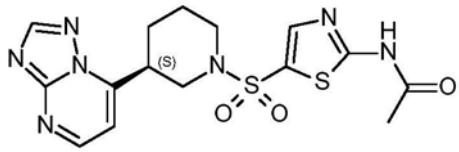
[0854] 产物3的制备

[0855] 

3

[0856] 在0℃下，将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6，41.5mg，0.17mmol)分批添加到中间体11(50mg，0.17mmol，二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.095mL，0.55mmol)在DCM(0.48mL)中搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加$NaHCO_3$(饱和水溶液)，并且将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤，真空蒸发溶剂。将粗产物用Et_2O洗涤并在真空烘箱中干燥，得到产物3，呈白色固体(42mg，58％收率)。

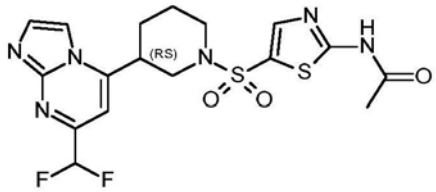
[0857] 产物4的制备

[0858] 

4

[0859] 在0℃下，将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6，50mg，0.21mmol)分批添加到中间体12(65mg，0.23mmol，二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.11mL，0.64mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O，将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤，真空蒸发溶剂。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相:梯度为从81％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，19％CH_3CN至64％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，36％CH_3CN)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物4，呈白色固体(73mg，86％收率)。

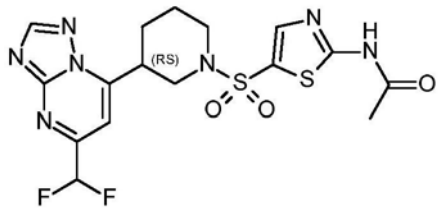
[0860] 产物5的制备

[0861] 

5

[0862] 在0℃下，将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6，52.5mg，0.22mmol)分批添加到中间体14(50mg，0.20mmol)和二异丙基乙胺(0.10mL，0.59mmol)在DCM(0.5mL)中搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O，将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤，真空蒸发溶剂。将粗产物用Et_2O研磨，过滤并在真空烘箱中干燥，得到产物5，呈白色固体(57mg，63％收率)。

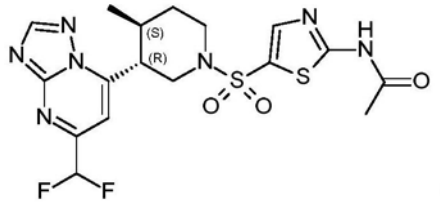
[0863] 产物6的制备

[0864] 

6

[0865] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,52mg,0.22mmol)分批添加到中间体20(50mg,0.20mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.10mL,0.59mmol)在DCM(0.5mL)中搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌2h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30×100mm 5μm),流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物6,呈白色固体(12mg,13%收率)。

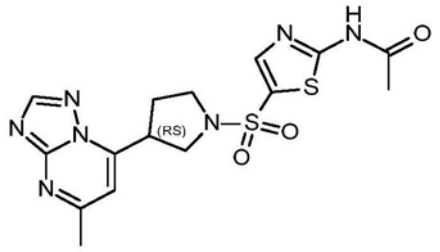
[0866] 产物7的制备

[0867] 

7

[0868] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,50mg,0.21mmol)分批添加到中间体30(71mg,0.23mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.11mL,0.64mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从47%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,53%MeOH至24%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,76%MeOH)。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物7,呈黄色固体(12mg,12%收率)。

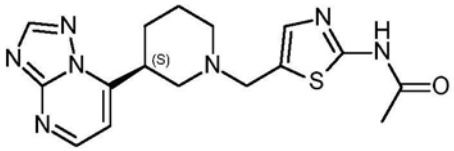
[0869] 产物8的制备

[0870] 

8

[0871] 将二异丙基乙胺(0.20mL,1.14mmol)添加到中间体34(58mg,0.28mmol)和2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,69mg,0.285mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中并将混合物在室温下进一步搅拌2h。然后将该反应用NH_4Cl饱和溶液淬灭,并用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并且真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,19%MeOH至64%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,36%MeOH)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物8(13.5mg,10%收率)。

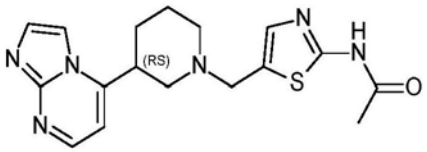
[0872] 产物9的制备

[0873] 

9

[0874] 在密封管中将三乙胺(1.01mL,7.26mmol)添加到中间体12(0.50g,1.82mmol,二盐酸盐)在DCM(10mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在室温下搅拌2分钟。然后添加中间体38(0.38g,2.24mmol),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.53g,2.53mmol)。将混合物在rt搅拌22h。然后添加另外三乙酰氧基硼氢化钠(0.23g,1.09mmol)并将混合物在室温下搅拌96h。然后将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)稀释,并用DCM萃取。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在DCM中,0/100至5/95)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物9,呈黄色固体(227.6mg,35%收率)。

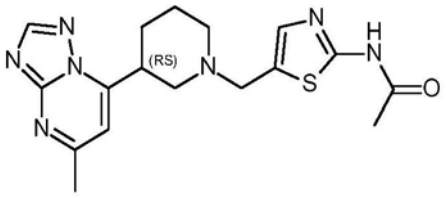
[0875] 产物10的制备

[0876] 

10

[0877] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(47mg,0.22mmol)添加到中间体8(49mg,0.18mmol,二盐酸盐)、中间体38(40mg,0.235mmol)和三乙胺(0.08mL,0.58mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌2天。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从47%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,53%CH_3CN至30%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,70%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物10,呈黄色油状物(26mg,41%收率)。

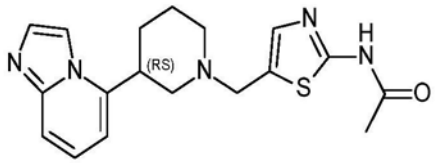
[0878] 产物11的制备

[0879] 

11

[0880] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(40mg,0.19mmol)添加到中间体11(52mg,0.18mmol,二盐酸盐)、中间体38(37mg,0.22mmol)和三乙胺(0.07mL,0.52mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌2天。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物11,呈白色固体(31mg,47%收率)。

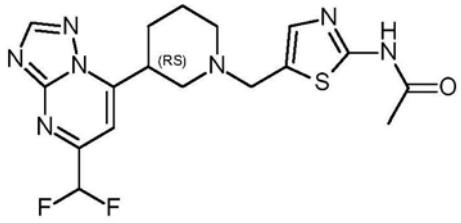
[0881] 产物12的制备

[0882] 

12

[0883] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(46mg,0.22mmol)添加到中间体41(43mg,0.18mmol,盐酸盐)、中间体38(37mg,0.22mmol)和三乙胺(0.075mL,0.54mmol)在DCM(1.1mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌4天。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 150mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物12,呈浅橙色固体(6mg,9%收率)。

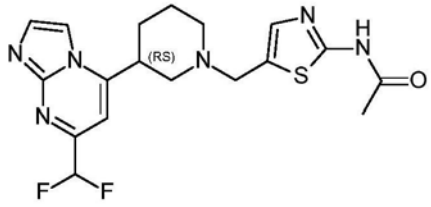
[0884] 产物13的制备

[0885] 

13

[0886] 将中间体20(50mg,0.15mmol,二盐酸盐)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;35mg,0.15mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.11mL,0.77mmol)在CH_3CN(0.5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌2h。然后,过滤混合物,并且将滤液用EtOAc稀释,并且用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤,并且真空蒸发溶剂,得到产物13,呈橙色固体(40mg,64%收率)。

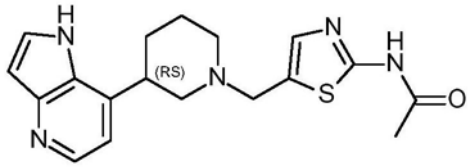
[0887] 产物14的制备

[0888] 

14

[0889] 将中间体14(50mg,0.15mmol)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;35mg,0.15mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.06mL,0.46mmol)在CH_3CN(0.5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌2h。然后,过滤混合物,并且将滤液用EtOAc稀释,并且用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在EtOAc中,0/100至5/95)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物14,呈白色固体(15mg,24%收率)。

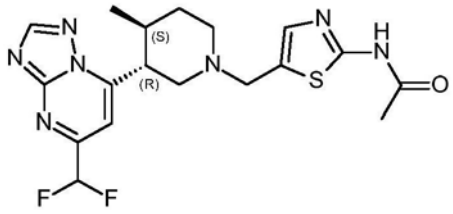
[0890] 产物15的制备

[0891] 

15

[0892] 将中间体38(60.5mg,0.355mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(205mg,0.97mmol)添加到中间体44(65mg,0.32mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌18h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从80%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,20%CH_3CN至0%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,100%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)进一步纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩。将产物在50℃下真空干燥72h,得到产物15,呈浅黄色固体(35mg,30.5%收率)。

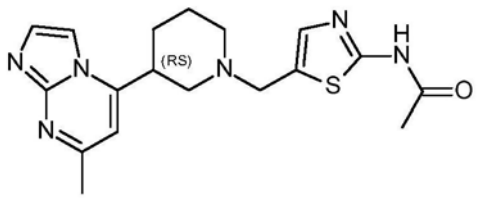
[0893] 产物16的制备

[0894] 

16

[0895] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(46mg,0.22mmol)添加到中间体30(32mg,0.12mmol)、中间体38(30mg,0.18mmol)和三乙胺(0.06mL,0.43mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌17h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从60%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,40%MeOH至37%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,63%MeOH)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物16,呈黄色油状物(8mg,16%收率)。

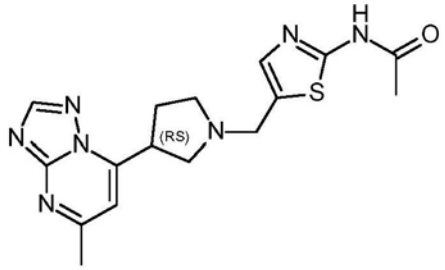
[0896] 产物17的制备

[0897] 

17

[0898] 将中间体47(45mg,0.21mmol)、中间体38(46mg,0.27mmol)在DCM(0.8mL)中的悬浮液在室温下搅拌20分钟。然后,添加氰基硼氢化钠(39mg,0.62mmol)和MeOH(0.02mL),并且将混合物在室温下搅拌16h。然后,添加MeOH并将混合物搅拌5分钟。将混合物真空蒸发,并通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至90/10)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱,然后用在MeOH中的7N NH_3洗脱)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物17,呈白色固体(21mg,27%收率)。

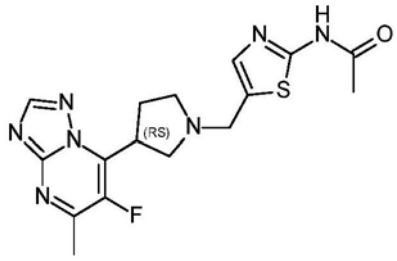
[0899] 产物18的制备

[0900] 

18

[0901] 将中间体38(119mg,0.70mmol)添加到中间体34(71mg,0.35mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1h。然后,将混合物冷却至0℃并添加三乙酰氧基硼氢化钠(296mg,1.40mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。然后,将反应用$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液)淬灭直至pH=7-8,并用DCM(3x 100mL)萃取。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0,然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从88%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,12%CH_3CN至72%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,29%CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物18,呈白色固体(5mg,4%收率)。

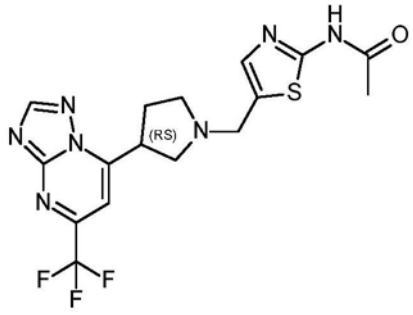
[0902] 产物19的制备

[0903] 

19

[0904] 将中间体38(22mg,0.13mmol)添加到中间体37(14.45mg,0.065mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1h。然后,将混合物冷却至0℃并添加三乙酰氧基硼氢化钠(28mg,0.13mmol)。允许将该混合物加温至室温并且搅拌3h。然后,添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(28mg,0.13mmol)并将反应进一步搅拌2h。将反应用$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液)淬灭直至pH=7-8,并用DCM(3x 100mL)萃取。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0,然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物19,呈黄色固体(9.6mg,39%收率)。

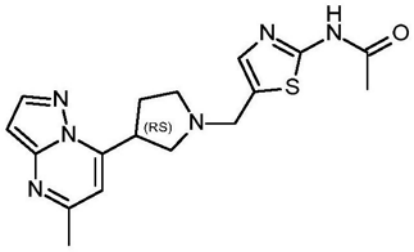
[0905] 产物20的制备

[0906] 

20

[0907] 将中间体38(116mg,0.68mmol)添加到中间体50(88mg,0.34mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1h。然后,将混合物冷却至0℃并添加三乙酰氧基硼氢化钠(290mg,1.37mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应用NH_3/H_2O淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0,然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,36%CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物20,呈白色固体(49.7mg,35%收率)。

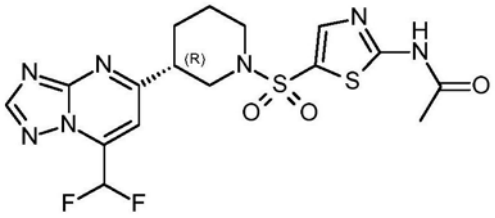
[0908] 产物21的制备

[0909] 

21

[0910] 将中间体38(43mg,0.25mmol)添加到中间体52(25mg,0.13mmol)在DCM(0.7mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(106mg,0.50mmol),将混合物再搅拌4h。然后,添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(53mg,0.25mmol)并将反应物进一步搅拌过夜。将反应用NH_3/H_2O淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0,然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,36%CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物21,呈白色固体(2mg,4.5%收率)。

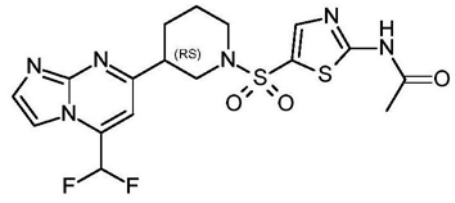
[0911] 产物22的制备

[0912] 

22

[0913] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,52mg,0.22mmol)分批添加到中间体55(50mg,0.20mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.14mL,0.79mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤,真空蒸发溶剂。将得到的固体用Et_2O研磨并过滤,得到产物22,呈白色固体(27mg,30%收率)。

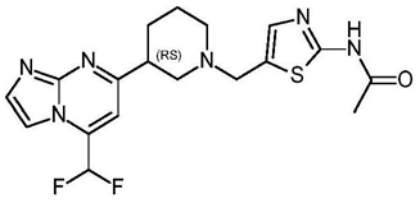
[0914] 产物23的制备

[0915] 

23

[0916] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,52mg,0.22mmol)分批添加到中间体15(50mg,0.20mmol)和二异丙基乙胺(0.10mL,0.59mmol)在DCM(0.5mL)中搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤,真空蒸发溶剂。将得到的固体用CH_3CN研磨并过滤,得到产物23,呈白色固体(22mg,24%收率)。

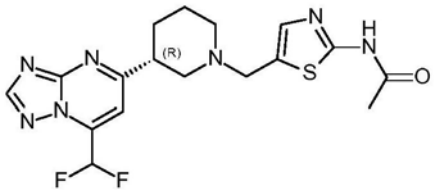
[0917] 产物24的制备

[0918] 

24

[0919] 将中间体15(50mg,0.20mmol)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;45mg,0.20mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.08mL,0.59mmol)在CH_3CN(0.6mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在40℃下搅拌2h。然后,将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发溶剂。将得到的固体用MeOH研磨,得到产物24,呈膏状固体(38mg,47%收率)。

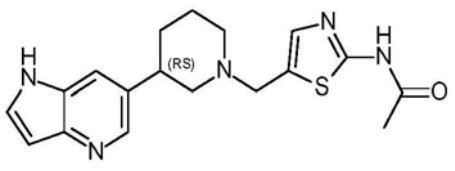
[0920] 产物25的制备

[0921] 

25

[0922] 将中间体55(50mg,0.20mmol,二盐酸盐)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;45mg,0.20mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.11mL,0.79mmol)在CH_3CN(0.6mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌2h。然后,将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在EtOAc中,0/100至5/95)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物25,呈白色固体(35mg,44%收率)。

[0923] 产物26的制备

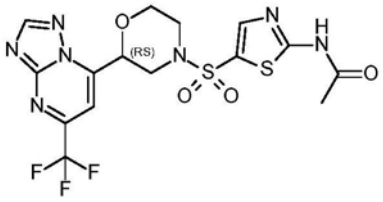
[0924] 

26

[0925] 将中间体38(31mg,0.18mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(104mg,0.49mmol)添加到中间体58(33mg,0.16mmol)在DCM(2.2mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌18h。然后添加

$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从80%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,20%CH_3CN至0%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,100%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)进一步纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩。将产物在50℃下真空干燥72h,得到产物26,呈白色固体(53mg,91%收率)。

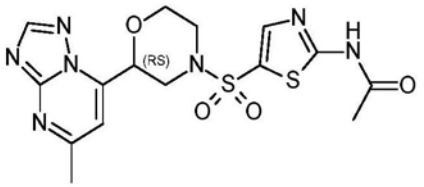
[0926] 产物27的制备

[0927] 

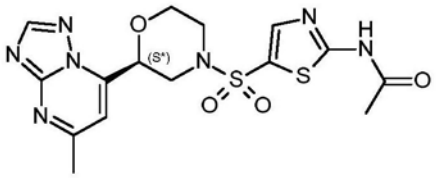
27

[0928] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,50mg,0.21mmol)添加到中间体63(74mg,0.21mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.12mL,0.70mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物27,呈白色固体(55mg,55%收率)。

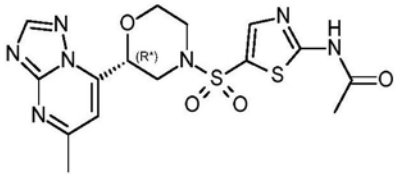
[0929] 产物28、29和30的制备

[0930] 

28



29

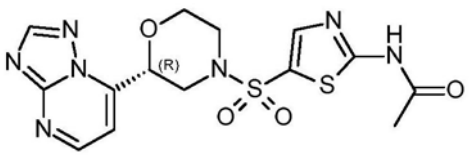


30

[0931] 在0℃将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,52mg,0.22mmol)添加到2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吗啉(通过WO2015/164508中描述的程序制备;50mg,0.20mmol,二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.13mL,0.78mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤,真空蒸发溶剂。将得到的固体用Et_2O研磨并过滤,得到产物28(63mg,76%收率)。

[0932] 然后将产物28(42.5mg)通过手性SFC(固定相:Chiralcel Diacel OJ 20x250mm,流动相:CO_2,EtOH+0.4i$PrNH_2$)分离成对映体,得到产物29(10mg)和产物30(10mg)。

