



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105189503 B

(45)授权公告日 2017.03.22

(21)申请号 201480027109.2

(22)申请日 2014.03.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105189503 A

(43)申请公布日 2015.12.23

(30)优先权数据

61/781764 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/025525 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/159959 EN 2014.10.02

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 B.N.奈杜 M.帕特尔 T.P.康诺利

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 郭慧 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/429(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(56)对比文件

W0 2013025584 A1,2013.02.21,

W0 2012065963 A2,2012.05.24,

审查员 刘庆

权利要求书6页 说明书79页

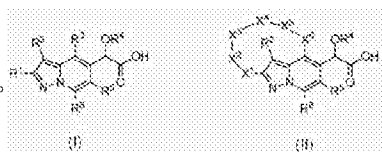
(54)发明名称

人免疫缺陷病毒复制的抑制剂

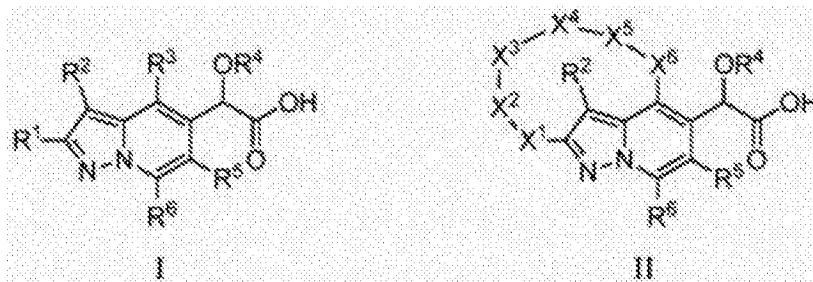
(57)摘要

本公开大体上涉及用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)感染的式(I)的化合物,包括组合物和方法。本公开提供HIV的新型抑制剂、含有此类化合物的药物组合物和使用这些化合物治疗HIV感染

的方法。



1. 式I或式II的化合物,或其可药用盐



其中:

R^1 是 $-\text{CON}(R^7)(R^8)$;

或 R^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基,并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、烷氧基、烯氧基、 Ar^1 、 (Ar^1) 烷基和 (Ar^1) O的取代基取代;

R^2 是氢或烷基;

R^3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代;

或 R^3 是环烷基、环烯基、苯并二氢吡喃基、噁嗪基或二氢吡喃并噻啉基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代;

R^4 是烷基或卤代烷基;

R^5 是烷基;

R^6 是氢或烷基;

R^7 是 Ar^1 或 (Ar^1) 烷基;

R^8 是氢或烷基;

Ar^1 是苯基或吡啶基并被0-3个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和烯氧基的取代基取代;

X^1 是 $-\text{CONH}-$;

或 X^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并咪唑基或苯基;

X^2 是苯基或苄基并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

X^3 是O或不存在;

X^4 是亚烷基或亚烯基;

X^5 是O或不存在;且

X^6 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个卤素或烷基取代基取代。

2. 权利要求1的化合物,或其可药用盐,其中:

R^1 是 $-\text{CON}(R^7)(R^8)$;

或R¹是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烯基、Ar¹、(Ar¹) 烷基和 (Ar¹) O的取代基取代;

R²是氢或烷基;

R³是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代;

或R³是环烷基、环烯基、苯并二氢吡喃基、噁嗪基或二氢吡喃并噻啉基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代;

R⁴是烷基或卤代烷基;

R⁵是烷基;

R⁶是氢或烷基;

R⁷是Ar¹或 (Ar¹) 烷基;

R⁸是氢或烷基;

Ar¹是苯基或吡啶基并被0-3个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和烯氧基的取代基取代;

X¹是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并咪唑基或苯基;

X²是苄基,其中所述苄基可被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

X³是0或不存在;

X⁴是亚烷基或亚烯基;

X⁵是0或不存在;且

X⁶是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个卤素或烷基取代基取代。

3. 根据式I的权利要求1的化合物。

4. 权利要求3的化合物,或其可药用盐,其中

R¹是-CON(R⁷)(R⁸);

或R¹是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烯基、Ar¹、(Ar¹) 烷基和 (Ar¹) O的取代基取代;

R²是氢;

R³是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代;

或R³是环烷基、环烯基、苯并二氢吡喃基、噁嗪基或二氢吡喃并噻啉基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代;

R⁴是烷基;

R⁵是烷基;

R⁶是氢;

R⁷是(Ar¹)烷基;

R⁸是氢;且

Ar¹是苯基或吡啶基并被0-3个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和烯氧基的取代基取代。

5. 权利要求3的化合物,其中R¹是-CON(R⁷)(R⁸)。

6. 权利要求3的化合物,其中R¹是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基,并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烯基、Ar¹、(Ar¹)烷基和(Ar¹)O的取代基取代。

7. 权利要求3的化合物,其中R³是被0-3个卤素或烷基取代基取代的哌啶基。

8. 根据式II的权利要求1的化合物。

9. 权利要求8的化合物,其中X²是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的苄基。

10. 权利要求8的化合物,其中X⁶是被0-3个卤素或烷基取代基取代的哌啶基。

11. 权利要求1的化合物,其选自

1) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

2) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

3) (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

4) (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

5) (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

6) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

7) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

8) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

9) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

10) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

11) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(5-

(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

12) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

13) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

14) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

15) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

16) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

17) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

18) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

19) (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

20) (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

21) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

22) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

23) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

24) (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸;

25) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(10-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-8-甲基吡啶并[1,2-b]呋唑-9-基)乙酸;

26) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(21E)-16-氟-4,25-二甲基-10-氧代-19-氧杂-1,6,11,30-四氮杂五环[23.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{13,18}]三十碳-2,4,7,9(30),13(18),14,16,21-八烯-3-基]乙酸;

27) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23E)-4,27-二甲基-21,26-二氧杂-32-硫杂-1,6,11,33-四氮杂六环[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十三碳-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-十烯-3-基]乙酸;

28) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸;

29) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-4,17,22,29-四甲基-21,28-二氧杂-1,6,35-三氮

杂六环 [27.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十五碳-2,4,7,9 (35), 10 (34), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

30) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22R)-4,17,22,29-四甲基-21,28-二氧杂-1,6,35-三氮杂六环 [27.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十五碳-2,4,7,9 (35), 10 (34), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

31) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23S)-4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

32) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23R)-4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

33) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-16-氟-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

34) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氟-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

35) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氟-4,22,27-三甲基-21,26-二氧杂-1,6,33-三氮杂六环 [25.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十三碳-2,4,7,9 (33), 10 (32), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

36) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-18-氟-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

37) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-16-氟-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

38) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22R)-16-氟-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸;

39) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[2-(3-{2-氟-3-甲基-6-[(2S)-戊-2-基氧基] 苯基} 苯基)-6-甲基-4-(4-甲基-4-丙氧基哌啶-1-基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-5-基] 乙酸;

40) (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氟基-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环 [26.2.2.1^{6,9,10,14,0²,7,0^{15,20}}] 三十四碳-2,4,7,9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18-十烯-3-基] 乙酸; 和

41) (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基) 乙酸,

或其可药用盐。

12. 用于治疗 HIV 感染的组合物, 其包含治疗量的权利要求 1-11 中任一项的化合物或其可药用盐和可药用载体。

13. 权利要求12的组合物, 其还包含治疗有效量的至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂和可药用载体, 所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。

14. 权利要求1-11中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗HIV感染的药物中的用途。

15. 权利要求14的用途, 其中所述药物还包括至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂, 所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。

人免疫缺陷病毒复制的抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月14日提交的美国临时专利申请61/781,764的优先权,其全文经此引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 本公开大体上涉及用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)感染的化合物、组合物和方法。本公开提供HIV的新型抑制剂、含有此类化合物的药物组合物和使用这些化合物治疗HIV感染的方法。

[0005] 人免疫缺陷病毒(HIV)已被确认为是造成获得性免疫缺陷综合征(AIDS)(一种以免疫系统破坏和不能对抗威胁生命的机会性感染为特征的绝症)的病原体。最近的统计数据表明全球多达三千三百三十万人感染该病毒(UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010)。除大量已感染的个体外,该病毒还在继续传播。来自1998年的估算指出仅该年就有接近6百万新感染。同年与HIV和AIDS相关的死亡病例有大约两百五十万起。

[0006] 目前有许多抗病毒药物可用于对抗该感染。这些药物可基于它们靶向的病毒蛋白质或它们的作用模式分类。特别地,沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦、奈非那韦、阿扎那韦、地瑞那韦、安普那韦、福沙那韦、洛匹那韦和替拉那韦是HIV表达的天冬氨酰蛋白酶的竞争性抑制剂。齐多夫定、去羟肌苷、司他夫定、拉米夫定、扎西他滨、恩曲他滨、替诺福韦和阿巴卡韦是表现为底物模拟物以终止病毒cDNA合成的核苷(核苷酸)逆转录酶抑制剂。非核苷逆转录酶抑制剂奈韦拉平、地拉韦定、依法韦仑和依曲韦林通过非竞争(或无竞争)机制抑制病毒cDNA的合成。恩夫韦地和马拉韦罗抑制病毒进入宿主细胞。HIV整合酶抑制剂雷特格韦(MK-0518, Isentress®)也已被批准用于有治疗经验的患者,并且清楚的是,这种类型的抑制剂作为含有不同种类的HIV抑制剂的联合方案的一部分非常有效。

[0007] 独自使用时,这些药物有效减少病毒复制;但是,该效果只是暂时的,因为病毒容易对用作单一疗法的所有已知试剂产生耐药性。另一方面,联合治疗在许多患者中已证实对减少病毒和抑制耐药性的出现都非常有效。在联合治疗广泛普及的美国,HIV相关死亡的数量已急剧下降(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860)。

[0008] 遗憾地,并非所有患者都有响应并且许多对这种治疗无效。实际上,最初的研究表明,该抑制性联合治疗中的至少一种药物最终对大约30-50%的患者无效。治疗失败在大多数情况下由病毒耐药性的出现造成。病毒耐药性又由HIV-1在感染过程中的复制速率以及与病毒聚合酶有关的相对较高的病毒突变速率和HIV感染个体在服用他们的处方药物时缺乏依从性造成。显然需要优选对已耐受目前批准药物的病毒具有活性的新抗病毒剂。其它重要的因素包括与许多目前批准药物相比改进的安全性和更方便的给药方案。

[0009] 已经公开了抑制HIV复制的化合物。参见W02007131350、W02009062285、W02009062288、W02009062289、W02009062308、W02010130034、W02010130842、W02011015641、W02011076765、W02012003497、W02012003498、W02012033735、W02012065963

[0030] X^4 是亚烷基或亚烯基；

[0031] X^5 是0或不存在；且

[0032] X^6 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个卤素或烷基取代基取代。

[0033] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中：

[0034] R^1 是 $-\text{CON}(R^7)(R^8)$ ；

[0035] 或 R^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烯基、 Ar^1 、 (Ar^1) 烷基和 (Ar^1) O的取代基取代；

[0036] R^2 是氢或烷基；

[0037] R^3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代；

[0038] 或 R^3 是环烷基、环烯基、苯并二氢吡喃基、噁嗪基或二氢吡喃并喹啉基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代；

[0039] R^4 是烷基或卤代烷基；

[0040] R^5 是烷基；

[0041] R^6 是氢或烷基；

[0042] R^7 是 Ar^1 或 (Ar^1) 烷基；

[0043] R^8 是氢或烷基；

[0044] Ar^1 是苯基或吡啶基并被0-3个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和烯氧基的取代基取代；

[0045] X^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并咪唑基或苯基；

[0046] X^2 是苄基，其中所述苄基可以被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代；

[0047] X^3 是0或不存在；

[0048] X^4 是亚烷基或亚烯基；

[0049] X^5 是0或不存在；且

[0050] X^6 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个卤素或烷基取代基取代。

[0051] 本发明的另一方面是式I的化合物。

[0052] 本发明的另一方面是式I的化合物或其可药用盐，其中

[0053] R^1 是 $-\text{CON}(R^7)(R^8)$ ；

[0054] 或 R^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烯基、 Ar^1 、 (Ar^1) 烷基和 (Ar^1) O的取代基取代；

[0055] R^2 是氢；

[0056] R^3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代；

[0057] 或 R^3 是环烷基、环烯基、苯并二氢吡喃基、噁嗪基或二氢吡喃并喹啉基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代；

[0058] R^4 是烷基；

[0059] R^5 是烷基；

[0060] R^6 是氢；

[0061] R^7 是(Ar^1)烷基；

[0062] R^8 是氢；且

[0063] Ar^1 是苯基或吡啶基并被0-3个选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和烯氧基的取代基取代。

[0064] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^1 是 $-CON(R^7)(R^8)$ 。

[0065] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或苯基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烯基、 Ar^1 、(Ar^1)烷基和(Ar^1)O的取代基取代。

[0066] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代。

[0067] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^3 是被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代的哌啶基。

[0068] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^3 是被0-3个卤素或烷基取代基取代的哌啶基。

[0069] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^3 是环烷基、环烯基、苯并二氢吡喃基、噁嗪基或二氢吡喃并喹啉基，并被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代。

[0070] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^3 是被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、环烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基和苯基的取代基取代的苯并二氢吡喃基。

[0071] 本发明的另一方面是式I的化合物，其中 R^3 是被0-3个卤素或烷基取代基取代的苯并二氢吡喃基。

[0072] 本发明的另一方面是式II的化合物。

[0073] 本发明的另一方面是式II的化合物，其中 X^1 是 $-CONH-$ 。

[0074] 本发明的另一方面是式II的化合物，其中 X^1 是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并咪唑基或苯基。

[0075] 本发明的另一方面是式II的化合物,其中 X^2 是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的苯基。

[0076] 本发明的另一方面是式II的化合物,其中 X^2 是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的苄基。

[0077] 本发明的另一方面是式II的化合物,其中 X^6 是被0-3个卤素或烷基取代基的嘧啶基。

[0078] 对于式I的化合物,可变取代基,包括 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Ar^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的任何实例的范围可以独立地与可变取代基的任何其它实例的范围一起使用。因此,本发明包括不同方面的组合。

[0079] 除非另有规定,这些术语具有下列含义。“烷基”是指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”是指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“亚烷基”是指由1至6个碳构成的直链或支链二价烷基。“亚烯基”是指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链二价烯基。“环烷基”是指由3至7个碳构成的单环环系。“羟基烷基”、“烷氧基”和具有取代烷基部分的其它术语包括就烷基部分而言由1至6个碳原子构成的直链和支链异构体。“卤素”包括氟、氯、溴和碘。在用卤素规定的取代基,例如“卤代烷基”和“卤代烷氧基”、“卤代苯基”、“卤代苯氧基”中,“卤代”包括从单卤代到全卤代的所有卤代异构体。“芳基”包括碳环和杂环芳族取代基。通过化学制图显示键合在多环体系(例如双环环系)上的可变位置的取代基旨在键合到它们在图中附着到的环上。括号和多括号术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,((R) 烷基)之类的术语是指被取代基R进一步取代的烷基取代基。

[0080] 本发明包括该化合物的所有可药用盐形式。可药用盐是抗衡离子不会显著影响该化合物的生理活性或毒性并因此充当药理等效物的那些盐。可以根据常见有机技术使用市售试剂制备这些盐。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋酸硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和xinofoate。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苄星青霉素、铋、钙、胆碱、二乙基胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己基胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0081] 本发明的一些化合物以立体异构形式存在。本发明包括该化合物的所有立体异构形式,包括对映体和非对映体。制备和分离立体异构体的方法是本领域中已知的。本发明包括该化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0082] 本发明意在包括本化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。本发明的同位素标记化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文描述的那些类似的方法使用适当的同位素标记试剂代替原本使用的未标记试剂来制备。这样的化合物具有各种潜在用途,例如作为测定生物活性中的标样和试剂。在稳定同位素的情况下,这样的化合物具有有利地改变生物、药理学或药代动力学性质的潜力。

[0083] 生物方法

[0084] *HIV复制的抑制*. 构建重组NL-R1uc病毒,其中来自NL4-3的nef基因的一个部分被

海肾荧光素酶基因替代。通过两个质粒pNLRLuc和pVSVenV的共转染制备NL-Rluc病毒。pNLRLuc含有在PvuII位置克隆到pUC18中的NL-Rluc DNA,而pVSVenV含有连接到LTR启动子上的VSV G蛋白质的基因。使用来自Invitrogen (Carlsbad, CA)的LipofectAMINE PLUS试剂盒根据制造商的指示在293T细胞中以1:3的pNLRLuc : pVSVenV比率进行转染,并在MT-2细胞中滴定生成的假型病毒。关于敏感性分析,在化合物存在下使用滴定的病毒感染MT-2细胞,并在培养5天后,处理细胞并通过表达的荧光素酶的量化病毒生长。这提供用于量化病毒生长程度和因此量化受试化合物的抗病毒活性的简单容易的方法。使用来自Promega (Madison, WI)的Dual Luciferase试剂盒量化荧光素酶。

[0085] 通过在该化合物的连续稀释液存在下培养,测定病毒对化合物的敏感性。使用中效方程的指数形式计算50%有效浓度(EC₅₀),其中 $(Fa) = 1 / [1 + (ED_{50} / \text{药物浓度})^n]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In *Techniques in HIV Research*. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990)。在三种血清条件下评估化合物的抗病毒活性:10% FBS、15mg/ml人血清白蛋白/10% FBS或40%人血清/5% FBS,并使用来自至少2个实验的结果计算EC₅₀值。结果显示于表1中。

表1.

实施例	EC ₅₀ μM	实施例	EC ₅₀ μM
1	0.003	32	0.178
2	0.063	33	0.116
3	0.017	34	0.014
4	0.018	35	0.607
5	0.005	36	0.050
25	0.037	37	0.029
26	0.006	38	0.030
27	0.004	39	0.038
28	0.138	40	2.348
29	0.040	41	0.728
30	0.084	42	0.007
31	0.258		

[0086] 药物组合物和使用方法

[0088] 本发明的化合物抑制HIV复制。因此,本发明的另一方面是治疗人类患者的HIV感染的方法,其包括与可药用载体一起给予治疗有效量的式I的化合物或其可药用盐。

[0089] 本发明的另一方面是式I的化合物在制备用于治疗AIDS或HIV感染的药物中的用途。

[0090] 本发明的另一方面是治疗人类患者的HIV感染的方法,其包括与治疗有效量的至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂一起给予治疗有效量的式I的化合物或其可药用盐,所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶

抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。

[0091] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是核苷HIV逆转录酶抑制剂。

[0092] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述核苷HIV逆转录酶抑制剂选自阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦、扎西他滨和齐多夫定或其可药用盐。

[0093] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是非核苷HIV逆转录酶抑制剂。

[0094] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述非核苷HIV逆转录酶抑制剂选自地拉韦定、依法韦仑和奈韦拉平或其可药用盐。

[0095] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是HIV蛋白酶抑制剂。

[0096] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述HIV蛋白酶抑制剂选自安普那韦、阿扎那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和福沙那韦或其可药用盐。

[0097] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是HIV融合抑制剂。

[0098] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述HIV融合抑制剂是恩夫韦地或T-1249或其可药用盐。

[0099] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是HIV吸附抑制剂。

[0100] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是CCR5抑制剂。

[0101] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述CCR5抑制剂选自Sch-C、Sch-D、TAK-220、PRO-140和UK-427,857或其可药用盐。

[0102] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是CXCR4抑制剂。

[0103] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述CXCR4抑制剂是AMD-3100或其可药用盐。

[0104] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是HIV出芽或成熟抑制剂。

[0105] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述出芽或成熟抑制剂是PA-457或其可药用盐。

[0106] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是HIV整合酶抑制剂。

[0107] 本发明的另一方面是一种药物组合物,其包含治疗有效量的式I的化合物或其可药用盐与至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂和可药用载体,所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。

[0108] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是核苷HIV逆转录酶抑制剂。

[0109] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述核苷HIV转录酶抑制剂选自阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦、扎西他滨和齐多夫定或其可药用盐。

[0110] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是非核苷HIV逆转录酶抑制剂。

[0111] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述非核苷HIV逆转录酶抑制剂选自地拉韦定、依法韦仑和奈韦拉平或其可药用盐。

[0112] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是HIV蛋白酶抑制剂。

[0113] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述HIV蛋白酶抑制剂选自安普那韦、阿扎那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和福沙那韦或其可药用盐。

[0114] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是HIV融合抑制剂。

[0115] 本发明的另一方面是所述组合物方法,其中所述HIV融合抑制剂是恩夫韦地或T-

1249或其可药用盐。

[0116] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是HIV吸附抑制剂。

[0117] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是CCR5抑制剂。

[0118] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述CCR5抑制剂选自Sch-C、Sch-D、TAK-220、PRO-140和UK-427,857或其可药用盐。

[0119] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述药剂是CXCR4抑制剂。

[0120] 本发明的另一方面是一种方法,其中所述CXCR4抑制剂是AMD-3100或其可药用盐。

[0121] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是HIV出芽或成熟抑制剂。

[0122] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述出芽或成熟抑制剂是PA-457或其可药用盐。

[0123] 本发明的另一方面是所述组合物,其中所述药剂是HIV整合酶抑制剂。

[0124] 关于式I的化合物与至少一种抗-HIV剂一起给药,“联合”、“共同给药”、“同时”和类似术语是指这些组分是如AIDS和HIV感染领域的专业人员所理解的联合抗逆转录病毒疗法或高效抗逆转录病毒疗法(HAART)的一部分。

[0125] “治疗有效”是指提供如AIDS和HIV感染领域的专业人员所理解的有意义的患者益处所需的药剂量。一般而言,治疗目标是抑制病毒载量、恢复和保持免疫功能、改进的生活质量和HIV相关的发病率和死亡率的降低。

[0126] “患者”是指如AIDS和HIV感染领域的专业人员所理解的感染HIV病毒并适合治疗的人。

[0127] “治疗”、“疗法”、“方案”、“HIV感染”、“ARC”、“AIDS”和相关术语如AIDS和HIV感染领域的专业人员理解的那样使用。

[0128] 本发明的化合物通常作为由治疗有效量的式I的化合物或其可药用盐和可药用载体构成的药物组合物提供并可能含有常规赋形剂。治疗有效量是提供有意义的患者益处所需的量。可药用载体是具有可接受的安全性的那些常规已知的载体。组合物包括所有常见的固体和液体形式,包括胶囊、片剂、锭剂和粉剂以及液体混悬剂、糖浆、酏剂和溶液剂。使用常见配制技术制备组合物,并且常规赋形剂(如粘合和润湿剂)和媒介物(如水和醇)常用于组合物。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)。

[0129] 固体组合物通常以剂量单位配制,且每剂提供大约1至1000毫克活性成分的组合物是优选的。剂量的一些实例是1毫克、10毫克、100毫克、250毫克、500毫克和1000毫克。通常,其它抗逆转录病毒剂在与临床使用的这类药剂类似的单位范围内存在。通常,这是0.25-1000毫克/单位。

[0130] 液体组合物通常在剂量单位范围内。通常,该液体组合物在1-100毫克/毫升的单位剂量范围内。剂量的一些实例是1毫克/毫升、10毫克/毫升、25毫克/毫升、50毫克/毫升和100毫克/毫升。通常,其它抗逆转录病毒剂在与临床使用的这类药剂类似的单位范围内存在。通常,这是1-100毫克/毫升。

[0131] 本发明包括所有常规给药模式;口服和肠道外方法是优选的。通常,给药方案类似于临床使用的其它抗逆转录病毒剂。通常,日剂量为每天1-100毫克/公斤体重。通常,口服需要的化合物较多,肠道外较少。但是,医生将利用合理的医疗判断确定具体给药方案。

[0132] 本发明还包括在联合疗法中提供该化合物的方法。也就是说,该化合物可以与可用于治疗AIDS和HIV感染的其它药剂联合但分开使用。这些药剂的一些包括HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV细胞融合抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV核苷逆转录酶抑制剂、HIV非核苷逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、出芽和成熟抑制剂、免疫调节剂和抗感染药。在这些联合方法中,式I的化合物通常以每天1-100毫克/公斤体重的日剂量与其它药剂联合给药。所述其它药剂通常以治疗上使用的量给药。但是,医生将利用合理的医疗判断确定具体给药方案。

[0133] 合成方法

[0134] 本发明的化合物可通过本领域已知的各种方法制备,包括下列方案和具体实施方案部分的那些。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于并且不应混淆于权利要求或说明书其余部分中的结构或变量编号。方案中的变量仅意在例示如何制备本发明的一些化合物。本公开不限于上述示例性实例且这些实例应在所有方面被视为示例性而非限制性的,参考所附权利要求书而非上述实例,因此意在涵盖落在权利要求书的含义和等同范围内的所有变化。

