



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106458988 B

(45)授权公告日 2019.12.03

(21)申请号 201580023793.1

A61K 31/519(2006.01)

(22)申请日 2015.04.16

A61K 31/517(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/454(2006.01)

申请公布号 CN 106458988 A

A61K 31/4545(2006.01)

(43)申请公布日 2017.02.22

A61K 31/4725(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/513(2006.01)

14001613.0 2014.05.07 EP

A61K 31/502(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/53(2006.01)

2016.11.07

A61P 35/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 25/00(2006.01)

PCT/EP2015/000793 2015.04.16

A61P 37/02(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 9/00(2006.01)

W02015/169421 EN 2015.11.12

A61P 29/00(2006.01)

(73)专利权人 默克专利股份公司

A61P 19/02(2006.01)

地址 德国达姆施塔特

A61P 17/06(2006.01)

(72)发明人 H-P.布赫斯塔勒 D.多施

A61P 17/00(2006.01)

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

A61P 37/08(2006.01)

司 72001

代理人 王伦伟 万雪松

(56)对比文件

W0 2014036022 A1, 2014.03.06, 全文, 特别是权利要求1, 50, 表1, 第[0244-0247]段.

W0 2015014442 A1, 2015.02.05, 全文, 特别是权利要求1.

(51)Int.Cl.

CN 1980913 A, 2007.06.13,

C07D 401/14(2006.01)

W0 2013012723 A1, 2013.01.24,

C07D 401/06(2006.01)

W0 2015014442 A1, 2015.02.05, 全文, 特别是权利要求1.

C07D 413/06(2006.01)

W0 2014036022 A1, 2014.03.06, 全文, 特别是权利要求1, 50, 表1, 第[0244-0247]段.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 491/04(2006.01)

C07D 495/04(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

审查员 秦雪

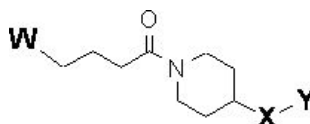
权利要求书12页 说明书151页

(54)发明名称

杂环基-丁酰胺衍生物

(57)摘要

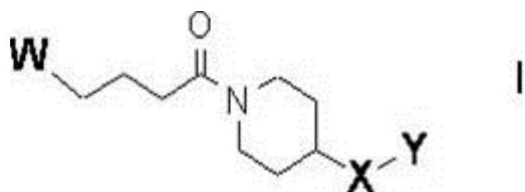
式I的化合物是端锚聚合酶的抑制剂并尤其可用于治疗疾病,如癌症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症



I 其中W、X和Y具有

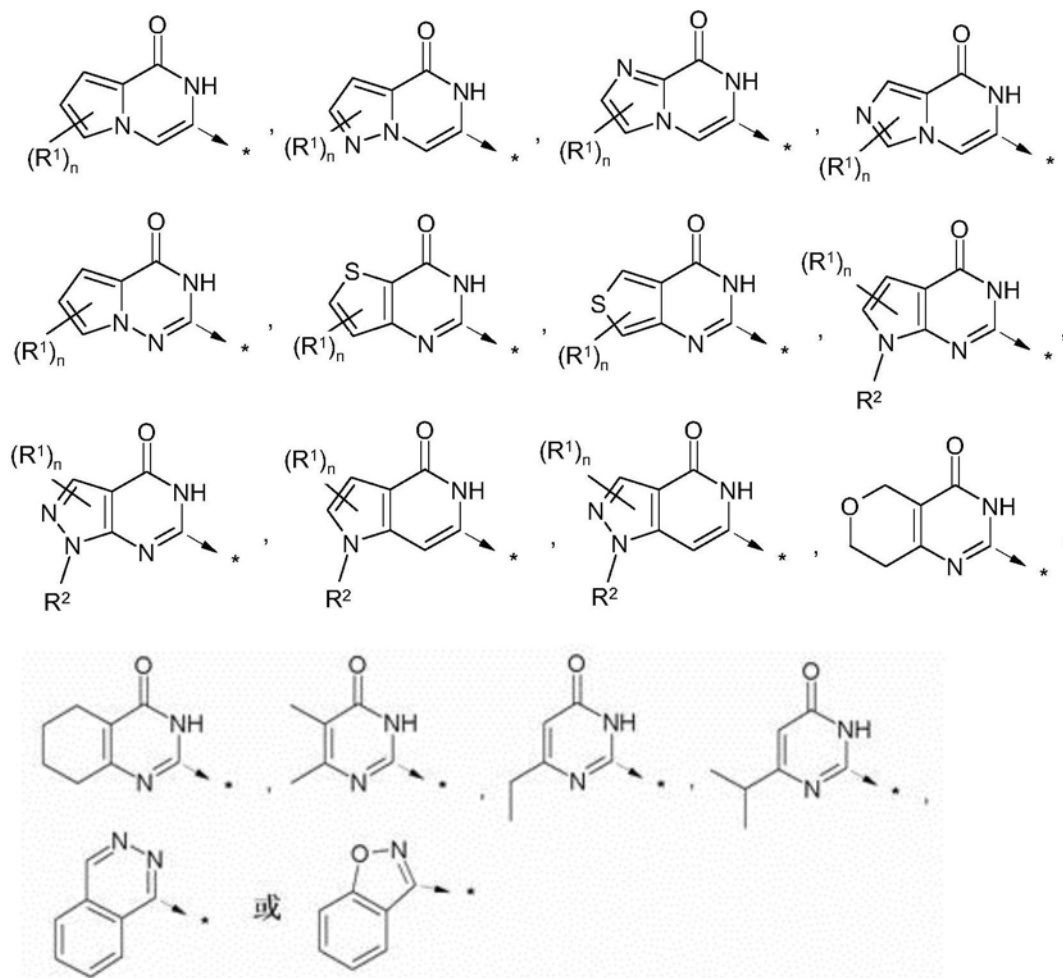
权利要求1中指示的含义。

1. 式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括它们所有比率的混合物,



其中

W表示



其中*表示与亚丙基部分的连接点,

X表示CO,

Y表示Ar或Het¹,

R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃,

R²表示H或CH₃,

Ar表示苯基, 其未被取代或被Ha1、NO₂、CN、A、OR³、S(O)_mR³、N(R³)₂、COA、COOR³、CON(R³)₂、SO₂N(R³)₂、NR³COR³、NR³SO₂A、NR³CON(R³)₂和/或Het²单-、二-或三取代,

Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基, 其各自未被取代或被Ha1、NO₂、Ar¹、CN、A、OR³、

$N(R^3)_2$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 Het^2 和/或 $=O$ 单-或二取代，

Het^2 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被 $Ha1$ 、 NO_2 、 Ar^1 、 CN 、 A 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 $CON(R^3)_2$ 和/或 $=O$ 单-或二取代，

Ar^1 表示苯基，其未被取代或被 $Ha1$ 、 NO_2 、 CN 、 A 、 OR^3 、 $S(O)_mR^3$ 、 $N(R^3)_2$ 、 COA 、 $COOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 NR^3COR^3 和/或 NR^3SO_2A 单-、二-或三取代，

A 表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基，其中一个或两个不相邻的 CH -和/或 CH_2 -基团可以被 N -或 O -原子替代且其中1-7个H原子可以被 F 、 Cl 和/或 OH 替代，

R^3 表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基，

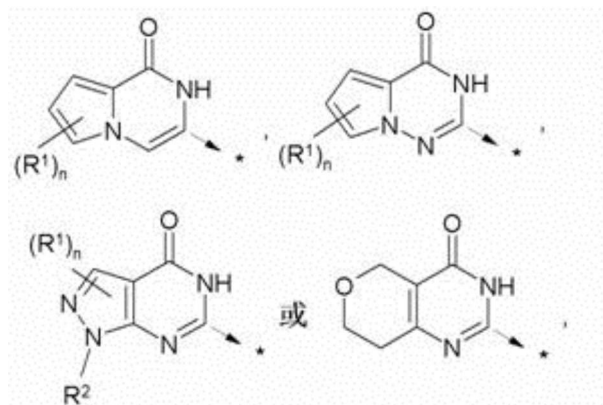
$Ha1$ 表示 F 、 Cl 、 Br 或 I ，

m 表示0、1或2，

n 表示1或2。

2. 根据权利要求1的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比率的混合物，其中

W 表示



3. 根据权利要求1的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比率的混合物，其中

Ar 表示苯基，其未被取代或被 $Ha1$ 、 CN 、 A 和/或 OR^3 单-、二-或三取代。

4. 根据权利要求1、2或3的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比率的混合物，其中

Het^1 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被 Ar^1 、 CN 、 A 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 Het^2 和/或 $=O$ 单-或二取代。