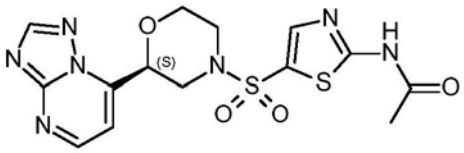
[0933] 产物31的制备

[0934] 

31

[0935] 在0℃下，将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6，48mg，0.20mmol)分批添加到中间体68(56mg，0.20mmol，二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.12mL，0.70mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并且将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O，将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤，真空蒸发溶剂。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相:梯度为从81％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，19％CH_3CN至64％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，36％CH_3CN)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物31，呈白色固体(23mg，28％收率)。

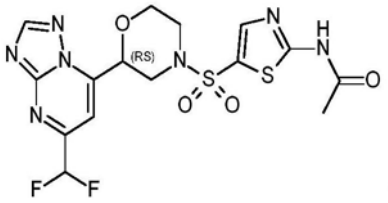
[0936] 产物32的制备

[0937] 

32

[0938] 在0℃下，将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6，48mg，0.20mmol)添加到中间体69(55mg，0.20mmol，二盐酸盐)和二异丙基乙胺(0.12mL，0.70mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O，将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤，真空蒸发溶剂。将产物用DCM/庚烷(1:9)研磨，并通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化固体。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物32，呈白色固体(64mg，78％收率)。

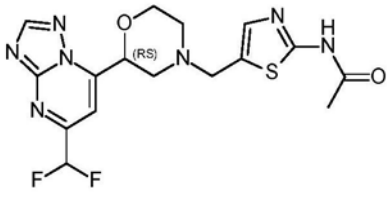
[0939] 产物33的制备

[0940] 

33

[0941] 在0℃下，将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6，52mg，0.22mmol)添加到2-[5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]吗啉(50mg，0.20mmol，盐酸盐，通过与针对从4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸[CAS;189321-66-2]作为起始原料开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.10mL，0.59mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中，并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O，将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤，真空蒸发溶剂。将得到的固体用Et_2O研磨并过滤，得到产物33(81mg，90％收率)。

[0942] 产物34的制备

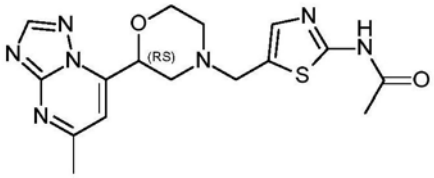
[0943] 

34

[0944] 将2-[5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]吗啉(50mg，0.17mmol，盐酸盐，通过与针对从4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸[CAS;189321-66-2]作为起始原料开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过

WO2014/159234 A1中描述的程序制备;39mg,0.17mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.095mL,0.69mmol)在CH_3CN(0.6mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌6h。然后,添加另外的N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(11.8mg,0.05mmol,盐酸盐)并将混合物在40℃下搅拌2h。将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发溶剂。将得到的固体用MeOH研磨并过滤,得到产物34,呈膏状固体(37mg,53%收率)。

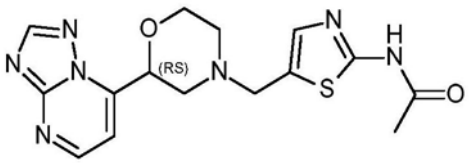
[0945] 产物35的制备

[0946] 

35

[0947] 将2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吗啉(通过WO2015/164508中描述的程序制备;40mg,0.14mmol,二盐酸盐)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;31mg,0.14mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.076mL,0.55mmol)在CH_3CN(0.45mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌6h。将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发溶剂。将得到的固体用MeOH研磨并过滤,得到产物35,呈膏状固体(20mg,39%收率)。

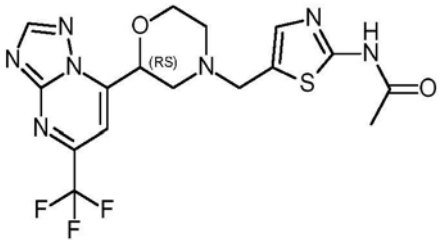
[0948] 产物36的制备

[0949] 

36

[0950] 将氰基硼氢化钠(83mg,1.32mmol)添加到中间体70(90mg,0.44mmol,二盐酸盐)、中间体38(97mg,0.57mmol)和三乙胺(0.24mL,1.75mmol)在EtOH(1.5mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在80℃下搅拌16h。将混合物用H_2O淬灭,真空浓缩并用CH_3CN稀释。将由此获得的悬浮液超声处理并过滤,得到产物36(29mg,18%收率)。

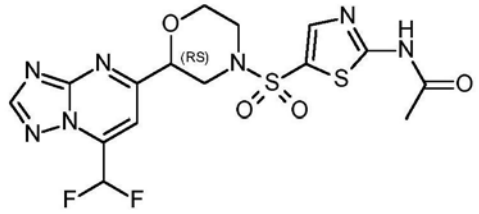
[0951] 产物37的制备

[0952] 

37

[0953] 将三乙胺(0.12mL,0.87mmol)添加到中间体63(119mg,0.43mmol)和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;83mg,0.43mmol)在CH_3CN(2mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌4h。然后过滤反应粗产物,并且将得到的固体用MeOH研磨,过滤,得到产物37,呈白色固体(50mg,27%收率)。

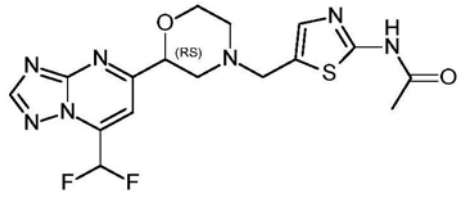
[0954] 产物38的制备

[0955] 

38

[0956] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,40mg,0.17mmol)添加到2-[7-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]吗啉(50mg,0.15mmol,通过与针对从4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸[CAS;189321-66-2]作为起始原料开始合成中间体19所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.079mL,0.46mmol)在DCM(0.4mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤,真空蒸发溶剂。将得到的固体用Et_2O研磨并过滤,得到产物38,呈白色固体(70mg,99%收率)。

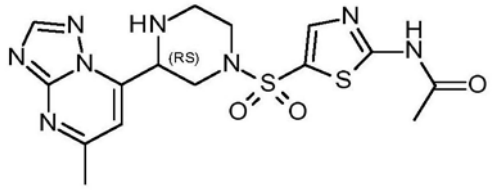
[0957] 产物39的制备

[0958] 

39

[0959] 将2-[7-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]吗啉(50mg,0.20mmol,通过与针对从4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸[CAS;189321-66-2]作为起始原料开始合成中间体19所述类似的合成路线制备)添加到N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;37mg,0.20mmol,盐酸盐)和三乙胺(0.054mL,0.39mmol)在CH_3CN(0.6mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌6h。将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发溶剂。将得到的固体用MeOH研磨并过滤,得到产物39,呈膏状固体(50mg,62%收率)。

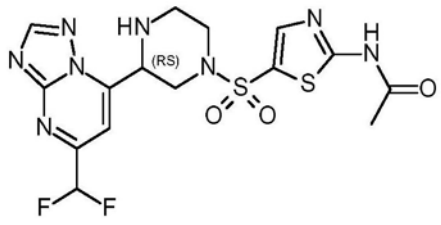
[0960] 产物40的制备

[0961] 

40

[0962] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,40mg,0.17mmol)添加到5-甲基-7-哌嗪-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(52mg,0.16mmol,三盐酸盐,通过与针对从1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸[CAS;173774-48-6]作为起始原料开始合成中间体11所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.1mL,0.58mmol)在DCM(0.4mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物40,呈黄色固体(27mg,40%收率)。

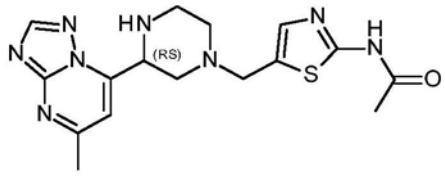
[0963] 产物41的制备

[0964] 

41

[0965] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,33mg,0.14mmol)添加到5-(二氟甲基)-7-哌嗪-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(50mg,0.14mmol,三盐酸盐,通过与针对从1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸[CAS;173774-48-6]作为起始原料开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.071mL,0.41mmol)在DCM(0.35mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。将得到的固体用Et_2O研磨并过滤。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化固体。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物41(35mg,55%收率)。

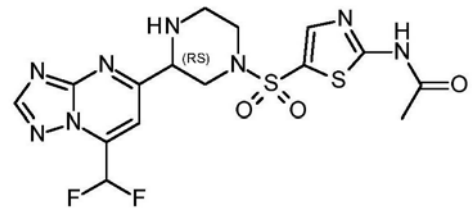
[0966] 产物42的制备

[0967] 

42

[0968] 将三乙胺(0.24mL,1.74mmol)添加到5-甲基-7-哌嗪-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(143mg,0.43mmol,三盐酸盐,通过与针对从1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸[CAS;173774-48-6]作为起始原料开始合成中间体11所述类似的合成路线制备)、N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(通过WO2014/159234 A1中描述的程序制备;83mg,0.43mmol)在CH_3CN(1.5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌16h。然后过滤反应粗产物并通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在DCM中,0/100至5/95)纯化得到的固体。收集所需的级分并真空浓缩。收集所需的级分并真空浓缩。将得到的油状物用MeOH研磨并过滤,得到产物42,呈白色固体(40mg,25%收率)。

[0969] 产物43的制备

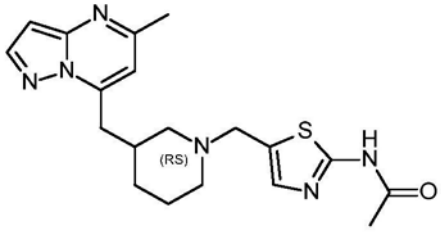
[0970] 

43

[0971] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,33mg,0.14mmol)添加到7-(二氟甲基)-5-哌嗪-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(50mg,0.14mmol,三盐酸盐,通过与针对从1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸[CAS;173774-48-6]作为起始原料开始合成中间体19所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.095mL,0.55mmol)在DCM(0.35mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分

离，干燥(Na_2SO_4)，过滤，真空蒸发溶剂。将得到的固体用Et_2O研磨并过滤，得到产物43，呈白色固体(20mg，32％收率)。

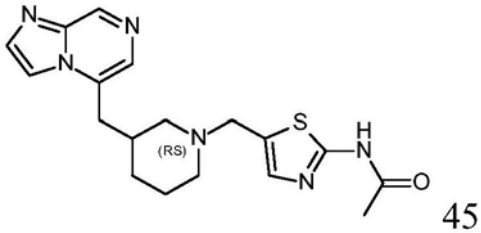
[0972] 产物44的制备

[0973] 

44

[0974] 将中间体38(37mg，0.22mmol)添加到中间体73(25mg，0.11mmol)在DCM(0.6mL)中的溶液中，并将混合物在室温下搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(92mg，0.43mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(46mg，0.22mmol)并将反应在室温下进一步搅拌3h。将反应用NH_3/H_2O淬灭，并用EtOAc萃取。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在庚烷中从0/100至100/0，然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，并且通过RP HPLC(固定相：C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相：梯度为从81％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，19％CH_3CN至64％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，36％CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物44，呈白色粘性固体(5.5mg，13％收率)。

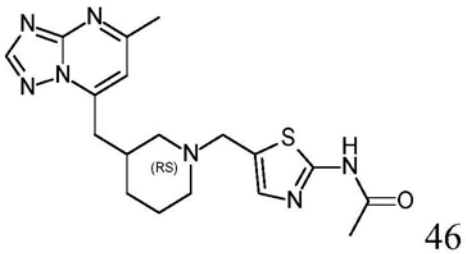
[0975] 产物45的制备

[0976] 

45

[0977] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(20mg，0.095mmol)添加到中间体75(20mg，0.08mmol，盐酸盐)、中间体38(16mg，0.095mmol)和三乙胺(0.03mL，0.24mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌3天。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液)，并且将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在庚烷中从20/80至100/0)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相：C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相：梯度为从81％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，19％CH_3CN至64％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，36％CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物45，呈黄色油状物(2mg，6.8％收率)。

[0978] 产物46的制备

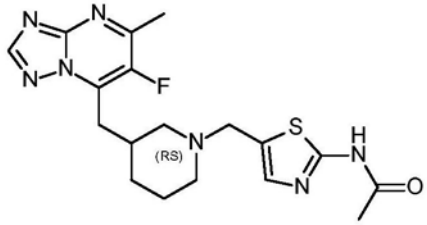
[0979] 

46

[0980] 将中间体38(131mg，0.77mmol)添加到中间体77(89mg，0.385mmol)在DCM(2mL)中

的溶液中，并将混合物在室温下搅拌30分钟。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(326mg，1.54mmol)并将混合物在室温下搅拌2h。添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(163mg，0.77mmol)并将反应在室温下进一步搅拌过夜。将反应用NH_3/H_2O淬灭，并用EtOAc萃取。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在庚烷中从0/100至100/0，然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩并且通过快速色谱法(二氧化硅，在MeOH中的7M氨溶液，在DCM中，0/100至10/90)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物46，呈白色固体(10mg，6.6％收率)。

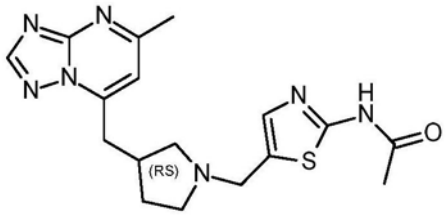
[0981] 产物47的制备

[0982] 

47

[0983] 将中间体38(48mg，0.28mmol)添加到中间体79(35mg，0.14mmol)在DCM(0.8mL)中的溶液中，并将混合物在室温下搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(119mg，0.56mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用NH_3/H_2O淬灭，并用EtOAc萃取。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在庚烷中从0/100至100/0，然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，并且通过RP HPLC(固定相：C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相：梯度为从81％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，19％CH_3CN至64％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，36％CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物47，呈白色固体(12.3mg，21％收率)。

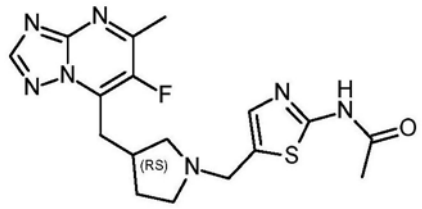
[0984] 产物48的制备

[0985] 

48

[0986] 将中间体38(130.5mg，0.77mmol)添加到中间体82(127mg，0.38mmol，三氟乙酸盐)在DCM(2mL)中的溶液中，并将混合物在室温下搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(325mg，1.53mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。然后，添加AcOH(0.05mL，0.09mmol)和另外的三乙酰氧基硼氢化钠(163mg，0.77mmol)并将反应在室温下进一步搅拌3h。将反应用NH_3/H_2O淬灭，并用EtOAc萃取。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，EtOAc在庚烷中从0/100至100/0，然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，并且通过RP HPLC(固定相：C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相：梯度为从88％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，12％CH_3CN至72％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH9水溶液，29％CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物48，呈白色固体(39mg，26％收率)。

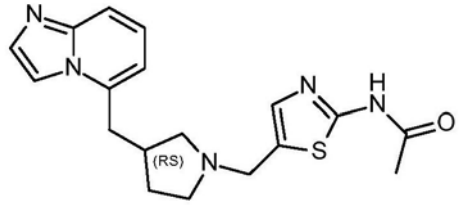
[0987] 产物49的制备

[0988] 

49

[0989] 将中间体38(86mg,0.50mmol)添加到中间体84(88mg,0.25mmol,三氟乙酸盐)在DCM(1.3mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(214mg,1.01mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用NH_3/H_2O淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0,然后MeOH在EtOAc中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,36%CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物49,呈白色固体(19mg,18%收率)。

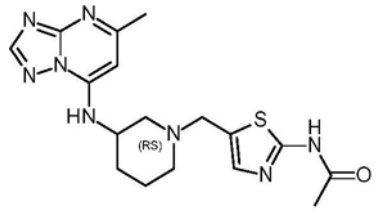
[0990] 产物50的制备

[0991] 

50

[0992] 将二异丙基乙胺(0.18mL,1.05mmol)添加到中间体86(50mg,0.21mmol,盐酸盐)在DCM(1.1mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加中间体38(43mg,0.25mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(89mg,0.42mmol),并且将混合物在室温下搅拌17h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物50,呈黄色油状物(20mg,27%收率)。

[0993] 产物51的制备

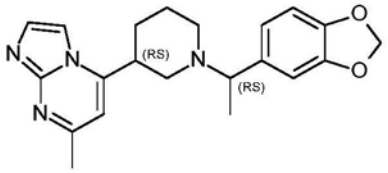
[0994] 

51

[0995] 在密封管中将二异丙基乙胺(0.47mL,2.75mmol)添加到中间体88(180mg,0.55mmol,二盐酸盐)在CH_3CN(10mL)中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加7-氯-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(CAS:24415-66-5;102mg,0.605mmol),并且将得到的溶液在100℃下搅拌16h。将反应冷却至室温并真空蒸发挥发物。将由此获得的残余物溶于EtOAc中,并添加水。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 50x 150mm 5μm,流动相:梯度为从80%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,20%

CH_3CN至0％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，100％CH_3CN)纯化由此获得的残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物51，呈浅棕色固体(35mg，16％收率)。

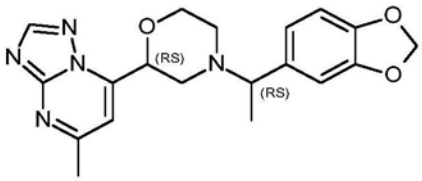
[0996] 产物52的制备

[0997] 

52

[0998] 在室温下，将异丙醇钛(IV)(0.22mL，0.74mmol)添加到中间体47(80mg，0.37mmol)和3',4'-(亚甲基二氧基)苯乙酮(CAS：3162-29-6；73mg，0.44mmol)在THF(1mL)和EtOH(0.5mL)在密封管中的搅拌溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌2h，然后添加氰基硼氢化钠(70mg，1.11mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌16h。然后将混合物真空浓缩，并通过快速色谱法(二氧化硅，MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，并且通过RP HPLC(固定相：C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相：梯度为从74％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，26％CH_3CN至58％0.1％NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液，42％CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，丙酮100％)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱，然后用在MeOH中的7N NH_3洗脱)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物52，呈浅黄色固体(21mg，27％收率)。

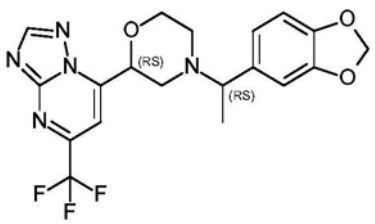
[0999] 产物53的制备

[1000] 