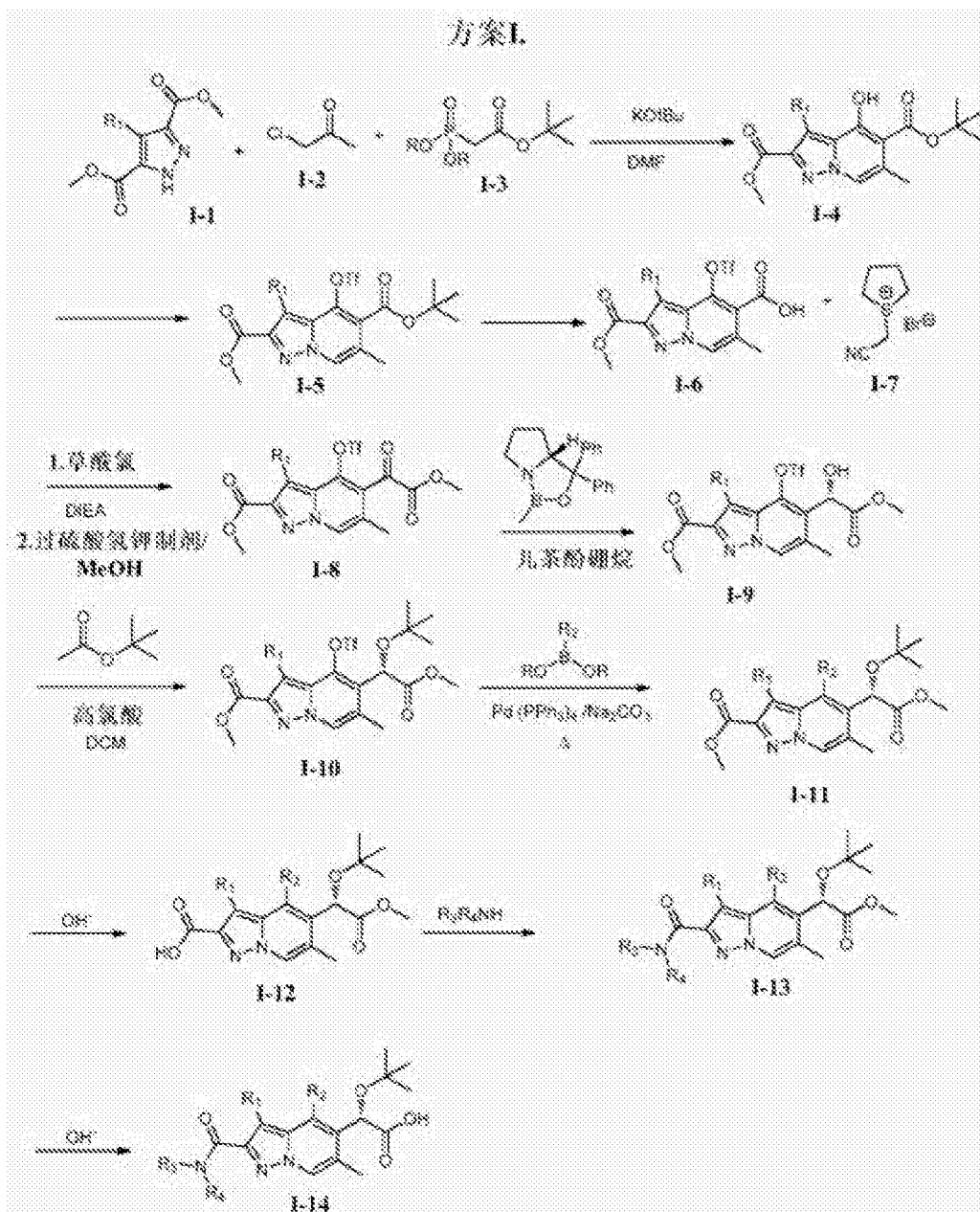
[0135] 方案和实施例中所用的缩写通常遵循本领域中使用的惯例。说明书和实施例中所用的化学缩写如下定义:“KHMDs”为双(三甲基甲硅烷基)氨基钾;“DMF”为N,N-二甲基甲酰胺;“HATU”为六氟磷酸O-(t-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓,“MeOH”为甲醇;“Ar”为芳基;“TFA”为三氟乙酸,“DMSO”为二甲亚砜;“h”为小时;“rt”为室温或保留时间(上下文会规定);“min”为分钟;“EtOAc”为乙酸乙酯;“THF”为四氢呋喃;“Et₂O”为乙醚;“DMAP”为4-二甲基氨基吡啶;“DCE”为1,2-二氯乙烷;“ACN”为乙腈;“DME”为1,2-二甲氧基乙烷;“HOBT”为水合1-羟基苯并三唑;和“DIEA”为二异丙基乙胺。

[0136] 本文所用的缩写如下定义:“1 x”为一次,“2 x”为两次,“3 x”为三次,“°C”为摄氏度,“eq”为当量,“g”为克,“mg”为毫克,“L”为升,“mL”为毫升,“μL”为微升,“N”为当量浓度(normal),“M”为摩尔浓度,“mmol”为毫摩尔,“atm”为大气压,“psi”为磅/平方英寸,“conc.”为浓缩,“sat”或“sat'd”为饱和,“MW”为分子量,“mp”为熔点,“ee”为对映异构过量,“MS”或“Mass Spec”为质谱法,“ESI”为电喷雾电离质谱法,“HR”为高分辨率,“HRMS”为高分辨质谱法,“LCMS”为液相色谱-质谱法,“HPLC”为高压液相色谱法,“RP HPLC”为反相HPLC,“TLC”或“tlc”为薄层色谱法,“NMR”为核磁共振波谱法,“¹H”为质子,“δ”为delta,“s”为单峰,“d”为双重峰,“t”为三重峰,“q”为四重峰,“m”为多重峰,“br”为宽,“Hz”为赫兹,且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0137] 本发明的一些化合物可以由适当取代的杂环I-1根据方案I合成,化合物I-1、I-II和I-3可购得或通过本领域公知的反应合成。中间体I-4可通过本领域公知的程序或如下列实施例中所述使用化合物I-1、I-2和化合物I-3制备。中间体I-4方便地使用本领域技术人员公知的条件经中间体I-5转化成中间体I-6。中间体I-6通过公知条件,包括但不限于使用铀盐I-7转化成酮酯中间体I-8。中间体I-8使用公知条件在催化手性路易斯酸存在下还原成手性中间体I-9。中间体I-9通过公知条件(包括但不限于乙酸叔丁酯和高氯酸)转化成中间体I-10。中间体I-10方便地使用本领域公知的条件(包括但不限于中间体I-10和R₂-B(OR)₂之间的Suzuki偶联)转化成中间体I-11。硼酸酯或硼酸偶联剂可购得或通过本领域技术人员公知的反应制备(PCT申请W020090662285)。二酯中间体I-11通过本领域公知的方法

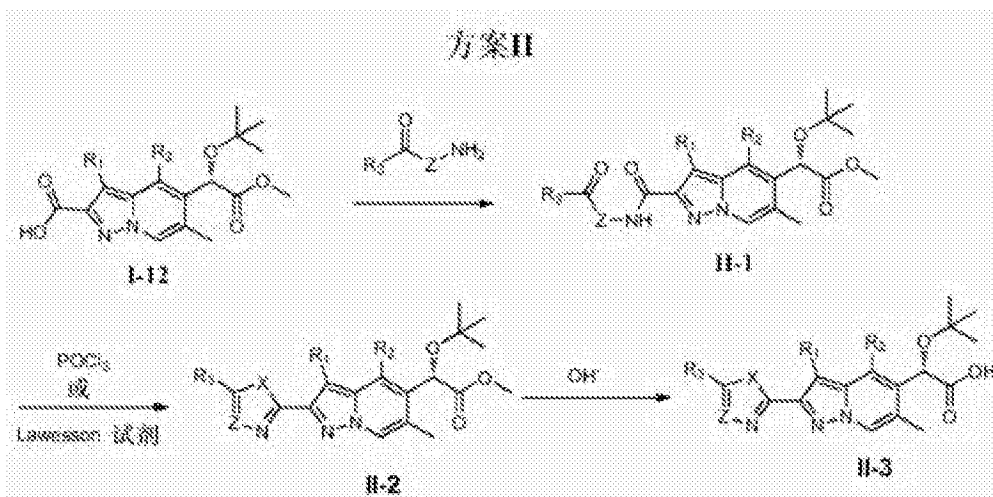
区域选择性地转化成单羧酸中间体I-12。中间体I-12方便地通过本领域技术人员公知的条件(包括但不限于HATU)转化成中间体I-13。中间体I-13通过文献中公知的条件转化成最终化合物I-14。

[0138]



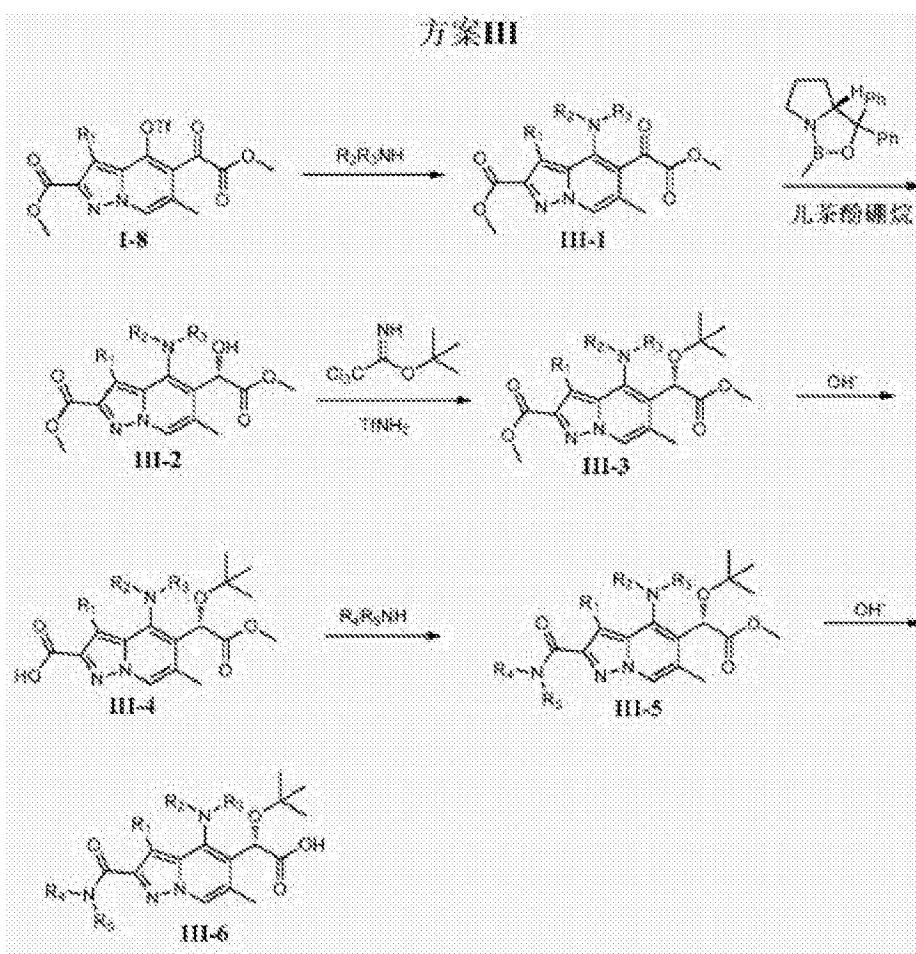
[0139] 本发明的一些化合物可通过方案II中概述的方法制备。

[0140]



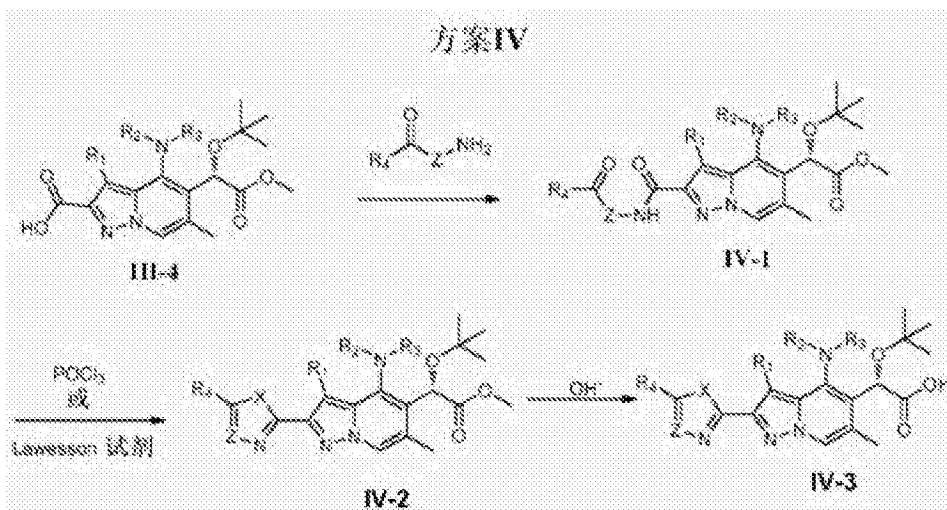
[0141] 本发明的一些化合物可通过方案III中概述的方法制备。

[0142]



[0143] 本发明的一些化合物可通过方案IV中概述的方法制备。

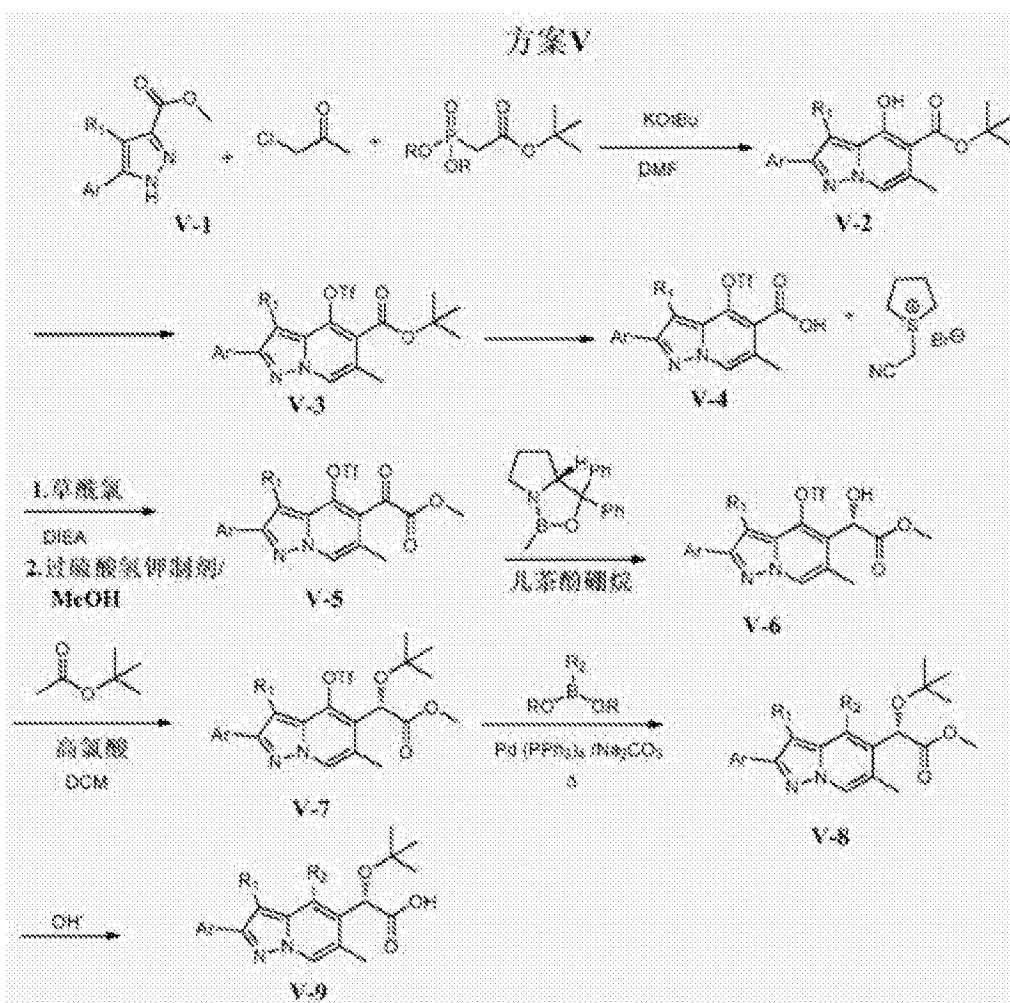
[0144]



[0145]

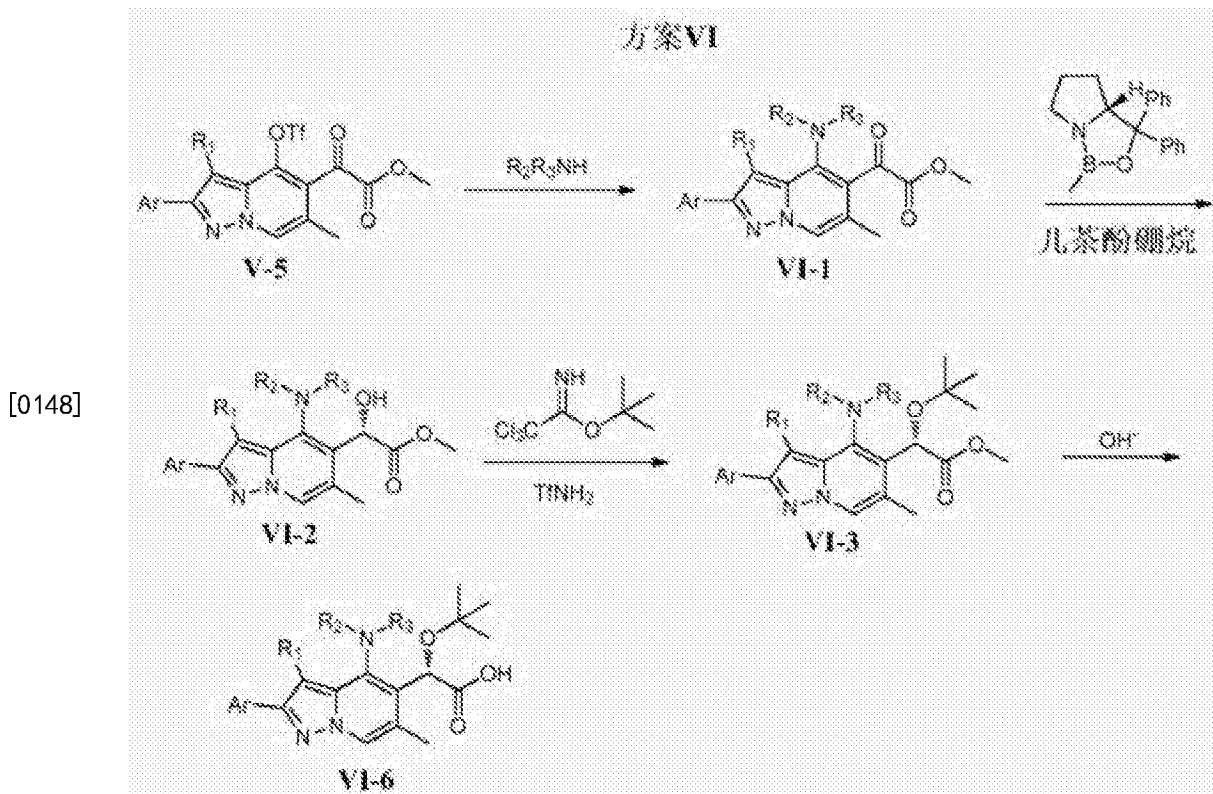
本发明的一些化合物可通过方案V中概述的方法制备。

[0146]

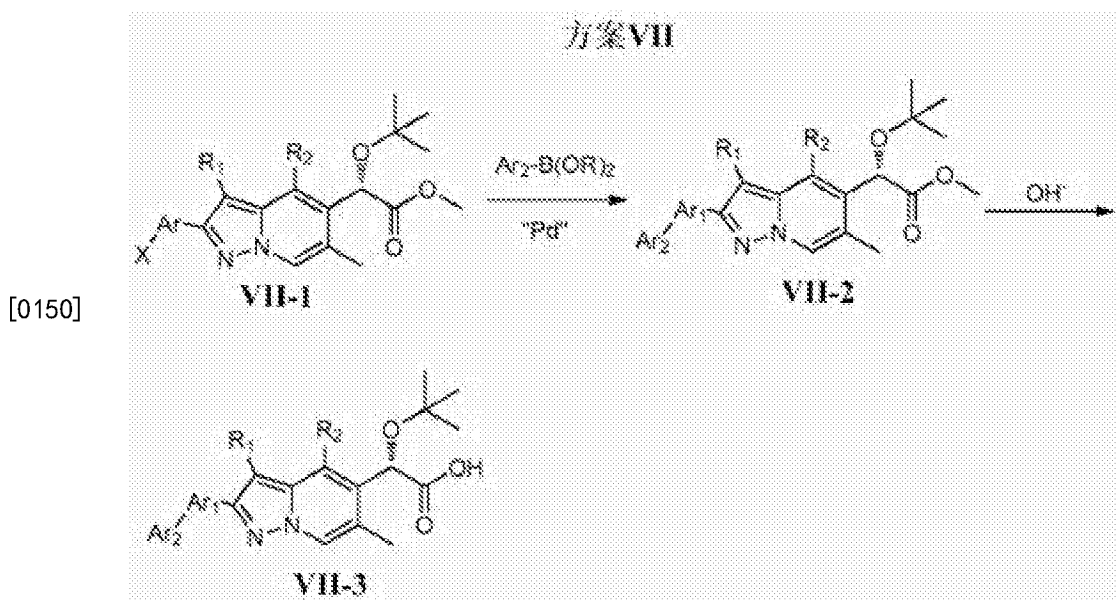


[0147]

本发明的一些化合物可通过方案VI中概述的方法制备。

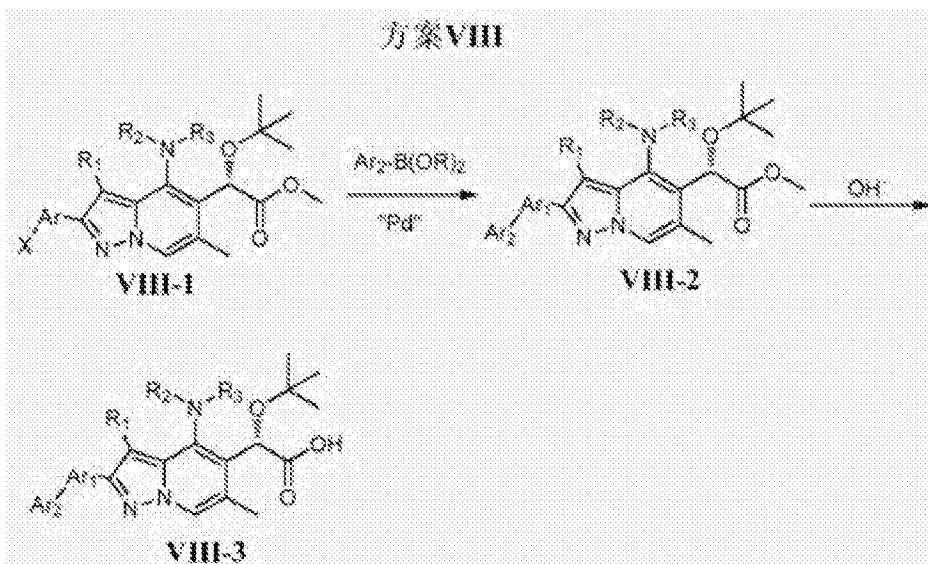


[0149] 本发明的一些化合物可通过方案VII中概述的方法制备。



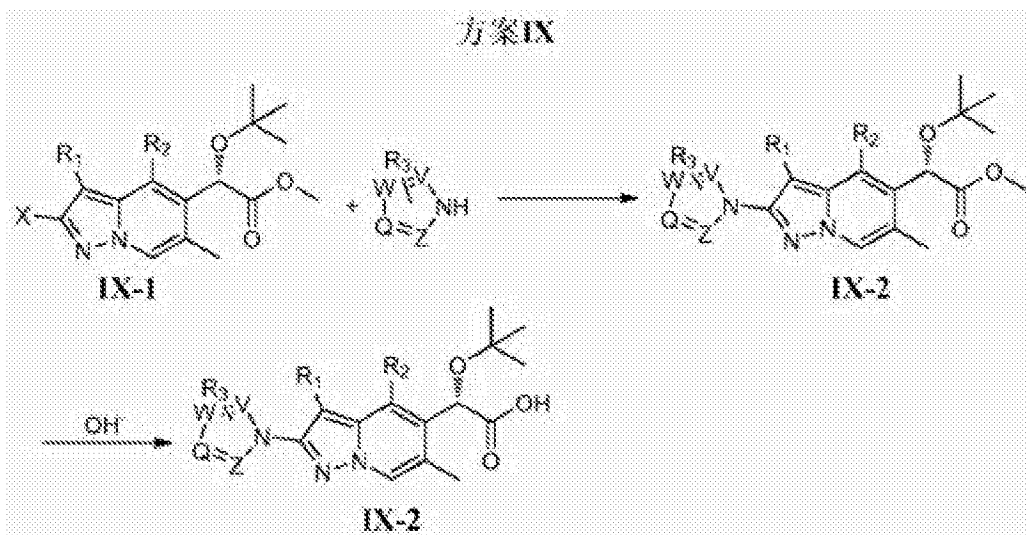
[0151] 本发明的一些化合物可通过方案VIII中概述的方法制备。

[0152]