5. 根据权利要求1-3任一项的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比率的混合物，其中

Het^2 表示嘧啶基。

6. 根据权利要求1-3任一项的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比率的混合物，其中

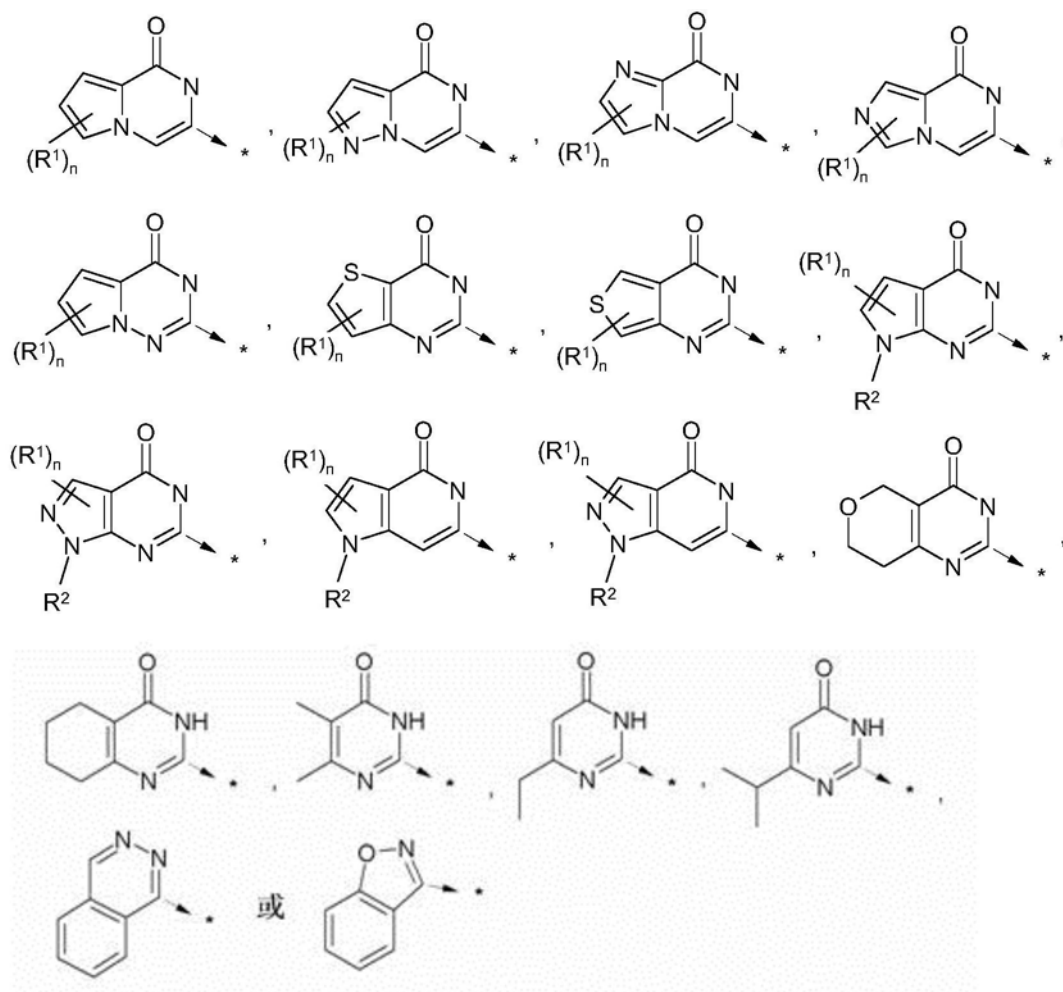
Ar^1 表示苯基。

7. 根据权利要求1的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比

率的混合物，

其中

W表示



其中*表示与亚丙基部分的连接点，

X表示CO，

Y表示Ar或Het¹，

R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃，

R²表示H或CH₃，

Ar表示苯基，其未被取代或被Ha1、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代，

Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代，

Het²表示嘧啶基，

Ar¹表示苯基，

A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基，其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-或O-原子替代且其中1-7个H原子可以被F、Cl和/或OH替代，

R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基，

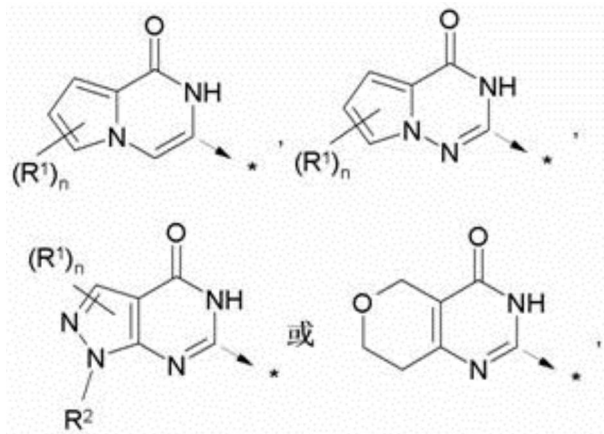
Ha1表示F、Cl、Br或I，

n表示1或2。

8. 根据权利要求1的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括它们所有比率的混合物,

其中

W表示



其中*表示与亚丙基部分的连接点,

X表示CO,

Y表示Ar或Het¹,

R¹表示H、F或CH₃,

R²表示H或CH₃,

Ar表示苯基, 其被Ha1和/或OR³单-或二取代,

Het¹表示吡唑基或吡啶基, 其各自未被取代或被A、OR³、N(R³)₂和/或Het²单-或二取代,

Het²表示嘧啶基,

A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基,

R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基,

Ha1表示F、Cl、Br或I,

n表示1。

9. 根据权利要求1的化合物, 其选自

No.	名称
"C1"	3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C2"	3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]-吡嗪-1-酮
"C3"	3-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C4"	3-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C8"	3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C9"	6-氟-3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C10"	6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,5-a]-吡嗪-8-酮
"C11"	6-氯-3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C12"	6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2-甲基-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮
"C13"	6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,2-a]-吡嗪-8-酮
"C14"	3-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C15"	3-[4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C16"	2-氨基-5-[1-[4-(1-氧代-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丁酰基]哌啶-4-羰基]吡啶-3-甲腈
"C17"	3-[4-[4-(6-氨基-5-噻啶-2-基-吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C18"	3-[4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C20"	3-[4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C21"	3-[4-[4-(6-甲氧基哒嗪-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C22"	3-[4-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮

"C23"	3-[4-[4-(1-甲基吡唑-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C24"	3-[4-[4-(异噁唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C25"	3-[4-[4-(1-甲基咪唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C26"	3-[4-[4-(3-甲基咪唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C27"	3-[4-[4-(1-甲基咪唑-2-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C30"	6-(羟甲基)-3-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C31"	7-氟-3-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C32"	6-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3-甲基-7H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-酮
"C33"	6-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3-甲基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮
"C34"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C35"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C36"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C37"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C38"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C39"	6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C40"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
"C41"	6-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C42"	6-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C43"	6-[4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C48"	6-[4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C49"	6-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C50"	6-[4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C51"	6-[4-[4-(6-甲氧基哒嗪-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C52"	2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3,4a,5,7,8,8a-六氢吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
"C53"	7-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C55"	2-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-噻

	吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C57"	3-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C62"	6-甲基-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C71"	7-氟-3-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C78"	7-氟-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
"C99"	6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3-甲基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮
"C105"	3-甲基-6-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮
"C113"	2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C114"	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C119"	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C120"	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C121"	2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C123"	7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
"C126"	2-{4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C131"	2-{4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C132"	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C133"	2-{4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C135"	7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
"C136"	2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C137"	2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C142"	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C143"	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C144"	2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C146"	2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C147"	2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
"C148"	2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

“C153”	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C154”	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C155”	2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C157”	7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C158”	2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C159”	2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C164”	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C165”	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C166”	2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C168”	6-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C169”	6-氟-2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C170”	6-氟-2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C171”	6-氨基-1'-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈
“C175”	6-氟-2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C177”	6-氟-2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C179”	6-氟-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C180”	2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C181”	2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C186”	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C190”	7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C191”	1-甲基-5-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
“C192”	2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C193”	2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C198”	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C199”	2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C200”	2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-

	3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C202”	2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C207”	6-{4-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮
“C208”	6-氟-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
“C209”	2-甲基-6-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮
“C210”	3-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
“C211”	3-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
“C212”	6-氟-3-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮
“C213”	6-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C214”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C215”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-氟-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C216”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C217”	6-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2-甲基-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮
“C218”	6-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C219”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C220”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C221”	6-氟-2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C222”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C223”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C224”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
“C225”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
“C226”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C227”	2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6,7,8-四氢-3H-喹唑啉-4-酮
“C228”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C229”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C230”	2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6,7,8-四氢-3H-喹唑啉-4-酮