53

[1001] 将2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吗啉(通过WO2015/164508中描述的程序制备；138.5mg，0.54mmol，盐酸盐)、5-(1-氯乙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(通过PCT国际申请2016030443中描述的程序制备；100mg，0.54mmol)和三乙胺(0.15mL，1.08mmol)在DCE(3mL)中的混合物在室温下搅拌120h。然后将混合物真空浓缩并且通过快速色谱法(二氧化硅，在MeOH中的7M氨溶液，在DCM中，0/100至3/97)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，并且通过RP HPLC(固定相：C18 XBridge 30x 100mm 5μm，流动相：梯度为从74％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，26％CH_3CN至58％10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液，42％CH_3CN)再次纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物53，呈白色固体(31mg，16％收率)。

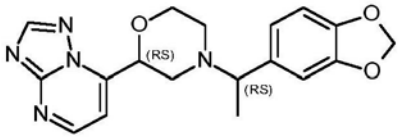
[1002] 产物54的制备

[1003] 

54

[1004] 将三乙胺(0.06mL,0.44mmol)添加到中间体63(60mg,0.22mmol)和5-(1-氯乙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(通过PCT国际申请2016030443所述的程序制备;40.5mg,0.22mmol)在CH_3CN(0.5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌16h。然后添加另外的5-(1-氯乙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(40.5mg,0.22mmol),并将混合物在室温下进一步搅拌72h。将混合物真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物54,呈黄色固体(20mg,22%收率)。

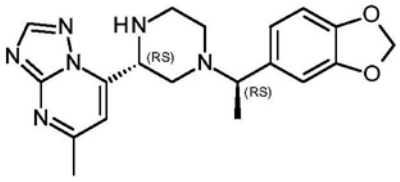
[1005] 产物55的制备

[1006] 

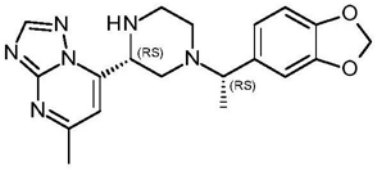
55

[1007] 将5-(1-氯乙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(通过PCT国际申请2016030443中描述的程序制备;199mg,1.08mmol)添加到中间体70(300mg,1.08mmol,二盐酸盐)和三乙胺(0.75mL,5.39mmol)在CH_3CN(2.3mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在rt搅拌16h。将该混合物真空浓缩并且通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在DCM中,0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,并通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至100/0)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从74%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,26%CH_3CN至58%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH9水溶液,42%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物55,呈白色固体(80mg,31%收率)。

[1008] 产物56和57的制备

[1009] 

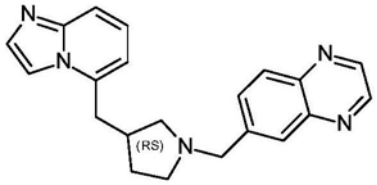
56



57

[1010] 将三乙胺(0.51mL,3.66mmol)添加到5-甲基-7-哌嗪-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(300mg,0.92mmol,三盐酸盐,通过与针对从1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸[CAS;173774-48-6]作为起始原料开始合成中间体11所述类似的合成路线制备)和5-(1-氯乙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(通过PCT国际申请2016030443中描述的程序制备;169mg,0.92mmol)在CH_3CN(3mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌4h。然后过滤反应粗产物。将滤液真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH9水溶液,36%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到呈白色固体的产物56(27mg,8%收率),和呈黄色固体的产物57(14mg,4%)。

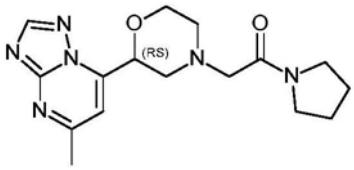
[1011] 产物58的制备

[1012] 

58

[1013] 将二异丙基乙胺(0.18mL,1.05mmol)添加到中间体86(50mg,0.21mmol,盐酸盐)在DCM(1.1mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加喹喔啉-6-甲醛(CAS:130345-50-5;40mg,0.25mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(89mg,0.42mmol),并且将混合物在室温下搅拌17h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物58,呈黄色油状物(18mg,25%收率)。

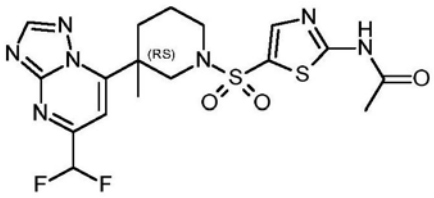
[1014] 产物59的制备

[1015] 

59

[1016] 将2-氯-1-吡咯烷-1-基-乙酮(CAS:20266-00-6;100mg,0.68mmol)添加到2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吗啉(通过WO2015/164508中描述的程序制备;124mg,0.56mmol)和三乙胺(0.25mL,1.81mmol)在DCM(3.3mL)中的搅拌溶液中。将混合物在rt搅拌24h。将该混合物真空浓缩并且通过快速色谱法(二氧化硅,在MeOH中的7M氨溶液,在DCM中,0/100至3/97)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,并且通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物59(52mg,28%收率)。

[1017] 产物60的制备

[1018] 

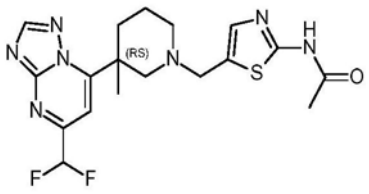
60

[1019] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,50mg,0.21mmol)分批添加到5-(二氟甲基)-7-(3-甲基-3-哌啶基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(65mg,0.21mmol,盐酸盐,通过与针对从1-(1-叔丁氧基羰基-3-甲基-哌啶-3-甲酸作为起始原料开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.12mL,0.70mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。将残余物用DCM/庚烷(1:9)的混合物研磨。过滤固体,并且并通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物60,呈白色固体(84mg,86%收率)。

[1020] 通过PCT国际申请2015083028中所述的程序制备1-(1-叔丁氧基羰基-3-甲基-哌

啶-3-甲酸。

[1021] 产物61的制备

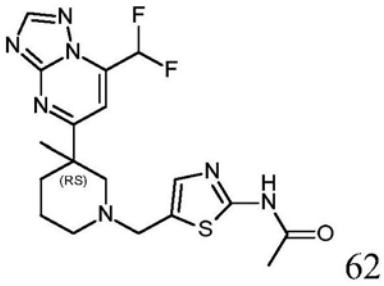
[1022] 

61

[1023] 在氮气氛下,将三乙酰氧基硼氢化钠(104mg,0.49mmol)添加到5-(二氟甲基)-7-(3-甲基-3-哌啶基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(89mg,0.33mmol,通过与针对从1-(1-叔丁氧基羰基-3-甲基-哌啶-3-甲酸作为起始原料开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)、中间体38(70mg,0.41mmol)和三乙胺(0.14mL,1.01mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌2天。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 150mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物61,呈无色膜状物(12mg,9%收率)。

[1024] 通过PCT国际申请2015083028中所述的程序制备1-(1-叔丁氧基羰基-3-甲基-哌啶-3-甲酸。

[1025] 产物62的制备

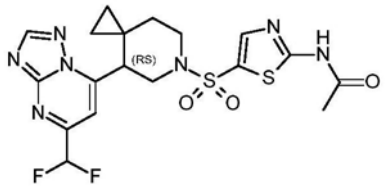
[1026] 

62

[1027] 在氮气氛下,将三乙酰氧基硼氢化钠(48mg,0.23mmol)添加到7-(二氟甲基)-5-(3-甲基-3-哌啶基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(60mg,0.20mmol,盐酸盐,通过与针对从1-(1-叔丁氧基羰基-3-甲基-哌啶-3-甲酸作为起始原料开始合成中间体19所述类似的合成路线制备)、中间体38(40mg,0.235mmol)和三乙胺(0.08mL,0.58mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌17h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物62,呈白色固体(34mg,41%收率)。

[1028] 通过PCT国际申请2015083028中所述的程序制备1-(1-叔丁氧基羰基-3-甲基-哌啶-3-甲酸。

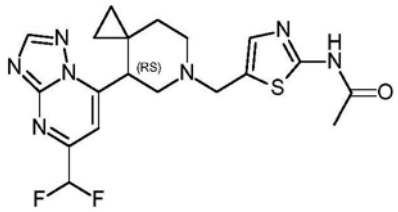
[1029] 产物63的制备

[1030] 

63

[1031] 在0℃下,将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯(CAS:654072-71-6,50mg,0.21mmol)分批添加到7-(6-氮杂螺[2.5]辛-8-基)-5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(72mg,0.23mmol,盐酸盐,通过与针对从中间体95开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)和二异丙基乙胺(0.11mL,0.64mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中并将混合物在0℃下进一步搅拌1h。然后添加H_2O,将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤,真空蒸发溶剂。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物63,呈白色固体(63mg,63%收率)。

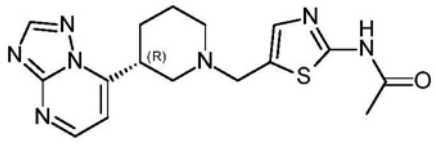
[1032] 产物64的制备

[1033] 

64

[1034] 在氮气氛下,将三乙酰氧基硼氢化钠(46mg,0.22mmol)添加到7-(6-氮杂螺[2.5]辛-8-基)-5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(51mg,0.16mmol,盐酸盐,通过与针对从中间体95开始合成中间体20所述类似的合成路线制备)、中间体38(37mg,0.22mmol)和三乙胺(0.07mL,0.50mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌17h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,EtOAc在庚烷中从0/100至80/20)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物64,呈黄色油状物(12mg,17%收率)。

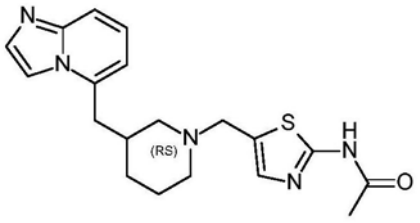
[1035] 产物65的制备

[1036] 

65

[1037] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(76.74mg,0.36mmol)添加到中间体7(40mg,0.14mmol,二盐酸盐)、中间体38(37mg,0.22mmol)和三乙胺(0.075mL,0.54mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌3天。然后将混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge30x 150mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物65,呈浅黄色固体(17mg,33%收率)。

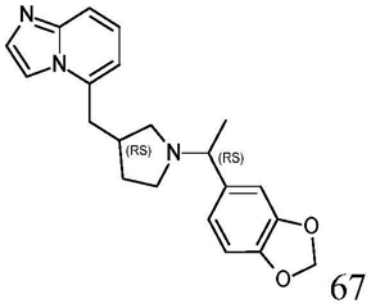
[1038] 产物66的制备

[1039] 

66

[1040] 在氮气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(50.51mg,0.24mmol)添加到中间体97(50mg,0.20mmol,盐酸盐),中间体38(40.56mg,0.24mmol)和三乙胺(0.08mL,0.60mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌3天。然后添加$NaHCO_3$(饱和水溶液),并用DCM萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 150mm 5μm,流动相:梯度为从81%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,19%CH_3CN至64%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,36%CH_3CN)纯化粗产物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物66,呈浅黄色膜状物(5mg,7%收率)。

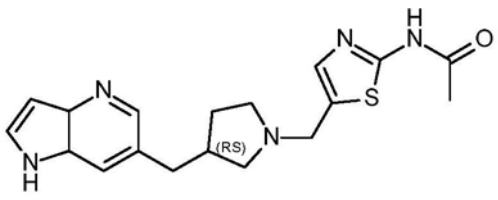
[1041] 产物67的制备

[1042] 

67

[1043] 在室温下,将异丙醇钛(IV)(0.27mL,0.92mmol)添加到中间体86(90mg,0.45mmol)、3',4'-(亚甲基二氧基)苯乙酮(CAS:3162-29-6;83mg,0.50mmol)和DIPEA(0.2mL,1.16mmol)在密封管中在THF(2.1mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在85℃下搅拌5h,并且然后添加氰基硼氢化钠(30mg,0.48mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌48h。然后将混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)处理并搅拌1h。用DCM萃取混合物。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从67%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,33%CH_3CN至50%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,50%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物67,呈浅黄色油状物(20mg,13%收率)。

[1044] 产物68的制备

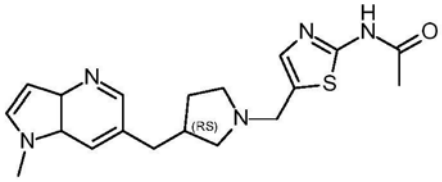
[1045] 

68

[1046] 将TFA(0.3mL)添加到中间体100(78mg,0.16mmol)在DCM(0.3mL)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌16h。将挥发物真空蒸发。然后,添加TFA(0.3mL)并将混合物在50℃下搅拌16h。将挥发物真空蒸发。通过离子交换色谱法(isolute®SCX2首先用MeOH洗脱,然后用在MeOH中的7NNH_3洗脱)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化

硅，在MeOH中的7M氨溶液，在DCM中，0/100至5/95)纯化由此获得的固体。收集所需的级分并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，在MeOH中的7M氨溶液，在EtOAc中，0/100至5/95)纯化得到的固体。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物68，呈白色固体(11mg，19％收率)。

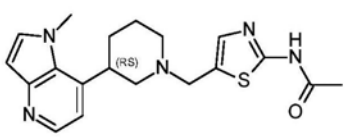
[1047] 产物69的制备

[1048] 

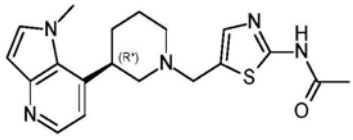
69

[1049] 将三乙酰氧基硼氢化钠(53.16mg，0.25mmol)添加到中间体102(36mg，0.17mmol)和中间体38(34.15mg，0.20mmol)在MeOH(0.3mL)和DCM(0.3mL)中的溶液中。将混合物在rt搅拌16h。然后将混合物真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，在MeOH中的7M氨溶液，在DCM中，0/100至6/94)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物69，呈黄色固体(14mg，23％收率)。

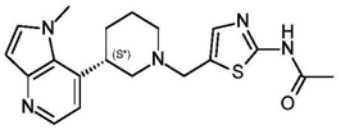
[1050] 产物70、71和72的制备

[1051] 

70



71

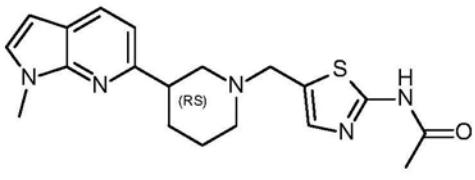


72

[1052] 将二异丙基乙胺(0.15mL，0.85mmol)添加到中间体104(42.9mg，0.17mmol，盐酸盐)在DCM(0.9mL)中的悬浮液中，并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加中间体38(34.8mg，0.20mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(54.17mg，0.26mmol)，并且将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液)，并且将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物70，呈橙色油状物(41.6mg，66％收率)。

[1053] 通过制备型SFC(固定相：Chiralpak AD-H 5μm 250x 30mm；流动相：60％CO_2，40％EtOH)纯化将产物70分离成对映体，得到产物71(15mg)和产物72(17mg)，呈黄色固体。

[1054] 产物73的制备

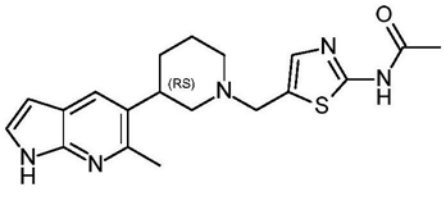
[1055] 

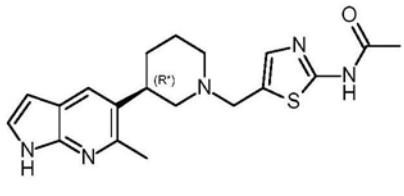
73

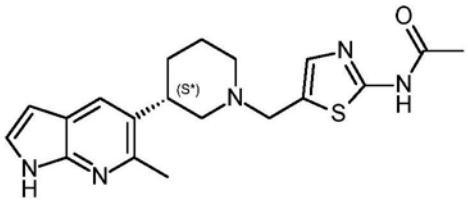
[1056] 在室温下，将AcOH(0.02mL)添加到中间体107(38.7mg，0.18mmol)和中间体38(34mg，0.20mmol)在MeOH(1mL)中在密封管中的搅拌混合物中保持4h。然后添加氰基硼氢化钠(66.6mg，1.06mmol)并将混合物在室温下搅拌21h。添加另外的中间体38(15.1mg，0.09mmol)和氰基硼氢化钠(46.1mg，0.73mmol)，并且将混合物在室温下搅拌2h。然后添加

另外的氰基硼氢化钠(50.2mg,0.80mmol)并将混合物在室温下搅拌15h。然后,真空蒸发溶剂。将残余物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)处理,并用DCM萃取。将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从75%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,25%CH_3CN至57%10mM NH_4CO_3H pH 9水溶液,43%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物73,呈浅黄色油状物(11.9mg,18%收率)。

[1057] 产物74、75和76的制备

[1058] 

74


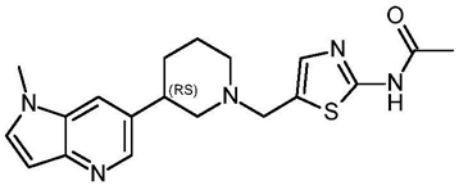
75


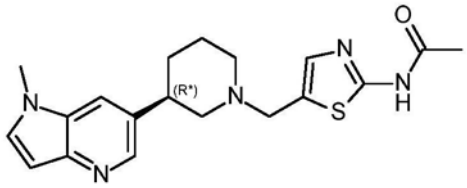
76

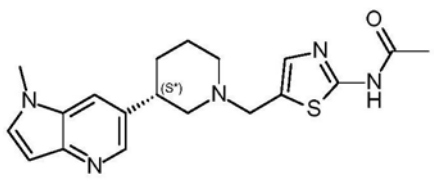
[1059] 将二异丙基乙胺(0.6mL,3.48mmol)添加到中间体110(150mg,0.70mmol)在DCE(10mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。然后添加中间体38(142.29mg,0.84mmol),并将由此获得的悬浮液搅拌2h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(324.86mg,1.53mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。然后加入水和DCM,将有机层分离,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从74%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,26%CH_3CN至58%0.1%NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9水溶液,42%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物74,呈白色固体(57mg,22%收率)。

[1060] 通过制备型SFC(固定相:Chiralcel OJ-H 5μm 250x 20mm;流动相:80%CO_2,20%MeOH(0.3%$^{i}PrNH_2$))纯化将产物74分离成对映体,得到产物75(21mg)和产物76(23mg)。

[1061] 产物77、78和79的制备

[1062] 