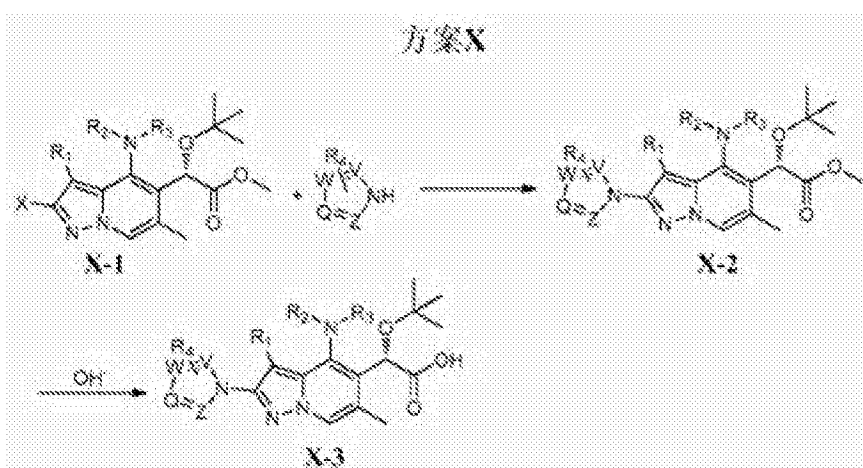
[0153] 本发明的一些化合物可通过方案IX中概述的方法制备。

[0154]

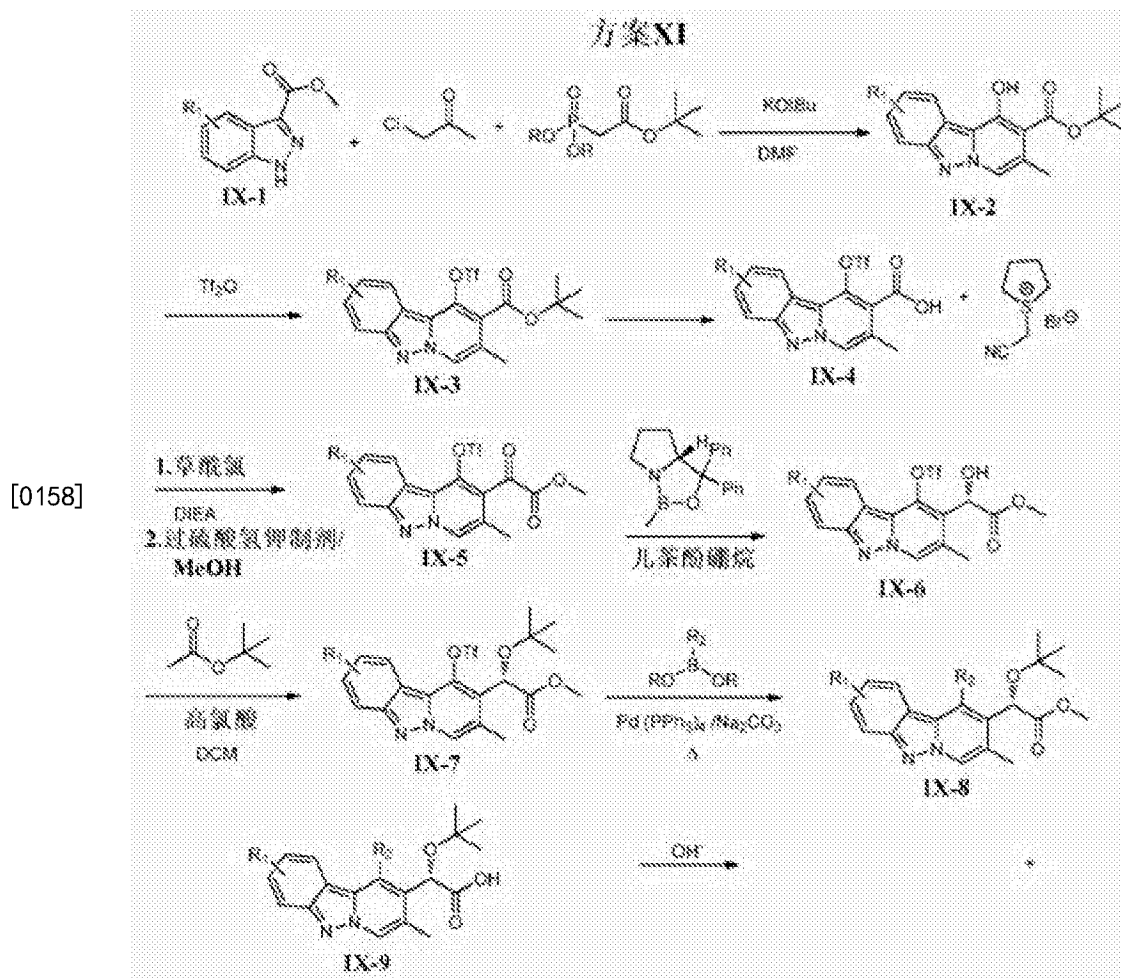


[0155] 本发明的一些化合物可通过方案X中概述的方法制备。

[0156]

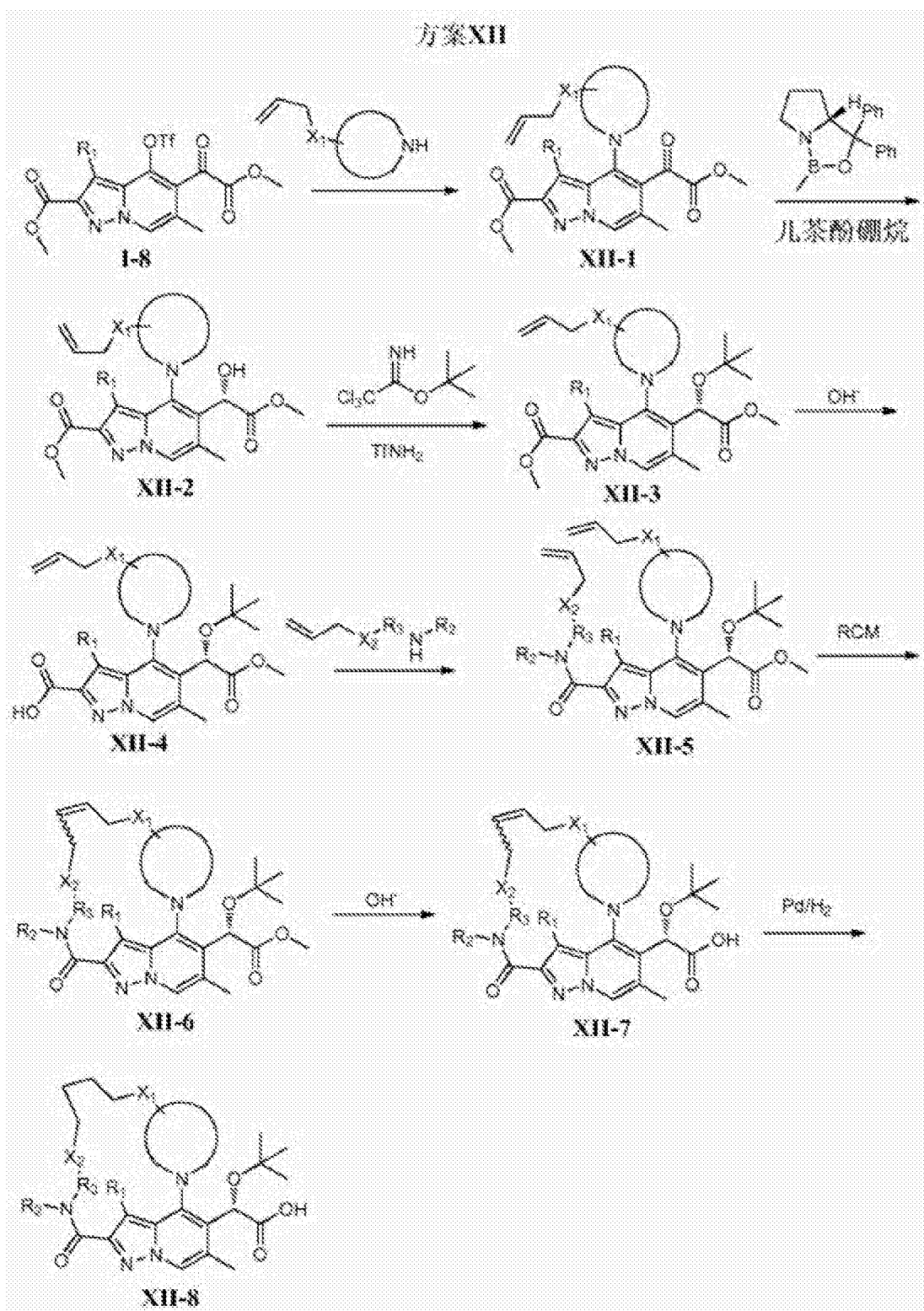


[0157] 本发明的一些化合物可通过方案XI中概述的方法制备。



[0159] 本发明的一些化合物可通过方案XII中概述的方法制备。

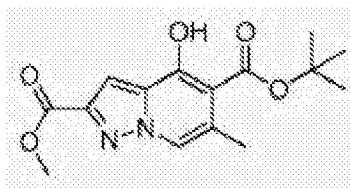
[0160]



[0161] 本文所述的化合物通过本领域技术人员已知的方法通过使用适当的溶剂体系在硅胶柱上的正相柱色谱法提纯。实验部分中提到的制备HPLC提纯通过在C18 prep-柱(5 μm)上的梯度洗脱进行,使用流动相A: 95:5 H₂O/含10 mM NH₄OAc的乙腈和流动相B: A: 95:5乙腈/含10 mM NH₄OAc的H₂O或相A: 95:5 H₂O/含0.1% TFA的乙腈和流动相B: A: 95:5乙腈/含0.1% TFA的H₂O或流动相A: 95:5 H₂O/含20 mM NH₄OAc的MeOH和流动相B: 95:5 MeOH/含20 mM NH₄OAc的H₂O。

[0162] 中间体1

[0163]



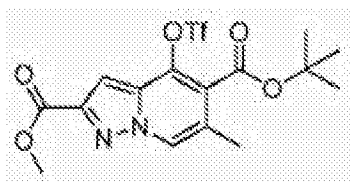
[0164] 4-羟基-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁基2-甲酯：向1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(10克,54.3毫摩尔)在DMF(100毫升)中的搅拌无色溶液中一次性加入KOtBu(6.40克,57.0毫摩尔)。注意：该反应变成浅黄色并触感温热。在20分钟后,将反应混合物置于冷水浴(20℃)中并经10分钟逐滴添加1-氯丙-2-酮(4.76毫升,59.7毫摩尔)。在1小时后,一次性加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(13.04毫升,62.4毫摩尔),接着在使浴温保持在15-20℃之间的同时经5分钟加入KOtBu(12.80克,114毫摩尔)。将所得深棕色反应混合物在室温下搅拌2.5小时,然后用乙醚(300毫升)稀释,用1M HCl(75毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生黄色浆料,将其过滤并干燥以提供黄色固体状的4-羟基-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁基2-甲酯(6.645克,21.69毫摩尔,39.9%收率)。将滤液浓缩并通过使用各1升的5、10、15和20% EtOAc/hex的快速色谱法提纯以提供浅黄色固体状的另外的4-羟基-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁基2-甲酯(1.75克,5.71毫摩尔,10.52%收率)。

[0165]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.47 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 162.3, 157.4, 143.3, 133.5, 122.7, 119.3, 104.5, 102.2, 84.5, 61.0, 51.9, 28.0, 27.8, 20.6. LCMS (M+H) = 307.2.

[0166] 中间体2

[0167]



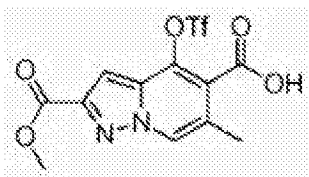
[0168] 6-甲基-4-(((三氟甲基)磷酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁基2-甲酯：在-78℃下向4-羟基-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁基2-甲酯(1.75克,5.71毫摩尔)在CH₂Cl₂(50毫升)中的搅拌的黄色溶液中加入Et₃N(0.995毫升,7.14毫摩尔)。经5分钟向所得反应混合物中加入1M Tf₂O/CH₂Cl₂(6.28毫升,6.28毫摩尔)。在30分钟后,该反应用1M NH₄Cl(50毫升)淬灭,分离有机层并用CH₂Cl₂(2 X 50毫升)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。粗产物然后用乙酸乙酯/己烷研制,过滤固体并干燥以提供浅黄色固体状的6-甲基-4-(((三氟甲基)磷酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁基2-甲酯(2克,4.56毫摩尔,80%收率)。

[0169]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.46 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H). LCMS (M+H) = 439.3.

[0170] 中间体3

[0171]



[0172] 2-(甲氧基羰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸：在室温下向6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸5-叔丁酯2-甲酯(2克,4.56毫摩尔)在CH₂Cl₂(30毫升)中的搅拌溶液中加入TFA(8.79毫升,114毫摩尔)。在5小时后,将反应混合物浓缩以提供棕色固体状的粗制5-(氯羰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯,其不经提纯即用于后续步骤。

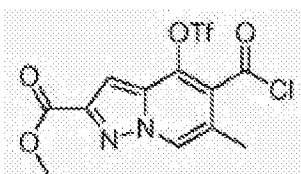
[0173]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 8.53 - 8.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.55 (d, J=1.3 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 383.2.

[0174] 中间体4

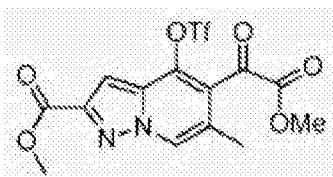
[0175]



[0176] 5-(氯羰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：向2-(甲氧基羰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(1.5克,3.92毫摩尔)在CH₂Cl₂(25毫升,含有cat. DMF)中的溶液中加入2M草酰氯(2.94毫升,5.89毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后浓缩混合物,在高真空下干燥以提供5-(氯羰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯并用于下一步骤。

[0177] 中间体5

[0178]



[0179] 5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：在室温下向5-(氯羰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.5克,3.74毫摩尔)在CH₂Cl₂(25毫升)中的搅拌溶液中加入1-(氰甲基)四氢-1H-噻吩-1-鎓,溴化物盐(1.169克,5.61毫摩尔),接着DIEA(1.961毫升,11.23毫摩尔)。在2小时后,该反应混合物用EtOAc(100毫升)稀释,用1M HCl(10毫升)、水(50毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生中间体(M+H) = 492.2,其不经提纯即用于下一步骤。在室温下向上述中间体在MeOH(30毫升)中的搅拌溶液中加入过硫酸氢钾制剂(6.90克,11.23毫摩尔)在水(30毫升)中的溶液。在室温下搅拌所得悬浮液。

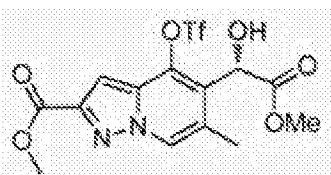
在6小时后,LCMS显示大约30%的目标产物。然后将混合物在冰箱中放置整夜,然后在室温下再搅拌6小时。反应混合物然后用乙酸乙酯(100毫升)稀释,分离水层,有机层用水(2 x 50毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤、浓缩并通过Bioatge(0-40% EtOAc/己烷)提纯以提供黄色固体状的5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.3克,2.451毫摩尔,65.5%收率)。通过NMR证实存在杂质(酮),不经进一步提纯即原样用于下一步骤。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ

[0180] 8.43 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (d, *J*=1.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 425.05.

[0181] 中间体6

[0182]



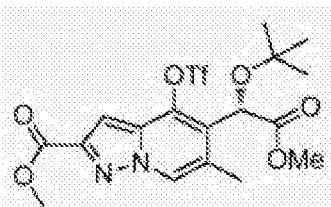
[0183] (S)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯: 向5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.2克,2.263毫摩尔)在无水甲苯(50毫升)中的搅拌黄色溶液中加入1M (R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊烯/甲苯(0.905毫升,0.905毫摩尔)。将该混合物冷却至-35℃并经5分钟加入儿茶酚硼烷/甲苯溶液(0.776毫升,3.17毫摩尔)。在30分钟后,将反应混合物缓慢升温至-15℃并搅拌另外2小时并用EtOAc(100毫升)和饱和Na₂CO₃(50毫升)稀释。将该混合物剧烈搅拌30分钟,有机相用饱和Na₂CO₃(2 X 50毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩且残留物通过硅胶色谱法(5-100% EtOAc/己烷)提纯以提供灰白色固体状的所需(S)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(300毫克,0.704毫摩尔,31.1%收率)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ

[0184] 8.35 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.66 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 2.37 (d, *J*=1.3 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 427.2.

[0185] 中间体7

[0186]

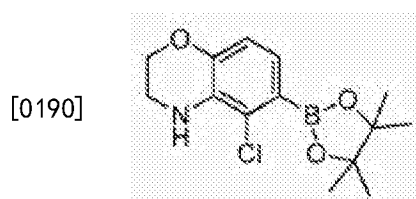


[0187] (S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯: 在室温下向(S)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(250毫克,

0.586毫摩尔)在CH₂Cl₂(10毫升)和乙酸叔丁酯(7.00毫升)中的搅拌溶液中加入高氯酸(0.151毫升,1.759毫摩尔)。在3小时后,反应混合物用CH₂Cl₂(100毫升)稀释,小心用饱和NaHCO₃(50毫升)淬灭,分离有机层并用盐水(100毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以产生黄色液体。这通过使用(10-50% EtOAc/Hex)作为洗脱剂在硅胶柱上的快速柱色谱法提纯以提供粘稠油形式的所需(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(200毫克,0.415毫摩尔,70.7%收率)。

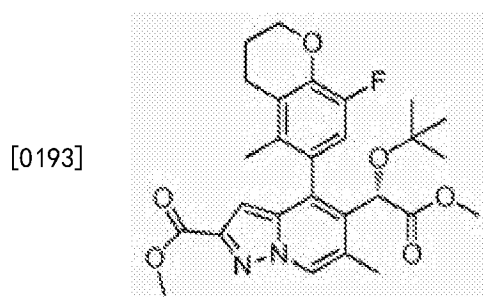
[0188] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.22 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS (M+H) = 483.3.

[0189] 中间体8



[0191] 5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪:由如参考文献W0 2009/062285中描述的已知程序制备标题化合物。

[0192] 中间体9



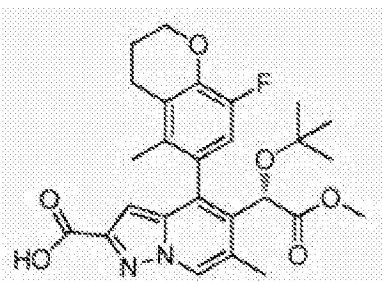
[0194] 5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯:将(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(100毫克,0.207毫摩尔)、(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)硼酸(87毫克,0.415毫摩尔;根据W0 2009062285中的程序制备)和2M Na₂CO₃(0.207毫升,0.415毫摩尔)在DMF(1毫升)中的混合物脱气10分钟。然后加入四(三苯膦)钯(0)(23.95毫克,0.021毫摩尔),脱气5分钟并使用Biotage微波在110℃下加热2小时。然后,冷却,用乙醚(25毫升)稀释,用水和盐水(各10毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生粗产物,其通过Biotage(0-50% EtOAc/己烷)提纯以提供阻转异构体的不可分离混合物(大约7:1)形式的5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(42毫克,0.084毫摩尔,40.6%收率)。

[0195]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 0.85H), 8.30 (s, 0.15H), 7.83 (s, 0.15H), 7.74 (d, $J=12.0$ Hz, 0.85H), 7.03 (d, $J=11.0$ Hz, 0.15H), 6.79 (d, $J=11.0$ Hz, 0.85H), 5.19 (s, 0.15H), 5.11 (s, 0.85H), 4.34 (dd, $J=5.8, 4.6$ Hz, 2H), 4.02 (s, 0.4H), 3.97 (s, 2.6H), 3.74 (s, 0.4H), 3.67 (s, 2.6H), 2.76 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.17 (s, 7.8H), 1.04 (s, 1.2H). LCMS ($M+H$) = 499.4.

[0196] 中间体10

[0197]



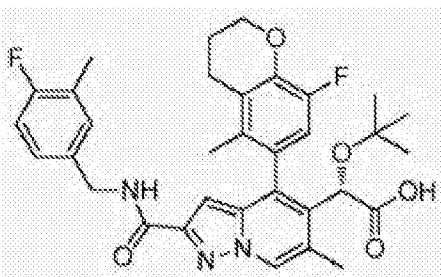
[0198] 5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸：向5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(42毫克, 0.084毫摩尔)在MeOH(1毫升)和THF(1毫升)中的溶液中加入1N NaOH(0.084毫升, 0.084毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌5小时。然后加入水,并用乙醚(10毫升)萃取该混合物。然后弃置醚层,水层用1N HCl酸化并用乙酸乙酯(25毫升)萃取,用盐水(10毫升)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以提供稠膏状的5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(20毫克, 0.041毫摩尔, 49.0%收率),其不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0199]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 0.15H), 8.35 (s, 0.85H), 6.80 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=0.8$ Hz, 0.15H), 6.55 (d, $J=0.8$ Hz, 0.85H), 5.17 (s, 0.15H), 5.12 (s, 0.85H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 3.78 (s, 0.4H), 3.67 (s, 2.6H), 2.76 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19 (dd, $J=6.2, 4.5$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.17 (s, 8H), 1.04 (s, 1H). LCMS ($M+H$) = 485.3.

[0200] 实施例1

[0201]



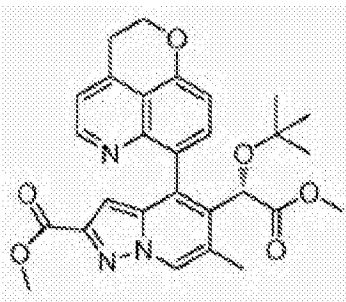
[0202] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-4-(8-氟-5-甲基苯

并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸: 向5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(20毫克,0.041毫摩尔)和(4-氟-3-甲基苄基)甲胺(11.49毫克,0.083毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中加入DIEA(0.036毫升,0.206毫摩尔),接着HATU(31.4毫克,0.083毫摩尔)和DMAP(0.504毫克,4.13微摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后加入水,该混合物用乙醚(2X 10毫升)萃取,用盐水(10毫升)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。粗产物然后在70℃下用MeOH(1毫升)中的1N NaOH(0.206毫升,0.206毫摩尔)处理16小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供阻转异构体的不可分离混合物(大约7:1)形式的(2S)-2-(叔丁氧基)-2-(2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸(12.4毫克,0.021毫摩尔,50.8%收率)。

[0203] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.47 (s, 0.88H), 8.44 (s, 0.12H), 7.29 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.84 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 6.26 (s, 0.12H), 6.19 (s, 0.88H), 4.92 (s, 0.12H), 4.86 (s, 0.88H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.23 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.45 (s, 2.7H), 2.39 (s, 0.3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.81 (s, 2.7H), 1.79 (s, 0.3H), 1.05 (s, 8H), 0.92 (s, 1H). LCMS ($M+H$) = 592.7.

[0204] 中间体11

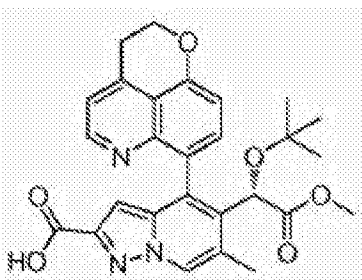
[0205]



[0206] 5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯: 将(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(250毫克,0.518毫摩尔)、(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)硼酸(223毫克,1.036毫摩尔,参考W0 2009/062285)和 K_2CO_3 (143毫克,1.036毫摩尔)在DMF(1毫升)中的混合物脱气10分钟。然后加入四(三苯膦)钯(0)(59.9毫克,0.052毫摩尔),脱气5分钟并使用Biotage微波在120℃下加热2小时。然后冷却,用乙醚(25毫升)稀释,用水和盐水(各10毫升)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩以产生粗产物,其通过制备HPLC提纯以提供阻转异构体的大约2:1混合物形式的5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(20毫克,0.040毫摩尔,7.66%收率)。LCMS ($M+H$) = 504.3。

[0207] 中间体12

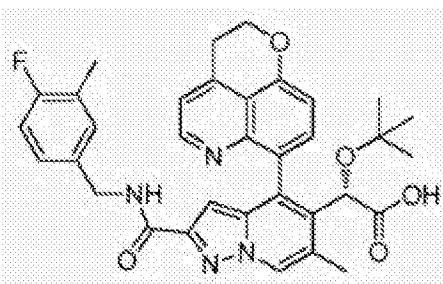
[0208]



[0209] 5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸：向5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(12毫克,0.024毫摩尔)在MeOH(1毫升)中的溶液中加入1N NaOH(0.029毫升,0.029毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌16小时。此刻LCMS表明反应完全。混合物然后通过制备HPLC提纯以提供阻转异构体的大约2:1混合物形式的5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(8毫克,0.016毫摩尔,68.6%收率)。原样用于下一步骤。LCMS (M+H) = 490.2。

[0210] 实施例2

[0211]



[0212] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基)乙酰基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸：向5-((S)-1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(7毫克,0.014毫摩尔)和(4-氟-3-甲基苄基)甲胺(3.98毫克,0.029毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中加入DIEA(0.012毫升,0.071毫摩尔),接着HATU(10.87毫克,0.029毫摩尔)和DMAP(0.175毫克,1.430微摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后加入水(5毫升),该混合物用乙酸乙酯(15毫升)萃取,用盐水洗涤(5毫升),干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。残留物然后在75℃下用MeOH(1毫升)中的1N NaOH(0.071毫升,0.071毫摩尔)处理3小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供两种阻转异构体。最先洗脱的主要阻转异构体：¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.3

[0213]

Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br. s., 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (s, 9H).