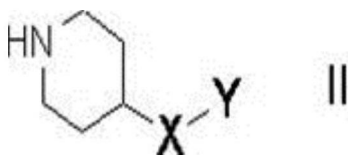
“C231”	6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2-甲基-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮
“C233”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C234”	1-甲基-6-{4-[4-(4-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C235”	2-{4-[4-(4-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C236”	6-{4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C237”	2-{4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C238”	6,7-二氟-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮
“C239”	2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6-二甲基-3H-嘧啶-4-酮
“C240”	2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6-二甲基-3H-嘧啶-4-酮
“C241”	2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6-二甲基-3H-嘧啶-4-酮
“C242”	5,6-二甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮
“C243”	2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C244”	2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C245”	6-(4-{4-[4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C246”	6-{4-[4-(3,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
“C247”	2-{4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C248”	2-{4-[4-(3,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C249”	2-(4-{4-[4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
“C250”	1-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-酞嗪-1-基-丁-1-酮
“C251”	6-乙基-2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮
“C252”	6-乙基-2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮
“C253”	6-乙基-2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮
“C254”	6-异丙基-2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮
“C255”	2-{4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-4-异丙基-1H-嘧啶-6-酮
“C256”	4-异丙基-2-{4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1H-嘧啶-6-酮
“C257”	4-异丙基-2-{4-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1H-嘧啶-6-酮
“C258”	4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]丁-1-酮
“C259”	4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]丁-1-酮

“C259a”	4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]丁-1-酮
“C260”	4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)-1-哌啶基]丁-1-酮
“C261”	4-乙基-2-{4-[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1H-嘧啶-6-酮
“C262”	2-{4-[4-(3,4-二氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C263”	2-{4-[4-(1,1-二氟乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基}-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮
“C266”	1-[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)-1-哌啶基]-4-酞嗪-1-基-丁-1-酮

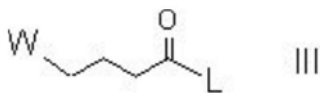
及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

10. 根据权利要求1-9任一项的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体的制备方法,其特征在于

使式II的化合物



其中X和Y具有权利要求1-9任一项中指示的含义,
与式III的化合物反应



其中W具有权利要求1-9任一项中指示的含义,
且L表示Cl、Br、I或游离或反应性地功能上修饰的OH基团,
和/或

将所述式I的碱或酸转化成其盐之一。

11. 药物,其包含至少一种根据权利要求1-9任一项的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,和任选的可药用载体、赋形剂或媒介物。

12. 根据权利要求1-9任一项的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物在制备用于治疗 and/或预防癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的药物中的用途。

13. 根据权利要求1-9任一项的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物在制备用于治疗 and/或预防选自头癌、颈癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食管癌、支气管癌、喉头癌、咽癌、胸部癌症、骨癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫癌、子宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、皮肤癌、甲状腺癌、血癌、淋巴结癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、中枢神经系统癌症的疾病的药物中的用途。

14. 药物,其包含至少一种根据权利要求1-9任一项的式I的化合物和/或其可药用盐和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,和至少一种其它药物活性成分。

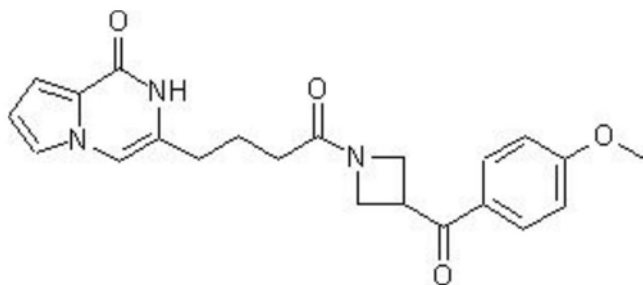
15. 装置,其由

(a) 有效量的根据权利要求1-9任一项的式I的化合物和/或其可药用盐和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,

和

(b) 有效量的其它药物活性成分的单独包装构成。

16. 化合物3-{4-[3-(4-甲氧基-苯甲酰基)-氮杂环丁烷-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 (“D1”)



及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

杂环基-丁酰胺衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明的目的是找出具有有价值的性质的新型化合物,特别是可用于制备药物的那些。

[0003] 本发明涉及抑制端锚聚合酶(TANK)和多聚(ADP-核糖)聚合酶PARP-1的活性的杂环基-丁酰胺衍生物。本发明的化合物因此可用于治疗疾病,如癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症。本发明还提供制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物和使用包含这些化合物的药物组合物治疗疾病的方法。

[0004] 核酶多聚(ADP-核糖)聚合酶-1(PARP-1)是PARP酶家族的成员。这一不断壮大的酶家族由PARP,例如PARP-1、PARP-2、PARP-3和Vault-PARP;和端锚聚合酶(TANK),例如TANK-1和TANK-2构成。PARP也被称作多聚(腺苷5'-二磷酸核糖)聚合酶或PARS(多聚(ADP-核糖)合成酶)。

[0005] TANK-1看起来是有丝分裂纺锤体相关的多聚(ADP-核糖)的聚合所需要的。TANK-1的多聚(ADP-核糖基)化(poly(ADP-ribosyl)ation)活性可能对纺锤体双极性的准确形成和维持至关重要。此外,TANK-1的PARP活性已表明是分裂后期前的正常端粒分离所需要的。干扰端锚聚合酶PARP活性造成异常有丝分裂,这引起瞬态细胞周期阻滞(可能由于纺锤体检查点活化),接着引起细胞死亡。端锚聚合酶的抑制因此预计对增殖的肿瘤细胞具有细胞毒素作用(WO 2008/107478)。

[0006] M. Rouleau等人在Nature Reviews, 卷10, 293-301中在临床癌症研究中描述了PARP抑制剂(表2,第298页)。

[0007] 根据Horvath和Szabo的综述(Drug News Perspect 20(3), 2007年4月, 171-181),最新的研究证实,PARP抑制剂增加了癌细胞死亡,这主要是因为它们干扰各种水平的DNA修复。更新的研究还证实,PARP抑制剂通过抑制生长因子表达或通过抑制生长因子诱导的细胞增殖反应来抑制血管生成。这些发现可能也与PARP抑制剂的体内抗癌作用的模式有关。

[0008] Tentori等人,(Eur. J. Cancer, 2007, 43(14)2124-2133)的研究还显示,PARP抑制剂能够消除VEGF或胎盘生长因子诱导的迁移,并且防止在基于细胞的系统中形成小管类网络,以及减少体内血管生成。该研究还证明,在PARP-1剔除的小鼠中,生长因子诱导的血管生成不充分。研究结果为靶向PARP用于抗血管生成提供了证据,为PARP抑制剂在癌症治疗中的用途增加了新的治疗意义。

[0009] 众所周知的是,保守信号途径的缺陷在基本上所有癌症的起源和行为方面起到关键作用(E.A.Fearon, Cancer Cell, 卷16, 第5期, 2009, 366-368)。Wnt途径是抗癌症治疗的靶标。Wnt途径的关键特征是被 β -连环蛋白破坏复合物所造成的 β -连环蛋白的蛋白水解(降解)受到控制。蛋白,例如WTX、APC或Axin,与降解过程有关。 β -连环蛋白的合适降解对于避免在许多癌症中观察到的Wnt途径的不合适活化很重要。端锚聚合酶抑制Axin的活性,并由此抑制 β -连环蛋白的降解。因此,端锚聚合酶抑制剂使 β -连环蛋白的降解提高。期刊Nature中的文章,不但提供了对于控制Wnt信号发出的蛋白的重要新见解,而且进一步支持

了通过小分子来拮抗 β -连环蛋白水平和位置的方法(Huang等人,2009;Nature, 卷461, 614-620)。化合物XAV939抑制DLD-1-癌细胞的生长。他们发现,XAV939通过提高AXIN1和AXIN2蛋白的水平,阻碍 β -连环蛋白的Wnt-刺激的积聚。作者随后的工作证明,XAV939通过抑制端锚聚合酶1和2(TNKS1和TNKS2)来控制AXIN水平,端锚聚合酶1和2两者都是多聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)蛋白家族的成员(S.J. Hsiao等人,Biochimie 90, 2008, 83-92)。

[0010] 已经发现,根据本发明的化合物和其盐具有非常有价值的药理学性质,同时被良好耐受。

[0011] 本发明具体涉及抑制端锚聚合酶1和2的式I的化合物,包含这些化合物的组合物和使用其治疗TANK诱发的疾病和不适的方法。

[0012] 式I的化合物还可用于分离和研究TANK的活性或表达。此外,它们特别适合用在与未调节或扰乱的TANK活性相关的疾病的诊断方法中。

[0013] 宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类动物,特别是人类;啮齿动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫等。动物模型对实验研究有意义,为人类疾病的治疗提供模型。

[0014] 可通过体外测试确定特定细胞对根据本发明的化合物治疗的敏感性。通常,将细胞培养物与各种浓度的根据本发明的化合物合并足以使活性剂如抗IgM引发细胞应答(如表面标志物的表达)的一段时间,通常大约1小时至1周。可以使用来自血液或来自活检样本的培植细胞进行体外测试。使用识别该标志物的特异性抗体通过流式细胞术评估表达的表面积标志物的量。

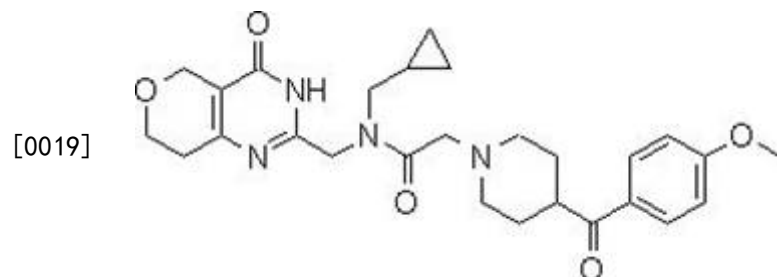
[0015] 剂量根据所用的具体化合物、具体疾病、患者状态等而变。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中的不想要的细胞群,同时维持患者的生命力。该治疗通常持续至发生显著减少,例如细胞负荷减少至少约50%,并可持续至在体内基本不再检出不想要的细胞。

现有技术

[0016] E. Wahlberg等人, Nature Biotechnology (2012), 30 (3), 283.