77


78


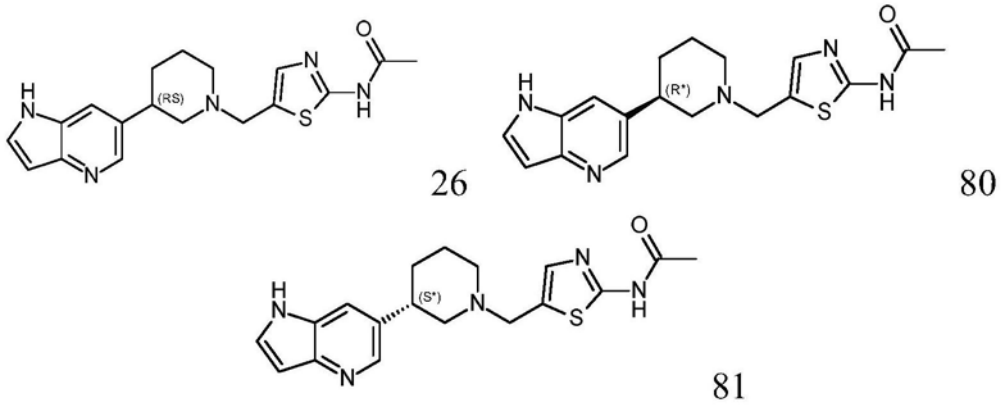
79

[1063] 将二异丙基乙胺(0.43mL,2.49mmol)添加到中间体112(107.4mg,0.50mmol)在DCM(2.65mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加中间体38(101.88mg,0.60mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(158.59mg,0.75mmol),并且将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并

真空浓缩,得到产物77,呈黄色油状物(111mg,60%收率)。

[1064] 通过制备型SFC(固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250x 30mm;流动相:55%CO_2,45%EtOH(0.3%$^iPrNH_2$))纯化将产物77分离成对映体,得到产物78(42mg)和产物79(44mg),呈膏状固体。

[1065] 产物26、80和81的制备

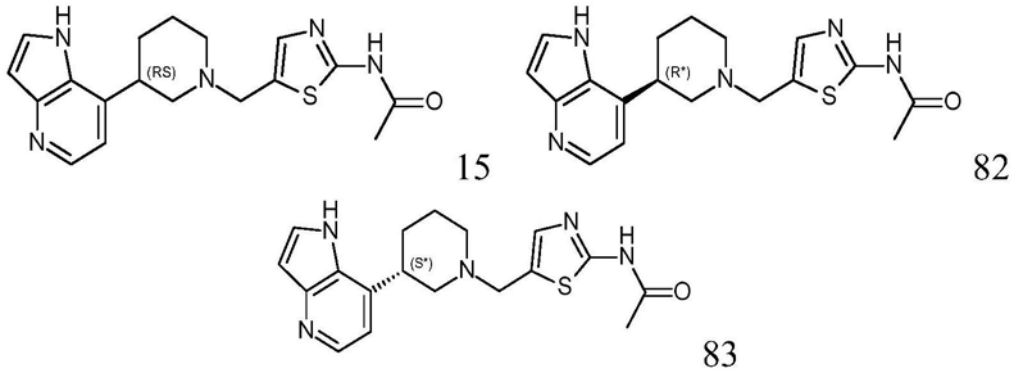
[1066] 

26 80 81

[1067] 将二异丙基乙胺(0.91mL,5.26mmol)添加到中间体58(250mg,1.05mmol,盐酸盐)在DCM(16mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加中间体38(196.87mg,1.16mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(668.64mg,3.15mmol),并且将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物26,呈黄色油状物(164.5mg,44%收率)。

[1068] 通过制备型SFC(固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250x 30mm;流动相:55%CO_2,45%EtOH(0.3%$^iPrNH_2$))纯化将产物26分离成对映体,得到产物80(67mg)和产物81(68mg),呈膏状固体。

[1069] 产物15、82和83的制备

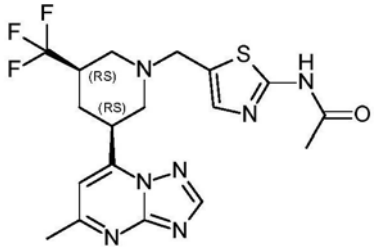
[1070] 

15 82 83

[1071] 将二异丙基乙胺(0.72mL,4.21mmol)添加到中间体44(200mg,0.84mmol,盐酸盐)在DCM(13mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。然后添加中间体38(157.5mg,0.92mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(534.91mg,2.52mmol),并且将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,MeOH在DCM中从0/100至10/90)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物15,呈黄色固体(116.5mg,39%收率)。

[1072] 通过制备型SFC(固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250x 30mm;流动相:60%CO_2,40%^iPrOH(0.3%$^iPrNH_2$))纯化将产物15分离成对映体,得到产物82(44mg)和产物83(53mg),呈黄色固体。

[1073] 产物84的制备

[1074] 

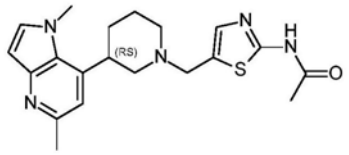
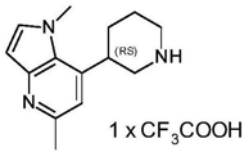
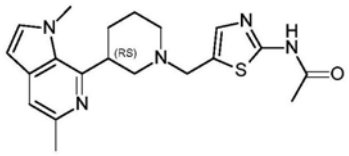
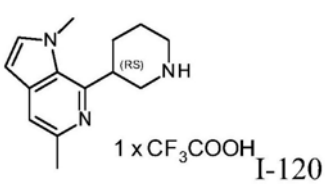
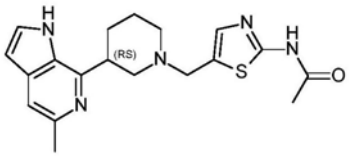
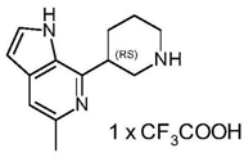
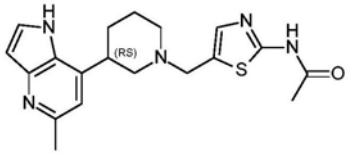
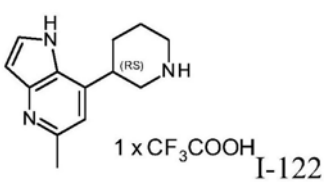
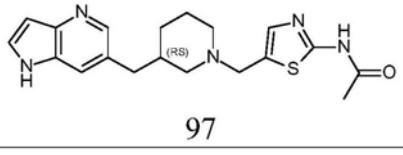
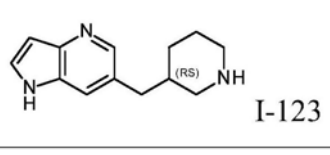
84

[1075] 在室温下，将AcOH(0.02mL)添加到中间体118(40mg，0.14mmol)和中间体38(32mg，0.19mmol)在MeOH(1mL)中在密封管中的搅拌悬浮液中保持2.5h。然后添加氰基硼氢化钠(28mg，0.44mmol)并将混合物在室温下搅拌60h。将残余物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)处理，并用DCM萃取。将有机层分离，干燥($MgSO_4$)，过滤并且真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅，在MeOH中的7M氨溶液，在DCM中，0/100至5/95)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩，得到产物84，呈无色油状物(12mg，19％收率)。产物85、88、91、94、97、123、101、105、106、107和108的制备。

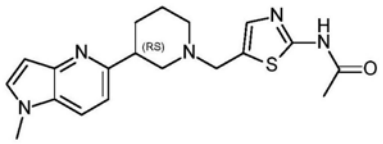
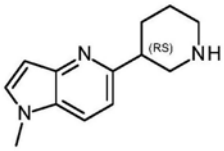
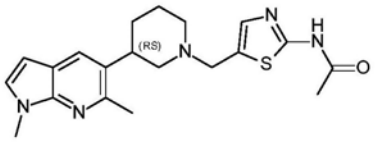
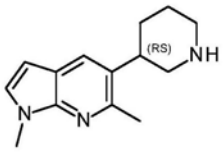
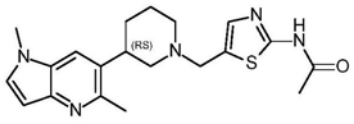
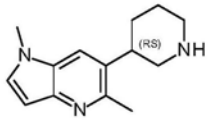
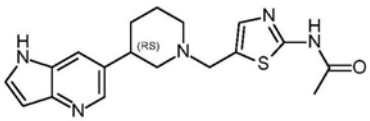
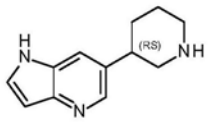
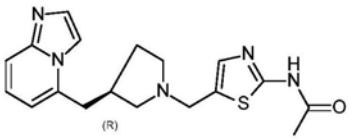
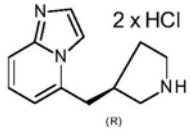
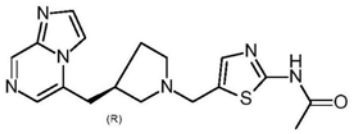
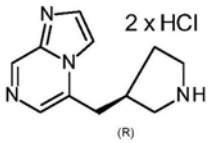
[1076] 按照还原胺化程序(例如针对使用还原剂从相应的胺和中间体38开始制备产物17所述的那些)制备以下化合物。还原剂、溶剂、添加剂和溶剂的变化在下表A中提及。

[1077] 表A.

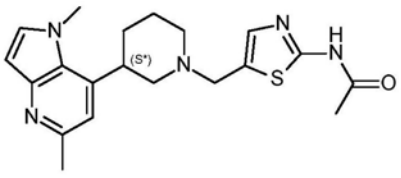
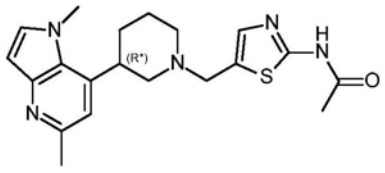
[1078]

产品	中间体胺	注释
 85	 1 x CF_3COOH I-119	$Na(CN)BH_3$ 添加剂：CH_3CO_2H，CH_3CO_2Na 溶剂：MeOH
 88	 1 x CF_3COOH I-120	$Na(CN)BH_3$ 添加剂：CH_3CO_2H，CH_3CO_2Na 溶剂：MeOH
 91	 1 x CF_3COOH I-121	$Na(OAc)_3BH$/$Na(CN)BH_3$ 添加剂：CH_3OH 碱：DIPEA 溶剂：DCM
 94	 1 x CF_3COOH I-122	$Na(OAc)_3BH$/$Na(CN)BH_3$ 添加剂：CH_3OH 碱：DIPEA 溶剂：DCM
 97	 I-123	$Na(OAc)_3BH$ 溶剂：DCM

[1079]

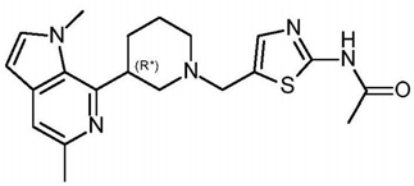
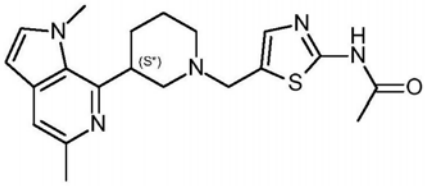
产品	中间体胺	注释
 100	 I-124	$Na(CN)BH_3$ 添加剂： CH_3CO_2H 溶剂： MeOH
 101	 I-125	$Na(OAc)_3BH$ 碱： DIPEA 溶剂： 1,2-二氯乙烷
 105	 $1 \times CF_3CO_2H$ I-126	$Na(CN)BH_3$ 添加剂： CH_3CO_2H, CH_3CO_2Na 溶剂： MeOH
 106	 I-127	$Na(CN)BH_3$ 添加剂： CH_3CO_2H 溶剂： MeOH
 107	 $2 \times HCl$ I-128	$Na(OAc)_3BH$ 碱： NEt_3 溶剂： DCM
 108	 $2 \times HCl$ I-129	$Na(OAc)_3BH$ 碱： NEt_3 溶剂： DCM

[1080] 产物86和87的制备

[1081]  86、  87

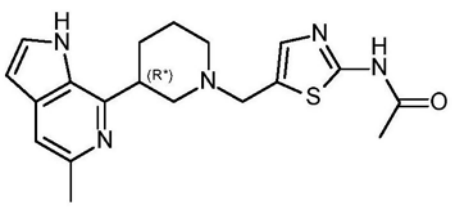
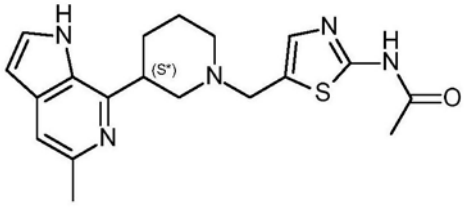
[1082] 使产物85(68mg)经受手性SFC(固定相:CHIRACEL OJ-H 5μm 250*20mm,流动相:80%CO_2,20%EtOH(0.3%$iPrNH_2$)),得到产物87(32mg)和产物86(34mg)。

[1083] 产物89和90的制备

[1084]  89、  90

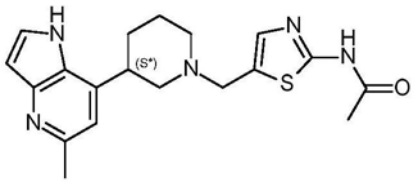
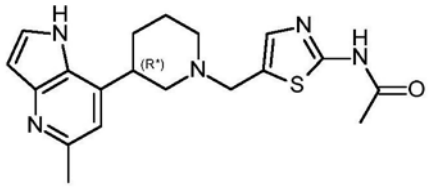
[1085] 使产物88(96mg)经受手性SFC(固定相:Chiralcel OD-H 5μm 250x 21.2mm,流动相:60%CO_2,40%MeOH(0.3%$iPrNH_2$)),得到产物89(26mg)和产物90(27mg)。

[1086] 产物92和93的制备

[1087]  92、  93

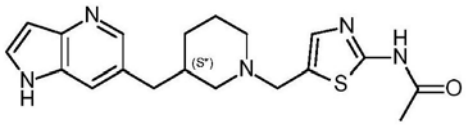
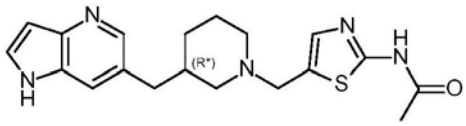
[1088] 使产物91(100mg)经受手性SFC(固定相:CHIRALPAKAD-H 5μm 250*30mm,流动相:75%CO_2,25%EtOH(0.3%$iPrNH_2$)),得到产物92(35mg)和产物93(36mg)。

[1089] 产物95和96的制备

[1090]  95、  96

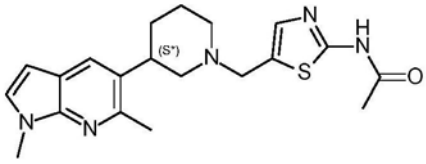
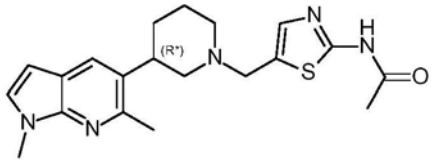
[1091] 使产物94(66mg)经受手性SFC(固定相:Chiralcel OD-H 5μm 250x 21.2mm,流动相:70%CO_2,30%EtOH(0.3%$iPrNH_2$)),得到产物95(27mg)和产物96(26mg)。

[1092] 产物98和99的制备

[1093]  98、  99

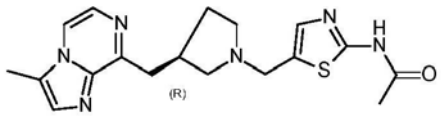
[1094] 使产物97(68mg)经受手性SFC(固定相:CHIRALPAKAD-H 5μm 250*30mm,流动相:50%CO_2,50%MeOH(0.3%$iPrNH_2$)),得到产物98(26mg)和产物99(27mg)。

[1095] 产物102和103的制备

[1096]  102、  103

[1097] 使产物101(80mg)经受手性SFC(固定相:CHIRALPAKAD-H 5μm 250*30mm,流动相:50%CO_2,50%MeOH(0.3%$iPrNH_2$)),得到产物102(32mg)和产物103(35mg)。

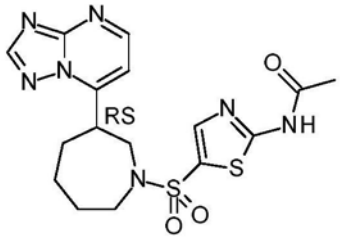
[1098] 产物104的制备

[1099]  104

[1100] 将三乙胺(0.067mL,0.49mmol)添加到中间体130(35mg,0.121mmol)在DCM(1mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌2分钟。然后添加中间体38(24.7mg,0.15mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(77mg,0.36mmol),并且将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NaHCO_3$水溶液(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过RP HPLC(固定

相:C18 Xbridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度为从90%$NH_4HCO_3$0.25%水溶液,10%CH3CN至65%$NH_4HCO_3$0.25%水溶液,35%CH_3CN)纯化残余物。收集所需的级分并真空浓缩,得到产物104,呈黄色油状物(26.7mg,60%收率)。

[1101] 产物109的制备

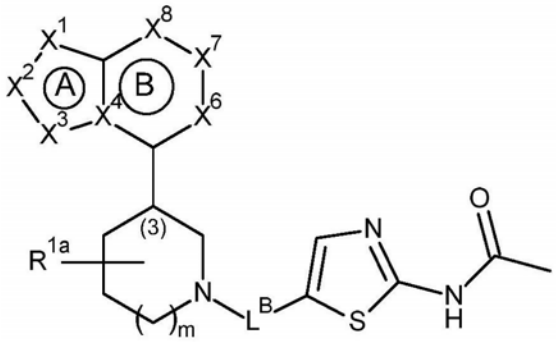
[1102] 

109

[1103] 在0℃将2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯([654072-71-6],41.5mg,0.17mmol)添加到中间体152(50mg,0.17mmol)和DIPEA(0.095mL,0.55mmol)在DCM(0.482mL)中的搅拌溶液中保持1h。然后添加$NaHCO_3$(饱和水溶液),并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。将粗产物用Et_2O洗涤并在真空烘箱中干燥,得到产物109(9mg,12%),呈浅棕色固体。

[1104] 以下化合物的制备遵循示例于实验部分的方法。在没有指明盐形式的情况下,该化合物作为游离碱获得。'Co.No.'意指化合物编号。

[1105] 表1

[1106] 

[1107]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^6	X^7	X^8	m	R^{1a}	L^B	立体化学
1	N	CH	N	N	CH	CH	N	1	-	$-SO_2-$	3-*R*
2	N	CH	CH	N	CH	CH	N	1	-	$-SO_2-$	3-*RS*
3	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	1	-	$-SO_2-$	3-*RS*
4	N	CH	N	N	CH	CH	N	1	-	$-SO_2-$	3-*S*
5	N	CH	CH	N	CH	$CCHF_2$	N	1	-	$-SO_2-$	3-*RS*