[0214]

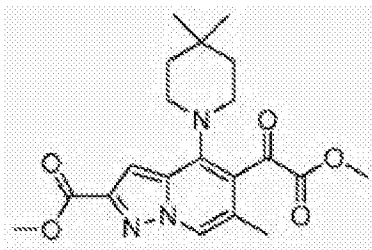
LCMS (M+H) = 597.4 和其次洗脱的次要阻转异构体：¹H NMR (500MHz,

[0215] DMSO- d_6) 8.85 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 3H), 4.34 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (s, 9H). LCMS (M+H) =

[0216] 597.4。

[0217] 中间体13

[0218]



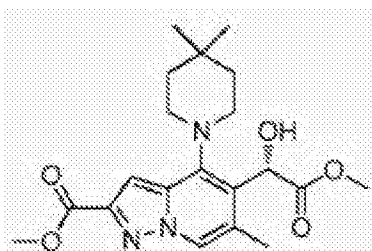
[0219] 4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：在0℃下向5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(2.5克,4.71毫摩尔)和DIEA(1.646毫升,9.43毫摩尔)在CH₂Cl₂(50毫升)中的搅拌溶液中加入在CH₂Cl₂(10毫升)中的4,4-二甲基哌啶(0.800克,7.07毫摩尔)并在0℃下搅拌所得混合物。在1小时后,LCMS表明反应完全。该反应混合物用CH₂Cl₂(100毫升)稀释,用水(4 x 25毫升)、盐水(25毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩并通过biotage(0-40% EtOAc/Hex)提纯以提供浅色固体状的4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.2克,3.10毫摩尔,65.7%收率)。

[0220]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.25 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.15 (br. s., 4H), 2.32 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 1.48 (t, $J=5.7$ Hz, 4H), 1.07 (s, 6H). LCMS (M+H) = 388.4.

[0221] 中间体14

[0222]

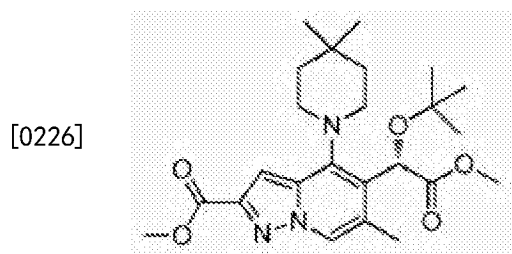


[0223] (S)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：向4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.2克,3.10毫摩尔)在无水甲苯(30毫升)中的搅拌的黄色溶液中加入1M (R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊烯/甲苯(1.549毫升,1.549毫摩尔)。将该混合物冷却至-35℃并经5分钟加入儿

茶酚硼烷/甲苯溶液(1.518毫升,6.19毫摩尔)。在30分钟后,将该反应混合物静置在冷冻器中5天。混合物然后用EtOAc(100毫升)和饱和Na₂CO₃(50毫升)稀释。将该混合物剧烈搅拌30分钟,有机相用饱和Na₂CO₃(2 X 50毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩且残留物通过硅胶色谱法(5-100% EtOAc/己烷)提纯以提供灰白色固体状的所需(S)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(330毫克,0.847毫摩尔,27.4%收率)。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.21 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.69 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.43 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). LCMS (M+H) = 390.4.

[0225] 中间体15

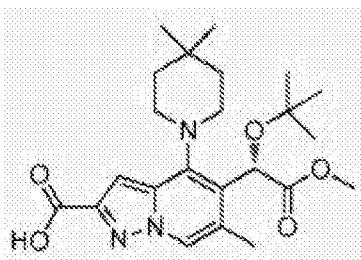


[0227] (S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯: 向(S)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(320毫克,0.822毫摩尔)在氟苯(8毫升)中的搅拌溶液中加入在CH₂Cl₂(1毫升)中的三氟甲磺酰亚胺(46.2毫克,0.164毫摩尔)并在40℃下加热该混合物。然后加入在氟苯(2毫升)中的2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯(3591毫克,16.43毫摩尔)并将该烧瓶密封和在40℃下加热16小时。此刻,LCMS表明大约60%转化,因此加入2克2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯和20毫克三氟甲磺酰亚胺,再将烧瓶密封和在40℃下加热16小时。此刻,LCMS表明反应完全。混合物然后用己烷(50毫升)稀释,滤出固体并用己烷洗涤。该有机层用水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。残留物通过Biotage(0-40% EtOAc/己烷)提纯以提供被三氯乙酰胺污染的粘稠油形式的(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(300毫克,0.673毫摩尔,82%收率)。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (t, J=11.2 Hz, 1H), 3.32 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.37 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). LCMS (M+H) = 446.4.

[0229] 中间体16

[0230]



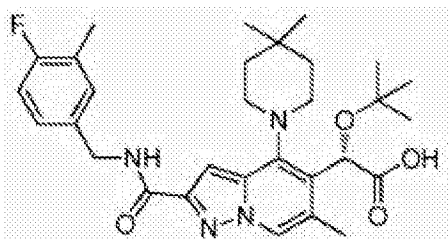
[0231] (S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸: 向(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(300毫克,0.673毫摩尔)在MeOH(6毫升)和THF(6毫升)中的溶液中加入1N NaOH(0.741毫升,0.741毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后加入水并用乙醚(10毫升)萃取该混合物。然后弃置乙醚层,水层用1N HCl酸化并用乙酸乙酯(25毫升)萃取,用盐水洗涤(10毫升),干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以提供白色泡沫状的(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(280毫克,0.649毫摩尔,96%收率),其不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0232]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br. s., 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (br. s., 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 1.73 (br. s., 1H), 1.75-1.44 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (br. s., 3H), 1.09 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 432.4.

[0233] 实施例3

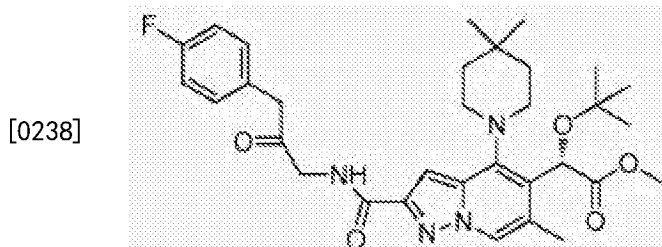
[0234]



[0235] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸: 向(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(30毫克,0.070毫摩尔)和(4-氟-3-甲基苄基)甲胺(19.35毫克,0.139毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中加入DIEA(0.061毫升,0.348毫摩尔),接着HATU(52.9毫克,0.139毫摩尔)和DMAP(0.849毫克,6.95微摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后加入水,该混合物用乙醚(2X 10毫升)萃取,用盐水(10毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。粗产物然后在70℃下用MeOH(3毫升)中的1N NaOH(0.348毫升,0.348毫摩尔)处理16小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸(20毫克,0.037毫摩尔,53.4%收率)。

[0236] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.42 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.09 (br. s., 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS (M+H) = 539.5.

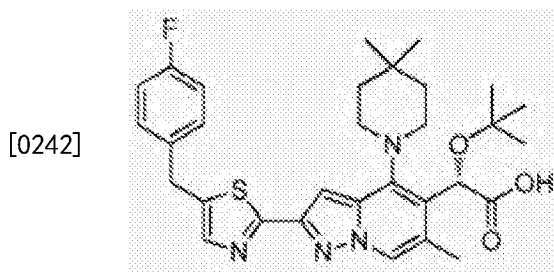
[0237] 中间体17



[0239] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((3-(4-氟苯基)-2-氧代丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸甲酯：向(S)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(270毫克,0.626毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (5毫升)中的溶液中加入草酰氯(0.060毫升,0.688毫摩尔),然后加入数滴DMF并将该混合物在室温下搅拌1小时。然后将该粗制酰氯添加到1-氨基-3-(4-氟苯基)丙-2-酮·HCl(191毫克,0.939毫摩尔)和DIEA(0.656毫升,3.75毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (5.00毫升)中的预搅拌溶液中并将所得溶液在室温下搅拌16小时。然后加入水,该混合物用 CH_2Cl_2 萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。粗产物然后通过使用(5-70% EtOAc/己烷)作为洗脱剂在硅胶柱上的快速柱色谱法提纯以提供浅黄色固体状的(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((3-(4-氟苯基)-2-氧代丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸甲酯(200毫克,0.344毫摩尔,55.0%收率)。

[0240] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.69 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.42 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.31 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). LCMS (M+H) = 582.5.

[0241] 实施例4

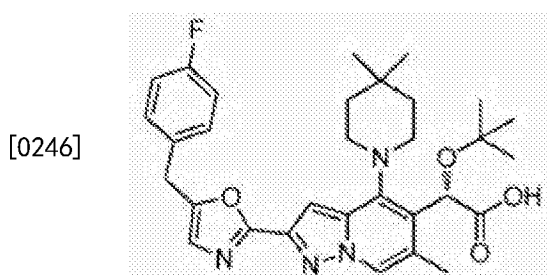


[0243] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-

基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸: 向(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((3-(4-氟苄基)-2-氧代丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸甲酯(50毫克,0.086毫摩尔)在甲苯中的溶液中加入Lawesson's试剂(38.3毫克,0.095毫摩尔)并在室温下搅拌15分钟,在60℃下1 h,2 h。此刻LCMS表明反应完全并出现目标产物。然后将混合物冷却,浓缩并在70℃下用 MeOH(3毫升)中的1N NaOH(0.258毫升,0.258毫摩尔)处理4小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸(35毫克,0.062毫摩尔,72.0%收率)。

[0244] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.08 (br. s., 2H), 2.27 (s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 565.4.

[0245] 实施例5



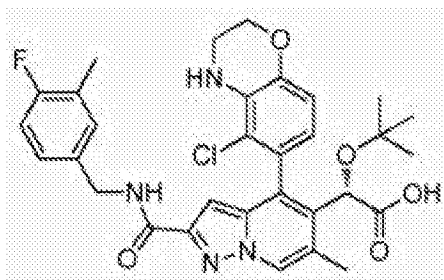
[0247] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸: 向(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-((3-(4-氟苄基)-2-氧代丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸甲酯(50毫克,0.086毫摩尔)在THF(2毫升)中的溶液中加入Burgess试剂(61.6毫克,0.258毫摩尔)并将该混合物在80℃下加热1小时。此刻LCMS表明反应完全并出现目标产物。然后将混合物冷却、浓缩并在70℃下用 MeOH(3毫升)中的1N NaOH(0.258毫升,0.258毫摩尔)处理4小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸(30毫克,0.055毫摩尔,63.5%收率)。

[0248] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 549.5.

[0249] 可以根据上述实施例中描述的程序制备下列实施例。

[0250] 实施例6

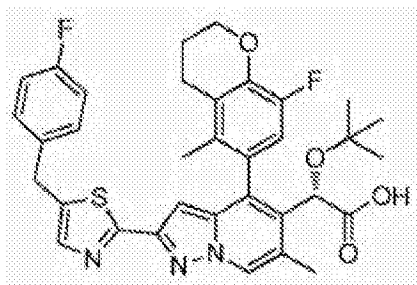
[0251]



[0252] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)-2-((4-氟-3-甲基苄基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0253] 实施例7

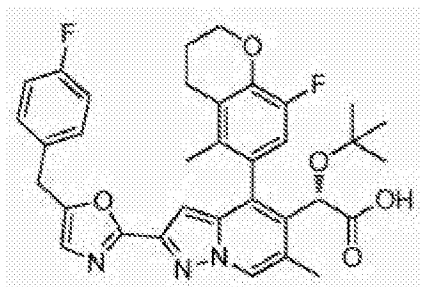
[0254]



[0255] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0256] 实施例8

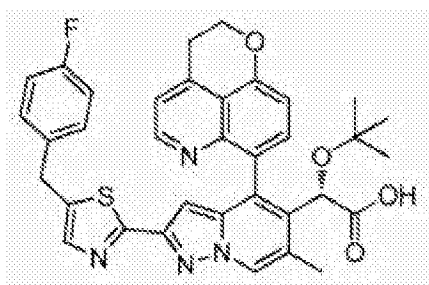
[0257]



[0258] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0259] 实施例9

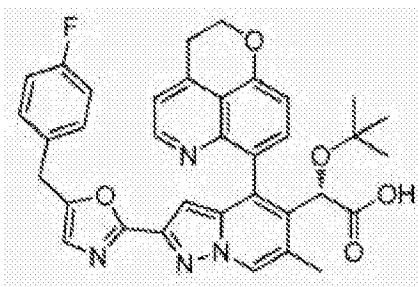
[0260]



[0261] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-(5-(4-氟苄基)噻唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0262] 实施例10

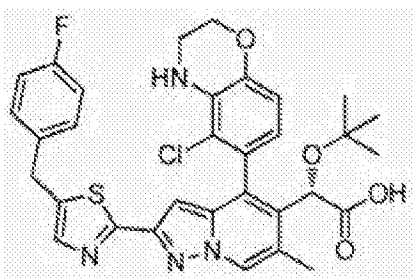
[0263]



[0264] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0265] 实施例11

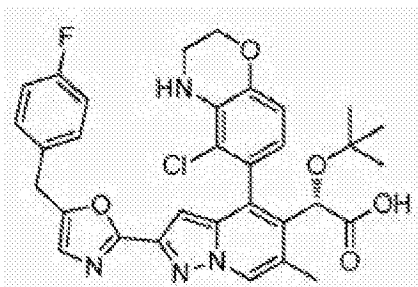
[0266]



[0267] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0268] 实施例12

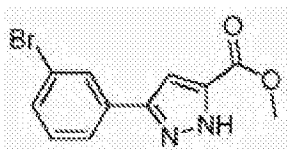
[0269]



[0270] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(5-(4-氟苄基)噁唑-2-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0271] 中间体18

[0272]

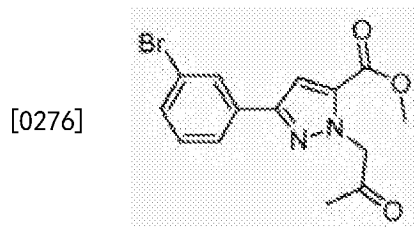


[0273] 3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯。用氢化钠,60%油分散体(3.60克,90毫摩尔)经30分钟逐份处理1-(3-溴苯基)乙酮(15.23克,75毫摩尔)和草酸二甲酯(8.86克,75毫摩尔)在干燥DMF(25毫升)中的冷(0℃)溶液。该反应用另外的DMF(50毫升)稀释,搅拌20分钟,然后在室温下搅拌16小时。用冰醋酸(10.3毫升,180毫摩尔)通过缓慢添加处理该反应,然后搅拌5分钟。该混合物然后用一水合肼(4.09毫升,83毫摩尔)处理,搅拌30分钟,然后用EtOAc(200毫升)、水(200毫升)和盐水稀释。过滤该混合物以除去固体并分离滤液层。浓缩有机层并在4℃下储存16小时。粗制反应混合物用水稀释,剧烈搅拌30分钟,然后淹析,所得固体用另外的水洗涤,通过真空过滤收集。该固体用乙腈搅拌15分钟,然后通过真空过滤收

集,用几个小份乙腈洗涤。该褐色粉末在真空泵下干燥16小时,以提供预期产物(9.74克,34.6毫摩尔,46.2%收率)。

[0274] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 281/283.

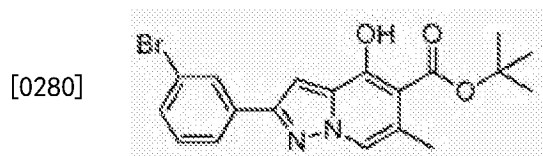
[0275] 中间体19



[0277] 3-(3-溴苯基)-1-(2-氧代丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯. 向3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(4.45克,15.83毫摩尔)在DMF(45毫升)中的搅拌悬浮液中一次性加入KOtBu(1.865克,16.62毫摩尔)。在20分钟后,将该反应混合物置于冷水浴(20℃)中并经1分钟加入1-氯丙-2-酮(1.389毫升,17.41毫摩尔)。将该反应搅拌4小时,然后用Et₂O(150毫升)稀释,用1.0 N HCl(75毫升)、盐水(50毫升)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。所得浆料通过过滤收集并干燥以提供黄色固体状的预期产物(2.09克,6.2毫摩尔,39.2%收率)。

[0278] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J=8.0, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 339.1.

[0279] 中间体20



[0281] 2-(3-溴苯基)-4-羟基-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯. 3-(3-溴苯基)-1-(2-氧代丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.09克,6.20毫摩尔)在干燥DMF(12.40毫升)中的冷(0℃)溶液用2-(二乙氧基磷酰基)乙酸叔丁酯(1.674毫升,7.13毫摩尔),接着KOtBu(1.461克,13.02毫摩尔)处理数分钟。将该反应搅拌5分钟,然后升温至室温。将该反应搅拌3小时,然后用Et₂O(75毫升)稀释,用1.0 N HCl(75毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。残留物通过biotage提纯(120 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-50% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷),以提供白色固体状的目标产物(1.98克,4.91毫摩尔,79%收率)。

¹H NMR

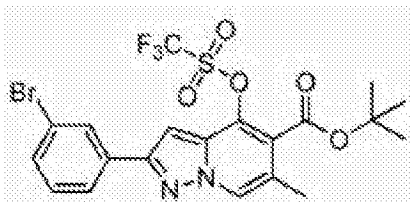
[0282]

(500MHz, CDCl₃) δ: 12.88 (s, 1H), 8.13 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.87 (dq, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.49 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 2.47 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.67 (s, 9H). LCMS (M+H) = 405.2.

[0283]

中间体21

[0284]



[0285] 2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯. 向2-(3-溴苯基)-4-羟基-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯(4.50克, 11.16毫摩尔)在CH₂Cl₂(100毫升)中的冷(-78℃干冰/丙酮浴)搅拌溶液中加入Et₃N(2.0毫升, 14.35毫摩尔),接着经5分钟加入1.0 M在CH₂Cl₂中的三氟甲磺酸酐(2.074毫升, 12.27毫摩尔)。将该反应搅拌30分钟,然后用1M NH₄Cl(50毫升)淬灭。分离层,水层用CH₂Cl₂(50毫升)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。粗产物然后用乙酸乙酯/己烷研制,过滤固体并干燥以由两个合并的批次提供白色固体状的目标产物(5.450克, 10.18毫摩尔, 91%收率)。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (t, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.11 (t, *J*=1.7 Hz, 1H),

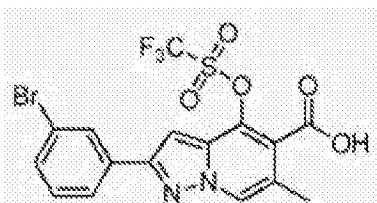
[0286]

7.87 (dq, *J*=7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.43 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.65 (s, 9H). LCMS (M+H) = 537.2.

[0287]

中间体22

[0288]



[0289] 2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸. 在室温下向2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯(5.45克, 10.18毫摩尔)在CH₂Cl₂(60毫升)中的搅拌溶液中加入TFA(40毫升)。将该反应搅拌5.5小时,然后浓缩,所得固体用乙酸乙酯/己烷研制,然后通过真空过滤收集并用己烷冲洗以提供白色粉状固体形式的目标产物(4.85克, 10.12毫摩尔, 99%收率)。

¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ: 14.53 (br. s., 1H), 8.93 -

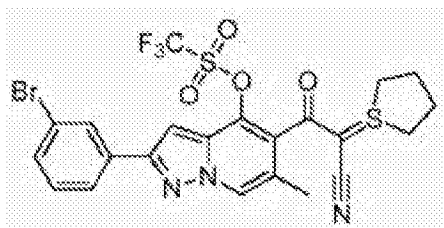
[0290]

8.89 (m, 1H), 8.26 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.64 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.39 (d, *J*=1.1 Hz, 3H). LC/MS (M+H) = 481.1.

[0291]

中间体23

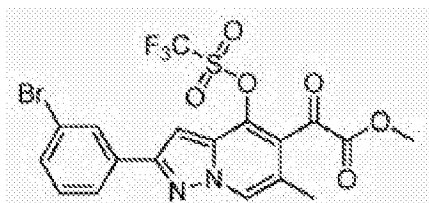
[0292]



[0293] 三氟甲磺酸2-(3-溴苯基)-5-{2-氰基-2-[(1E)-1 λ^4 -硫杂环戊-1-叉基]乙酰基}-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基酯。向2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(4.85克,10.12毫摩尔)在CH₂Cl₂(100毫升)中的悬浮液中加入草酰氯(1.329毫升,15.18毫摩尔),接着数滴DMF。将所得悬浮液在室温下搅拌1小时,然后浓缩成黄色粉状固体,并再溶解在CH₂Cl₂中。该溶液在室温下用1-(氰甲基)四氢-1H-噻吩-1-鎓,溴化物盐(3.16克,15.18毫摩尔),接着Hunig's碱(5.30毫升,30.4毫摩尔)处理。将该反应搅拌90分钟,然后用EtOAc(75毫升)稀释,用1.0 N HCl(50毫升)、水(50毫升)、然后盐水(50毫升)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以提供琥珀色半固体,其立即用于下一步骤。LCMS (M+H) = 590.1。

[0294] 中间体24

[0295]

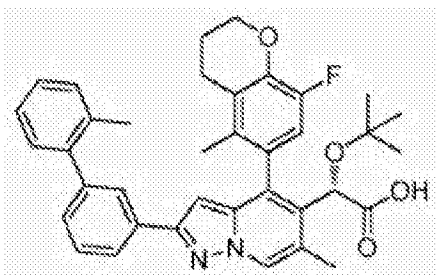


[0296] 2-(2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氧代乙酸甲酯。在室温下向三氟甲磺酸2-(3-溴苯基)-5-{2-氰基-2-[(1E)-1 λ^4 -硫杂环戊-1-叉基]乙酰基}-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基酯(5.95克,10.12毫摩尔)在MeOH(50毫升)和DMF(50毫升)中的搅拌溶液中加入过硫酸氢钾制剂(12.44克,20.24毫摩尔)在水(100毫升)中的溶液。将所得悬浮液在室温下搅拌40小时。该反应用另外的过硫酸氢钾制剂(6.25克,10.17毫摩尔)处理并搅拌4.5小时。反应混合物然后用乙酸乙酯(250毫升)稀释,分离层,有机层用水(2 x 100毫升)、盐水(100毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,以提供橙色油,其在静置时凝固。将这溶解在CH₂Cl₂(50毫升)和MeOH(15毫升)中,然后用TMS-重氮甲烷(2.0 M在己烷中,2.0毫升,4.00毫摩尔)处理并在室温下搅拌30分钟。浓缩该反应,所得残留物通过biotage提纯(330 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-50% (15 CV), 50% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供黄色固体状的目标产物(4.18克,8.02毫摩尔,79%收率)。LC/MS (M+H) = 523.1。

[0297] 可以使用2-(2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氧代乙酸甲酯并根据实施例1-12的程序或本领域中公知的条件制备实施例13-20。

[0298] 实施例13

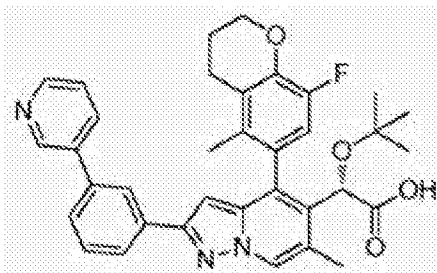
[0299]



[0300] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0301] 实施例14

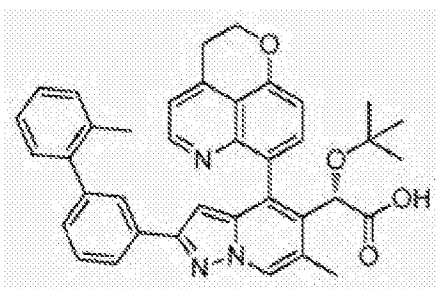
[0302]



[0303] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0304] 实施例15

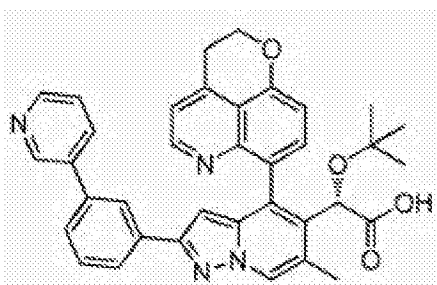
[0305]



[0306] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0307] 实施例16

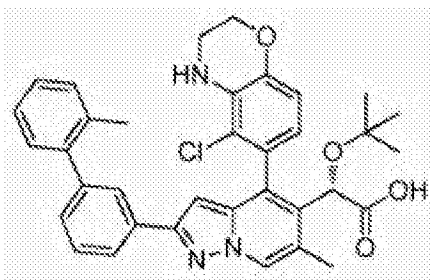
[0308]



[0309] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0310] 实施例17

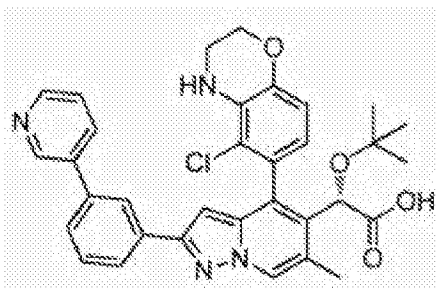
[0311]