[0017] M. D. Shultz等人, Journal of Medicinal Chemistry 2013 (2013年11月7日出版)。

[0018] 在相同出版物中,下列苯甲酰基哌啶衍生物被描述为端锚聚合酶抑制剂:

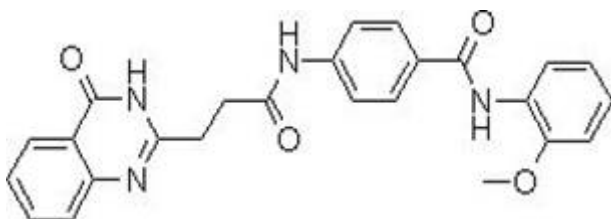


[0020] IC_{50} (TNKS1) = 2 nM, IC_{50} (TNKS2) = 0.6 nM; 细胞检测: EC_{50} = 35 nM.

[0021] H. Bregman等人, Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56 (3), 1341.

[0022] 下列喹唑啉酮被描述为端锚聚合酶抑制剂:

[0023]

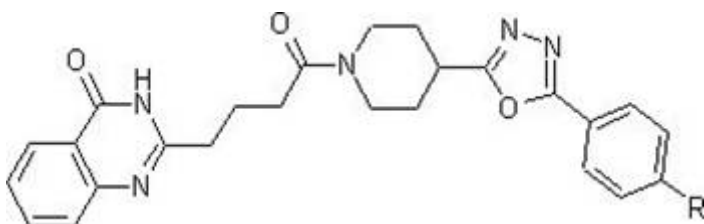
[0024] IC_{50} (TNKS1) = 7.4 nM, IC_{50} (TNKS2) = 4.4 nM; 细胞检测: EC_{50} = 320 nM。

[0025] 本发明的化合物显著更具活性。

[0026] 在WO 2013/012723、WO 2013/010092和WO 2013/008217中描述了其它端锚聚合酶抑制剂。

[0027] 最近公开了要求保护其它喹唑啉酮的专利(WO 2014/036022 A1)。下面显示一个实例(R = F)

[0028]

[0029] 对于这种化合物,在该专利申请中报道了下列数据: IC_{50} (TNKS1) = 18.8 nM, IC_{50} (TNKS2) = 2.59 nM; 细胞检测: EC_{50} = 247 nM。

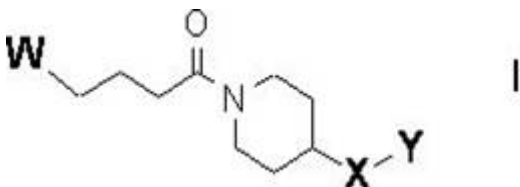
[0030] 在WO 2015/014442 A1中描述了用于治疗癌症的氧代喹唑啉基-丁酰胺衍生物。

[0031] 对比数据给出在表3中。

[0032] 发明概述

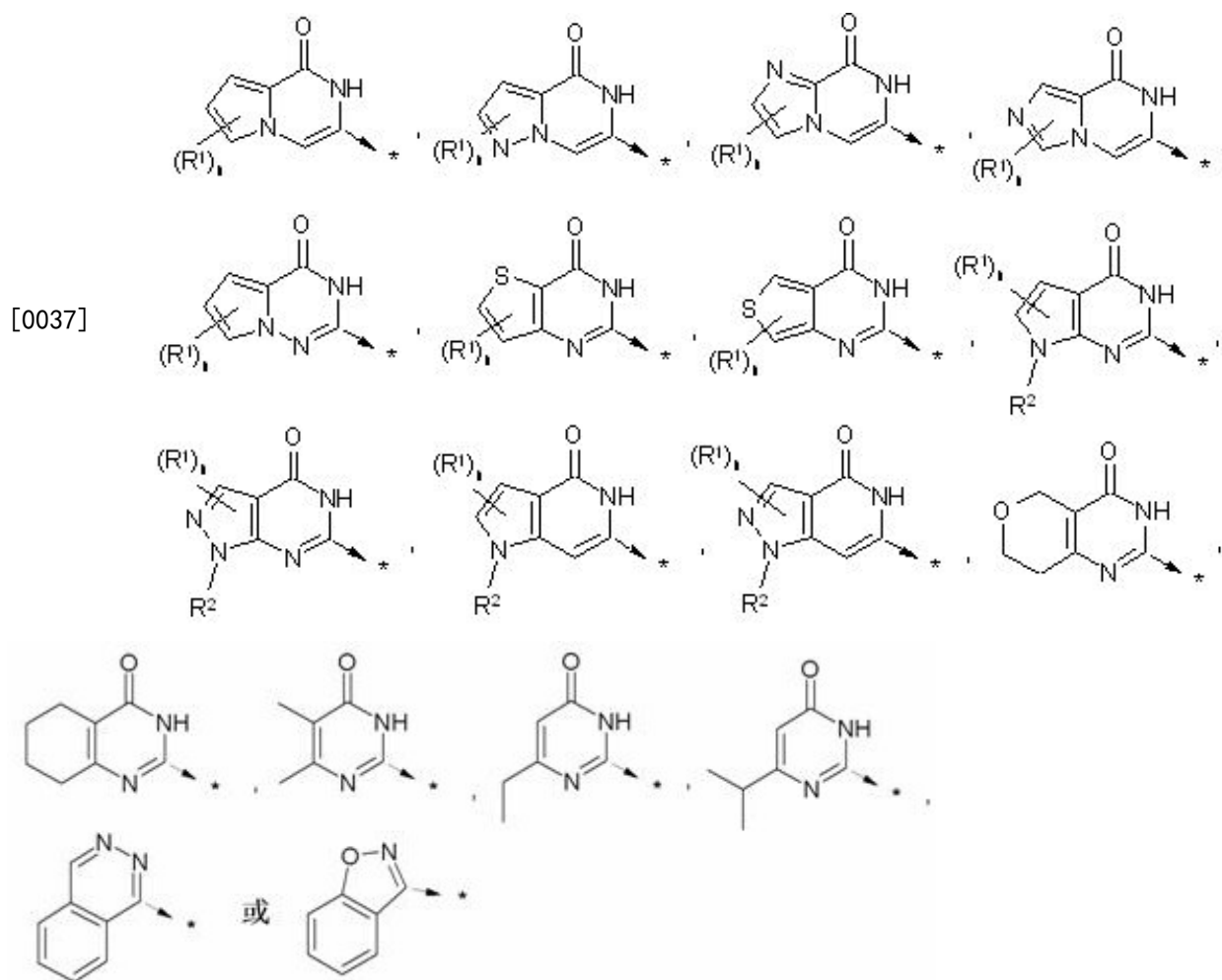
[0033] 本发明涉及式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物

[0034]



[0035] 其中

[0036] W表示



[0038] 其中*表示与亚丙基部分的连接点，

[0039] X表示0、CO或不存在，

[0040] Y表示Ar或Het¹，

[0041] R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃，

[0042] R²表示H或CH₃，

[0043] Ar表示苯基，其未被取代或被Hal、NO₂、CN、A、OR³、S(O)_mR³、N(R³)₂、COA、COOR³、CON(R³)₂、SO₂N(R³)₂、NR³COR³、NR³SO₂A、NR³CON(R³)₂和/或Het²单-、二-或三取代，

[0044] Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被Hal、NO₂、Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、CON(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代，

[0045] Het²表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被Hal、NO₂、Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、CON(R³)₂和/或=O单-或二取代，

[0046] Ar¹表示苯基，其未被取代或被Hal、NO₂、CN、A、OR³、S(O)_mR³、N(R³)₂、COA、COOR³、CON(R³)₂、NR³COR³和/或NR³SO₂A单-、二-或三取代，

[0047] A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基，其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-或O-原子替代且其中1-7个H原子可以被F、Cl和/或OH替代，