[1108]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^6	X^7	X^8	m	R^{1a}	L^B	立体化学
6	N	CH	N	N	CH	$CCHF_2$	N	1	-	$-SO_2-$	3-*RS*
7	N	CH	N	N	CH	$CCHF_2$	N	1	4-CH_3	$-SO_2-$	3-*R*, 4-*S*
8	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	0	-	$-SO_2-$	3-*RS*
9	N	CH	N	N	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*S*
10	N	CH	CH	N	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
11	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
12	N	CH	CH	N	CH	CH	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
13	N	CH	N	N	CH	$CCHF_2$	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
14	N	CH	CH	N	CH	$CCHF_2$	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
15	CH	CH	NH	C	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
16	N	CH	N	N	CH	$CCHF_2$	N	1	4-CH_3	$-CH_2-$	3-*R*, 4-*S*
17	N	CH	CH	N	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
18	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	0	-	$-CH_2-$	3-*RS*
19	N	CH	N	N	CF	CCH_3	N	0	-	$-CH_2-$	3-*RS*
20	N	CH	N	N	CH	CCF_3	N	0	-	$-CH_2-$	3-*RS*
21	CH	CH	N	N	CH	CCH_3	N	0	-	$-CH_2-$	3-*RS*
65	N	CH	N	N	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*R*
70	CH	CH	NCH_3	C	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*

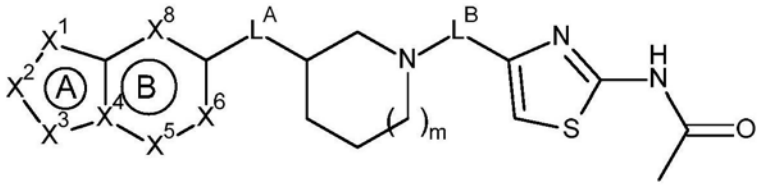
[1109]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^6	X^7	X^8	m	R^{1a}	L^B	立体化学
71	CH	CH	NCH_3	C	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*R**
72	CH	CH	NCH_3	C	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*S**
82	CH	CH	NH	C	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*R**
83	CH	CH	NH	C	CH	CH	N	1	-	$-CH_2-$	3-*S**
84	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	1	5-CF_3	$-CH_2-$	*顺式*,3-*RS*, 5-*RS*
85	CH	CH	NCH_3	C	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
86	CH	CH	NCH_3	C	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*S**
87	CH	CH	NCH_3	C	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*R**
88	CH	CH	NCH_3	C	N	CCH_3	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
89	CH	CH	NCH_3	C	N	CCH_3	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*R**
90	CH	CH	NCH_3	C	N	CCH_3	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*S**
91	CH	CH	NH	C	N	CCH_3	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
92	CH	CH	NH	C	N	CCH_3	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*R**
93	CH	CH	NH	C	N	CCH_3	CH	1	-	$-CH_2-$	3-*S**
94	CH	CH	NH	C	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*RS*
95	CH	CH	NH	C	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*S**
96	CH	CH	NH	C	CH	CCH_3	N	1	-	$-CH_2-$	3-*R**

[1110]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^6	X^7	X^8	m	R^{1a}	L^B	立体化学
109	N	CH	N	N	CH	CH	N	2	-	$-SO_2-$	3-*RS*

[1111] 表2

[1112] 

[1113]

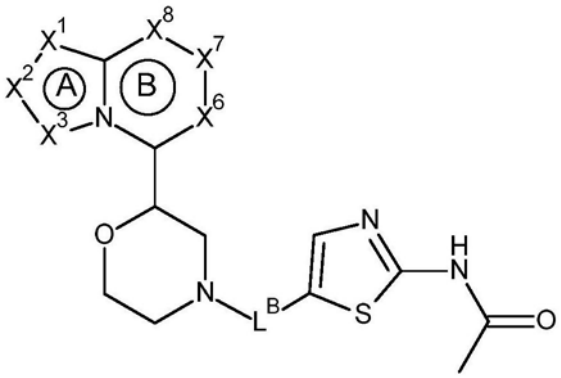
化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^8	m	L^A	L^B	立体化学
22	N	CH	N	N	$CCHF_2$	CH	N	1	键	$-SO_2-$	3-*R*
23	N	CH	CH	N	$CCHF_2$	CH	N	1	键	$-SO_2-$	3-*RS*
24	N	CH	CH	N	$CCHF_2$	CH	N	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
25	N	CH	N	N	$CCHF_2$	CH	N	1	键	$-CH_2-$	3-*R*
26	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
68	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	0	$-CH_2-$	$-CH_2-$	3-*RS*
69	NCH_3	CH	CH	C	N	CH	CH	0	$-CH_2-$	$-CH_2-$	3-*RS*
73	NCH_3	CH	CH	C	CH	CH	N	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
77	NCH_3	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
78	NCH_3	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*R**
79	NCH_3	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*S**
80	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*R**

[1114]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^8	m	L^A	L^B	立体化学
81	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*S**
97	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	$-CH_2-$	$-CH_2-$	3-*RS*
98	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	$-CH_2-$	$-CH_2-$	3-*S**
99	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	$-CH_2-$	$-CH_2-$	3-*R**
100	CH	CH	NCH_3	C	CH	CH	N	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
101	CH	CH	NCH_3	C	N	CCH_3	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
102	CH	CH	NCH_3	C	N	CCH_3	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*S**
103	CH	CH	NCH_3	C	N	CCH_3	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*R**
105	NCH_3	CH	CH	C	N	CCH_3	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*
106	NH	CH	CH	C	N	CH	CH	1	键	$-CH_2-$	3-*RS*

[1115] 表3

[1116]



[1117]

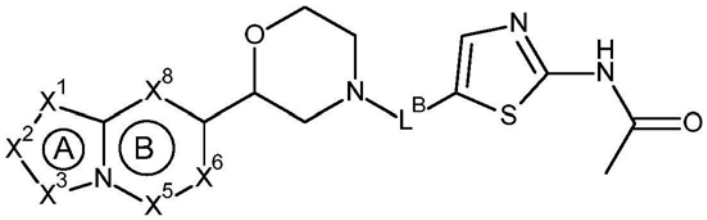
化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	L^B	立体化学
27	N	CH	N	CH	CCF_3	N	$-SO_2-$	2-*RS*

[1118]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	L^B	立体化学
28	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-SO_2-$	2-*RS*
29	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-SO_2-$	2-*S**
30	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-SO_2-$	2-*R**
31	N	CH	N	CH	CH	N	$-SO_2-$	2-*R*
32	N	CH	N	CH	CH	N	$-SO_2-$	2-*S*
33	N	CH	N	CH	$CCHF_2$	N	$-SO_2-$	2-*RS*
34	N	CH	N	CH	$CCHF_2$	N	$-CH_2-$	2-*RS*
35	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-CH_2-$	2-*RS*
36	N	CH	N	CH	CH	N	$-CH_2-$	2-*RS*
37	N	CH	N	CH	CCF_3	N	$-CH_2-$	2-*RS*

[1119] 表4

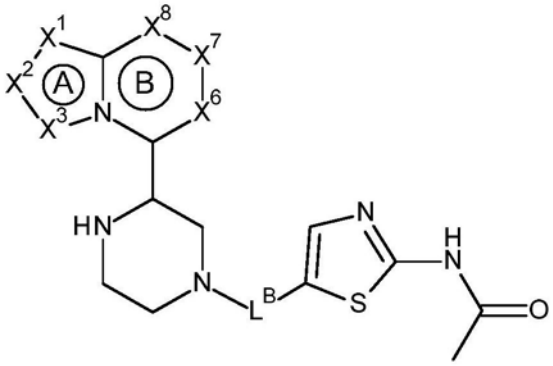
[1120]



化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^5	X^6	X^8	L^B	立体化学
38	N	CH	N	$CCHF_2$	CH	N	$-SO_2-$	2-*RS*
39	N	CH	N	$CCHF_2$	CH	N	$-CH_2-$	2-*RS*

[1121]

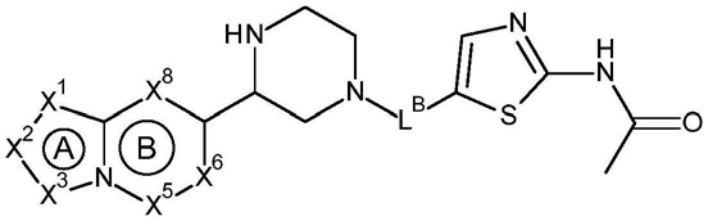
[1122] 表5

[1123] 

[1124]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	L^B	立体化学
40	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-SO_2-$	2-*RS*
41	N	CH	N	CH	$CCHF_2$	N	$-SO_2-$	2-*RS*
42	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-CH_2-$	2-*RS*

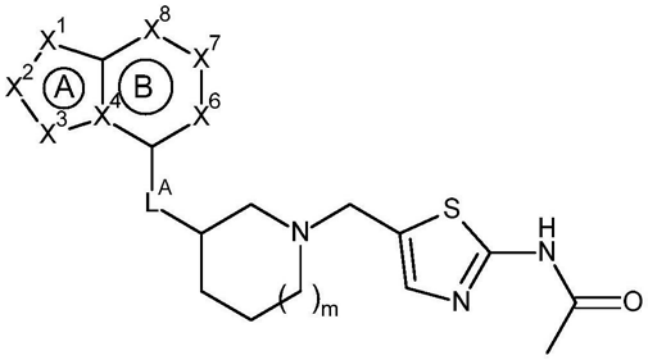
[1125] 表6

[1126] 

[1127]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^5	X^6	X^8	L^B	立体化学
43	N	CH	N	$CCHF_2$	CH	N	$-SO_2-$	2-*RS*

[1128] 表7

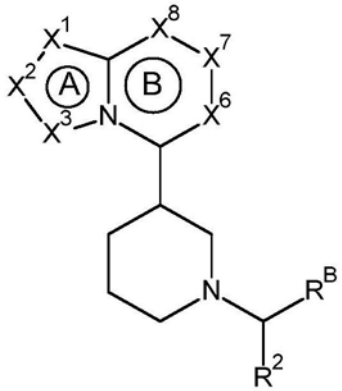
[1129] 

[1130]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^6	X^7	X^8	m	L^A	立体化学
44	CH	CH	N	N	CH	CCH_3	N	1	$-CH_2-$	3-*RS*
45	N	CH	CH	N	CH	N	CH	1	$-CH_2-$	3-*RS*
46	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	1	$-CH_2-$	3-*RS*
47	N	CH	N	N	CF	CCH_3	N	1	$-CH_2-$	3-*RS*
48	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	0	$-CH_2-$	3-*RS*
49	N	CH	N	N	CF	CCH_3	N	0	$-CH_2-$	3-*RS*
50	N	CH	CH	N	CH	CH	CH	0	$-CH_2-$	3-*RS*
51	N	CH	N	N	CH	CCH_3	N	1	-NH-	3-*RS*
66	N	CH	CH	N	CH	CH	CH	1	$-CH_2-$	3-*RS*
107	N	CH	CH	N	CH	CH	CH	0	CH_2-	3-*R*
108	N	CH	CH	N	CH	N	CH	0	CH_2-	3-*R*

[1131] 表8

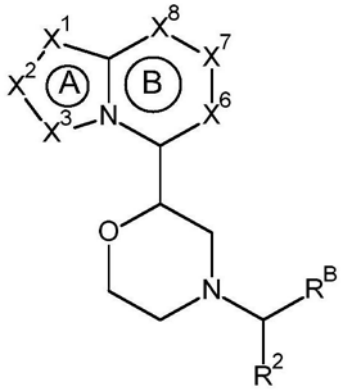
[1132]



[1133]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	R^2	R^B	立体化学
52	N	CH	CH	CH	CCH_3	N	$-CH_3$	b-2	1′-*RS*-3-*RS*

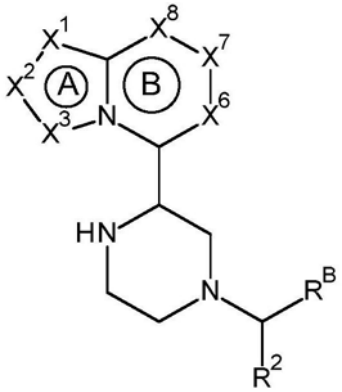
[1134] 表9

[1135] 

[1136]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	R^2	R^B	立体化学
53	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-CH_3$	b-2	1′-*RS*,2-*RS*
54	N	CH	N	CH	CCF_3	N	$-CH_3$	b-2	1′-*RS*,2-*RS*
55	N	CH	N	CH	CH	N	$-CH_3$	b-2	1′-*RS*,2-*RS*

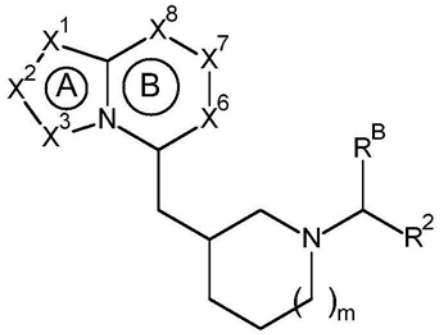
[1137] 表10

[1138] 

[1139]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	R^2	R^B	立体化学
56	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-CH_3$	b-2	反式, 1′-*RS*-2-*RS*
57	N	CH	N	CH	CCH_3	N	$-CH_3$	b-2	顺式, 1′-*RS*-2-*RS*

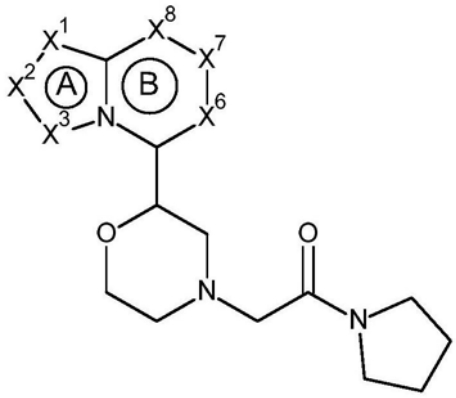
[1140] 表11

[1141] 

[1142]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	m	R^2	R^B	立体化学
58	N	CH	CH	CH	CH	CH	0	-H	b-4	3-*RS*
67	N	CH	CH	CH	CH	CH	0	$-CH_3$	b-2	1′-*RS*-3-*RS*

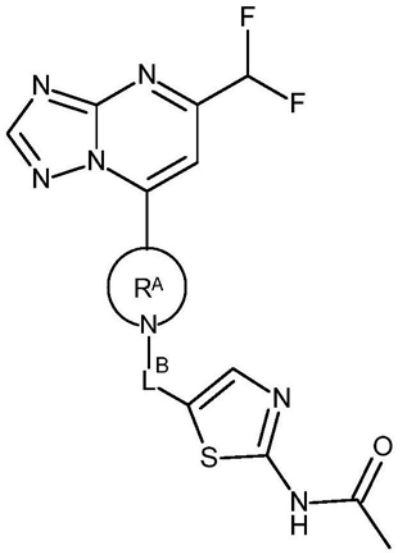
[1143] 表12

[1144] 

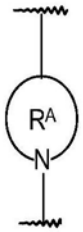
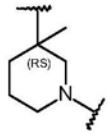
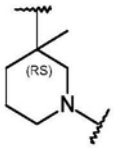
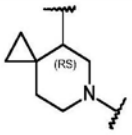
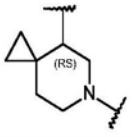
[1145]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^6	X^7	X^8	立体化学
59	N	CH	N	CH	CCH_3	N	2-*RS*

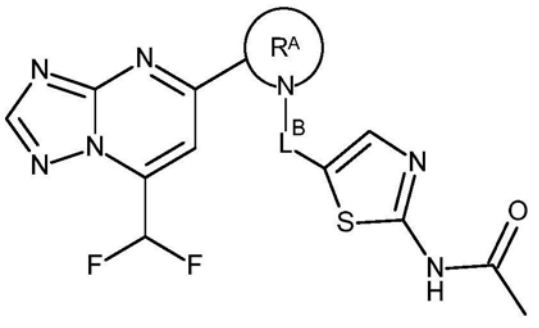
[1146] 表13

[1147] 

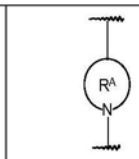
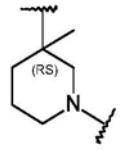
[1148]

化合物编号		L^B
60		$-SO_2-$
61		$-CH_2-$
63		$-SO_2-$
64		$-CH_2-$

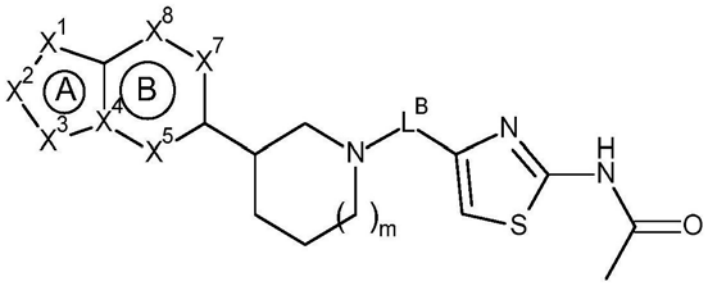
[1149] 表14

[1150] 

[1151]

化合物编号		L^B
62		$-CH_2-$

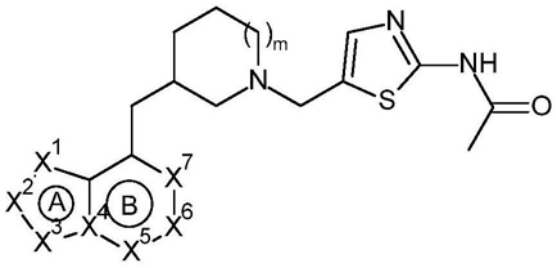
[1152] 表15

[1153] 

[1154]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^7	X^8	m	L^B	立体化学
74	NH	CH	CH	C	CH	CCH_3	N	1	$-CH_2-$	3-*RS*
75	NH	CH	CH	C	CH	CCH_3	N	1	$-CH_2-$	3-*R**
76	NH	CH	CH	C	CH	CCH_3	N	1	$-CH_2-$	3-*S**

[1155] 表16

[1156] 

[1157]

化合物编号	X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	m	立体化学
104	N	CH	CCH3	N	CH	CH	N	0	3-R

[1158] C.分析部分

[1159] 熔点

[1160] 值是峰值,并且获得的值具有与这个分析方法通常相关的实验不确定性。

[1161] DSC823e:对于多种化合物,用DSC823e(梅特勒-托利多(Mettler-Toledo))装置来确定熔点。使用10℃/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是300℃。值是峰值。

[1162] LCMS

[1163] 通用程序

[1164] 使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相层析(HPLC)测量。如果必要的话,包括另外的检测器(参见以下方法表)。

[1165] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量(MW)的离子和/或精确质量单-同位素分子量的离子在技术人员的知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[1166] 通过其实验保留时间(R_t)和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报道的分子离子对应于$[M+H]^+$(质子化的分子)和/或$[M-H]^-$(去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下,指定该加合物的类型(即$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$、$[M+CH_3COO]^-$等)。对于具有多种同位素模式的分子(Br、Cl等)来说,报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[1167] 在下文中,"SQD"单四极检测器、"MSD"质量选择检测器、"QTOF"四极杆飞行时间、"rt"室温、"BEH"桥接的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合物、"HSS"高强度二氧化硅、"CSH"带电的表面杂化、"UPLC"超高效液相色谱法、"DAD"二极管阵列检测。