[0312] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-6-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0313] 实施例18

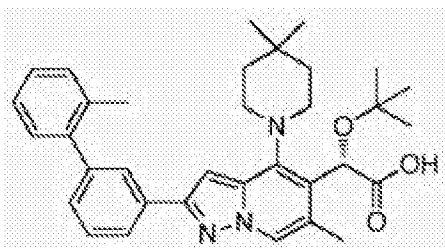
[0314]



[0315] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-6-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0316] 实施例19

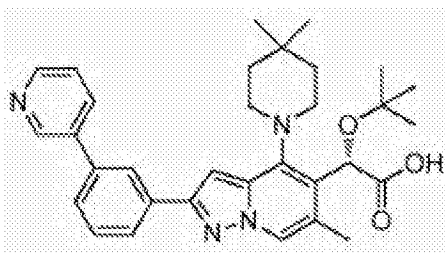
[0317]



[0318] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0319] 实施例20

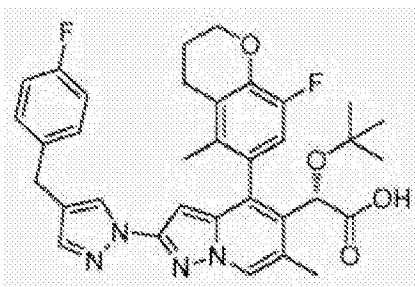
[0320]



[0321] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0322] 实施例21

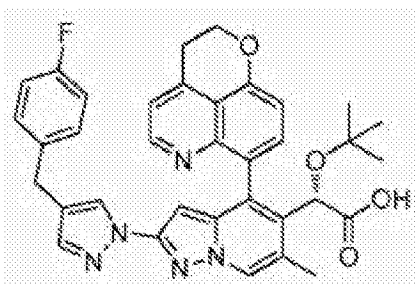
[0323]



[0324] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0325] 实施例22

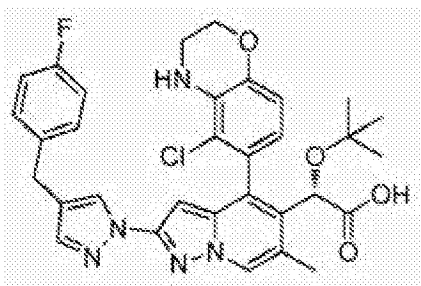
[0326]



[0327] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(2,3-二氢吡喃并[4,3,2-de]喹啉-7-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0328] 实施例23

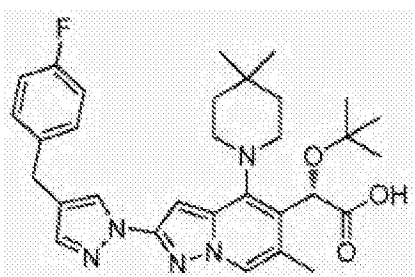
[0329]



[0330] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-6-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0331] 实施例24

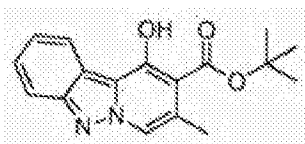
[0332]



[0333] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(4-(4-氟苄基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙酸。

[0334] 中间体25

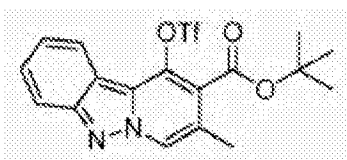
[0335]



[0336] 10-羟基-8-甲基吡啶并[1,2-b]吲唑-9-甲酸叔丁酯：在室温下向1H-吲唑-3-甲酸甲酯(10克,56.8毫摩尔)在DMF(100毫升)中的搅拌溶液中加入粉末KOtBu(6.69克,59.6毫摩尔)。在45分钟后,将反应混合物在水浴(15℃)中冷却并经3分钟加入1-氯丙-2-酮(4.98毫升,62.4毫摩尔)。注意：在氯丙酮添加过程中,灰色反应混合物变成深棕色又变成酒红色(铜红)又变成浅棕色。在1小时后,一次性加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸叔丁酯(16.00毫升,68.1毫摩尔),接着经2分钟加入KOtBu(14.01克,125毫摩尔)。在30分钟后,移除水浴并在室温下搅拌2小时,然后用乙醚(150毫升)稀释,用1M HCl(70毫升)、水(3 x 50毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生棕色油,其通过使用10和15% EtOAc/Hex的快速色谱法提纯以提供被杂质污染的10-羟基-8-甲基吡啶并[1,2-b]吲唑-9-甲酸叔丁酯(0.97克)。LCMS (M+H) = 299.15。

[0337] 中间体26

[0338]



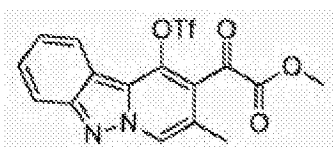
[0339] 8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]吲唑-9-甲酸叔丁酯：在-78℃下向10-羟基-8-甲基吡啶并[1,2-b]吲唑-9-甲酸叔丁酯(0.97克)和Et₃N(0.836毫升,6毫摩尔)在CH₂Cl₂(10毫升)中的搅拌溶液中加入Tf₂O(0.676毫升,4毫摩尔)。在2小时后,反应混合物用乙醚(100毫升)稀释,用水(10毫升)、1M HCl(10毫升)和盐水(10毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并通过使用10和15% EtOAc/Hex的快速色谱法提纯以提供浅黄色固体形式并被杂质污染的8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]吲唑-9-甲酸叔丁酯(0.466克,1.083毫摩尔,经2个步骤收率1.907%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.8 Hz,

[0340] 1H), 7.90 (td, J=0.8, 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.37 (ddd, J=0.8, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.68 (s, 9H). LCMS (M+H) = 431.1.

[0341] 中间体27

[0342]



[0343] 2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]吲唑-9-基)-2-氧代乙酸甲酯：在室温下向8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]吲唑-9-甲酸叔丁酯(0.46克,1.069毫摩尔)在CH₂Cl₂(5毫升)中的搅拌溶液中加入TFA(2.5毫升)。在8小时后,将反应混合物浓缩,所得残留物不经提纯即用于下一步骤。LCMS (M+H) = 375.05。

[0344] 在室温下向上述粗制羧酸在CH₂Cl₂(10毫升)中的搅拌溶液(含有cat DMF)中加入2M草酰氯/CH₂Cl₂(1.069毫升,2.138毫摩尔)。在2小时后,将反应混合物浓缩,所得深色残留

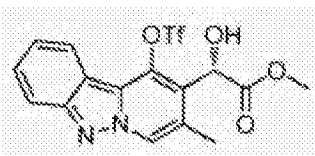
物不经提纯即用于下一步骤。

[0345] 在室温下向粗制酰氯(0.420克,1.069毫摩尔)和1-(氰甲基)四氢-1H-噻吩-1-鎓,溴化物盐(0.334克,1.604毫摩尔)在CH₂Cl₂(5毫升)中的搅拌的深色溶液中一次性加入DIEA(0.560毫升,3.21毫摩尔)。在2小时后,该反应混合物用EtOAc(50毫升)稀释,用1M HCl(5毫升)、水(10毫升)、盐水(10毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生橙色固体状的1-(1-氰基-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)-2-氧代乙基)四氢-1H-噻吩-1-鎓。LCMS (M+H) = 484.2。

[0346] 在室温下向上述粗制1-(1-氰基-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)-2-氧代乙基)四氢-1H-噻吩-1-鎓在MeOH(10毫升)中的搅拌溶液中加入过硫酸氢钾制剂(1.314克,2.138毫摩尔)在水(10毫升)中的溶液。在6小时后,该反应混合物用乙醚(100毫升)稀释,分离水层,有机层用水(2 x 10毫升)、盐水(10毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并通过使用各500毫升的15、20、25和30% EtOAc/Hex的快速色谱法提纯以提供黄色固体状的2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)-2-氧代乙酸甲酯(0.165克,0.396毫摩尔,37.1%收率)。LCMS (M+H) = 417.2。

[0347] 中间体28

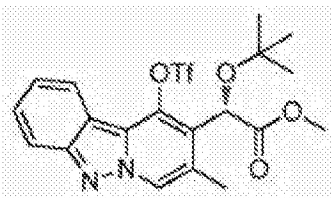
[0348]



[0349] (S)-2-羟基-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯: 在-30℃下向2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)-2-氧代乙酸甲酯(0.165克,0.396毫摩尔)和1M (R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊烯/甲苯(0.079毫升,0.079毫摩尔)在甲苯(10毫升)中的搅拌溶液中逐滴加入50重量%儿茶酚硼烷(0.106毫升,0.495毫摩尔)。然后将该反应经1小时缓慢升温至-15℃并搅拌1.5小时,用EtOAc(10毫升)和饱和Na₂CO₃(5毫升)稀释,在室温下剧烈搅拌30分钟。分离水层,有机层用饱和Na₂CO₃(5毫升)和盐水(5毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生棕色的粗制(S)-2-羟基-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯,其不经提纯即用于下一步骤。LCMS (M+H) = 419.2。

[0350] 中间体29

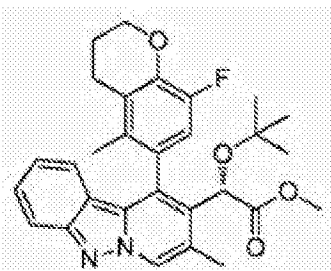
[0351]



[0352] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯: 在室温下向粗制(S)-2-羟基-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯在CH₂Cl₂(5毫升)和乙酸叔丁酯(2.68毫升,19.82毫摩尔)中的搅拌溶液中加入70%高氯酸(0.102毫升,1.189毫摩尔)并用隔板密封。在3小时后,该反应混合物用Et₂O(50毫升)稀释,用饱和Na₂CO₃(3 x 10毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过

滤,浓缩并通过prep-HPLC提纯以提供浅棕色固体状的(S)-2-(叔丁氧基)-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯(0.0162克,0.034毫摩尔,经2个步骤8.62%收率)。LCMS (M+H) = 475.3。

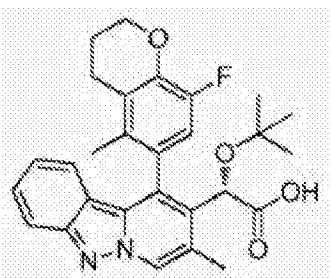
[0353] 中间体30



[0354]

[0355] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(10-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-8-甲基吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯: 将(S)-2-(叔丁氧基)-2-(8-甲基-10-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯(0.016克,0.034毫摩尔)、(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)硼酸(0.014克,0.067毫摩尔)和 2M Na₂CO₃(0.034毫升,0.067毫摩尔)在DMF(1毫升)中的混合物脱气10分钟。然后加入四(三苯膦)钯(0)(3.90毫克,3.37微摩尔),脱气5分钟并使用Biotage微波在110℃下加热2小时。然后冷却,用乙醚(25毫升)稀释,用水和盐水(各10毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生粗制(2S)-2-(叔丁氧基)-2-(10-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-8-甲基吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯,其不经提纯即用于后续步骤。LCMS (M+H) = 491.4。

[0356] 实施例25



[0357]

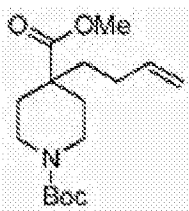
[0358] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-(10-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-8-甲基吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸: 向上述粗制(2S)-2-(叔丁氧基)-2-(10-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-8-甲基吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸甲酯中加入MeOH(1毫升)和1M NaOH(0.337毫升,0.337毫摩尔)并在回流下加热16小时。LCMS此刻显示存在未反应的酯和目标产物。因此,添加另外1M NaOH(0.337毫升,0.337毫摩尔)并回流24小时。然后,冷却并通过prep-HPLC提纯以提供作为灰白色固体和阻转异构体的5:1混合物的(2S)-2-(叔丁氧基)-2-(10-(8-氟-5-甲基苯并二氢吡喃-6-基)-8-甲基吡啶并[1,2-b]呋啉-9-基)乙酸(0.0035克,7.27微摩尔,经2个步骤21.56%收率)。

[0359]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 6.46 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 2.79 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). LCMS (M+H) = 477.4.

[0360] 中间体31

[0361]



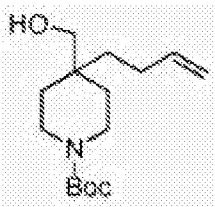
[0362] 4-(丁-3-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯: 将二异丙基胺(17.57毫升, 123毫摩尔)和THF(300毫升)的混合物冷却至-78℃并缓慢加入n-BuLi(77毫升, 123毫摩尔)在己烷中的1.6 M溶液。将该混合物搅拌15分钟, 升温至0℃ 20分钟并冷却回-78℃。逐滴加入在THF(25毫升)中的哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(25克, 103毫摩尔)并将该混合物搅拌40分钟。然后加入HMPA(17.88毫升, 103毫摩尔)和4-溴丁-1-烯(27.7克, 206毫摩尔)的混合物并将该混合物搅拌1小时, 然后将其升至室温并搅拌16小时。然后加入饱和NH₄Cl, 该混合物用乙醚(2 X 500毫升)萃取, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残留物通过Biotage提纯(0-20% EtOAc/己烷; 300g柱)以提供浅黄色油形式的4-(丁-3-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(22克, 74.0毫摩尔, 72.0%收率)。

[0363]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.13 (d, *J*=13.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.42 - 1.32 (m, 2H). LCMS (M+H) = 298.2.

[0364] 中间体32

[0365]



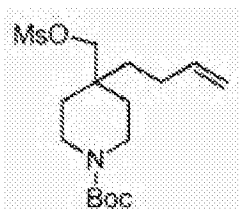
[0366] 4-(丁-3-烯-1-基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃下向4-(丁-3-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(21.2克, 71.3毫摩尔)在THF(300毫升)中的溶液中加入2M LAH/THF(35.6毫升, 71.3毫摩尔)并将所得混合物在0℃下搅拌1小时, 然后在室温下搅拌2小时。然后将该混合物再冷却至0℃, 相继加入水(2.7毫升)、1N NaOH(2.7毫升)和水(8.2毫升)并将该混合物搅拌5分钟。滤出固体, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液用水(2 X 50毫升)、盐水(100毫升)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并在减压下浓缩以产生黄色油形式的4-(丁-3-烯-1-基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(16.5克, 61.3毫摩尔, 86%收率)。

[0367]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.90 - 5.78 (m, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 5.01 - 4.86 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 4H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 14H).

[0368] 中间体33

[0369]



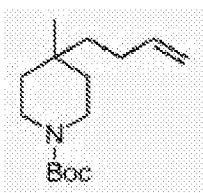
[0370] 4-(丁-3-烯-1-基)-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: Ms-Cl (5.59毫升, 71.7毫摩尔) 在 0℃ 下逐滴添加到 4-(丁-3-烯-1-基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (16.1克, 59.8毫摩尔)、TEA (16.66毫升, 120毫摩尔) 和 DMAP (0.365克, 2.99毫摩尔) 在 CH₂Cl₂ (300毫升) 中的搅拌溶液中并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入水, 该混合物用二氯甲烷 (100毫升) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残留物通过 Biotage 提纯 (0-40% Hex/EtOAc) 以提供无色油形式的 4-(丁-3-烯-1-基)-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18克, 51.8毫摩尔, 87% 收率)。

[0371]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.88 - 5.75 (m, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.49 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0372] 中间体 34

[0373]



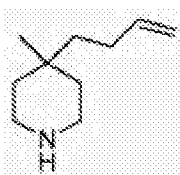
[0374] 4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向 4-(丁-3-烯-1-基)-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (17克, 48.9毫摩尔) 在 THF (250毫升) 中的溶液中加入 1M Superhydride (98毫升, 98毫摩尔) 在 THF 中的溶液并将所得混合物回流 3 小时。在冷却至室温后, 加入水, 该混合物用乙醚 (2 X 200毫升) 萃取, 用盐水 (100毫升) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残留物通过 Biotage 提纯 (0-20% EtOAc/己烷) 以提供 4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.5克, 13.81毫摩尔, 28.2% 收率)。

[0375]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.88-5.80 (m, 1H), 5.03 (dq, J=17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (ddt, J=10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.23 (ddd, J=13.4, 9.3, 3.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 - 1.22 (m, 6H), 0.96 (s, 3H). LCMS (M+H) = 254.2. 还回收 8 克起始物质。

[0376] 中间体 35

[0377]

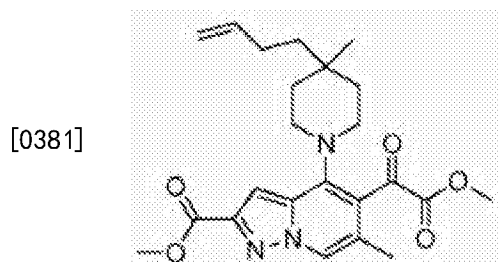


[0378] 4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶·HCl: 将 4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.5克, 13.81毫摩尔) 和 4M HCl/二氧杂环己烷 (17.27毫升, 69.1毫摩尔) 的混合

物在室温下搅拌3小时。然后将混合物浓缩并在高真空下干燥以提供灰白色固体状的4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶·HCl (2.6克, 13.70毫摩尔, 99%收率)。

[0379] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 5.83 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.05 (dq, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 5H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 5H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 0.95 (s, 3H). LCMS (M+H) = 154.1.

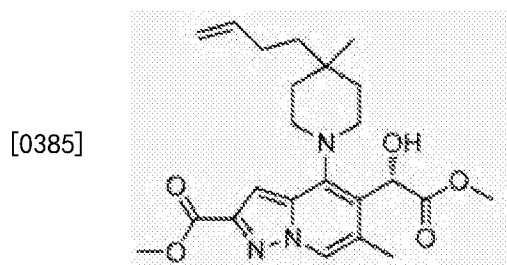
[0380] 中间体36



[0382] 4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：在室温下向5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.5克, 2.83毫摩尔)和DIEA(1.482毫升, 8.48毫摩尔)在NMP(5毫升)中的搅拌溶液中加入4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶, HCl(0.805克, 4.24毫摩尔)。在2小时后, LCMS表明反应完全且主要产物是酚, 目标产物是次要物。该反应混合物用乙醚(100毫升)稀释, 用水(4 x 25毫升)、盐水(25毫升)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 浓缩并通过Biotage提纯(0-30% EtOAc/Hex)以提供黄色固体状的4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(180毫克, 0.421毫摩尔, 14.89%收率)。

[0383] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27 - 8.23 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 5.00 (dd, *J*=10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.32 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 4H), 1.06 (s, 3H). LCMS (M+H) = 428.4.

[0384] 中间体37

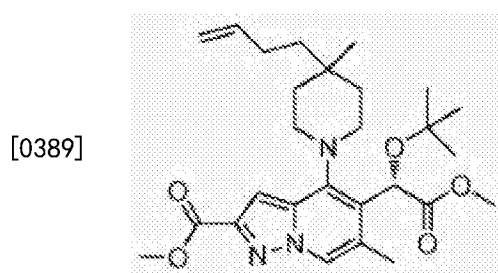


[0386] (S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：向4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(180毫克,

0.421毫摩尔)在无水甲苯(5毫升)中的搅拌的黄色溶液中加入1M (R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊烯/甲苯(0.168毫升,0.168毫摩尔)。将该混合物冷却至-35℃并经5分钟加入50%儿茶酚硼烷/甲苯溶液(0.144毫升,0.589毫摩尔)。在30分钟后,将反应混合物缓慢升温至-15℃并搅拌另外3小时。此刻LCMS表明大约40%转化。然后再加入0.1毫升50%儿茶酚硼烷并将该混合物静置在冷冻器中16小时。此刻LCMS表明大约60%转化。加入另外0.1毫升50%儿茶酚硼烷,然后将该混合物再静置在冷冻器中2天。混合物然后用EtOAc(50毫升)和饱和Na₂CO₃(25毫升)稀释。将该混合物剧烈搅拌30分钟,有机相用饱和Na₂CO₃(2 X 10毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩且残留物通过硅胶色谱法(5-100% EtOAc/己烷)提纯以提供灰白色固体状的所需(S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(70毫克,0.163毫摩尔,38.7%收率)。

[0387] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.21 (s, 0.75H), 7.18 (s, 0.25H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.39 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.05 (s, 1H). LCMS (M+H) = 430.4.

[0388] 中间体38

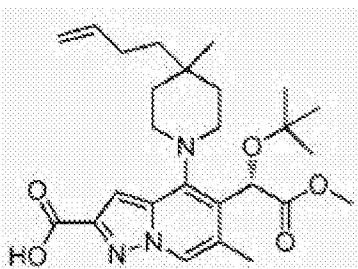


[0390] (S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯: 向(S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(65毫克,0.151毫摩尔)在氟苯(2毫升)中的搅拌溶液中加入在CH₂Cl₂(0.2毫升)中的三氟磺酰胺(2.256毫克,0.015毫摩尔)并在40℃下加热该混合物。然后加入在氟苯(0.5毫升)中的2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯(331毫克,1.513毫摩尔)并将该混合物在40℃下加热4小时。此刻LCMS表明大约60%转化,因此加入另外5当量2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯并将该混合物加热16小时。然后冷却至室温,加入水并用乙醚(25毫升)萃取该混合物,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。残留物通过Biotage提纯(0-40% EtOAc/己烷)以提供粘稠油形式的(S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(45毫克,0.093毫摩尔,61.2%收率)。

[0391] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.29 (s, 0.7H), 7.24 (s, 0.3H), 6.43 (s, 0.7H), 6.40 (s, 0.3H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.57 - 1.38 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.16 (s, 2H), 1.04 (s, 1H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 486.4.

[0392] 中间体39

[0393]

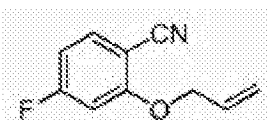


[0394] (S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸：向(S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(45毫克, 0.093毫摩尔)在MeOH(1毫升)和THF(1毫升)中的溶液中加入1N NaOH(0.102毫升, 0.102毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌5小时。然后加入水并用乙醚(10毫升)萃取该混合物。然后弃置醚层, 水层用1N HCl酸化并用乙酸乙酯(25毫升)萃取, 用盐水洗涤(10毫升), 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩以提供稠膏形式的(S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(40毫克, 0.085毫摩尔, 92%收率), 其不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0395] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.36 (s, 0.7H), 7.32 (s, 0.3H), 6.42 (s, 0.7H), 6.39 (s, 0.3H), 6.03 - 5.85 (m, 1H), 5.18 - 4.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (br. s., 1H), 3.01 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (s, 2H), 1.05 (s, 1H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 472.4.

[0396] 中间体40

[0397]



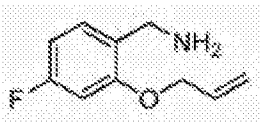
[0398] 2-(烯丙氧基)-4-氟苯甲腈：在室温下向NaH(60%, 7.6克, 190毫摩尔)在甲苯(300毫升)中的搅拌悬浮液中逐滴加入烯丙醇(12.95毫升, 190 mmol)。在30分钟后, 立刻加入2,4-二氟苯甲腈(27.82克, 190毫摩尔)并将所得混合物搅拌16小时。该混合物然后用乙醚(300毫升)稀释, 用水(100毫升)、盐水(100毫升)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩以产生白色浆料, 其通过在硅胶柱上使用9:1 Hex/EtOAc, 接着7:3 Hex/EtOAc的快速色谱法提纯以

提供无色油形式的2-(烯丙氧基)-4-氟苯甲腈(22克,67%)。

[0399] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J=8.5, 6.4$ Hz, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 6.02 (ddt, $J=17.3, 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.47 (dq, $J=17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.35 (dq, $J=10.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.64 (dt, $J=5.0, 1.6$ Hz, 2H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 178.14.

[0400] 中间体41

[0401]



[0402] (2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)甲胺盐酸盐: 向1M LiAlH_4 在THF中的冰冷溶液(79毫升,79毫摩尔)中经1小时逐滴加入2-(烯丙氧基)-4-氟苯甲腈(14克,79毫摩尔)在THF(80毫升)中的溶液。用THF(15毫升)冲洗加料烧瓶并添加到反应混合物中。然后,将该反应搅拌3小时,同时允许其升温至0℃。该反应混合物在冰浴中冷却并小心地用水(3毫升)、15% NaOH水溶液(3毫升)和水(8毫升)淬灭。然后,将反应混合物在室温下搅拌另外1小时,通过过滤除去所得固体。滤饼用乙醚洗涤并将合并的滤液干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以产生浅黄色油状产物,其在硅胶上提纯(5-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)以提供(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)甲胺(2克,14%)。

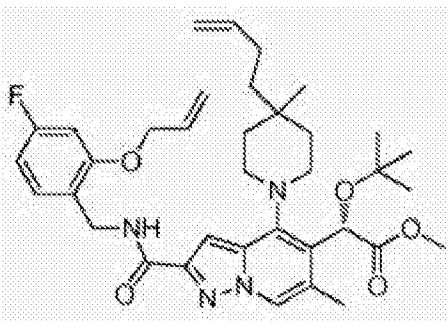
[0403] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 2H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 5.31 - 5.28 (m, 1H), 4.53 (dt, $J=4.9, 1.5$ Hz, 2H), 3.82 -

[0404] 3.77 (m, 2H), 1.94 (br. s., 2H). 将其溶解在1:1无水乙醚/己烷(30毫升)中并用2M $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (5.52毫升,11毫摩尔)处理。将所得黄色沉淀物过滤并干燥以提供(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)甲胺盐酸盐(2.1克,95%)。

[0405] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46 (dd, $J=8.4, 6.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=11.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (td, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 5.30 (dd, $J=10.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 3.95 (d, $J=4.6$ Hz, 2H).