[0048] R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基，

[0049] Hal表示F、Cl、Br或I，

[0050] m表示0、1或2，

[0051] n表示1或2。

[0052] 本发明还涉及这些化合物的旋光形式(立体异构体)、对映异构体、外消旋体、非对映体和水合物和溶剂化物。

[0053] 此外,本发明涉及式I的化合物的可药用衍生物。

[0054] 术语“化合物的溶剂化物”表示惰性溶剂分子加合到化合物上,是由于它们相互的吸引力而形成的。溶剂化物是,例如,单或二水合物或醇化物。

[0055] 要理解的是,本发明还涉及盐的溶剂化物。

[0056] 术语可药用衍生物表示例如根据本发明的化合物的盐以及所谓的前药化合物。

[0057] 如本文所用和除非另有说明,术语“前药”表示在生物学条件(体外或体内)下可以水解、氧化或以其他方式反应以提供活性化合物(尤其是式I的化合物)的式I化合物的衍生物。前药的例子包括但不限于:包括可生物水解的部分的式I化合物的衍生物和代谢物,例如,可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸盐、可生物水解的碳酸盐、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸盐类似物。在某些实施方案中,带有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯方便地由分子上存在的任何羧酸部分的酯化而形成。前药可以典型地使用众所周知的方法制备,例如,下列文献记载的那些方法:Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)和 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)。

[0058] 术语“有效量”表示在组织、系统、动物或人中引起研究人员或医生所寻求的或希望的生物学或医学响应的药物的量或药用活性组分的量。

[0059] 另外,术语“治疗有效量”表示与没有接受该量的相应患者相比较,具有下列后果的量:改善治疗、治愈、预防或消除疾病、综合征、病症、不适、失调或副作用,或者,还减慢疾病、不适或失调的发展。

[0060] 术语“治疗有效量”还包括有效提高正常生理机能的量。

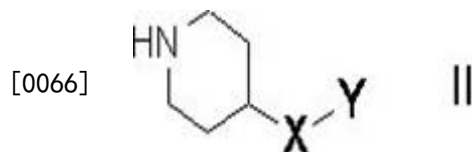
[0061] 本发明还涉及使用式I的化合物的混合物,例如两种非对映体的混合物,例如以1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的比率。

[0062] 这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

[0063] “互变异构体”表示互相平衡的化合物异构形式。异构形式的浓度取决于该化合物的存在环境并可根据例如该化合物是固体还是在有机或水溶液中而不同。

[0064] 本发明涉及式I的化合物及其盐,涉及式I的化合物及其可药用盐、溶剂化物、互变异构体和立体异构体的制备方法,其特征在于

[0065] 使式II的化合物



[0067] 其中X和Y具有权利要求1中指示的含义,

[0068] 与式III的化合物反应



[0070] 其中W具有权利要求1中指示的含义，

[0071] 且L表示Cl、Br、I或游离或反应性地功能上修饰的OH基团，

[0072] 和/或

[0073] 将式I的碱或酸转化成其盐之一。

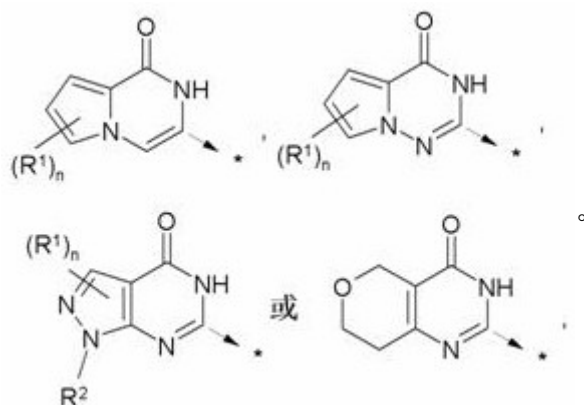
[0074] 在上下文中，除非明确地另行指明，基团W、X和Y具有对式I指出的含义。

[0075] A表示烷基，其为无支链（直链）或支链的并具有1、2、3、4、5、6、7或8个C原子。A优选表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还表示戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基，还优选为例如三氟甲基。

[0076] A非常特别优选表示具有2、3、4、5或6个C原子的烷基，优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

[0077] 此外，A优选表示CH₂OCH₃、CH₂CH₂OH或CH₂CH₂OCH₃。

[0078] W优选表示



[0080] R¹优选表示H、F、Cl、CH₃或CH₂OH。

[0081] R³优选表示H或CH₃。

[0082] Ar优选表示苯基，其未被取代或被Hal、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代。

[0083] Het¹优选表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代。

[0084] Het²优选是嘧啶基。

[0085] Ar¹优选表示苯基。

[0086] 在本发明各处，出现一次以上的所有基团可以相同或不同，即彼此独立。

[0087] 式I的化合物可具有一个或多个手性中心并因此可以以各种立体异构体形式出现。式I包括所有这些形式。

[0088] 因此，本发明特别涉及其中至少一个所述基团具有上述优选含义之一的式I的化合物。一些优选类别的化合物可通过下列子式Ia至Ij表示，它们符合式I且其中没有更详细指定的基团具有对式I指示的含义，但其中

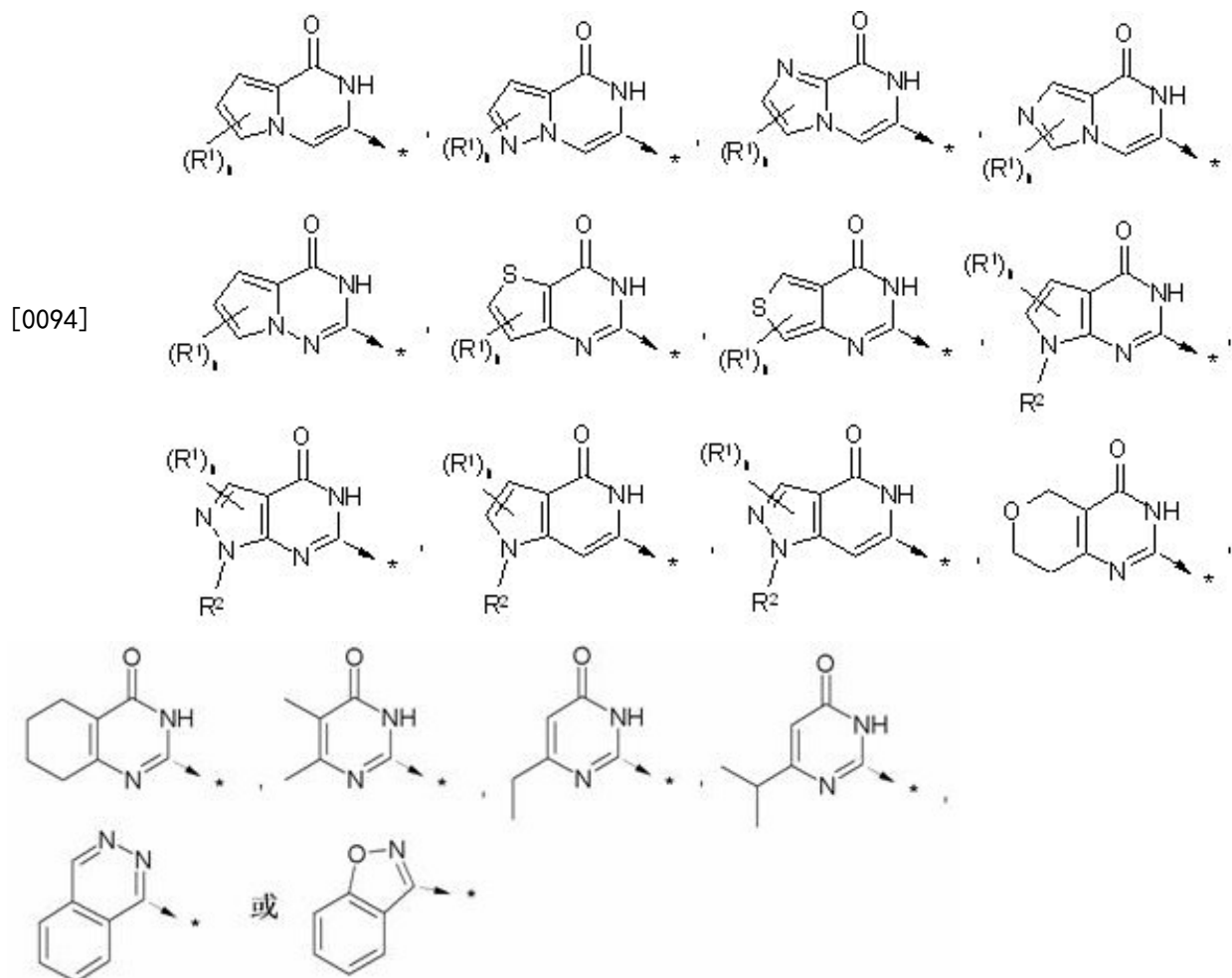
[0089] 在Ia中,Ar表示苯基,其未被取代或被Hal、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代;

[0090] 在Ib中,Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基,各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代;

[0091] 在Ic中,Het²表示嘧啶基;

[0092] 在Id中,Ar¹表示苯基;