[1168] 表17.LC-MS方法(以mL/min表示流量;以℃表示柱温度(T);以min表示运行时间)。

[1169]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 柱温度	运行时间
1	沃特斯:Acquity® UPLC® -DAD /	沃特斯:BEH C18(1.7μm,2.1x50	A:95% CH_3COONH_4 6.5 mM + 5%	在4.6 min内从95% A至5% A,保持0.4 min	1 ------ 50	5

[1170]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 柱温度	运行时间
	SQD	mm）	CH_3CN, B：CH_3CN			
2	沃特斯：Acquity® IClass UPLC® -DAD/Xevo G2-S QTOF	沃特斯：BEH C18（1.7μm，2.1x50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 6.5 mM + 5% CH_3CN, B：CH_3CN	在 4.6 min 内从 95% A 至 5% A，保持 0.4 min	1 ------ 50	5
3	沃特斯：Acquity® IClass UPLC® -DAD / SQD	沃特斯：BEH C18（1.7μm，2.1x50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B：CH_3CN	在 4.6 min 内从 95% A 至 5% A，保持 0.4 min	1 ------ 50	5
4	沃特斯：Acquity® UPLC® -DAD / SQD	沃特斯：HSS T3 柱（1.8 μm，2.1 x 100 mm）	A：95% CH_3COONH_4 10 mM + 5% CH_3CN, B：CH_3CN	在 2.1 分钟内从 100% A 至 95% A，在 0.9 分钟内至 95% A，保持 0.5 分钟	0.7 ------ 55	3.5
5	沃特斯：Acquity UPLC® H-Class – DAD/SQD2	沃特斯：BEH C18（1.7 μm，2.1x100 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7mM + 5% CH_3CN B：CH_3CN	在 2.2 分钟内从 84.2% A 至 10.5% A，保持 1.9 分钟，在 0.7 分钟内回到 84.2% A，保持 0.7 分钟。	0.34 ------ 40	6.1
6	沃特斯：Acquity UPLC® -DAD / Quattro Micro™	沃特斯：BEH C18（1.7 μm，2.1x100 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7mM + 5% CH_3CN B：CH_3CN	84.2% A 持续 0.5 min，在 2.2 min 内至 10.5% A，保持 1.9 min，在 0.7 min 内	0.34 ------ 40	6.2

[1171]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 柱温度	运行时间
				回到 84.2% A，保持 0.7 min。		
7	沃特斯：Acquity® IClass UPLC® -DAD / SQD	安捷伦：RRHD（1.8 μm，2.1x50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 6.5 mM + 5% CH_3CN，B：CH_3CN	在 4.6 min 内从 95% A 至 5% A，保持 0.4 min	1 ------ 50	5
8	沃特斯：Acquity® UPLC® -DAD / SQD	沃特斯：BEH C18（1.7μm，2.1x50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN，B：CH_3CN	在 1.2 分钟内从 95% A 至 40% A，在 0.6 分钟内至 5% A，保持 0.2 分钟	1 ------ 50	2

[1172] 表18.分析数据-熔点(M.p.)和LCMS：$[M+H]^+$意指该化合物的游离碱的质子化质量，$[M-H]^-$意指该化合物的游离碱的去质子质量或指定的加合物的类型($[M+CH_3COO]^-$)。R_t意指保留时间(以min计)。对于一些化合物，确定准确质量。

[1173]

化合物编号	熔点（°C）	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	R_t	LCMS 方法
1	n.d.	-	406	1.07	2
2	n.m.	407	-	1.05	2
3	n.m.	422	-	1.16	2
4	n.d.	-	406	1.06	2
5	n.d.	457	455	1.28	1
6	266.14 °C	458	-	1.36	3
7	264.57 °C	-	470	1.63	2
8	n.m.	408	-	0.83	1
9	234.60 °C*	358	356	0.93	2
10	n.m.	357	-	1.02	2
11	246.95 °C	372	-	1.33	2
12	n.m.	-	354	1.47	2
13	186.01 °C	408	-	1.26	2
14	226.06 °C	407	-	1.26	2

[1174]

化合物编号	熔点（°C）	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	R_t	LCMS方法
15	n.m.	356	-	1.13	2
16	n.m.	422	420	1.49	2
17	n.d.	371	-	1.23	2
18	n.m.	358	356	0.79	1
19	n.m.	376	-	0.9	1
20	214.29 °C	412	410	1.47	2
21	n.m.	357	355	1.31	2
22	263.43 °C*	458	-	1.38	1
23	280.13 °C	457	455	1.38	1
24	232.44 °C	407	-	1.12	2
25	182.53 °C	408	-	1.16	2
26	n.m.	356	-	0.94	2
27	255.12 °C	-	476	1.65	2
28	290.78 °C	424	-	1.1	2
29	n.m.	424	422	1.36	4
30	n.m.	424	422	1.36	4
31	263.16 °C	-	408	1	2
32	260.51 °C	410	-	1	2
33	264.85 °C	460	-	1.39	2
34	260.21 °C	410	-	1.21	2
35	264.26 °C	374	-	0.93	2
36	251.21 °C*	-	358	0.94	2
37	242.64 °C	428	-	1.78	2
38	229.94 °C	460	-	1.27	3
39	209.69 °C	410	-	1.13	2
40	226.91 °C	-	421	0.85	2
41	227.97 °C*	459	-	1.05	2
42	228.95 °C	373	-	0.86	2
43	226.22 °C	459	-	0.97	1
44	n.m.	385	-	1.56	2
45	n.m.	371	-	0.97	2
46	n.m.	386	-	0.99	1
47	n.m.	404	402	1.55	2
48	n.m.	372	-	0.78	2
49	n.m.	390	-	1.22	2
50	n.m.	356	-	0.96	2
51	249.94 °C	387	-	1.37	2
52	n.d.	365	-	1.96/1.98&	2
53	n.d.	368	-	2.01/2.06&	2
54	n.d.	422	-	2.66/2.70&	2
55	n.d.	354	-	1.65/1.70&	2

[1175]

化合物编号	熔点（°C）	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	R_t	LCMS方法
56	199.25 °C	367	-	1.76	2
57	161.31 °C*	367	-	1.76	2
58	n.m.	344	-	1.23	2
59	127.35 °C	331	-	0.89	2
60	238.12 °C	472	-	1.55	2
61	n.m.	422	-	1.97	2
62	217.24 °C	-	420	1.48	2
63	266.56 °C	484	-	1.59	2
64	n.m.	434	-	1.76	2
65	236.16 °C*	358	-	0.91	2
66	n.m.	370	-	1.09	2
67	n.m.	350	-	1.35/1.30[&]	2
68	190.79 °C	356	-	0.7	2
69	n.d.	370	-	1	2
70	n.m.	370	-	1.25	2
71	n.m.	370	368	1.92	5
72	n.m.	370	368	1.93	5
73	n.m.	370	368	1.75	7
74	276.23 °C	370	368	0.89	8
75	251.29 °C	370	368	2.25	6
76	250.45 °C	370	368	2.24	6
77	n.m.	370	-	1.26	2
78	n.d.	370	368	2.1	6
79	n.d.	370	368	2.1	6
80	n.d.	356	354	1.7	5
81	n.d.	356	354	1.68	5
82	n.d.	356	354	1.83	5
83	n.d.	356	354	1.83	5
84	n.m.	440	438	1.46	2
86	n.m.	384.1	382.2	2.14	6
87	n.m.	384.1	382.2	2.14	6
88	n.m.	384.1	-	0.76	8
89	208.90°C	384.0	382.1	2.14	6
90	199.34°C	384.0	382.1	2.14	6
91	n.m.	370.1	368.2	1.07	1
92	n.d.	370.1	368.1	2.07	6
93	n.d.	370.1	368.1	2.07	6
94	n.m.	370.2	368.2	0.69	8
95	242.58°C	370.0	368.1	2.04	6
96	239.98°C	370.0	368.1	2.04	6
97	n.m.	370.2	368.2	0.97	2

[1176]

化合物编号	熔点（°C）	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	R_t	LCMS方法
98	n.d.	370.0	368.1	1.92	6
99	n.d.	370.0	368.1	1.92	6
100	n.m.	370.2	-	1.19	2
101	n.m.	384.2	382.1	0.95	8
102	n.m.	384.1	382.1	2.54	6
103	n.m.	384.1	382.1	2.54	6
104	189.54 °C	371.2	-	0.74	2
105	n.m.	384.1	-	0.77	8
106		356.2	-	0.91	2
107	n.d.	356.2	-	0.94	2
108	202.48 °C	357.2	-	0.68	2
109		422	-	1.20	2

[1177] n.d.意思是未确定,n.m.意思是未测量。

[1178] *检测到两种结晶形式。报告的是最高值。

[1179] &非对映异构体的混合物

[1180] 旋光度

[1181] 在具有钠灯的铂金-埃尔默(Perkin-Elmer)341旋光计上测量旋光度并且报道如下:[α]°(λ,c g/100ml,溶剂,T℃)。

[1182] $[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha)/(l \times c)$:其中l是以dm计的路径长度,并且c是针对在温度T(℃)和波长λ(以nm计)下的样品的以g/100ml计的浓度。如果所使用的光波长是589nm(钠D线),那么可以改为使用符号D。始终应给出旋转符号(+或-)。当使用这一等式时,常常在旋转后的括号中提供浓度和溶剂。使用度报道旋转并且浓度不带单位地给出(将其假定为g/100mL)。

[1183] 表19.旋光度数据

[1184]

化合物编号	α_D（°）	波长（nm）	浓度 w/v%	溶剂	温度（°C）
1	+120.1	589	0.49	DMF	20
4	-129.3	589	0.52	DMF	20
7	n.m.	-	-	-	-
9	+24.1	589	0.50	DMF	20
16	n.m.	-	-	-	-
22	-73.8	589	0.51	DMF	20
25	+76.0	589	0.50	DMF	20
29	n.m.	-	-	-	-

化合物编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v%	溶剂	温度 (°C)
30	n.m.	-	-	-	-
31	n.m.	-	-	-	-
32	-122.4	589	0.53	DMF	20
65	-27.0	589	0.52	DMF	20
71	+38.2	589	0.52	DMF	20
72	-38.4	589	0.45	DMF	20
75	+105.4	589	0.51	DMF	20
76	-92.2	589	0.56	DMF	20
78	-103.1	589	0.58	DMF	20
79	+102.4	589	0.52	DMF	20
80	+103.6	589	0.55	DMF	20
81	-100.0	589	0.48	DMF	20
82	+11.6	589	0.58	DMF	20
83	-11.8	589	0.58	DMF	20
86	+36.1	589	0.70	DMF	20
87	-47.6	589	0.68	DMF	20
89	+62.8	589	0.63	DMF	20
90	-38.6	589	0.85	DMF	20
92	-33.4	589	0.60	DMF	20
93	+13.8	589	0.90	DMF	20
95	+19.7	589	0.50	DMF	20
96	-29.8	589	0.59	DMF	20
98	+7.6	589	0.51	DMF	20
99	-7.0	589	0.51	DMF	20
102	-139.7	589	0.58	DMF	20
103	+152.0	589	0.54	DMF	20
104	+7.7	589	0.48	DMF	20
107	-10.7	589	0.61	DMF	20
108	-9.2	589	0.72	DMF	20

[1185]

[1186] n.m.意思是未测量。

[1187] SFCMS-方法

[1188] 用于SFC-MS方法的通用程序

[1189] 使用分析型超临界流体色谱(SFC)系统来进行SFC测量,该系统由以下构成:用于

递送二氧化碳(CO_2)和改性剂的二元泵、自动进样器、具有用于将柱从室温加热至80℃的开关阀的柱烘箱、配备有经得起400巴的高压流动池的二极管阵列检测器。将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量(MW)的离子在技术人员的知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[1190] 表20.分析性SFC-MS方法(以mL/min表示流量;以℃表示柱温度(T);以bar表示背压)。

[1191]

方法	柱	流动相	梯度	流量 --- T	运行时间 --- BPR
1	大赛璐 Chiralpak® OJ3 柱(3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH (+0.2% $iPrNH_2$)	在 6 min 内 10%-50% B, 保持 3.5 min	2.5 --- 40	9.5 --- 110
2	大赛璐 Chiralpak AD-3 柱 (3μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH (+0.3% $iPrNH_2$)	40% B 保持 4 min,	3.5 --- 35	3.0 --- 103
3	大赛璐 Chiralpak AD-3 柱 (3μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: iPrOH (+0.3% $iPrNH_2$)	40% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3.0 --- 103
4	大赛璐 Chiralpak®AS-3 柱 (3μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (+0.3% $iPrNH_2$)	20% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3.0 --- 103
5	大赛璐 Chiralcel® OJ-3 柱 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (+0.3% $iPrNH_2$)	20% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3.0 --- 103
6	大赛璐 Chiralcel® OJ-3 柱 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH (+0.3% $iPrNH_2$)	20% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3.0 --- 103

[1192]

方法	柱	流动相	梯度	流量 ------ T	运行时间 ------ BPR
7	大赛璐 Chiralcel®OD-3 柱（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：MeOH（+0.3% $iPrNH_2$）	40% B 保持 4 min，	3.5 ------ 35	4.0 ------ 103
8	大赛璐 Chiralpak® AD-3 柱（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：EtOH（+0.3% $iPrNH_2$）	25% B 保持 3 min，	3.5 ------ 35	3.0 ------ 103
9	大赛璐 Chiralcel®OD-3 柱（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：EtOH（+0.3% $iPrNH_2$）	30% B 保持 3 min，	3.5 ------ 35	3.0 ------ 103
10	大赛璐 Chiralpak® AD-3 柱（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：MeOH（+0.3% $iPrNH_2$）	40% B 保持 3 min，	3.5 ------ 35	3.0 ------ 103
11	大赛璐 Chiralpak®AD-3 柱（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：MeOH（+0.3% $iPrNH_2$）	40% B 保持 3 min，	3.5 ------ 35	3 ------ 105

[1193] 表21.分析的SFC数据-R_t意指保留时间(以分钟计)，$[M+H]^+$意指该化合物的质子化质量，方法是指用于对映体纯的化合物的(SFC)MS分析的方法。

[1194]

化合物编号	R_t	$[M+H]^+$	UV 面积%	方法	异构体洗脱顺序
29	4.12	424	96.88	1	A
30	5.1	424	99.26	1	B
71	1.27	370	99.47	2	A
72	1.62	370	99.6	2	B
82	0.88	356	100	3	A
83	1.26	356	99.41	3	B
80	1.12	356	100	2	A
81	1.94	356	100	2	B
78	1.13	370	100	4	A
79	1.63	370	100	4	B
75	0.91	370	99.31	5	A
76	1.34	370	99.67	5	B

[1195]

化合物编号	R_t	$[M+H]^+$	UV 面积%	方法	异构体洗脱顺序
86	1.35	384	99.12	6	B
87	0.94	384	100	6	A
89	1.87	384	98.86	7	B
90	0.81	384	100	7	A
92	2.12	370	99.16	8	B
93	1.67	370	100	8	A
95	1.40	370	97.29	9	B
96	1.04	370	100	9	A
98	2.20	370	99.68	10	B
99	1.36	370	100	10	A
102	2.04	384	100	11	B
103	0.92	384	100	11	A

[1196] NMR

[1197] 对于多种化合物,在具有300MHz超屏蔽磁体的BrukerAvance III上,在以400MHz操作的Bruker DPX-400光谱仪上,在以500MHz操作的Bruker Avance I上,在以360MHz操作的Bruker DPX-360上,或在以600MHz操作的BrukerAvance 600光谱仪上,使用氯仿-d(氘化的氯仿,$CDCl_3$)或DMSO-d_6(氘化的DMSO,二甲基-d6亚砜)作为溶剂记录^{1}H NMR谱。化学位移(δ)被报告为相对于四甲基硅烷(TMS)(用作内部标准)的百万分率(ppm)。

[1198] 表22.^{1}H NMR结果

[1199]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.94 (m, 3 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.65 - 2.74 (m, 1 H), 2.83 (t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 3.50 - 3.61 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.93 (br dd, *J*=11.3, 3.5 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.85 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 12.76 (br s, 1 H)。
2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.69 (m, 1 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.87 (dd, *J*=11.0, 10.1 Hz, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 3.76 (br dd, *J*=11.1, 3.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.10 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.51 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 12.77 (s, 1 H).
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.84 (m, 2 H), 1.85 - 1.93 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.57 - 2.70 (m, 4 H), 2.74 (t, *J*=10.6 Hz, 1 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 3.65 - 3.74 (m, 1 H), 3.95 (br dd, *J*=11.2, 3.6 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 12.75 (s, 1 H).

[1200]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.91 (m, 3 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.84 (t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.93 (br dd, *J*=11.2, 3.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.85 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 12.76 (s, 1 H).
5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.86 (m, 3 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.70 - 2.79 (m, 1 H), 2.98 (t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 3.53 - 3.67 (m, 2 H), 3.78 (br dd, *J*=11.2, 2.9 Hz, 1 H), 6.97 (t, *J*=54.6 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 12.75 (br s, 1 H).
6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.79 (m, 1 H), 1.82 - 1.99 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.68 - 2.77 (m, 1 H), 2.91 (t, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 7.09 (t, *J*=54.1 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 12.74 (br s, 1 H).
7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 1.43 - 1.58 (m, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.50 (dt, *J*=3.7, 1.8 Hz, 2 H), 2.77 (br s, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.71 - 3.78 (m, 1 H), 3.83 - 3.91 (m, 1 H), 7.09 (t, *J*=54.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 12.76 (br s, 1 H).
8	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.28 (dq, *J*=13.5, 6.8 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.45 - 2.57 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.73 (dd, *J*=10.8, 5.9 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J*=10.6, 7.4 Hz, 1 H), 4.06 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 11.21 (br s, 1 H).
9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.74 - 1.83 (m, 3 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 2.61 (br t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 2.76 (br s, 1 H), 3.10 (br d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.77 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 12.08 (br s, 1 H).
10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54 - 1.69 (m, 1 H), 1.74 - 1.95 (m, 2 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 2.25 - 2.32 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.16 (br d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 3.26 (tt, *J*=9.8, 3.5 Hz, 1 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 6.83 (br d, *J*=4.2 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.59 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 12.18 (br s, 1 H).
11	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 - 1.84 (m, 3 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.46 - 2.55 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.72 (s, 4 H), 3.00 (br d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.77 - 3.85 (m, 2 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 11.29 (br s, 1 H).