[0406] 中间体42

[0407]

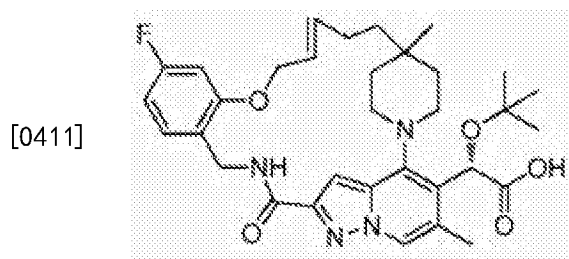


[0408] (S)-2-(2-((2-(烯丙氧基)-4-氟苄基)氨基甲酰基)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: 向(S)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡

唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(40毫克,0.085毫摩尔)和(2-(烯丙氧基)-4-氟苄基)甲胺,HCl(36.9毫克,0.170毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液中加入DIEA(0.074毫升,0.424毫摩尔),接着HATU(64.5毫克,0.170毫摩尔)和DMAP(1.036毫克,8.48微摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后加入水,该混合物用乙醚(2X 10毫升)萃取,用盐水(10毫升)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。残留物通过Biotage提纯(0-40% EtOAc/己烷)以提供粘稠油形式的(S)-2-(2-((2-(烯丙氧基)-4-氟苄基)氨基甲酰基)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(34毫克,0.054毫摩尔,63.1%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.53 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 0.7H), 7.23 (s, 0.3H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.44 (s, 0.7H), 6.42 (s, 0.3H), 6.16 - 6.02 (m, 1H), 5.98 - 5.83 (m, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 2H), 4.67 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.62 (dt, $J=5.1$, 1.5 Hz, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 3.38 - 3.20 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.79 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.13 (s, 2H), 1.03 (s, 1H). LCMS ($M+H$) = 635.6.

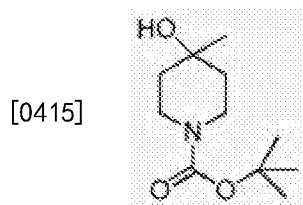
[0410] 实施例26



[0412] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(21E)-16-氟-4,25-二甲基-10-氧代-19-氧杂-1,6,11,30-四氮杂五环[23.2.2.1⁶,9.0²,7.0¹³,18]三十碳-2,4,7,9(30),13(18),14,16,21-八烯-3-基]乙酸: 在70℃下向(S)-2-(2-((2-(烯丙氧基)-4-氟苄基)氨基甲酰基)-4-(4-(丁-3-烯-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(30毫克,0.047毫摩尔)在DCE(30毫升)中的溶液中加入第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(2.97毫克,4.73微摩尔)。在70℃下2小时后,将混合物冷却,通过旋转蒸发器除去溶剂,残留物通过Biotage提纯(0-30% EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供目标酯,其在70℃下用MeOH(1毫升)中的1N NaOH(0.236毫升,0.236毫摩尔)处理3小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供(2S)-叔丁氧基(16-氟-4,25-二甲基-10-氧代-19-氧杂-1,6,11,30-四氮杂五环[23.2.2.1~6,9~.0~2,7~.0~13,18~]三十碳-2,4,7,9(30),13,15,17,21-八烯-3-基)乙酸(15毫克,0.025毫摩尔,53.5%收率)。

[0413] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=11.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.09 - 5.93 (m, 2H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 4.34 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.87 (br. s., 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.18 (s, 9H), 0.98 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 593.5.

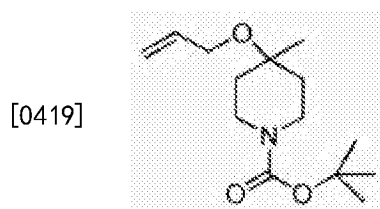
[0414] 中间体43



[0416] 4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯：在 N_2 气氛下，将甲基溴化镁(1.67毫升, 5.02毫摩尔)在乙醚中的3N溶液逐滴添加到4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4克, 20.08毫摩尔)在乙醚(20毫升)中的冷却(-25°C)溶液中。使反应混合物升至室温并搅拌2小时。然后将其冷却至 0°C 并通过添加饱和氯化铵水溶液淬灭。加入另外20毫升乙醚，且该混合物在分液漏斗中分相。留出有机相，水相用另外20毫升乙醚萃取。合并的乙醚萃取物经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发以获得油，其然后通过biotage提纯，用0-50% EtOAc/己烷洗脱以获得无色油形式的4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.30克, 18.0毫摩尔, 90%)。

[0417] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 9H), 1.32 - 1.27 (m, 3H).

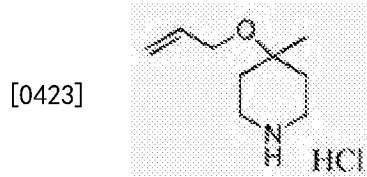
[0418] 中间体44



[0420] 4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯：在 0°C 下向4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.30克, 20.0毫摩尔)在DMF(50毫升)中的混合物中加入NaH(60重量%)(1.60克, 39.9毫摩尔)。然后将该混合物在室温下搅拌2小时。此时经5分钟缓慢加入烯丙基溴(8.64毫升, 100毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后将其冷却至 0°C 并用饱和氯化铵水溶液淬灭。该反应混合物用乙醚萃取。有机相经 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩以获得无色油，其然后通过biotage提纯，用0-25% EtOAc/己烷洗脱，以分离3.1克(61%)无色油形式的4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0421] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.02 - 5.90 (m, 1H), 5.32 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J=10.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.19 (br. s., 2H), 1.78 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 11H), 1.21 (s, 3H).

[0422] 中间体45

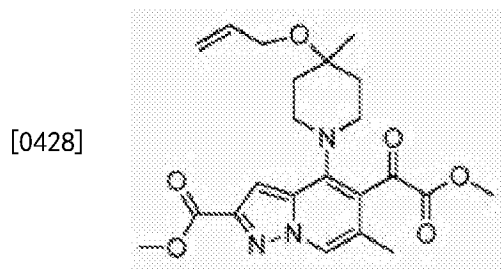


[0424] 4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶盐酸盐：将4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.10克,12.1毫摩尔)和4N HCl/二氧杂环己烷(15毫升,60.0毫摩尔)的混合物在室温下搅拌3小时。然后将其在真空中浓缩以获得2.2克(95%)浅棕色固体状的4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶盐酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 6.02 - 5.92 (m, 1H), 5.33 (dd,

[0425] $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=10.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J=5.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 2.06 (dd, $J=15.3, 2.5$ Hz, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (s, 3H).

[0426] 通过与 Na_2CO_3 水溶液一起搅拌胺·HCl盐的DCM溶液,获得游离胺。

[0427] 中间体46

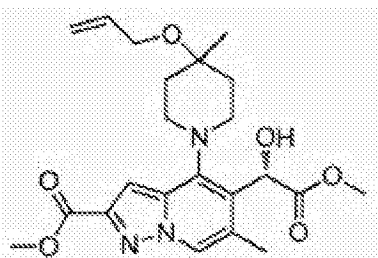


[0429] 4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：在0℃下向5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(2.5克,4.71毫摩尔)和DIEA(1.646毫升,9.43毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (50毫升)中的搅拌溶液中加入在 CH_2Cl_2 (10毫升)中的4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶(1.098克,7.07毫摩尔)并在室温下搅拌所得混合物。在1小时后,LCMS表明反应完全。该反应混合物用 CH_2Cl_2 (100毫升)稀释,用水(4 x 25毫升)、盐水(25毫升)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,浓缩并通过biotage提纯(0-40% EtOAc/Hex)以提供浅色固体状的4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.5克,3.49毫摩尔,74.1%收率)。

[0430] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.34 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.03 (ddt, $J=17.2, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 5.25 (dq, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 2.87 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.33 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 1.90 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.28 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 430.3.

[0431] 中间体47

[0432]

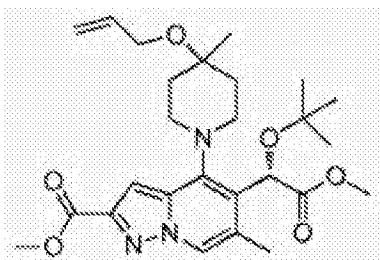


[0433] (S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：向4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(1.4克, 3.26毫摩尔)在无水甲苯(50毫升)中的搅拌的黄色溶液中加入1M (R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊烯/甲苯(3.26毫升, 3.26毫摩尔)。将该混合物冷却至-35℃并经5分钟加入儿茶酚硼烷/甲苯的50%溶液(1.597毫升, 6.52毫摩尔)。在30分钟后, 将反应混合物在冷冻器(大约-10℃)中静置5天。此刻LCMS表明反应完全。然后将混合物升至室温并用EtOAc(200毫升)和饱和 Na_2CO_3 (100毫升)稀释。将该混合物剧烈搅拌30分钟, 有机相用饱和 Na_2CO_3 (2 X 100毫升)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 浓缩且残留物通过硅胶色谱法(5-100% EtOAc/己烷)提纯以提供灰白色固体状的所需(S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(700毫克, 1.622毫摩尔, 49.8%收率)。

[0434] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.12 (ddt, $J=17.1, 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 2H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (dt, $J=5.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 2.81 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 432.3.

[0435] 中间体48

[0436]



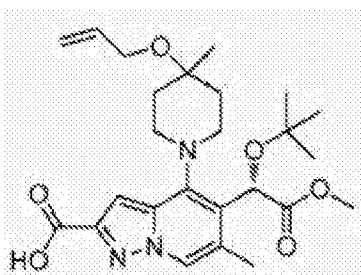
[0437] (S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯：向(S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(700毫克,1.622毫摩尔)在氟苯(10毫升)中的搅拌溶液中加入在CH₂Cl₂(2毫升)中的三氟甲磺酰亚胺(45.6毫克,0.162毫摩尔)并在40℃下加热该混合物。然后加入在氟苯(2毫升)中的2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯(3545毫克,16.22毫摩尔)并将该混合物加热4小时。此刻LCMS表明大约50%转化,因此加入在氟苯(3毫升)中的2克2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯并密封烧瓶,在40℃下加热另外16小时。此刻LCMS表明反应完全。混合物然后用己烷(50毫升)稀释,滤出固体并用己烷洗涤。该有机层用水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。残留物通过Biotage提纯(0-40% EtOAc/己烷)以提供粘稠油形式的(S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(720毫克,1.477毫摩尔,91%收率)。

[0438]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.17 - 6.05 (m, 1H), 5.49 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (t, J=10.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.72 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 488.3.

[0439] 中间体49

[0440]

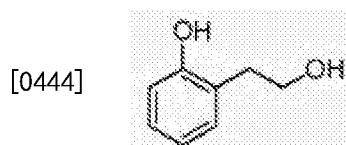


[0441] (S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸：向(S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯(720毫克,1.477毫摩尔)在MeOH(10毫升)中的溶液中加入1N NaOH(1.624毫升,1.624毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后加入水并用乙醚(10毫升)萃取该混合物。然后弃置醚层,水层用1N HCl酸化并用乙酸乙酯(25毫升)萃取,用盐水(10毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以提供稠膏形式的(S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(680毫克,1.436

毫摩尔, 97%收率), 其不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0442] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 5.48 (dd, *J*=17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.87 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (t, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.92 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 2.00 (t, *J*=14.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS (M+H) = 475.5.

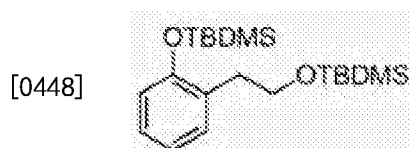
[0443] 中间体50



[0445] 2-(2-羟基乙基)酚: 向2-(2-羟基苯基)乙酸(10克, 65.7毫摩尔)在THF(150毫升)中的冷(0℃)溶液中加入Et₃N(10.08毫升, 72.3毫摩尔), 接着逐滴加入氯甲酸乙酯(6.31毫升, 65.7毫摩尔)。将该混合物在0℃下搅拌1小时, 然后过滤固体, 将滤液添加到NaBH₄(3.73克, 99毫摩尔)在50% THF水溶液中的冷却(0℃)溶液中。将该混合物在0℃下搅拌1小时, 然后在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂, 残留物在水(200毫升)和乙醚(500毫升)中消化。分离乙醚层, 用2M Na₂CO₃、水、1M柠檬酸和水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩以提供无色油形式的2-(2-羟基乙基)酚(7克, 50.7毫摩尔, 77%收率), 其不经提纯即用于下一步骤。

[0446] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.17 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (td, *J*=7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*=5.8, 5.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H).

[0447] 中间体51

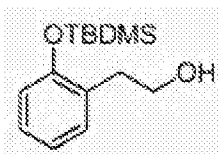


[0449] 叔丁基(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯氧基)二甲基硅烷: 在0℃下向2-(2-羟基乙基)酚(6克, 43.4毫摩尔)在DMF(150毫升)中的溶液中加入咪唑(8.87克, 130毫摩尔), 接着TBDMS-Cl(19.64克, 130毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌72小时。然后加入水(50毫升), 该混合物用乙醚(2X 200毫升)萃取。然后用盐水(50毫升)洗涤乙醚层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残留物通过Biotage提纯(0-10% EtOAc/己烷; 300g柱)以提供无色油形式的叔丁基(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯氧基)二甲基硅烷(10.4克, 28.4毫摩尔, 65.3%收率)。

[0450] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 3.81 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.28 (s, 6H), 0.02 (s, 6H).

[0451] 中间体52

[0452]



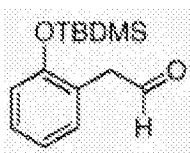
[0453] 2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙醇：向叔丁基(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯氧基)二甲基硅烷(8.87克,24.19毫摩尔)在乙醇(100毫升)中的溶液中加入PPTS(0.608克,2.419毫摩尔)并将该混合物在50℃下加热1小时。然后除去溶剂,残留物通过快速色谱法提纯(5-30% EtOAc/己烷)以提供无色油形式的2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙醇(4.4克,17.43毫摩尔,72.1%收率)。

[0454]

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.84 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.86 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.62 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

[0455] 中间体53

[0456]



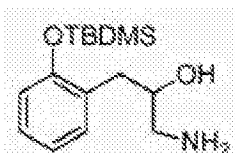
[0457] 2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙醛：在0℃下向2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙醇(4.3克,17.03毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (120毫升)中的溶液中加入Dess-Martin氧化剂(10.84克,25.6毫摩尔)并将该混合物在0℃下搅拌1小时,然后将混合物升至室温并搅拌另外1小时。然后将混合物用 CH_2Cl_2 (100毫升)稀释并用饱和 NaHCO_3 (50毫升)溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。残留物然后通过快速色谱法(5-30% EtOAc/己烷)提纯以提供无色油形式的2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙醛(3.4克,13.58毫摩尔,80%收率)。

[0458]

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 9.72 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).

[0459] 中间体54

[0460]

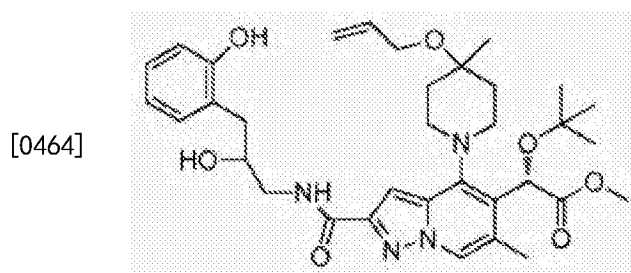


[0461] 1-氨基-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)丙-2-醇：在干燥圆底烧瓶中将TMS-CN(2.002毫升,14.94毫摩尔)逐滴添加到2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙醛(3.4克,13.58毫摩尔)和 ZnI_2 (0.217克,0.679毫摩尔)的混合物中并将该混合物在室温下搅拌1小时。然后将该粗制氰醇醚溶解在乙醚(5毫升)中并逐滴添加到2M LAH 2M/THF(7.47毫升,14.94毫摩尔)在乙醚(20毫升)中的溶液中并在室温下搅拌1小时。然后逐滴

加入水(1毫升),接着15% NaOH(1毫升),然后水(2毫升)。将混合物搅拌15分钟(形成颗粒状黄色沉淀物)。过滤、干燥(Na_2SO_4)和浓缩产生黄色油形式的1-氨基-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)丙-2-醇(2.2克,7.82毫摩尔,57.6%收率),其不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0462] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.19 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.84 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.62 (dd, $J=12.9, 7.7$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).

[0463] 中间体55

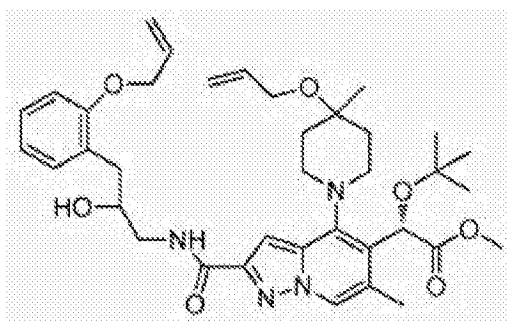


[0465] (2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-((2-羟基-3-(2-羟基苯基)丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: 向(S)-4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1-(叔丁氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(330毫克,0.697毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (7毫升)中的溶液中加入草酰氯(0.383毫升,0.767毫摩尔)。然后加入1滴DMF并将该混合物在室温下搅拌1小时。然后在 0°C 下将该粗制酰氯添加到1-氨基-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)丙-2-醇·HCl(332毫克,1.045毫摩尔)和 DIEA(0.609毫升,3.48毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (7.00毫升)中的预搅拌溶液中并将所得溶液在室温下搅拌4小时。然后加入水,该混合物用二氯甲烷萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。残留物然后在室温下用THF(7.00毫升)中的1M TBAF(0.697毫升,0.697毫摩尔)处理1小时。混合物然后浓缩并通过使用(5-100% EtOAc/Hex)作为洗脱剂在硅胶柱上的快速柱色谱法提纯以提供白色固体状的(2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-((2-羟基-3-(2-羟基苯基)丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(220毫克,0.353毫摩尔,50.7%收率)。

[0466] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 6.14 - 5.92 (m, 1H), 5.45 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.86 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 2.72 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 623.5.

[0467] 中间体56

[0468]



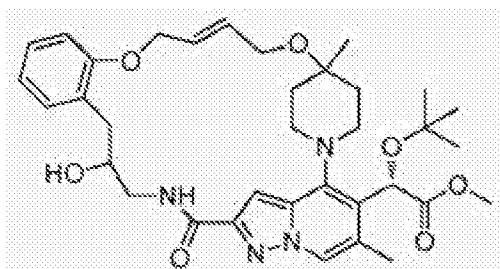
[0469] (2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-((3-(2-(烯丙氧基)苯基)-2-羟基丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：向(2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-((2-羟基-3-(2-羟基苯基)丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(200毫克,0.321毫摩尔)在DMF(4毫升)中的溶液中加入 K_2CO_3 (44.4毫克,0.321毫摩尔)并将该混合物在70℃下加热10分钟。然后将混合物冷却至室温并添加3-溴丙-1-烯(0.033毫升,0.385毫摩尔)并将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后加入水,该混合物用乙醚(2X 25毫升)萃取,用盐水(10毫升)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以提供稠膏形式的(2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-((3-(2-(烯丙氧基)苯基)-2-羟基丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(180毫克,0.272毫摩尔,85%收率),其不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0470]

1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.96 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 6.17 - 5.95 (m, 2H), 5.45 (dd, $J=17.3, 1.3$ Hz, 2H), 5.37 - 5.26 (m, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.14 (dd, $J=6.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (t, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.77 (tdd, $J=10.1, 6.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.72 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS ($M+H$) = 663.6.

[0471] 中间体57

[0472]



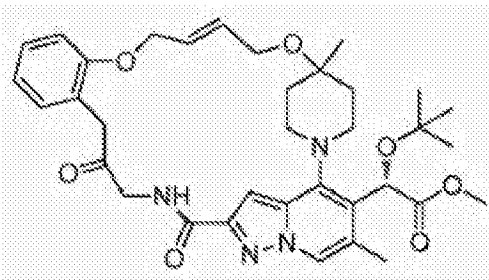
[0473] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[13-羟基-4,27-二甲基-10-氧代-21,26-二氧杂-1,6,11,32-四氮杂五环[25.2.2.1⁶,⁹.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十二碳-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-八烯-3-基]乙酸甲酯：在70℃下向(2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-((3-(2-(烯丙氧基)苯基)-2-羟基丙基)氨基甲酰基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔

丁氧基)乙酸甲酯(180毫克,0.272毫摩尔)在DCE(150毫升)中的溶液中加入第二代 Hoveyda-Grubbs催化剂(13.61毫克,0.022毫摩尔)并将该混合物在70℃下加热3小时。此刻 LCMS表明起始物质耗尽并且主要是目标产物。然后将混合物冷却,在减压下浓缩并通过 Biotage提纯(0-80% EtOAc/己烷,24 g柱)以提供稠膏形式的(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[13-羟基-4,27-二甲基-10-氧代-21,26-二氧杂-1,6,11,32-四氮杂五环[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十二碳-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-八烯-3-基]乙酸甲酯(100毫克,0.158毫摩尔,58.0%收率)。

[0474] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 1H), 6.46 (d, *J*=17.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 4.61 (t, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.08 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 3.94 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 3.13 - 2.81 (m, 3H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (dd, *J*=6.9, 0.9 Hz, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.28(s, 9H). LCMS (M+H) = 635.6.

[0475] 中间体58

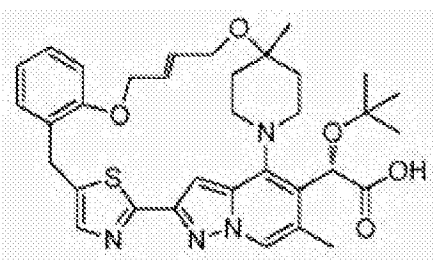
[0476]



[0477] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[4,27-二甲基-10,13-二氧代-21,26-二氧杂-1,6,11,32-四氮杂五环[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十二碳-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-八烯-3-基]乙酸甲酯: 向反应物1(100毫克,0.158毫摩尔)在CH₂Cl₂(4毫升)中的溶液中加入粉状4A筛(300毫克)和NMO(27.7毫克,0.236毫摩尔)。在将该混合物搅拌10分钟后,加入TPAP(5.54毫克,0.016毫摩尔)并将该混合物在室温下搅拌2小时。此刻LCMS表明大约50%转化,因此加入另外100毫克NMO和4A筛(300毫克)并将该混合物在室温下搅拌16小时。混合物然后经硅胶垫过滤,浓缩滤液并通过Biotage提纯(0-30% EtOAc/己烷;25g柱)以提供稠膏形式的(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[4,27-二甲基-10,13-二氧代-21,26-二氧杂-1,6,11,32-四氮杂五环[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十二碳-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-八烯-3-基]乙酸甲酯(20毫克,0.032毫摩尔,20.06%收率)。NMR显示杂质。不经进一步提纯即用于下一步骤。LCMS (M+H) = 633.5。

[0478] 实施例27

[0479]

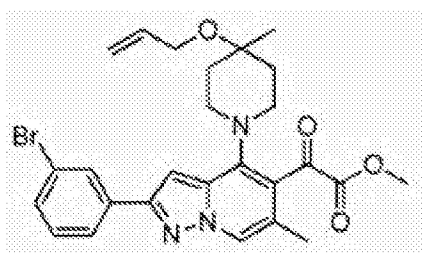


[0480] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23E)-4,27-二甲基-21,26-二氧杂-32-硫杂-1,6,11,33-四氮杂六环[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,¹³.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十三碳-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-十烯-3-基]乙酸: 向(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23E)-4,27-二甲基-10,13-二氧代-21,26-二氧杂-1,6,11,32-四氮杂五环[25.2.2.1^{6,9}.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十二碳-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-八烯-3-基]乙酸甲酯(20毫克,0.032毫摩尔)在甲苯(1毫升)中的溶液中加入Lawesson's试剂(15.34毫克,0.038毫摩尔)并将所得混合物在70℃下加热3小时。然后将混合物冷却,浓缩,粗产物在70℃下用 MeOH(1毫升)中的1N NaOH(0.095毫升,0.095毫摩尔)处理3小时。然后将混合物冷却并通过制备HPLC提纯以提供(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23E)-4,27-二甲基-21,26-二氧杂-32-硫杂-1,6,11,33-四氮杂六环[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,¹³.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十三碳-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-十烯-3-基]乙酸(3.1毫克,5.03微摩尔,15.90%收率)。

[0481] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 - 6.18 (m, 1H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 4.90 (d, J=4.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J=13.7 Hz, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). LCMS (M+H) = 617.5.