[0093] 在Ie中,W表示



[0095] 其中*表示与亚丙基部分的连接点,

[0096] X表示O、CO或不存在,

[0097] Y表示Ar或Het¹,

[0098] R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃,

[0099] R²表示H或CH₃,

[0100] Ar表示苯基,其未被取代或被Hal、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代,

[0101] Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基,其各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代,

[0102] Het²表示嘧啶基,

[0103] Ar¹表示苯基,

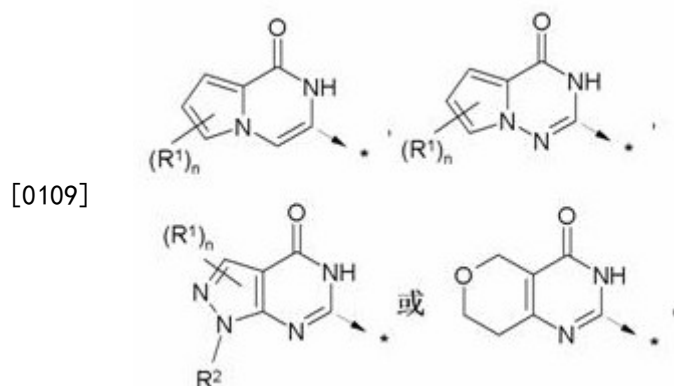
[0104] A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基,其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-或O-原子替代且其中1-7个H原子可以被F、Cl和/或OH替代,

[0105] R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基,

[0106] Hal表示F、Cl、Br或I,

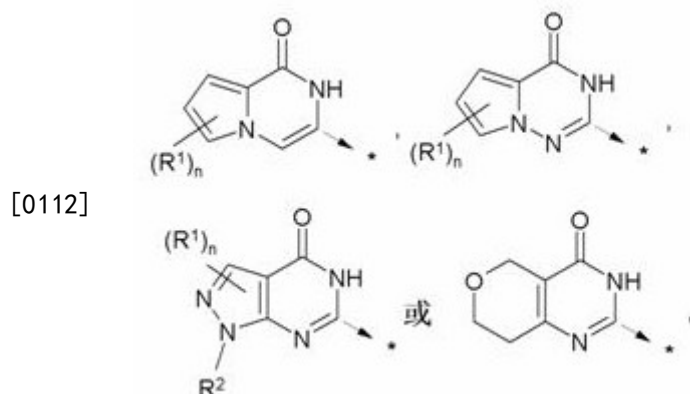
[0107] n表示1或2;

[0108] 在If中,W表示



[0110] 其中*表示与亚丙基部分的连接点;

[0111] 在Ig中,W表示



[0113] 其中*表示与亚丙基部分的连接点,

[0114] X表示CO或不存在,

[0115] Y表示Ar或Het¹,

[0116] R¹表示H、F或CH₃,

[0117] R²表示H或CH₃,

[0118] Ar表示苯基,其被Hal和/或OR³单-或二取代,

[0119] Het¹表示吡唑基或吡啶基,其各自未被取代或被A、OR³、N(R³)₂和/或Het²单-或二取代,

[0120] Het²表示嘧啶基,

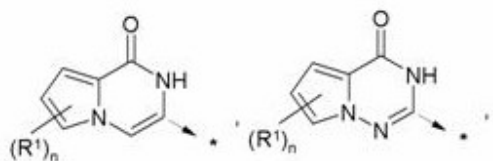
[0121] A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基,

[0122] R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基,

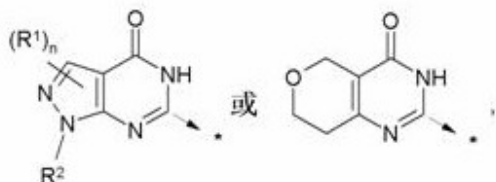
[0123] Hal表示F、Cl、Br或I,

[0124] n表示1;

[0125] 在Ih中,W表示



[0126]



[0127] 其中*表示与亚丙基部分的连接点,

[0128] X表示O、CO或不存在,

[0129] Y表示Ar或Het¹,

[0130] R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃,

[0131] R²表示H或CH₃,

[0132] Ar表示苯基,其未被取代或被Hal、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代,

[0133] Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基,其各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代,

[0134] Het²表示嘧啶基,

[0135] Ar¹表示苯基,

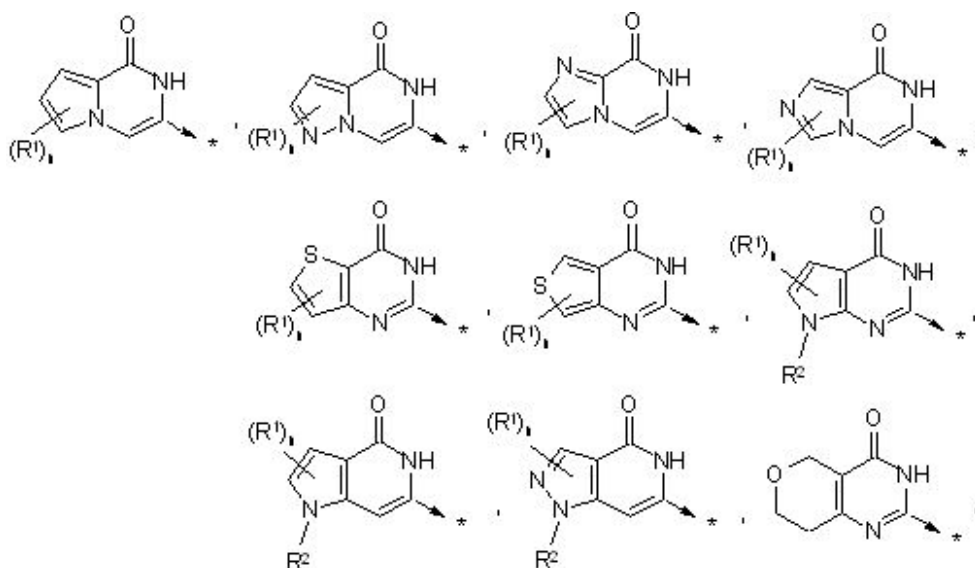
[0136] A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基,其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-或O-原子替代且其中1-7个H原子可以被F、Cl和/或OH替代,

[0137] R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基,

[0138] Hal表示F、Cl、Br或I,

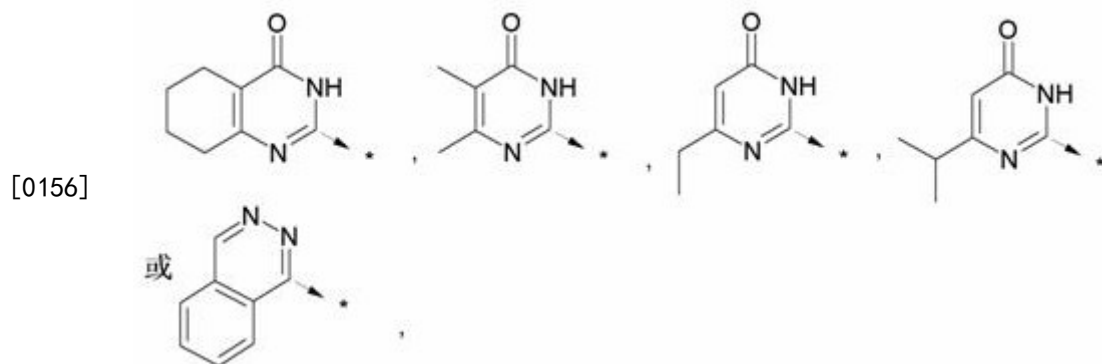
[0139] n表示1或2;

[0140] 在Ii中,W表示



[0142] 其中*表示与亚丙基部分的连接点,

- [0143] X表示O、CO或不存在，
 [0144] Y表示Ar或Het¹，
 [0145] R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃，
 [0146] R²表示H或CH₃，
 [0147] Ar表示苯基，其未被取代或被Hal、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代，
 [0148] Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代，
 [0149] Het²表示嘧啶基，
 [0150] Ar¹表示苯基，
 [0151] A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基，
 [0152] R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的无支链或支链烷基，
 [0153] Hal表示F、Cl、Br或I，
 [0154] n表示1或2；
 [0155] 在Ij中，W表示



- [0157] 其中*表示与亚丙基部分的连接点，
 [0158] X表示O、CO或不存在，
 [0159] Y表示Ar或Het¹，
 [0160] R¹表示H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂OH或OCH₃，
 [0161] R²表示H或CH₃，
 [0162] Ar表示苯基，其未被取代或被Hal、CN、A和/或OR³单-、二-或三取代，
 [0163] Het¹表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，其各自未被取代或被Ar¹、CN、A、OR³、N(R³)₂、Het²和/或=O单-或二取代，
 [0164] Het²表示嘧啶基，
 [0165] Ar¹表示苯基，
 [0166] A表示具有1-8个C原子的无支链或支链烷基，
 [0167] R³表示H或具有1、2、3或4个C原子的直链或支链烷基，
 [0168] Hal表示F、Cl、Br或I，
 [0169] n表示1或2；
 [0170] 及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括它们所有比率的混合物。