[1201]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
12	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 - 1.63 (m, 1 H), 1.76 - 1.91 (m, 2 H), 2.10 - 2.27 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.99 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 6.68 (br d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J*=9.1, 7.1 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.65 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 11.84 (br s, 1 H).
13	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.74 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.33 (br t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 1 H), 3.04 (br d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 3.70 - 3.82 (m, 3 H), 7.09 (t, *J*=54.3 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 11.94 (s, 1 H).
14	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 - 1.77 (m, 3 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.30 (br t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 2.51 - 2.53 (m, 1 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 3.01 (br d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H), 6.97 (t, *J*=54.6 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 11.92 (br s, 1 H).
15	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 - 1.72 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 1.93 (ddt, *J*=13.5, 9.1, 4.6, 4.6 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.44 (br s, 1 H), 2.73 - 3.15 (m, 3 H), 3.31 (br t, *J*=4.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 6.69 - 6.75 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.56 (br s, 1 H), 8.36 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 11.40 (br s, 2 H).
16	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 (br d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 1.56 - 1.68 (m, 4 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 3.02 (br d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.11 (br d, *J*=9.7 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 6.67 (t, *J*=54.7 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 11.33 (br s, 1 H).
17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 1.71 - 1.89 (m, 2 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.86 - 2.95 (m, 1 H), 3.06 - 3.13 (m, 1 H), 3.20 (tt, *J*=9.5, 3.6 Hz, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 6.73 (br s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 10.80 (br s, 1 H).
18	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.56 (ddt, *J*=17.4, 9.4, 4.1, 4.1 Hz, 1 H), 2.66 (q, *J*=8.3 Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 2.92 (dd, *J*=9.5, 7.8 Hz, 1 H), 3.01 (dd, *J*=9.5, 4.0 Hz, 1 H), 3.07 (td, *J*=8.7, 4.0 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J*=13.9, 0.9 Hz, 1 H), 4.14 - 4.22 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 11.86 (br s, 1 H).
19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.34 - 2.45 (m, 2 H), 2.69 (d, *J*=3.5 Hz, 3 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 3.17 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 4.34 (quin, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 11.31 (br s, 1 H).
20	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.58 - 2.67 (m, 1 H), 2.68 - 2.75 (m, 1 H), 3.00 - 3.12 (m, 3 H), 3.87 (d, *J*=13.8 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J*=13.9, 0.9 Hz, 1 H), 4.28 - 4.36 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 11.92 (s, 1 H).

[1202]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.00 (br dd, *J*=13.2, 6.5 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.48 - 2.60 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 2.90 - 3.10 (m, 3 H), 3.83 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.94 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 4.20 - 4.31 (m, 1 H), 6.55 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 11.23 (br s, 1 H).
22	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 - 1.77 (m, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 1 H), 2.78 (t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.35 (tt, *J*=11.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.65 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 7.59 (t, *J*=52.3 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 12.76 (s, 1 H).
23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.78 (m, 2 H), 1.90 (br d, *J*=12.9 Hz, 1 H), 2.02 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.43 - 2.51 (m, 1 H), 2.72 (br t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.65 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.86 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J*=52.4 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 12.75 (br s, 1 H).
24	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 - 1.68 (m, 2 H), 1.71 - 1.81 (m, 1 H), 1.98 (br dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 2.86 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.45 (t, *J*=52.5 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 11.93 (s, 1 H).
25	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.68 (m, 2 H), 1.71 - 1.80 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 2.04 - 2.15 (m, 4 H), 2.33 (br t, *J*=10.8 Hz, 1 H), 2.86 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.04 - 3.11 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=52.3 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 11.93 (s, 1 H).
26	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 - 1.61 (m, 1 H), 1.69 - 1.86 (m, 2 H), 1.90 - 2.01 (m, 1 H), 2.12 - 2.26 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.84 - 3.04 (m, 3 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.72 - 3.78 (m, 1 H), 6.69 (ddd, *J*=3.2, 2.0, 0.9 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 7.66 (br s, 1 H), 8.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 8.75 (br s, 1 H), 11.80 (br s, 1 H).
27	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.46 - 2.50 (m, 1 H), 2.69 (td, *J*=11.7, 3.5 Hz, 1 H), 3.63 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 3.97 (td, *J*=11.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.21 - 4.27 (m, 2 H), 5.46 (dd, *J*=10.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 12.76 (br s, 1 H).
28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.38 - 2.46 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 3.62 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.93 (td, *J*=11.6, 2.4 Hz, 1 H), 4.19 (dd, *J*=11.9, 2.2 Hz, 1 H), 4.24 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 5.33 (dd, *J*=10.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 12.76 (s, 1 H).

[1203]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
29	^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 2.57 - 2.68 (m, 4 H), 3.62 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.93 (td, *J*=11.6, 2.4 Hz, 1 H), 4.14 - 4.29 (m, 2 H), 5.33 (dd, *J*=10.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 12.79 (br s, 1 H).
30	^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.40 (br t, *J*=11.0 Hz, 1 H), 2.61 (s, 4 H), 3.58 - 3.67 (m, 1 H), 3.87 - 4.02 (m, 1 H), 4.13 - 4.31 (m, 2 H), 5.34 (dd, *J*=9.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 12.80 (br s, 1 H).
31	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.44 (br dd, *J*=11.6, 10.1 Hz, 1 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 3.62 (br d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 3.93 (td, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1 H), 4.20 (br dd, *J*=11.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.25 - 4.30 (m, 1 H), 5.37 (dd, *J*=10.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=4.5, 0.7 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.89 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 12.75 (s, 1 H).
32	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.44 (dd, *J*=11.7, 10.1 Hz, 1 H), 2.66 (td, *J*=11.8, 3.6 Hz, 1 H), 3.61 (br d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 3.94 (td, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1 H), 4.18 - 4.23 (m, 1 H), 4.27 (dt, *J*=11.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J*=10.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.89 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 12.76 (br s, 1 H).
33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.43 - 2.50 (m, 1 H), 2.69 (td, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1 H), 3.63 (br d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 3.96 (td, *J*=11.6, 2.5 Hz, 1 H), 4.19 - 4.31 (m, 2 H), 5.43 (dd, *J*=9.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J*=54.1 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 12.74 (br s, 1 H).
34	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 - 2.15 (m, 4 H), 2.31 (td, *J*=11.5, 3.3 Hz, 1 H), 2.82 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.47 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 2 H), 3.82 (td, *J*=11.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.06 - 4.12 (m, 1 H), 5.31 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J*=54.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 11.97 (s, 1 H).
35	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.28 (td, *J*=11.5, 3.3 Hz, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.80 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.42 (br d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.75 - 3.79 (m, 1 H), 3.80 (br td, *J*=11.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.02 - 4.07 (m, 1 H), 5.22 (dd, *J*=9.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 11.97 (s, 1 H).
36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 - 2.10 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.81 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.46 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.86 (m, 3 H), 4.06 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 5.26 (br d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (br d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.89 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 11.97 (br s, 1 H).
37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.12 (s, 3 H), 2.13 - 2.19 (m, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H), 2.81 (br d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.45 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.70 - 3.87 (m, 3 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 5.33 (dd, *J*=9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 11.98 (s, 1 H).

[1204]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H), 2.58 - 2.72 (m, 2 H), 3.58 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.85 - 3.98 (m, 2 H), 4.19 (dd, *J*=11.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.95 (dd, *J*=10.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.62 (t, *J*=52.0 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 12.69 (br s, 1 H).
39	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 - 2.17 (m, 4 H), 2.26 (td, *J*=11.5, 3.3 Hz, 1 H), 2.81 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 3.70 - 3.76 (m, 1 H), 3.76 - 3.83 (m, 2 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 4.75 (dd, *J*=10.1, 2.6 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.61 (t, *J*=52.0 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 11.98 (br s, 1 H).
40	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 2.53 - 2.57 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.92 (br t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.13 (br d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 3.23 (br s, 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 4.58 (br d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 12.75 (br s, 1 H).
41	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.41 (dd, *J*=11.1, 9.7 Hz, 1 H), 2.54 - 2.60 (m, 1 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 3.12 - 3.18 (m, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 4.65 - 4.72 (m, 1 H), 7.13 (t, *J*=54.0 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 12.74 (br s, 1 H).
42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.93 - 3.07 (m, 2 H), 3.13 - 3.20 (m, 1 H), 3.68 - 3.74 (m, 1 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 4.71 (dd, *J*=7.4, 3.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.24 - 7.26 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 10.71 (br s, 1 H).
43	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H), 2.49 - 2.54 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 1 H), 2.90 (br t, *J*=10.3 Hz, 1 H), 3.03 (br s, 1 H), 3.09 - 3.15 (m, 1 H), 3.46 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J*=11.1, 2.2 Hz, 1 H), 4.15 - 4.22 (m, 1 H), 7.62 (t, *J*=52.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 12.75 (br s, 1 H).
44	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 - 1.16 (m, 1 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.94 - 1.99 (m, 1 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.25 - 2.34 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.61 - 2.72 (m, 2 H), 3.00 (qd, *J*=14.4, 7.2 Hz, 2 H), 3.52 - 3.62 (m, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.47 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 11.62 (br s, 1 H).
45	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13 - 1.23 (m, 1 H), 1.28 - 1.37 (m, 1 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 2.16 - 2.25 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68 - 2.74 (m, 1 H), 2.77 (br d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 2.83 (dd, *J*=14.9, 7.4 Hz, 1 H), 2.95 (dd, *J*=15.0, 6.9 Hz, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.67 - 7.68 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.86 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.53 (br s, 1 H).

[1205]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
46	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 - 1.25 (m, 1 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.35 - 2.42 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 3.04 - 3.19 (m, 2 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 11.93 (br s, 1 H).
47	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.15 (m, 1 H), 1.46 (dtt, *J*=13.6, 10.2, 10.2, 3.7, 3.7 Hz, 1 H), 1.54 - 1.61 (m, 1 H), 1.65 (dt, *J*=13.0, 3.8 Hz, 1 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 2.63 (d, *J*=3.2 Hz, 3 H), 2.60 - 2.66 (m, 1 H), 2.69 (br d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 3.08 - 3.20 (m, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 8.33 - 8.38 (m, 1 H), 12.14 (br s, 1 H).
48	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.44 (dd, *J*=9.2, 5.2 Hz, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 2.64 (dd, *J*=9.2, 7.5 Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.80 (td, *J*=8.7, 4.9 Hz, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 3.72 - 3.78 (m, 1 H), 3.80 - 3.85 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 11.97 (br s, 1 H).
49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 1.95 - 2.10 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.44 (dd, *J*=9.2, 5.8 Hz, 1 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 2 H), 2.70 (d, *J*=3.2 Hz, 3 H), 2.82 - 2.99 (m, 1 H), 3.24 - 3.43 (m, 2 H), 3.70 - 3.88 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 12.34 (s, 1 H).
50	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 - 1.66 (m, 1 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.45 (dd, *J*=9.1, 5.1 Hz, 1 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.68 - 2.74 (m, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 2 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 3.74 - 3.84 (m, 2 H), 6.62 (d, *J*=6.4 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=9.0, 6.9 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 7.68 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 12.37 (br s, 1 H).
51	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 - 1.77 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.47 - 2.70 (m, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.73 - 2.82 (m, 1 H), 3.80 (br s, 2 H), 3.81 (br s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 6.56 (br s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 11.87 (br s, 1 H).
52$^{\&}$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.2 Hz, 1.5 H), 1.38 (d, *J*=6.2 Hz, 1.5 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 1.64 - 1.92 (m, 2 H), 2.00 - 2.25 (m, 3 H), 2.58 (s, 1.5 H), 2.61 (s, 1.5 H), 2.80 - 2.89 (m, 0.5 H), 3.01 - 3.21 (m, 2.5 H), 3.44 (q, *J*=6.7 Hz, 0.5 H), 3.50 (q, *J*=6.7 Hz, 0.5 H), 5.94 (s, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.59 (s, 0.5 H), 6.67 (s, 0.5 H), 6.71 - 6.80 (m, 2 H), 6.85 (s, 0.5 H), 6.87 (d, *J*=1.2 Hz, 0.5 H), 7.35 (d, *J*=1.4 Hz, 0.5 H), 7.43 (d, *J*=1.6 Hz, 0.5 H), 7.69 (d, *J*=1.6 Hz, 0.5 H), 7.72 (d, *J*=1.4 Hz, 0.5 H).

[1206]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
53[&]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (d, *J*=6.7 Hz, 1.35 H), 1.30 (d, *J*=6.7 Hz, 1.65 H), 1.92 (dd, *J*=11.3, 9.9 Hz, 0.55 H), 1.95 - 2.02 (m, 0.45 H), 2.09 (td, *J*=11.6, 3.2 Hz, 0.45 H), 2.24 (td, *J*=11.6, 3.2 Hz, 0.55 H), 2.61 (s, 1.65 H), 2.63 (s, 1.35 H), 2.64 - 2.70 (m, 0.45 H), 2.86 (br d, *J*=10.6 Hz, 0.55 H), 3.29 - 3.36 (m, 0.55 H), 3.41 (q, *J*=6.7 Hz, 0.45 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.73 (td, *J*=11.3, 2.3 Hz, 0.45 H), 3.81 (td, *J*=11.3, 2.5 Hz, 0.55 H), 3.95 - 4.01 (m, 0.45 H), 4.01 - 4.07 (m, 0.55 H), 5.16 (dd, *J*=9.7, 1.6 Hz, 0.55 H), 5.22 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 0.45 H), 5.95 - 6.00 (m, 2 H), 6.73 (dd, *J*=7.9, 1.4 Hz, 0.55 H), 6.74 (dd, *J*=7.9, 1.4 Hz, 0.45 H), 6.81 (d, *J*=7.9 Hz, 0.55 H), 6.83 (d, *J*=7.9 Hz, 0.45 H), 6.87 (d, *J*=1.4 Hz, 0.55 H), 6.89 (d, *J*=1.4 Hz, 0.45 H), 7.19 (br.s, 0.55 H), 7.22 (br.s, 0.45 H), 8.55 (s, 0.55 H), 8.62 (s, 0.45 H).
54[&]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.6 Hz, 1.35 H), 1.38 (d, *J*=6.6 Hz, 1.65 H), 1.97 (dd, *J*=11.0, 9.8 Hz, 0.55 H), 2.02 (dd, *J*=10.7, 9.8 Hz, 0.45 H), 2.22 (td, *J*=11.6, 3.3 Hz, 0.45 H), 2.41 (td, *J*=11.5, 3.3 Hz, 0.55 H), 2.70 - 2.76 (m, 0.45 H), 2.89 - 2.95 (m, 0.55 H), 3.36 (q, *J*=6.6 Hz, 0.45 H), 3.45 - 3.52 (m, 1.1 H), 3.77 (dt, *J*=10.9, 2.1 Hz, 0.45 H), 3.86 (td, *J*=11.3, 2.6 Hz, 0.45 H), 3.95 (td, *J*=11.4, 2.6 Hz, 0.55 H), 4.01 - 4.07 (m, 0.45 H), 4.10 - 4.16 (m, 0.55 H), 5.36 (dd, *J*=9.7, 1.9 Hz, 0.55 H), 5.43 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 0.45 H), 5.91 - 5.98 (m, 2 H), 6.70 - 6.77 (m, 2 H), 6.84 (d, *J*=1.2 Hz, 0.55 H), 6.86 (d, *J*=1.4 Hz, 0.45 H), 7.59 (d, *J*=0.6 Hz, 0.55 H), 7.64 (d, *J*=0.9 Hz, 0.45 H), 8.59 (s, 0.55 H), 8.68 (s, 0.45 H).
55[&]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (d, *J*=6.9 Hz, 1.5 H), 1.38 (d, *J*=6.6 Hz, 1.5 H), 1.98 (q, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.18 (td, *J*=11.6, 3.3 Hz, 0.5 H), 2.38 (td, *J*=11.5, 3.3 Hz, 0.5 H), 2.68 - 2.75 (m, 0.5 H), 2.85 - 2.92 (m, 0.5 H), 3.33 (q, *J*=6.6 Hz, 0.5 H), 3.42 - 3.51 (m, 1 H), 3.76 (dt, *J*=10.7, 2.0 Hz, 0.5 H), 3.85 (td, *J*=11.3, 2.5 Hz, 0.5 H), 3.94 (td, *J*=11.3, 2.5 Hz, 0.5 H), 3.99 - 4.05 (m, 0.5 H), 4.05 - 4.16 (m, 0.5 H), 5.32 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 0.5 H), 5.38 (dd, *J*=9.8, 2.3 Hz, 0.5 H), 5.91 - 5.98 (m, 2 H), 6.69 - 6.78 (m, 2 H), 6.82 - 6.89 (m, 1 H), 7.23 (d, *J*=4.6 Hz, 0.5 H), 7.28 (d, *J*=4.9 Hz, 0.5 H), 8.45 (s, 0.5 H), 8.53 (s, 0.5 H), 8.79 (d, *J*=4.6 Hz, 0.5 H), 8.83 (d, *J*=4.6 Hz, 0.5 H).
56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 2.30 - 2.42 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 3.11 - 3.19 (m, 1 H), 3.50 (q, *J*=6.7 Hz, 1 H), 4.64 (dd, *J*=8.1, 2.8 Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 6.75 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H); 1H 交换。
57	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 2.30 - 2.41 (m, 2 H), 2.65 - 2.72 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.92 - 3.04 (m, 2 H), 3.28 (br d, *J*=10.2 Hz, 1 H), 3.37 (q, *J*=6.7 Hz, 1 H), 4.68 (dd, *J*=7.7, 2.9 Hz, 1 H), 5.93 - 5.98 (m, 2 H), 6.75 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H); 1H 交换。

[1207]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
58	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 - 1.69 (m, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.46 (dd, *J*=8.7, 4.9 Hz, 1 H), 2.65 (td, *J*=8.5, 6.6 Hz, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, 3 H), 2.92 - 3.06 (m, 2 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 6.61 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 6.9 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.80 - 8.86 (m, 2 H).
59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 2.32 (dd, *J*=11.0, 9.8 Hz, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 3 H), 2.84 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 3.27 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 4 H), 3.81 (td, *J*=11.2, 2.5 Hz, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 5.21 (dd, *J*=9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H).
60	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (br s, 1 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.68 - 2.80 (m, 1 H), 2.89 - 3.07 (m, 2 H), 4.20 (br d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J*=54.3 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 12.77 (br s, 1 H).
61	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 - 1.49 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.65 (br s, 2 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.38 - 2.52 (m, 1 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 2.91 (br s, 1 H), 3.60 - 3.76 (m, 3 H), 6.73 (t, *J*=54.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 11.74 (br s, 1 H).
62	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (s, 3 H), 1.41 - 1.64 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.21 - 2.45 (m, 3 H), 2.52 (br s, 1 H), 3.14 (br s, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.52 (t, *J*=52.3 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 11.93 (s, 1 H).
63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.45 - 0.55 (m, 3 H), 0.69 - 0.79 (m, 1 H), 1.17 - 1.27 (m, 1 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.81 (td, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1 H), 3.16 (dd, *J*=12.1, 3.8 Hz, 1 H), 3.40 - 3.45 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 4.34 (br s, 1 H), 7.17 (t, *J*=54.1 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 12.78 (br s, 1 H).
64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.33 (dt, *J*=9.3, 5.3 Hz, 1 H), 0.47 - 0.57 (m, 1 H), 0.56 - 0.65 (m, 1 H), 0.85 - 0.89 (m, 1 H), 0.89 - 0.94 (m, 1 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.44 (td, *J*=11.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J*=11.8, 3.7 Hz, 1 H), 3.08 (br d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 3.32 (br d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 3.37 (br s, 1 H), 3.67 (d, *J*=14.1 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J*=14.3 Hz, 1 H), 6.80 (t, *J*=54.8 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 12.10 (br s, 1 H).
65	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 - 1.85 (m, 3 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.39 - 2.52 (m, 1 H), 2.54 - 2.68 (m, 1 H), 2.78 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.11 (br d, *J*=9.7 Hz, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 7.23 (s, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.77 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 12.31 (br s, 1 H).