[0482] 中间体59

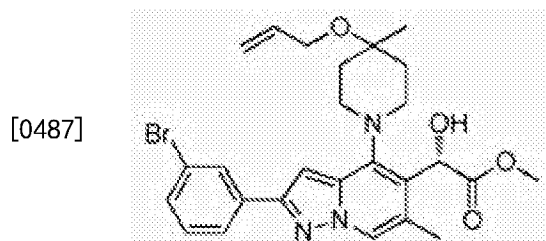
[0483]



[0484] 2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氧代乙酸甲酯: 用4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶(1.020克,6.57毫摩尔)在CH₂Cl₂(10毫升)中的溶液处理2-(2-(3-溴苯基)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氧代乙酸甲酯(2.224克,4.27毫摩尔)和Hunig's碱(1.50毫升,8.59毫摩尔)在CH₂Cl₂(30毫升)中的冷(0℃)溶液,并将该反应搅拌4.5小时,然后在5℃下储存16小时。最后,该反应在室温下搅拌4小时,然后浓缩至干。残留物通过Biotage提纯(80 g SiO₂, 0% (1 CV), 0-50% (10 CV), 50% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供黄色粘稠油形式的目标产物(1.521克,2.74毫摩尔,64.3%收率)。

[0485] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.09 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.07 (ddt, *J*=17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.51 - 5.42 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 3.98 (dt, *J*=5.0, 1.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (t, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.84 (d, *J*=10.1 Hz, 2H), 2.32 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.91 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 3H). LC/MS (M+H) = 526.2, 528.2.

[0486] 中间体60

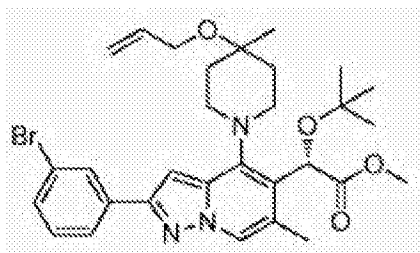


[0488] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-羟基乙酸甲酯：将2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-氧代乙酸甲酯(5.20克,9.88毫摩尔)和(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊烯(1.095克,3.95毫摩尔)在干燥甲苯(200毫升)中的溶液冷却(-40℃,干冰/乙腈),然后用儿茶酚硼烷(50重量%在甲苯中,7.26毫升,29.6毫摩尔)处理。终止该反应并在-40℃冷冻器中放置60小时。该反应用EtOAc(300毫升)稀释并用饱和Na₂CO₃(150毫升)洗涤。将该混合物剧烈搅拌30分钟,有机相用饱和Na₂CO₃(2 x 50毫升)、盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。残留物通过Biotage提纯(220 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-50% (10 CV), 50% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供粘稠的清澈油形式的目标产物(3.90克,7.38毫摩尔,74.7%收率)。

[0489] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.07 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 6.16 (ddt, *J*=17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.41 (dq, *J*=10.4, 1.5 Hz, 1H), 4.01 (dt, *J*=5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 2.80 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.62 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.41 (d, *J*=0.9 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.86 (td, *J*=13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.77 (td, *J*=13.3, 4.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H). LCMS (M+H) = 530.3.

[0490] 中间体61

[0491]



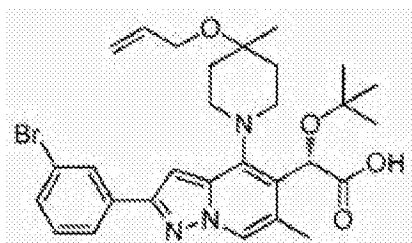
[0492] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：在75毫升压力容器中装入(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-羟基乙酸甲酯(3.90克,7.38毫摩尔)在氟苯(30毫升)中的溶液并用三氟甲磺酰亚胺(0.207克,0.738毫摩尔)处理,然后升温(40℃油浴)。向该混合物中加入2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯(16.13克,73.8毫摩尔),立即终止该反应并在加热下搅拌整夜。过滤该反应以除去固体,用几份大体积的己烷洗涤。将滤液再过滤以除去第二批固体,然后将滤液浓缩成浅黄色油,其通过biotage提纯(220 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (10 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以在从Et₂O中干燥两次后提供白色玻璃态固体形式的目标产物(2.538克,4.34毫摩尔,58.8%收率)。

[0493]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (ddt, J=17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (dq, J=17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.03 (dt, J=5.0, 1.4 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.36 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, J=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.69 (td, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 586.4.

[0494] 实施例28

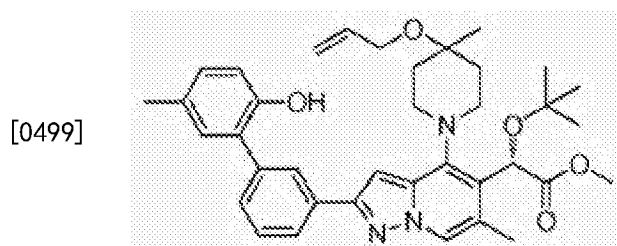
[0495]



[0496] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸：用1.0 N NaOH(0.128毫升,0.128毫摩尔)处理(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.015克,0.026毫摩尔)在MeOH(0.5毫升)中的溶液并加热(70℃加热块)10小时。冷却该反应,然后用水(5毫升)和1.0 N HCl(3毫升)稀释。将所得固体萃取到CH₂Cl₂中,有机层用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,以提供玻璃态白色固体形式的目标产物(0.0102克,0.018毫摩尔,63%收率)。

[0497] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J=8.0, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 6.16 (ddt, $J=17.1, 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.55 (dq, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J=5.1, 1.5$ Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.81 (td, $J=13.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 10H). LCMS (M+H) = 572.4.

[0498] 中间体62

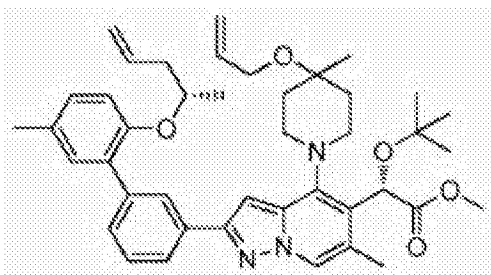


[0500] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-羟基-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：将((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.521克, 0.891毫摩尔)、(2-羟基-5-甲基苯基)硼酸(0.271克, 1.783毫摩尔)和2.0 M Na_2CO_3 水溶液(1.337毫升, 2.67毫摩尔)在DMF(8毫升)中的溶液用氮气鼓泡10分钟, 用 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.072克, 0.062毫摩尔)处理, 然后鼓泡5分钟。密封该反应并在加热(85℃油浴)下搅拌5小时。向这种反应中加入来自另一反应的粗制反应混合物(0.081毫克规模)。冷却该反应, 然后用水(20毫升)稀释并萃取到 Et_2O (2 x 50毫升)中。将合并的萃取物干燥(MgSO_4), 过滤并在减压下浓缩, 残留物通过Biotage提纯(40 g SiO_2 , 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc /己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩, 从 Et_2O 中干燥一次, 然后在真空泵下干燥整夜, 以提供浅黄色玻璃态固体形式的目标产物(0.511克, 0.835毫摩尔, 94%收率)。

[0501] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.14 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.08 (ddt, $J=17.0, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 2H), 4.00 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 6H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, $J=13.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.68 (td, $J=13.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 612.5.

[0503] 中间体63

[0504]



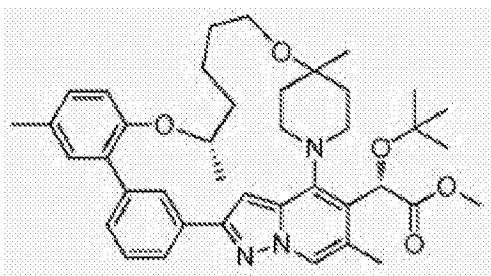
[0505] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(5'-甲基-2'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-羟基-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.120克,0.196毫摩尔)在干燥THF(2毫升)中的溶液相继用(R)-戊-4-烯-2-醇(0.050克,0.581毫摩尔)、Ph₃P(0.155克,0.591毫摩尔)和DEAD(0.10毫升,0.632毫摩尔)处理,并将该反应搅拌20小时,都在氮气下。该反应用水(10毫升)稀释并萃取到,在减压下浓缩,残留物然后通过Biotage提纯(4 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供琥珀色粘稠油形式的目标产物(0.154克,0.180毫摩尔,92%收率)。

¹H NMR

(500MHz, CDCl₃) δ 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (ddt, *J*=17.0, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.48 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 5.14 (dd, *J*=10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 3H), 3.59 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.72 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 6H), 2.24 (dt, *J*=14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.76 (td, *J*=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.68 (td, *J*=13.0, 4.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (d, *J*=6.1 Hz, 2H). LCMS (M+H)⁺ = 681.7.

[0507] 中间体64

[0509]

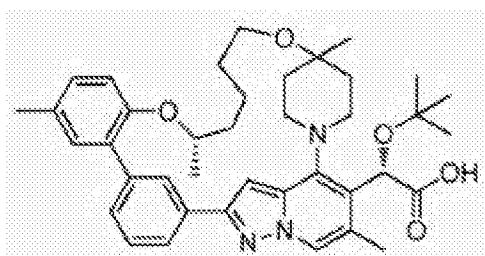


[0510] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸甲酯：将(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(5'-甲基-2'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-

2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.135克,0.198毫摩尔)和碘化铜(I)(0.038克,0.198毫摩尔)在DCE(100毫升)中的溶液升温(70℃油浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂处理(8.68毫克,0.014毫摩尔)并将该反应搅拌3.5小时,然后在更高温度(85℃)下加温并将该反应搅拌1小时。用另外的第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(8.68毫克,0.014毫摩尔)处理该反应并继续搅拌2小时,然后在减压下浓缩并将残留物在4℃下储存16小时。将残留物溶解在MeOH(2毫升)中,用10重量% Pd / C(0.018克,0.017毫摩尔)和氢气(气球)处理并搅拌3小时。用另外的10重量% Pd / C(0.018克,0.017毫摩尔)处理该反应,再充入H₂(g)并搅拌3小时。然后将反应混合物过滤(0.45 μm注射器tip过滤器)并通过旋转蒸发器浓缩至干。该产物通过prep-HPLC提纯并汇集产物级分,浓缩并立即用于下一步骤。LCMS (M+H) = 654.45。

[0511] 实施例29

[0512]



[0513] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 用1.0 M NaOH(0.543毫升,0.543毫摩尔)处理(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸甲酯(0.071克,0.109毫摩尔)在MeOH(1毫升)中的溶液。碱的添加产生不可溶胶质,因此加入THF(1毫升)并将该反应搅拌3.5小时。冷却该反应,然后用EtOAc(10毫升)和1.0 N HCl(5毫升)和水(5毫升)稀释。分离层,有机层用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。粗材料通过制备LCMS提纯。合并含目标产物的级分并经离心蒸发干燥,以提供目标产物(0.050克,0.078毫摩尔,72.0%收率)。

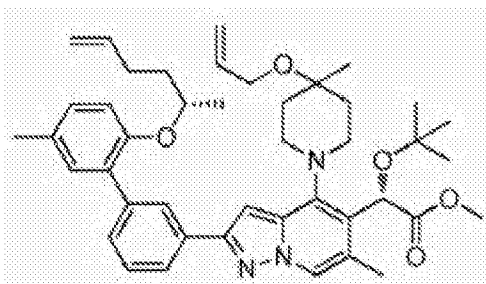
[0514]

¹H NMR

(500MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 2H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.67 (t, J=11.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (br. s., 1H), 3.20 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.51 (m, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 640.6.

[0515] 中间体65

[0516]



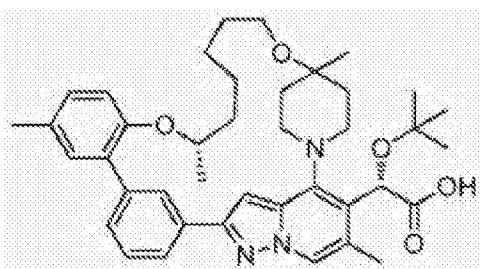
[0517] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[2-(3-{2-[(2S)-己-5-烯-2-基氧基]-5-甲基苯基}苯基)-6-甲基-4-[4-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)哌啶-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]乙酸甲酯：(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-羟基-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.125克,0.204毫摩尔)在干燥THF(2.0毫升)中的溶液相继用(R)-己-5-烯-2-醇(0.063克,0.613毫摩尔)、 Ph_3P (0.161克,0.613毫摩尔)和DEAD(0.097毫升,0.613毫摩尔)处理,并将该反应搅拌16小时。该反应在减压下浓缩,然后将残留物溶解在 Et_2O (10毫升)中并用水(2 x 10毫升)洗涤,然后干燥(MgSO_4),过滤并在减压下浓缩。残留物通过Biotage提纯(40 g SiO_2 , 0-50% (25 CV), 50% (4 CV), EtOAc /己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供透明膜形式的目标产物(0.069克,0.099毫摩尔,48.7%收率)。

[0518]

¹H
NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.14 - 5.94 (m, 1H), 5.73 (ddt, $J=17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 1H), 4.97 - 4.83 (m, 2H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.18 (d, $J=6.1$ Hz, 2H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 694.5.

[0519] 实施例30

[0520]

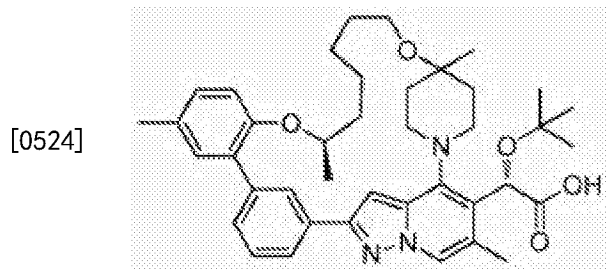


[0521] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-4,17,22,29-四甲基-21,28-二氧杂-1,6,35-三氮杂六环[27.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十五碳-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸：将(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[2-(3-{2-[(2S)-己-5-烯-2-基氧基]-5-甲基苯基}苯基)-6-甲基-4-[4-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)哌啶-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]乙酸甲酯(0.045克,0.065毫摩尔)在二氯乙烷(35毫升)中的溶液加热(85℃油

浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(5毫克,7.98微摩尔)处理并将该反应搅拌3小时,然后浓缩。将残留物溶解在MeOH(1.0毫升)中,然后用Pd/C(6.92毫克,6.50微摩尔)和氢气(气球)处理。将该反应搅拌2小时并过滤(0.45 μ m注射器tip过滤器)。该滤液用THF(1.0毫升)稀释,用NaOH(0.065毫升,0.065毫摩尔)处理并将该反应加热(75℃油浴)3小时。冷却该反应,用1.0 N HCl稀释并用CH₂Cl₂萃取。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,并通过制备HPLC将该残留物分离成两种异构体(0.0176克,0.026毫摩尔,40.6%收率)。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.50 (t, J =8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J =4.3 Hz, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.51 (d, J =5.2 Hz, 1H), 3.78 (t, J =10.5 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.66 (d, J =10.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 10H), 1.21 - 1.11 (m, 12H), 1.03 (d, J =6.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 654.8.

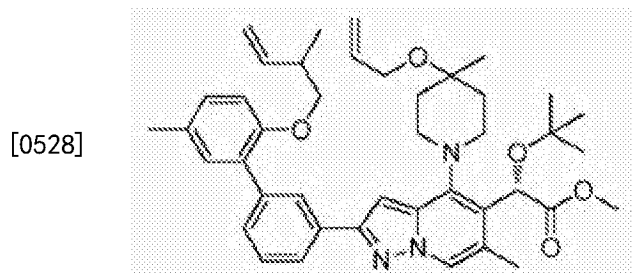
[0523] 实施例31



[0525] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22R)-4,17,22,29-四甲基-21,28-二氧杂-1,6,35-三氮杂六环[27.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十五碳-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 由前一实施例分离先洗脱的异构体(0.0053克,7.94微摩尔,12.22%收率)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.72 (d, J =8.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 7H), 2.00 (d, J =13.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.40 (m, 11H), 1.35 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 12H). LCMS (M+H) = 654.8.

[0527] 中间体66



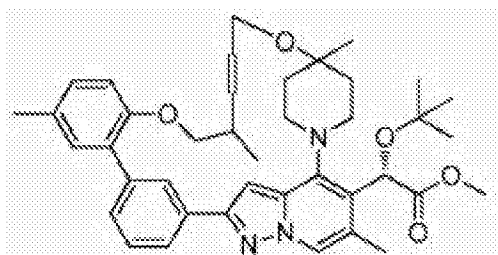
[0529] (2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(5'-甲基-2'-(2-甲基丁-3-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-羟基-5'-甲基-[1,1'-联

苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.150克,0.245毫摩尔)在干燥THF(2.452毫升)中的溶液相继用2-甲基丁-3-烯-1-醇(0.063克,0.736毫摩尔)、Ph₃P(0.193克,0.736毫摩尔)和DEAD(0.116毫升,0.736毫摩尔)处理,且该反应在氮气下搅拌16小时。该反应用Et₂O(10毫升)稀释并用水(2 x 10毫升)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。残留物通过Biotage提纯(40 g SiO₂, 0-50% (25 CV), 50% (4 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供清澈的粘稠油形式的目标产物(0.148克,0.218毫摩尔,89%收率)。

[0530] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (ddt, *J*=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J*=17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.12 (dd, *J*=10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.96 (dt, *J*=10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.58 (dt, *J*=13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, *J*=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.68 (td, *J*=13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). LCMS (M+H)⁺= 682.6.

[0531] 中间体67

[0532]



[0533] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-十一烯-3-基]乙酸甲酯: 将(2S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-(5'-甲基-2'-((2-甲基丁-3-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.145克,0.213毫摩尔)在干燥DCE(100毫升)中的溶液加热(85℃油浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(0.020克,0.032毫摩尔)处理。将该反应搅拌2小时,然后冷却并浓缩。残留物通过Biotage提纯(12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供目标产物(0.114克,0.175毫摩尔,82%收率)。¹H NMR

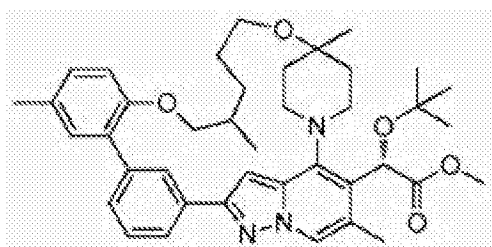
[0534] (500MHz, CDCl₃) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 1H),

7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=14.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.67 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 3.63 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.07 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.98 (dd, $J=10.9, 2.5$ Hz, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.31 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 1.28 - 1.24 (m, 11H), 1.05 - 0.94

[0536] (m, 3H). 注意：复合谱归因于大环连接基中的(R)-和(S)-甲基构型和可能的顺式-和反式-烯烃构型的混合。哌啶质子信号部分增宽并且不整合到它们的全计数(full complement)中。LCMS (M+H) = 652.45。

[0537] 中间体68

[0538]



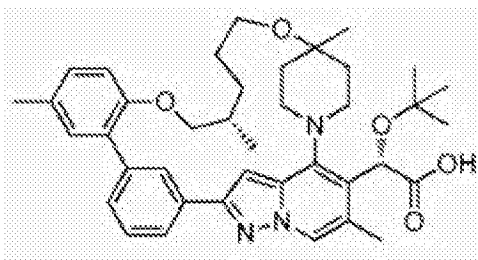
[0539] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸甲酯：用10重量% Pd/C(0.019克,0.017毫摩尔)处理(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-十一烯-3-基]乙酸甲酯(0.114克,0.175毫摩尔)在MeOH(2.5毫升)中的溶液,然后抽空三次并用氢气(气球)回填。将该反应搅拌6小时,然后过滤(0.45 μm注射器tip过滤器)并在减压下浓缩滤液。残留物通过Biotage提纯(12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供粘稠的绿色油形式的目标产物(0.078克,0.119毫摩尔,68.2%收率)。¹H NMR

(500MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=17.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J=7.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 3.60 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 6H), 2.11 (dd, $J=8.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.28 - 1.24 (m, 12H), 0.95 -

[0542] 0.85 (m, 3H). 注意：波谱指示该产物作为一对非对映异构体存在。LCMS (M+H) = 654.45。

[0543] 实施例32

[0544]



[0545] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23S)-4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 用1.0 M NaOH水溶液(0.596毫升,0.596毫摩尔)处理(2S)-2-(叔丁氧基)-2-{4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基}乙酸甲酯(0.078克,0.119毫摩尔)在MeOH(1.0毫升)中的溶液并搅拌,通过LCMS监测直至反应完全。该粗制反应混合物通过制备LCMS提纯,首先使用含TFA的流动相拆分非对映异构体,然后使用乙酸铵条件最终提纯各产物。拆分的产物级分经离心蒸发干燥,以提供所需拆分产物。先洗脱的非对映异构体(0.0132克,0.021毫摩尔,17.3%收率)作为联合产物分离。

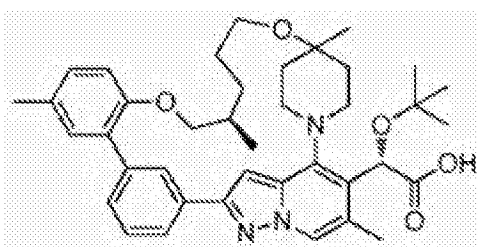
[0546]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J*=13.9 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.01 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (dd, *J*=9.0, 3.4 Hz, 1H), 3.67 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.51 (br. s., 2H), 3.29 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (d, *J*=13.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (d, *J*=7.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 640.5.

[0547] 实施例33

[0548]



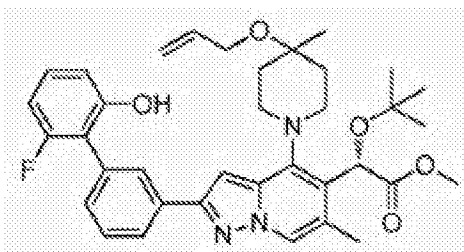
[0549] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(23R)-4,17,23,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 这种后洗脱的非对映异构体(0.0128克,0.020毫摩尔,16.8%收率)作为来自前一实施例的联合产物分离。

[0550]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=9.3, 5.4$ Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.33 (br. s., 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.99 (d, $J=13.2$ Hz, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.28 (s, 4H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 640.5.

[0551] 中间体69

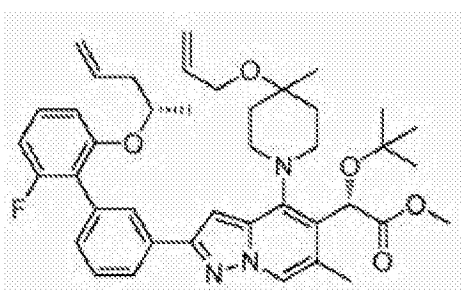
[0552]



[0553] (S)-2-(4-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-6'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: ((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.102克, 0.174毫摩尔)、(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(0.054克, 0.349毫摩尔)和2.0 M Na_2CO_3 水溶液(0.262毫升, 0.523毫摩尔)在DMF(1.745毫升)中的溶液用氮气鼓泡10分钟, 用 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.014克, 0.012毫摩尔)处理, 然后鼓泡5分钟。该反应在加热(85℃油浴)下搅拌2小时。该反应用1.0 N HCl(5毫升)和水(5毫升)稀释并萃取到 Et_2O (2 x 10毫升)中。将合并的萃取物干燥(MgSO_4), 过滤并在减压下浓缩, 残留物通过Biotage提纯(12 g SiO_2 , 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc /己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩, 以提供浅黄色油形式的目标产物(0.082克, 0.133毫摩尔, 76%收率)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 617.6。

[0554] 中间体70

[0555]

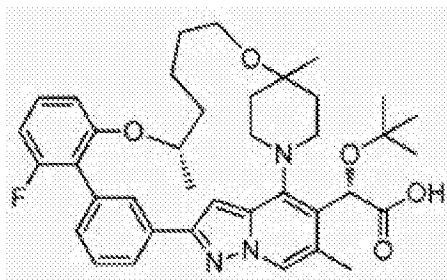


[0556] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[2-(3-{2-氟-6-[(2S)-戊-4-烯-2-基氧基]苯基}苯基)-6-甲基-4-[4-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)哌啶-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]乙酸甲酯: (S)-2-(4-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-6'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.070克, 0.114毫摩尔)在THF(1.2毫升)中的溶液相继用(R)-戊-4-烯-2-醇(0.049克, 0.568毫摩尔)、 Ph_3P (0.149克, 0.568毫摩尔), 然后DEAD(0.090毫升, 0.568毫摩尔)处理。该反应在氮气气氛下搅拌3小时, 然后该反应用 Et_2O (10毫升)稀释, 用水(10毫升)洗涤, 然后浓缩, 且残留物通过Biotage提

纯(24 g SiO₂, 0-40% (20 CV), 40% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供浅黄色油形式的目标产物(0.035克,0.051毫摩尔,45%收率)。LCMS (M+H) = 684.45。

[0557] 实施例34

[0558]



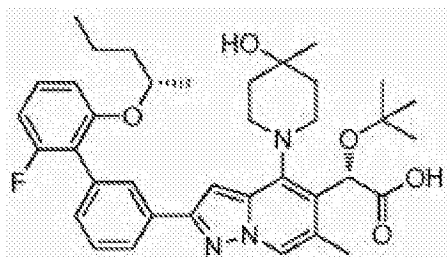
[0559] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-16-氟-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 将(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-6'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.055克,0.080毫摩尔)在DCE(40毫升)中的溶液加热(85℃油浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(3.53毫克,5.63微摩尔)处理。将该反应搅拌2小时,然后浓缩。该粗制混合物在MeOH(1.0毫升)中用10重量% Pd/C(8.51毫克,8.00微摩尔)处理,并将该密封烧瓶抽空三次,然后用氢气(气球)回填。将该反应搅拌3小时,然后过滤(0.45 μm注射器tip过滤器)并在减压下浓缩滤液。将该残留物溶解在MeOH(1.0毫升)和THF(1.0毫升)中,用1.0 N NaOH(0.400毫升,0.400毫摩尔)处理,并将该混合物加热(75℃油浴)5小时。将该反应过滤(0.45 μm注射器tip过滤器)且该粗物质通过制备LCMS提纯。合并含目标产物的级分并经离心蒸发干燥,以提供目标产物(0.0105克,0.016毫摩尔,19.57%收率)。

[0560]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 3.80 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.56 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 6H), 1.59 - 1.42 (m, 2H), 1.16 (s, 15H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 644.7.