[0171] 式I的化合物及其制备用的原材料还通过如文献中(例如在标准著作,如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart中)描述的本身已知的方法,确切地说在已知并适用于所述反应的反应条件下制备。在此也可以使用在本文中沒有更详细提及的本身已知的变体。

[0172] 式II和III的起始化合物是众所周知的。但是,如果它们是新颖的,它们可通过本身已知的方法制备。

[0173] 式I的化合物优选可通过使式II的化合物与式III的化合物反应获得。

[0174] 在式III的化合物中,L优选表示Cl、Br、I或游离或反应性修饰的OH基团,例如活化的酯、咪唑化物(imidazolidine)或具有1-6个C原子的烷基磺酰氧基(优选甲基磺酰氧基或三氟甲基磺酰氧基)或具有6-10个C原子的芳基磺酰氧基(优选苯基-或对甲苯基磺酰氧基)。

[0175] 该反应通常在酸结合剂,优选有机碱,如DIPEA、三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉存在下进行。

[0176] 碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,或碱金属或碱土金属,优选钾、钠、钙或铯的其它弱酸盐的添加也可能有利。

[0177] 根据所用条件,反应时间为数分钟至14天,反应温度为大约-30℃至140℃,通常-10℃至90℃,特别是大约0℃至大约70℃。

[0178] 合适的惰性溶剂的实例是烃,如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二氧杂环己烷;二醇醚,如乙二醇单甲基或单乙基醚、乙二醇二甲基醚(二甘醇二甲醚);酮,如丙酮或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,如乙腈;亚砷,如二甲亚砷(DMSO);二硫化碳;羧酸,如甲酸或乙酸;硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯,如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。

[0179] 特别优选的是乙腈、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷和/或DMF。

[0180] 药用盐和其它形式

[0181] 根据本发明的所述化合物可以以它们的最终非盐形式使用。另一方面,本发明还包括以可通过本领域中已知的程序由各种有机和无机酸和碱生成的它们的可药用盐形式使用这些化合物。式I的化合物的可药用盐形式主要通过常规方法制备。如果式I的化合物含有羧基,可以通过使该化合物与合适的碱反应产生相应的碱加成盐来形成其合适的盐之一。这样的碱是例如碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;和各种有机碱,如哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。同样包括式I的化合物的铝盐。在式I的某些化合物的情况下,可以通过用可药用有机和无机酸,例如卤化氢,如氯化氢、溴化氢或碘化氢、其它无机酸及其相应的盐,如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等,和烷基-和单芳基磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐,和其它有机酸及其相应的盐,如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等处理这些化合物来形成酸加成盐。相应地,式I的化合物的可药用酸加成盐包括下列:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢磷酸

盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、粘酸盐(galacterate)(由粘酸形成)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴化物、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但这不代表限制。

[0182] 此外,根据本发明的化合物的碱式盐包括铝、铵、钙、铜、铁(III)、铁(II)、锂、镁、锰(III)、锰(II)、钾、钠和锌盐,但这无意代表限制。在上述盐中,优选的是铵;碱金属盐钠和钾,和碱土金属盐钙和镁。衍生自可药用的有机无毒碱的式I的化合物的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代胺,也包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺(glucamine)、氨基葡萄糖(glucosamine)、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂(polyamine resin)、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)甲基胺(氨丁三醇)的盐,但这无意代表限制。

[0183] 含有碱性含氮基团的本发明的化合物可以用如(C₁-C₄)烷基卤,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯、溴和碘;硫酸二(C₁-C₄)烷基酯,例如硫酸二甲基、二乙基和二戊基酯;(C₁₀-C₁₈)烷基卤,例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯、溴和碘;和芳基(C₁-C₄)烷基卤,例如苄基氯和苄基溴之类的试剂季铵化。本发明的水溶性和油溶性化合物都可以使用这样的盐制备。

[0184] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴化物、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨丁三醇,但这无意代表限制。

[0185] 特别优选的是盐酸盐、二盐酸盐、氢溴化物、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐和琥珀酸盐。

[0186] 通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以致以常规方式形成盐来制备式I的碱性化合物的酸加成盐。可以通过使该盐形式与碱接触并以常规方式分离游离碱来再生游离碱。游离碱形式在某些方面,就某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度而言不同于其相应的盐形式;但对本发明而言,该盐在其它方面相当于其各自的游离碱形式。

[0187] 如所提到,用金属或胺,如碱金属和碱土金属或有机胺形成式I的化合物的可药用碱加成盐。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0188] 通过使游离酸形式与足量的所需碱接触以致以常规方式形成盐来制备根据本发明的酸性化合物的碱加成盐。可以通过使该盐形式与酸接触并以常规方式分离游离酸来再生游离酸。游离酸形式在某些方面,就某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度而言不同于其相应的盐形式;但对本发明而言,该盐在其它方面相当于其各自的游离酸形式。

[0189] 如果根据本发明的化合物含有多于一个能形成这种类型的可药用盐的基团,本发明还包括复盐。典型的复盐形式包括例如,酒石酸氢盐、双乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠和三盐酸盐,但这无意代表限制。

[0190] 根据上文所陈述的内容可以看出,术语“可药用盐”在本文中用来表示包含其盐之一的形式的式I的化合物的活性成分,特别如果这种盐形式与该活性成分的游离形式或之前使用的该活性成分的任何其它盐形式相比为该活性成分提供改进的药代动力学性质。该活性成分的可药用盐形式还可首次为这种活性成分提供之前没有的并甚至可就其体内治疗效力而言对这种活性成分的药效学具有积极影响的所需药代动力学性质。

[0191] 同位素

[0192] 式I的化合物还意在包括其同位素标记形式。式I的化合物的同位素标记形式除该化合物的一个或多个原子已被具有与自然界中通常发现的该原子的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代的事实外等同于这种化合物。容易商购并可通过公知方法并入式I的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一种或多种上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I的化合物、其前药或任一的可药用盐意在为本发明的一部分。同位素标记的式I的化合物可以以许多有益的方式使用。例如,其中已并入例如放射性同位素,如 ^3H 或 ^{14}C 的同位素标记的式I的化合物适用于药物和/或底物组织分布检测。这些放射性同位素,即氚(^3H)和碳-14(^{14}C)由于制备简单和优异可检测性而特别优选。更重同位素,例如氘(^2H)并入式I的化合物中由于这种同位素标记化合物的较高代谢稳定性而具有治疗优点。较高代谢稳定性直接意味着提高的体内半衰期或较低的剂量,这在大多数情况下代表本发明的优选实施方案。通常通过用易得的同位素标记反应物替代非同位素标记反应物以进行本文中的合成方案和相关描述、实施例部分和制备部分中公开的程序来制备同位素标记的式I的化合物。

[0193] 也可以将氘(^2H)并入式I的化合物中以借助一级动力学同位素效应控制该化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应是由同位素核的交换造成的化学反应速率的变化,这又由这种同位素交换后形成共价键所必需的基态能量的改变造成。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低并由此导致速度限制性的键断裂的速率降低。如果该键断裂在沿多产物反应的坐标的鞍点区域中或附近发生,可以显著改变产物分配比。用于解释:如果氘键合到不可交换位置的碳原子上, $k_M/k_D = 2-7$ 的速率差是典型的。如果对易氧化的式I的化合物成功施加这种速率差,可以显著改变这种化合物的体内特性并带来改进的药代动力学性质。

[0194] 在探索和开发治疗剂时,本领域技术人员试图在保持合意的体外性质的同时优化药代动力学参数。假定具有不良药代动力学特性的许多化合物容易氧化代谢是合理的。目前可得的体外肝微粒体检测提供关于这种类型的氧化代谢过程的有价值的信息,这又能够合理设计通过抵抗此类氧化代谢而具有改进的稳定性的式I的氘化化合物。由此获得式I的化合物的药代动力学特性的显著改进并且其可以根据体内半衰期($t_{1/2}$)、最大治疗效果浓度($C_{\max}$)、剂量响应曲线下的面积(AUC)和F的提高;和根据降低的廓清率、剂量和材料成本定量表达。

[0195] 下文旨在举例说明上述内容:作为一系列类似物制备具有多个潜在的氧化代谢侵

袭位点,例如苯型氢原子和键合到氮原子上的氢原子的式I的化合物,其中用氘原子替代氢原子的各种组合,以使这些氢原子中的一些、大多数或全部已被氘原子替代。半衰期的测定能够有利和准确测定抗氧化代谢性的改进程度。用这种方法,因为这种类型的氘-氢交换,已经测定母体化合物的半衰期可以延长高达100%。