[1208]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
66	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (qd, *J*=12.4, 3.8 Hz, 2 H) 1.67 (br d, *J*=12.7 Hz, 2 H) 1.83 (ttt, *J*=11.2, 11.2, 7.4, 7.4, 3.7, 3.7 Hz, 1 H) 1.98 (td, *J*=11.6, 2.0 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.84 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.92 (br d, *J*=11.6 Hz, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 6.58 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J*=9.1, 6.8 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.54 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H) 11.53 (br s, 1 H).
67[&]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.36 (m, 3 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 0.6 H), 2.32 (dd, *J*=9.2, 5.8 Hz, 0.4 H), 2.40 - 2.47 (m, 0.6 H), 2.50 (td, *J*=8.8, 5.8 Hz, 0.4 H), 2.61 - 2.77 (m, 3 H), 2.86 - 3.01 (m, 2 H), 3.14 (qd, *J*=6.5, 2.5 Hz, 1 H), 5.91 - 5.97 (m, 2 H), 6.58 (d, *J*=6.6 Hz, 0.6 H), 6.60 (d, *J*=6.9 Hz, 0.4 H), 6.70 - 6.77 (m, 2 H), 6.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.67 (d, *J*=1.2 Hz, 0.6 H), 7.67 (d, *J*=1.4 Hz, 0.4 H).
68	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (ddt, *J*=12.5, 8.1, 6.3, 6.3 Hz, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.20 (dd, *J*=9.0, 6.6 Hz, 1 H), 2.40 - 2.46 (m, 1 H), 2.52 - 2.62 (m, 3 H), 2.72 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 6.45 - 6.48 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.52 (t, *J*=3.0 Hz, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 8.15 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 11.12 (br s, 1 H), 11.91 (br s, 1 H).
69	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.50 - 2.62 (m, 1 H), 2.62 - 2.75 (m, 3 H), 2.76 - 2.89 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 5 H), 6.64 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.22 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 8.31 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 11.47 (br s, 1 H).
70	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 (qd, *J*=12.3, 4.3 Hz, 1 H), 1.75 - 1.91 (m, 2 H), 2.02 (br d, *J*=12.7 Hz, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.05 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 3.09 (br dt, *J*=11.2, 1.3 Hz, 1 H), 3.63 (tt, *J*=11.3, 3.2 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 3.78 (dd, *J*=13.9, 0.9 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 6.63 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 11.34 (br s, 1 H).
71	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 2 H) 2.02 (br d, *J*=13.0 Hz, 1 H) 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 3.05 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H) 3.09 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.66 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H) 3.78 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 6.63 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.33 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H) 11.22 (br s, 1 H).
72	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.75 - 1.91 (m, 2 H) 2.02 (br d, *J*=12.4 Hz, 1 H) 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 3.05 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H) 3.09 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H) 3.59 - 3.66 (m, 1 H) 3.66 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H) 3.78 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 6.63 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.33 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 11.22 (br s, 1 H)

[1209]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60 - 1.84 (m, 3 H) 2.01 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 2.10 (td, *J*=10.8, 3.7 Hz, 1 H) 2.26 - 2.36 (m, 4 H) 2.98 (br d, *J*=10.9 Hz, 1 H) 3.03 - 3.11 (m, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 6.37 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 12.28 (br s, 1 H).
74	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (qd, *J*=12.1, 3.8 Hz, 1 H), 1.65 (qt, *J*=12.2, 3.6 Hz, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 1 H), 1.80 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 2.00 (t, *J*=10.8 Hz, 1 H), 2.05 (td, *J*=11.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.84 - 2.92 (m, 2 H), 2.96 (tt, *J*=11.1, 3.2 Hz, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 2 H), 6.30 (dd, *J*=3.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.28 (dd, *J*=3.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 11.29 (br s, 1 H), 11.92 (br s, 1 H).
75	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.84 (br s, 2 H), 1.93 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 2.07 (br t, *J*=10.8 Hz, 1 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.99 (br d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.05 (br d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.15 (br t, *J*=10.8 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 6.40 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 10.02 (br s, 1 H), 11.66 (br s, 1 H).
76	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 (qd, *J*=11.9, 5.3 Hz, 1 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 1.93 (br d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 2.05 (br t, *J*=11.0 Hz, 1 H), 2.16 (td, *J*=10.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.97 (br d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 3.03 (br d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 3.11 (br t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 6.39 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.22 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H), 11.94 (br s, 1 H).
77	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (ddd, *J*=24.1, 11.6, 4.2 Hz, 1 H) 1.67 - 1.85 (m, 2 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.94 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 6.63 (dd, *J*=3.3, 0.7 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.51 (br s, 1 H) 8.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.19 (br s, 1 H).
78	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 - 1.61 (m, 1 H) 1.69 - 1.85 (m, 2 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.94 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 6.63 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.51 (br s, 1 H) 8.34 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 11.44 (br s, 1 H).
79	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 - 1.61 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.94 (br d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 2.97 - 3.06 (m, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.63 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.22 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.51 (br. s, 1 H), 8.34 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 11.42 (br s, 1 H).

[1210]

化合物编号	^{1}H NMR 结果
80	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 - 1.61 (m, 1 H), 1.65 - 1.85 (m, 2 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 2.14 - 2.26 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.85 - 3.02 (m, 3 H), 3.65 - 3.77 (m, 2 H), 6.67 - 6.72 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.40 (t, *J*=3.0 Hz, 1 H), 7.66 (br s, 1 H), 8.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 8.70 (br s, 1 H), 11.68 (br s, 1 H).
81	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 - 1.61 (m, 1 H), 1.66 - 1.85 (m, 2 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.13 - 2.26 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.86 - 3.02 (m, 3 H), 3.65 - 3.78 (m, 2 H), 6.69 (br s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.40 (t, *J*=2.6 Hz, 1 H), 7.66 (br s, 1 H), 8.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 8.72 (br s, 1 H), 11.74 (br s, 1 H).
82	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55 - 1.73 (m, 2 H) 1.73 - 1.87 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.45 (br s, 1 H) 2.66 - 3.16 (m, 3 H) 3.27 - 3.35 (m, 1 H) 3.73 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H) 3.83 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H) 6.72 (dd, *J*=3.2, 2.0 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H) 8.36 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 11.57 (br s, 2 H).
83	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.77 - 1.86 (m, 1 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.44 (br s, 1 H) 2.64 - 3.12 (m, 3 H) 3.28 - 3.34 (m, 1 H) 3.73 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H) 3.83 (d, *J*=14.2 Hz, 1 H) 6.72 (dd, *J*=2.9, 2.0 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.56 (br s, 1 H) 8.36 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 11.28 (br s, 2 H).
84	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 (q, *J*=12.6 Hz, 1 H), 2.19 (t, *J*=11.2 Hz, 1 H), 2.31 (t, *J*=10.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.46 (br d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 2.61 - 2.77 (m, 4 H), 3.24 (br dd, *J*=11.0, 3.4 Hz, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.74 - 3.92 (m, 3 H), 6.76 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 12.03 (br s, 1 H).

[1211] &非对映异构体的混合物

[1212] D.药理学实例

[1213] 1)OGA-生化测定

[1214] 该测定基于重组人脑膜瘤表达的抗原5(MGEA5)(也称为O-GlcNAcase(OGA))对荧光素单-β-D-N-乙酰基-葡糖胺(FM-GlcNAc)(Mariappa等人,2015,Biochem J[生物化学杂志]470:255)的水解的抑制。水解FM-GlcNAc(马克基因技术公司(Marker Gene technologies),目录号M1485)导致β-D-N-葡糖胺乙酸盐和荧光素的形成。后者的荧光可以在485nm的激发波长和538nm的发射波长下测量。酶活性的增加导致荧光信号的增加。在OriGene(目录号TP322411)购买全长OGA酶。将酶在-20℃下储存在25mM Tris.HCl,pH 7.3,100mM甘氨酸,10%甘油中。作为参考化合物测试Thiamet G和GlcNAcStatin(Yuzwa等人,2008Nature Chemical Biology[自然化学生物学]4:483;Yuzwa等人.2012Nature Chemical Biology[自然化学生物学]8:393)。该试验在补充有0.005%吐温-20的200mM柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液中进行。将35.6g $Na_2HPO_42H_2O$(西格玛公司(Sigma),#C0759)溶于1L水中,得到200mM溶液。将19.2g柠檬酸(默克公司(Merck),#1.06580)溶解在1L水中,得到100mM溶液。用柠檬酸溶液将磷酸钠溶液的pH调节至7.2。用于终止反应的缓冲液由500mM碳酸盐缓冲液(pH 11.0)组成。将734mg FM-GlcNAc溶解在5.48mL DMSO中,得到250mM溶液,并储存在-20℃。OGA以10nM(方案A)或2nM(方案B)浓度和FM-GlcNAc以100uM终浓度使用。在测

定缓冲液中制备稀释液。

[1215] 将50nl溶解在DMSO中的化合物分配到黑色Proxiplate TM 384Plus测定板(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),#6008269)上,随后添加3μl fl-OGA酶混合物。将板在室温下预孵育60分钟,并且然后添加2μl FM-GlcNAc底物混合物。最终的DMSO浓度不超过1%。将板以1000rpm短暂离心1分钟,并在室温下孵育1h(10nM OGA,方案A)或6h(2nM OGA,方案B)。为了终止反应,添加5μl STOP缓冲液并以1000rpm再次离心1分钟。在赛默科技(Thermo Scientific)Fluoroskan Ascent或珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)EnVision中定量荧光,激发波长为485nm,发射波长为538nm。

[1216] 对于分析,通过最小平方和方法拟合最佳拟合曲线。由此获得IC_{50}值和希尔系数。高对照(无抑制剂)和低对照(标准抑制剂的饱和浓度)用于定义最小值和最大值。

[1217] 2)OGA-细胞测定

[1218] 在杨森公司(Janssen)建立了可诱导P301L突变型人Tau(同种型2N4R)的HEK293细胞。Thiamet-G用于板验证(高对照)和作为参考化合物(参考EC_{50}测定验证)。通过如前所述使用检测O-GlcN酰化残基的单克隆抗体(CTD110.6;细胞信号传导公司(Cell Signaling),#9875)对O-GlcN酰化蛋白进行免疫细胞化学(ICC)检测来评估OGA抑制(Dorfmueller等人2010Chemistry&biology[化学与生物学],17:1250)。OGA的抑制将导致O-GlcN酰化蛋白水平的增加,导致实验中的信号增加。细胞核用Hoechst染色以提供细胞培养物质量对照和粗略估计的即时化合物毒性(如果有的话)。ICC图片用珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)Opera Phenix平板显微镜成像,并用提供的软件珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)Harmony4.1进行定量。

[1219] 按照标准程序,将细胞在DMEM高葡萄糖(西格玛公司(Sigma),#D5796)中繁殖。细胞测定前2天将细胞分开,计数并接种于聚-D-赖氨酸(PDL)包被的96孔(Greiner,#655946)平板(细胞密度为12,000个细胞/cm2(4,000个细胞/孔))的100μl测定培养基中(低葡萄糖培养基用于降低GlcN酰化的基础水平)(Park等人,2014The Journal of biological chemistry[生物化学杂志]289:13519)。在化合物测试当天,从测定板中取出培养基并用90μl新鲜测定培养基补充。将10μl的10倍终浓度的化合物加入孔中。在细胞培养箱中孵育6小时之前不久将板离心。DMSO浓度设定为0.2%。通过施加真空丢弃培养基。为了细胞染色,除去培养基,用100μl D-PBS(西格玛公司(Sigma),#D8537)洗涤细胞一次。从下一步开始,除非另有说明,否则测定体积总是50μl,并且在没有搅拌和室温下进行孵育。将细胞在50μl 4%多聚甲醛(PFA,阿法埃莎公司(Alpha aesar),#043368)PBS溶液中在室温下固定15分钟。然后弃去PFA PBS溶液并在10mM Tris缓冲液(生命技术公司(LifeTechnologies),#15567-027)、150mM NaCl(生命技术公司(LifeTechnologies),#24740-0110),0.1%Triton X(阿法埃莎公司(Alpha aesar),#A16046)(pH 7.5(ICC缓冲液))中洗涤细胞一次,之后在相同缓冲液中透化10分钟。随后将样品在含有5%山羊血清(西格玛公司(Sigma),#G9023)的ICC中在室温下封闭45-60分钟。然后将样品与第一抗体(来自商业提供者的1/1000,参见上文)在4℃孵育过夜,并且随后在ICC缓冲液中洗涤3次,持续5分钟。将样品与第二荧光抗体(1/500稀释,生命技术公司(LifeTechnologies),#A-21042)一起孵育,并用在ICC(生命技术公司(LifeTechnologies),#H3570)中终浓度为1μg/ml的Hoechst 33342进行细胞核染色1小时。在分析之前,将样品在ICC碱缓冲液中手动洗涤2次,持续5分钟。

[1220] 使用珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)Phenix Opera使用水20x物镜并每孔记录9个视野进行成像。在488nm处的强度读数用作孔中总蛋白质的O-GlcN酰化水平的量度。为了评估化合物的潜在毒性,使用Hoechst染色计数细胞核。使用参数非线性回归模型拟合计算IC_{50}值。作为最大抑制,在每个平板上存在200uM浓度的Thiamet G。另外,在每个板上计算Thiamet G的浓度应答。

[1221] 表23.生化测定和细胞测定中的结果。

[1222]

化合物编号	酶法方案	酶法 hOGA; pIC_{50}	酶法 E_{max} (%)	细胞 hOGA; pEC_{50}	细胞 E_{max} (%)
1	A	6.06	94.20		
2	A	6.73	98.36		
3	A	7.49	95.98		
4	A	7.51	106.82		
5	A	7.17	99.41		
6	A	8.03	101.27	< 5	39.37
7	A	5.56	82.22		
8	A	5.81	89.04		
9	A	7.93	100.73	7.41	108.71
10	B	7.45	100.01	6.68	98.99
11	B	8.21	100.41	7.56	112.67
12	B	7.97	104.74	7.68	103.05
13	A	8.07	101.31	7.45	129.67
14	A	8.06	102.07	7.15	107.83
15	B	7.43	97.77	7.91	95.17
16	A	5.74	92.55		
	B	6.02	94.53		
17	B	8.07	101.02	7.26	106.27
18	B	6.53	97.33		
19	B	6.69	97.25		
20	B	6.22	93.66		
21	B	6.39	98.31		
22	A	6.21	99.07		
23	A	6.53	101.78		
24	A	7.50	102.06	6.32	108.83
25	A	7.87	102.90	6.34	112.94
26	B	7.39	123.00	7.62	99.02
27	A	7.77	100.44	< 5	19.50
28	A	8.04	103.17	< 5	21.98
	B	8.07	101.01		
29	A	8.20	106.42	< 5	23.67
30	A	6.78	99.24	< 5	8.12
31	A	7.80	102.71	< 5	11.08
32	A	7.84	101.80	< 5	21.77
33	A	8.19	101.43	< 5	15.69
34	A	5.80	97.41		
35	A	5.80	98.35		
	B	5.83	86.67		
36	B	6.13	93.57		

[1223]

化合物编号	酶法方案	酶法 hOGA; pIC_{50}	酶法 E_{max}（%）	细胞 hOGA; pEC_{50}	细胞 E_{max}（%）
37	B	5.57	79.62		
38	A	6.33	100.96		
39	A	5.46	88.42		
40	A	7.78	99.98		
41	A	8.21	102.35	< 5	10.50
42	B	6.36	93.64		
43	A	5.73	93.08		
44	B	8.42	101.01	7.45	129.49
45	B	8.33	100.39	7.87	96.86
46	B	8.63	99.85	7.83	114.40
47	B	8.90	102.13	7.81	108.52
48	B	8.76	103.32	7.77	104.21
49	B	8.76	100.76	7.59	105.38
50	B	8.03	99.56	7.47	103.00
51	B	6.94	98.46		
52	B	7.73	101.15	5.58	130.74
53	B	5.19	64.63		
54	B	< 5	25.13		
55	B	5.02	51.79	< 5	1.01
56	B	< 5	25.81		
57	B	6.21	92.95		
58	B	6.61	97.32	< 5	4.10
59	B	< 5	-1.34		
60	A	5.73	98.67		
61	B	< 5	27.39		
62	B	< 5	16.19		
63	A	6.16	93.75		
64	A	7.16	100.74	5.32	84.48
65	B	6.91	99.20		
66	B	7.53	100.83	7.74	97.30
67	B	6.99	95.67		
68	B	8.27	100.88	7.38	91.19
69	B	8.52	99.60	7.63	108.21
71	B	7.90	100.16	7.06	79.25
72	B	6.09	93.19		
73	B	7.09	100.65	6.71	87.16
74	A	8.2	100.66	7.87	102.19
75	B	8.57	100.81	7.90	119.60
76	B	6.06	96.53		
78	B	5.93	90.73		
79	B	8.14	102.15	7.87	101.35

[1224]

化合物编号	酶法方案	酶法 hOGA; pIC_{50}	酶法 E_{max} (%)	细胞 hOGA; pEC_{50}	细胞 E_{max} (%)
80	B	7.69	99.58	7.72	109.88
81	B	6.06	97.25		
82	B	7.66	101.11		
83	B	5.43	76.38		
84	B	5.83	88.48		
86	B	8.38	102.93	7.18	100.91
87	B	5.87	94.20		
88	B	7.08	101.41	6.39	57.43
89	B	7.37	102.02		
90	B	5.42	74.60		
91	B	7.02	102.80	7.35	84.31
92	B	5.63	88.90		
93	B	7.35	101.08	7.61	87.83
95	B	8.19	101.27	8.59	99.79
96	B	6.15	99.16	6.40	70.38
97	B	8.76	101.95	8.11	108.93
98	B	7.42	101.69	6.12	49.85
99	B	8.96	101.31	8.17	107.53
100	B	6.51	98.45	6.71	85.74
101	B	8.18	102.01	8.03	114.06
102	B	5.76	88.86		
103	B	8.53	100.60	8.24	102.71
104	B	8.83	100.03	7.21	91.48
105	B	8.13	101.55		
106	B	6.56	101.32	6.55	71.02
107	B	8.09	100.93	7.26	81.95
108	B	8.31	101.19	7.01	92.67
109	A	6.36	95.41		

[1225] n.t.意思是未测试。