[0561] 实施例35

[0562]

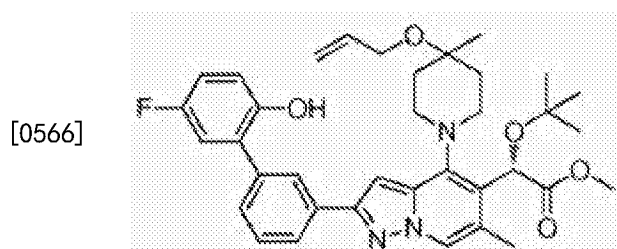


[0563] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[2-(3-{2-氟-6-[(2S)-戊-2-基氧基]苯基}苯基)-4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]乙酸: 这种物质作为来自前一

实施例的副产物分离(0.0263克,0.041毫摩尔,51.5%收率)。

[0564] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (br. s., 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.26 - 6.16 (m, 1H), 4.67 - 4.33 (m, 2H), 3.89 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 1H), 3.00 - 2.80 (m, 1H), 2.67 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.82 - 1.25 (m, 8H), 1.21 (s, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 12H), 0.77 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). LCMS ($M+H$) = 632.6.

[0565] 中间体71

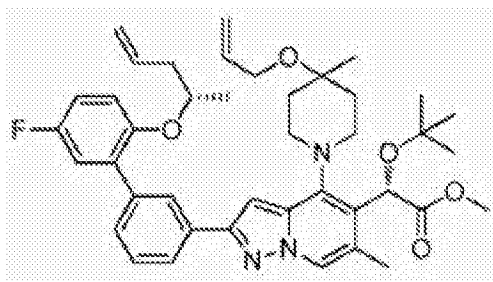


[0567] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: ((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.203克,0.347毫摩尔)、(5-氟-2-羟基苯基)硼酸(0.115克,0.715毫摩尔)和2.0 M Na_2CO_3 水溶液(0.55毫升,1.100毫摩尔)在DMF(3.47毫升)中的溶液用氮气鼓泡10分钟,用 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.030克,0.026毫摩尔)处理,然后鼓泡5分钟。该反应在加热(85℃油浴)下搅拌6小时,然后用水(15毫升)稀释并萃取到 Et_2O (2 x 15毫升)中。将合并的萃取物干燥(MgSO_4),过滤并在减压下浓缩,残留物通过Biotage提纯(12 g SiO_2 , 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc /己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供粘稠油形式的目标产物(0.165克,0.255毫摩尔,73.5%收率)。

[0568] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dt, $J=7.8$, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.09 (ddt, $J=17.1$, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.47 (dq, $J=17.2$, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, $J=10.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (dt, $J=3.4$, 1.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS ($M+H$) = 617.6.

[0570] 中间体72

[0571]



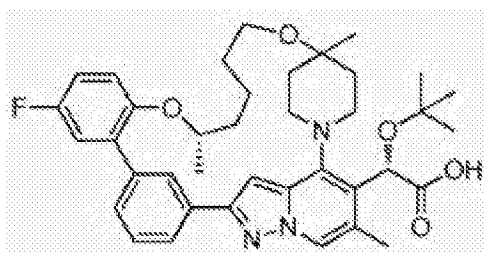
[0572] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氟-2'-(S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.0665克,0.108毫摩尔)在干燥THF(1.080毫升)中的溶液相继用(R)-戊-4-烯-2-醇(0.028克,0.324毫摩尔)、Ph₃P(0.085克,0.324毫摩尔)和DEAD(0.051毫升,0.324毫摩尔)处理,并将该反应搅拌2小时。该反应用水(10毫升)稀释并萃取到Et₂O(10毫升)中。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,残留物通过Biotage提纯(24 g SiO₂, 0-60% (20 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并浓缩以提供清澈油形式的目标产物(0.055克,0.080毫摩尔,74.5%收率)。

[0573]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.06 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.16 (dd, J=9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.52 - 6.39 (m, 1H), 6.16 - 5.93 (m, 1H), 5.73 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.31 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 3H), 3.60 (t, J=10.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 5H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.77 (td, J=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.69 (td, J=13.1, 4.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.16 (d, J=6.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 684.6.

[0574] 实施例36

[0575]

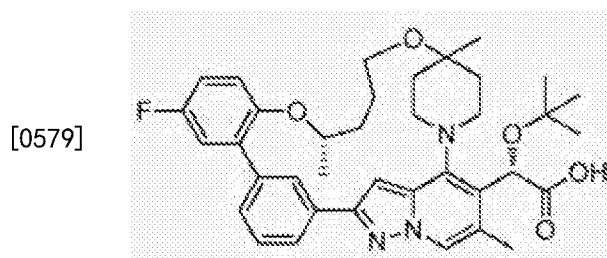


[0576] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氟-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 将(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氟-2'-(S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.076克,0.111毫摩尔)在DCE(55毫升)中的溶液加热(85℃油浴),一旦加温,用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(4.87毫克,7.78微摩尔)处理。将该混合物搅拌

2小时,然后该反应在减压下浓缩。该残留物在MeOH(2毫升)中用10重量% Pd/C(0.012克,0.011毫摩尔)处理,然后抽空两次,并用氢气(气球)回填。将该反应搅拌3小时,然后过滤反应固体(0.45 μ m注射器tip过滤器)并通过旋转蒸发器将该滤液浓缩成粘稠油。该粗制残留物在MeOH(1.5毫升)中用1.0 N NaOH(0.555毫升,0.555毫摩尔)处理,并将该混合物加热(85°C油浴)2小时。加入THF(1.5毫升)并将该反应搅拌2小时,然后冷却,用CH₂Cl₂(5毫升)稀释并用1.0 N HCl(5毫升)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。粗物质通过制备LCMS提纯。合并含目标产物的级分并经离心蒸发干燥,以提供目标产物(0.0166克,0.026毫摩尔,23.2%收率)。

[0577] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.04 - 6.88 (m, 1H), 6.30 - 6.05 (m, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 3.79 (t, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 2.54 (s, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.61 (m, 6H), 1.53 (br. s., 2H), 1.20 - 1.12 (m, 12H), 1.12 - 1.08 (m, 3H), 1.07 (d, $J=5.8$ Hz, 2H). LCMS (M+H) = 644.35.

[0578] 实施例37

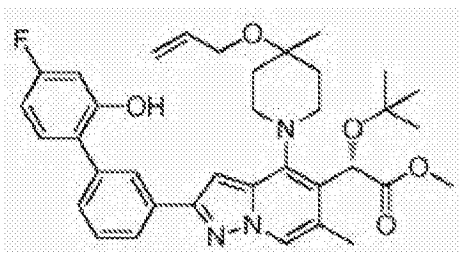


[0580] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氟-4,22,27-三甲基-21,26-二氧杂-1,6,33-三氮杂六环[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十三碳-2,4,7,9(33),10(32),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 这种物质作为来自前一实施例的副产物分离,以提供亚甲基缩短的产物(0.0017克,2.214微摩尔,2.0%收率)。

[0581] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 2.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (d, $J=17.7$ Hz, 3H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.24 - 1.11 (m, 15H). LCMS (M+H) = 630.30.

[0582] 中间体73

[0583]



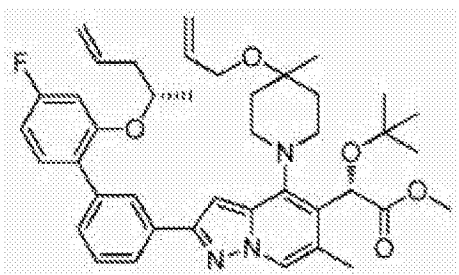
[0584] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(4'-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: ((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.203克, 0.347毫摩尔)、(4-氟-2-羟基苯基)硼酸(0.109克, 0.685毫摩尔)和2.0 M Na₂CO₃水溶液(0.55毫升, 1.100毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液用氮气鼓泡10分钟, 用Pd(Ph₃P)₄(0.028克, 0.024毫摩尔)处理, 然后鼓泡5分钟。该反应在加热(85℃油浴)下搅拌6小时, 然后用水(15毫升)稀释并萃取到Et₂O(2 x 15毫升)中。将合并的萃取物干燥(MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩, 残留物通过Biotage提纯(12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩, 以提供灰白色玻璃态固体形式的目标产物(0.150克, 0.244毫摩尔, 70.1%收率)。

[0585]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 6.08 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 5.14 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.90 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.35 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 617.7.

[0586] 中间体74

[0587]

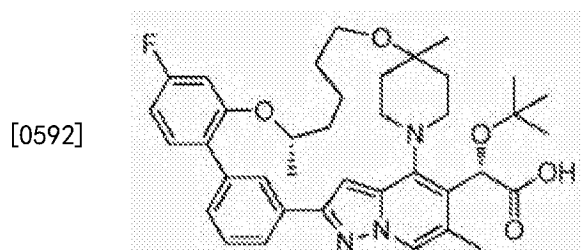


[0588] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(4'-氟-2'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: ((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(4'-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.0958克, 0.156毫摩尔)在干燥THF(1.556毫升)中的溶液相继用(R)-戊-4-烯-2-醇(0.040克, 0.467毫摩尔)、Ph₃P(0.122克, 0.467毫摩尔)和DEAD(0.074毫升, 0.467毫摩尔)处理并将该反应搅拌2小时。该反应用水(10毫升)稀释并萃取到Et₂O(10毫升)中。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩, 残留物通过Biotage提纯(12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己

烷)。汇集产物级分并浓缩以提供清澈油形式的产物(0.046克,0.067毫摩尔,43.2%收率)。

[0589] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=8.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.15 - 6.02 (m, 1H), 5.79 (ddt, $J=17.1, 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J=17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 2H), 4.01 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.92 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.78 (td, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H), 1.70 (td, $J=13.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.32 (s, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.27 (s, 1H). LCMS ($M+H$) = 684.4.

[0591] 实施例38

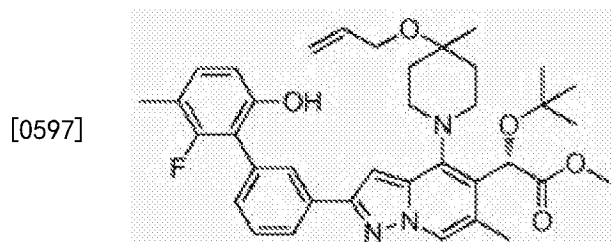


[0593] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-18-氟-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 将(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(4'-氟-2'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.075克,0.110毫摩尔)在干燥DCE(70毫升)中的溶液加热(85℃油浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(0.069克,0.110毫摩尔)处理,并搅拌2小时。该反应在减压下浓缩,该残留物在MeOH(1.5毫升)中用10重量% Pd/C(0.012克,0.011毫摩尔)处理,然后抽空三次,并用氢气(气球)回填。将该反应搅拌3.5小时,然后过滤(0.45 μm 注射器tip过滤器)并浓缩滤液。使用新鲜MeOH(1.5毫升)和10重量% Pd/C(0.012克,0.110毫摩尔)再引发该反应。将该反应搅拌4.5小时,然后过滤(0.45 μm 注射器tip过滤器)。该滤液用1.0 N NaOH(0.304毫升,0.304毫摩尔)处理,并将该混合物加热(75℃油浴)5小时,然后减轻加热(50℃)并搅拌16小时。提高反应温度(75℃)并搅拌2小时。冷却该反应,然后用 CH_2Cl_2 (15毫升)稀释并用0.5 M HCl(15毫升),然后盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO_4),过滤并在减压下浓缩,残留物通过制备LCMS提纯。合并含目标产物的级分并经离心蒸发干燥,以提供产物(0.0203克,0.030毫摩尔,49.8%收率)。

[0594] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 1H), 6.84 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.35 - 6.11 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.78 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.54 (s, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.63 (m, 6H), 1.52 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.23 - 1.03 (m, 15H).

[0595] 注意：哌啶质子信号部分增宽并且不整合到它们的全计数 (full complement) 中。LCMS ($M+H$) = 644.4。

[0596] 中间体75

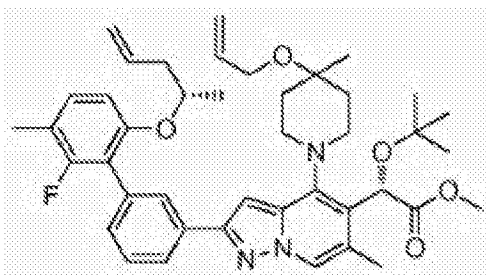


[0598] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-6'-羟基-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.105克, 0.180毫摩尔)、(2-氟-6-羟基-3-甲基苯基)硼酸(0.052克, 0.306毫摩尔)和2.0 M Na_2CO_3 水溶液(0.269毫升, 0.539毫摩尔)在DMF(1.796毫升)中的溶液用氮气鼓泡10分钟,用 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.015克, 0.013毫摩尔)处理,然后鼓泡5分钟。该反应在加热(85℃油浴)下搅拌3小时,然后冷却,用水(15毫升)稀释并萃取到 Et_2O (2 x 15毫升)中。合并的萃取物用盐水洗涤,然后干燥(MgSO_4),过滤并在减压下浓缩。残留物通过Biotage提纯(12 g SiO_2 , 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc /己烷),以提供透明膜形式的目标产物(0.071克, 0.113毫摩尔, 62.8%收率)。

[0599] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (dt, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (ddt, $J=17.1, 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.45 (dq, $J=17.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.25 (d, $J=1.7$ Hz, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 - 1.25 (m, 9H). LCMS ($M+H$) = 630.6.

[0601] 中间体76

[0602]



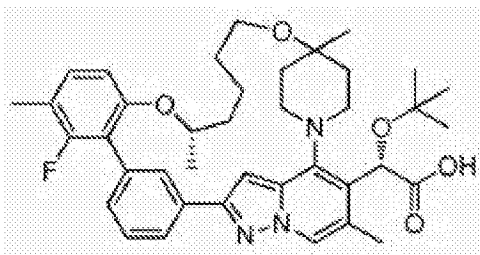
[0603] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-3'-甲基-6'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：用DEAD(0.054毫升,0.338毫摩尔)处理(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-6'-羟基-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.071克,0.113毫摩尔)、(R)-戊-4-烯-2-醇(0.029克,0.338毫摩尔)和 Ph_3P (0.089克,0.338毫摩尔)在干燥THF(1.127毫升)中的溶液并将该混合物搅拌16小时。该混合物用水(10毫升)稀释并萃取到 Et_2O (10毫升)中,然后干燥(MgSO_4),过滤并在减压下浓缩。该残留物通过制备LCMS提纯。合并产物级分并经离心蒸发干燥,以提供目标产物(0.050克,0.072毫摩尔,63.8%收率)。

[0604]

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.06 (ddt, $J=17.1, 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 5.44 (dq, $J=17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.96 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.59 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.27 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H). LCMS ($M+H$) = 698.7.

[0605] 实施例39

[0606]



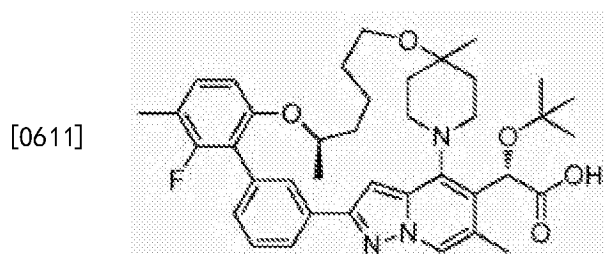
[0607] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-16-氟-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸：将(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2'-氟-3'-甲基-6'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.0502克,0.072毫摩尔)在干燥DCE(36.0毫升)中的溶液加热(80℃油浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(3.16毫克,5.04微摩尔)处理。将该反应搅拌4小时,然后冷却并浓缩。该残留物在MeOH(2.0毫升)中用10重量% Pd/C(8毫克,

7.52毫摩尔)处理,将该烧瓶抽空三次,并用氢气回填。将该反应搅拌3小时,然后过滤(0.45 μm 注射器tip过滤器),浓缩。该残留物在THF(2毫升)中用1.0 N NaOH(0.360毫升,0.360毫摩尔)处理并在加热(70℃油浴)下搅拌2小时,然后粗物质通过制备LCMS提纯。合并产物级分并经离心蒸发干燥,以提供目标产物(0.0052克,0.008毫摩尔,11%收率)。

[0608] $^1\text{H NMR}$
(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 3.78 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.80 - 1.40 (m, 8H), 1.16 (s, 12H), 1.07 (d, $J=6.1$ Hz, 3H).

[0609] 注意: 哌啶质子信号部分增宽并且不整合到它们的全计数(full complement)中。LCMS (M+H) = 658.6。

[0610] 实施例40

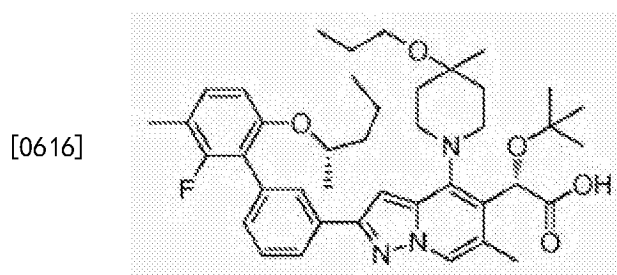


[0612] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22R)-16-氟-4,17,22,28-四甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十烯-3-基]乙酸: 这种物质作为来自前一实施例的副产物分离,以提供相反的非对映异构体产物(0.0037克,5.63微摩尔,7.8%收率)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz,

[0613] DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.83 (br. s., 4H), 1.73 - 1.55 (m, 5H), 1.49 (br. s., 1H), 1.19 (s, 9H), 1.17 (br. s., 3H), 1.09 (d,

[0614] $J=5.8$ Hz, 3H). 注意: 哌啶质子信号部分增宽并且不整合到它们的全计数(full complement)中。LCMS (M+H) = 658.6。

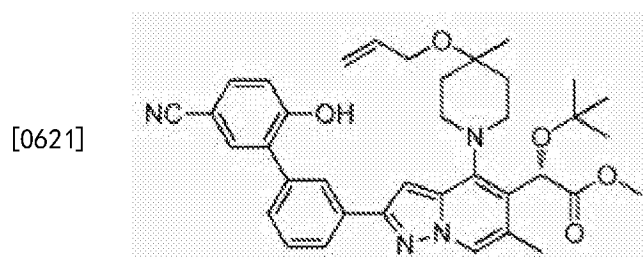
[0615] 实施例41



[0617] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[2-(3-{2-氟-3-甲基-6-[(2S)-戊-2-基氧基]苯基}苯基)-6-甲基-4-(4-甲基-4-丙氧基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]乙酸：这种物质作为来自前一实施例的副产物分离，以提供非大环产物(0.0101克,0.147毫摩尔,20.4%收率)。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.60 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.21 (s, 4H), 1.93 - 1.21 (m, 11H), 1.17 (s, 12H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.76 - 0.70 (m, 3H). LCMS (M+H) = 688.8.

[0620] 中间体77

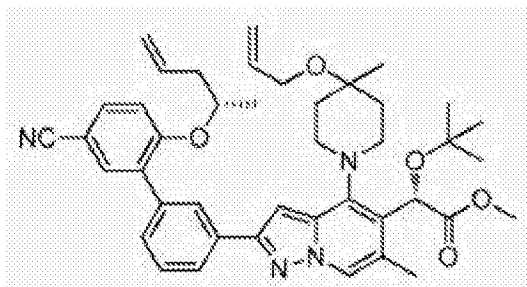


[0622] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氰基-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯：((S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-溴苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.204克,0.349毫摩尔)、(5-氰基-2-羟基苯基)硼酸(0.117克,0.689毫摩尔)和2.0 M Na₂CO₃水溶液(0.55毫升,1.100毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液用氮气鼓泡10分钟,用Pd(Ph₃P)₄(0.029克,0.025毫摩尔)处理,然后鼓泡5分钟。该反应在加热(85℃油浴)下搅拌6小时,然后在室温下搅拌16小时。该反应用水(15毫升)稀释并萃取到Et₂O(2 x 15毫升)中。将合并的萃取物干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,残留物通过Biotage提纯(12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供灰白色玻璃态固体形式的目标产物(0.153克,0.246毫摩尔,70.4%收率)。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 8.09 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 6.45 (s, 1H), 6.10 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.43 (m, 1H), 5.17 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.92 (t, J=10.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, J=13.2, 4.6 Hz, 1H), 1.69 (td, J=13.1, 4.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 623.5.

[0624] 中间体78

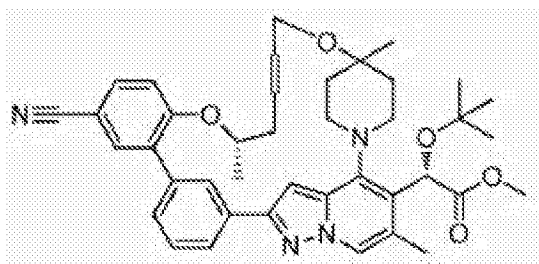
[0625]



[0626] (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氰基-2'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯: (S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氰基-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.0954克,0.153毫摩尔)在干燥THF(1.532毫升)中的溶液相继用(R)-戊-4-烯-2-醇(0.040克,0.460毫摩尔)、Ph₃P(0.121克,0.460毫摩尔)和DEAD(0.073毫升,0.460毫摩尔)处理,并将该反应搅拌2小时。该反应用水(10毫升)稀释并萃取到Et₂O(10毫升)中。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,残留物通过Biotage提纯(40 g SiO₂, 0-40% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分和在减压下浓缩,以提供清澈油形式的产物(0.101克,0.146毫摩尔,95%收率)。LCMS (M+H) = 693.6。

[0627] 中间体79

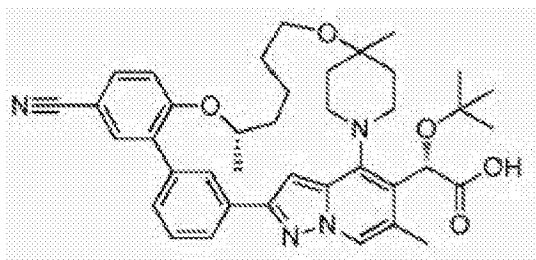
[0628]



[0629] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氰基-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-十一烯-3-基]乙酸甲酯: 将(S)-2-(4-(4-(烯丙氧基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(5'-氰基-2'-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(叔丁氧基)乙酸甲酯(0.104克,0.151毫摩尔)在DCE(100毫升)中的溶液加温(85℃油浴),然后用第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(9.4毫克,0.015毫摩尔)处理。将该反应搅拌2小时。将该反应浓缩,残留物通过Biotage提纯(12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV), EtOAc/己烷)。汇集产物级分并在减压下浓缩,以提供目标产物(0.082克,0.124毫摩尔,82%收率)。LCMS (M+H) = 663.35。

[0630] 实施例42

[0631]



[0632] (2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氰基-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-十一烯-3-基]乙酸: 用10重量% Pd/C(0.013克,0.012毫摩尔)处理(2S)-2-(叔丁氧基)-2-[(22S)-17-氰基-4,22,28-三甲基-21,27-二氧杂-1,6,34-三氮杂六环[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]三十四碳-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-十一烯-3-基]乙酸甲酯(0.082克,0.124毫摩尔)在MeOH(3毫升)中的溶液,然后抽空三次并用氢气(气球)回填。将该反应搅拌2小时,然后过滤(0.45 μm注射器tip过滤器)并在减压下浓缩滤液。将残留物再溶解在MeOH(0.75毫升)和THF(0.75毫升)中,用5.0 N NaOH(0.083毫升,0.414毫摩尔)处理,并将该混合物加热(75℃油浴)90分钟,然后冷却并用CH₂Cl₂(15毫升)稀释。该悬浮液用1.0 N HCl(5毫升),然后盐水洗涤,然后浓缩。该粗物质通过制备LCMS提纯。合并含目标产物的级分并经离心蒸发干燥,以提供目标产物(0.0135克,0.021毫摩尔,17%收率)。

[0633]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.39
(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H),
7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.83
(br. s., 1H), 3.76 (t, J=11.9 Hz, 1H), 2.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 1H), 2.60
- 2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 6H), 1.51 (d, J=10.1
Hz, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 11H), 1.13 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 651.7.

[0634]

[0635] 本领域技术人员显而易见的是,本公开不限于上述示例性实施例,并且可以在不背离其基本属性的情况下体现为其它具体形式。因此这些实施例应在所有方面被视为示例性而非限制性的,参考所附权利要求书而非上述实施例,因此其中在意在涵盖落在权利要求书的含义和等同范围内的所有变化。