[0196] 式I的化合物的氘-氢交换也可用于实现起始化合物的代谢产物范围的有利修改以减少或消除不想要的有毒代谢产物。例如,如果通过碳-氢(C-H)键氧化断裂生成有毒代谢产物,可以合理推定,氘化类似物会极大减少或消除所述不想要的代谢产物的生成,即使该特定氧化不是速率决定步骤。现有技术状况中关于氘-氢交换的进一步信息可见于例如 Hanzlik等人, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider等人, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette等人, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994和Jarman等人Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993。

[0197] 此外,本发明涉及包含至少一种式I的化合物和/或其可药用衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括其所有比率的混合物)以及任选的赋形剂和/或佐剂的药物。

[0198] 药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。这种单位可根据治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状况包含例如0.5毫克至1克,优选1毫克至700毫克,特别优选5毫克至100毫克的根据本发明的化合物,或药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。优选剂量单位制剂是包含如上指示的日剂量或分剂量或其相应分数的活性成分的那些。此外,可以使用制药领域中公知的方法制备这种类型的药物制剂。

[0199] 药物制剂可适于通过任何所需的合适方法给药,例如通过口服(包括颊含或舌下)、直肠、经鼻、局部(包括颊含、舌下或经皮)、阴道或肠道外(包括皮下、肌肉、静脉或皮内)方法给药。可以使用制药领域中已知的所有方法通过例如将活性成分与一种或多种赋形剂或佐剂合并来制备这样的制剂。

[0200] 适合口服给药的药物制剂可作为独立单位,例如胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水液体中的溶液或混悬剂;食用泡沫或泡沫食品;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂给药。

[0201] 因此,例如,在以片剂或胶囊形式口服给药的情况下,可以将活性成分组分与口服、无毒和可药用的惰性赋形剂,例如乙醇、甘油、水等合并。通过将该化合物研碎至合适的细尺寸并将其与以类似方式研碎的药物赋形剂,例如可食用的碳水化合物,例如淀粉或甘露醇混合,制备粉剂。还可存在调味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0202] 通过如上所述制备粉末混合物并用其填充成形明胶壳,制造胶囊。在填充操作之前可以将助流剂和润滑剂,例如固体形式的高分散硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或聚乙二醇添加到该粉末混合物中。也可以添加崩解剂或增溶剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改进服用胶囊后药物的利用率。

[0203] 此外,如果需要或必要,也可以将合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料掺入该混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖,例如葡萄糖或 β -乳糖,由玉米制成的甜味剂、天然和合成橡胶,例如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩

解剂包括,但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如通过制备粉末混合物、粒化或干压该混合物、添加润滑剂和崩解剂并将整个混合物压成片剂来配制片剂。通过将以合适方式研碎的化合物与如上所述的稀释剂或基料和任选与粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮,溶出阻滞剂,例如石蜡,吸收促进剂,例如季铵盐,和/或吸收剂,例如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。可以通过用粘合剂,例如糖浆、淀粉糊、acacia胶浆或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并将其压过筛子来粒化该粉末混合物。作为对粒化的代替,可以使该粉末混合物经过压片机,以产生形状不均匀的团块,将其打碎形成颗粒。可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘着到铸片模具上。然后将润滑的混合物压成片剂。根据本发明的化合物也可以与自由流动的惰性赋形剂合并,然后直接压成片剂而不进行造粒或干压步骤。可存在由虫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡光泽层构成的透明或不透明保护层。可以将染料添加到这些涂层中以便能区分不同的剂量单位。

[0204] 口服液,例如溶液、糖浆和酏剂可以以剂量单位形式制备以使所给的量包含预定量的该化合物。可以通过将该化合物溶解在具有合适调味剂的水溶液中来制备糖浆,而使用无毒醇类载体制备酏剂。可以通过将该化合物分散在无毒载体中来配制悬浮液。也可以加入增溶剂和乳化剂,例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚,防腐剂、调味剂添加剂,例如薄荷油,或天然甜味剂或糖精,或其它人工甜味剂等。

[0205] 如果需要,用于口服给药的剂量单位制剂可包封在微囊中。也可以以延长或延迟释放的方式制备该制剂,例如通过将颗粒材料包衣或嵌入聚合物、蜡等中。

[0206] 式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体也可以以脂质体递送体系,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式给药。脂质体可以由各种磷脂,例如胆固醇、十八烷基胺或磷脂酰胆碱形成。

[0207] 式I的化合物及其盐、互变异构体和立体异构体也可以使用单克隆抗体作为独立载体(该化合物分子偶联到其上)递送。该化合物还可偶联到作为靶向药剂载体的可溶聚合物上。这样的聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯氨基苯酚、聚羟乙基天冬酰胺基(aspartamido)苯酚或聚环氧乙烷聚赖氨酸,其被棕榈酰基取代。该化合物还可偶联到适合实现药物控释的一类可生物降解的聚合物,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物上。

[0208] 适合经皮给药的药物制剂可作为独立的膏药给药以与受体的表皮长时间密切接触。因此,例如,可以一般而言如Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986)中所述通过离子电渗从膏药递送活性成分。

[0209] 适合局部给药的药物化合物可配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油。

[0210] 为了治疗眼睛或其它外部组织,例如口腔和皮肤,该制剂优选以局部软膏或乳膏剂的形式施加。在配制成软膏剂的情况下,活性成分可以与石蜡族或水混溶性乳膏剂基料一起使用。或者,活性成分可以与水包油乳膏剂基料或油包水基料一起配制成乳膏剂。

[0211] 适合局部施用于眼睛的药物制剂包括滴眼剂,其中将活性成分溶解或悬浮在合适的载体,特别是水性溶剂中。

[0212] 适合局部施用于口腔中的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0213] 适合直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式给药。

[0214] 其中载体物质是固体的适合经鼻给药的药物制剂包括粒度为例如20-500微米的粗粉,其以鼻吸的方式给药,即通过经鼻腔通道从靠近鼻子放置的含有粉剂的容器中快速吸入。以液体作为载体物质的适合作为鼻喷剂或鼻滴剂给药的制剂包括在水或油中的活性成分溶液。

[0215] 适合通过吸入给药的药物制剂包括可由各种类型的具有气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器生成的细粒状粉或雾。

[0216] 适合阴道给药的药物制剂可作为阴道栓、棉条、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂给药。

[0217] 适合肠道外给药的药物制剂包括包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质的水性和非水无菌注射液,借此使该制剂与待治疗的受体的血液等渗;和可包含悬浮介质和增稠剂的水性和非水无菌混悬剂。该制剂可以在单剂或多剂容器,例如密封安瓿和管瓶中给药并以冷冻干燥(冻干)状态储存,以致只需在临使用前添加无菌载液,例如注射用水。可以由无菌粉剂、颗粒剂和片剂根据配方制备注射液和混悬剂。

[0218] 无需赘述,除上文特别提到的成分外,该制剂还可包含本领域中对于制剂的特定类型常见的其它试剂;因此,例如,适合口服的制剂可包含调味剂。

[0219] 式I的化合物的治疗有效量取决于许多因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的确切病症及其严重程度、制剂的性质和给药方法,并最终由治疗医生或兽医决定。但是,根据本发明的化合物的有效量通常为0.1至100毫克/公斤受体(哺乳动物)体重/天,特别通常为1至10毫克/公斤体重/天。因此,体重70公斤的成年哺乳动物每天的实际量通常为70至700毫克,其中这种量可作为每天单剂给药或通常以每天一系列分剂量(例如2、3、4、5或6)给药,以使总日剂量相同。可按照根据本发明的化合物本身的有效量来确定其盐或溶剂化物或生理功能衍生物的有效量。可以认为类似的剂量适合于治疗上述其它病症。

[0220] 可以借助该治疗的各组分的同时、相继或分别分配实现这种类型的联合治疗。这种类型的联合产品使用根据本发明的化合物。

[0221] 本发明还涉及包含至少一种式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物和至少一种其它药物活性成分的药物。

[0222] 本发明还涉及装置(set)(药盒),其由

[0223] (a) 有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,

[0224] 和

[0225] (b) 有效量的其它药物活性成分

[0226] 的单独包装构成。

[0227] 该装置包括合适的容器,如盒、独立瓶、袋或安瓿。该装置可例如包括单独的安瓿,各自含有有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,

[0228] 和有效量的其它药物活性成分,其为溶解或冻干形式。

[0229] 本文所用的“治疗”表示完全或部分减轻与失调或疾病有关的症状,或减慢或暂停

这些症状的进一步发展或恶化,或在有危险发生该疾病或失调的对象中防止或预防该疾病或失调。

[0230] 关于式(I)的化合物的术语“有效量”可表示能够完全或部分减轻与失调或疾病有关的症状,或减慢或暂停这些症状的进一步发展或恶化,或在患有或有危险发生本文中公开的疾病,如炎症病症、免疫病症、癌症或代谢病症的对象中防止或预防该疾病或失调的量。

[0231] 在一个实施方案中,式(I)的化合物的有效量是例如在体外或体内抑制细胞中的端锚聚合酶的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物的有效量与未治疗细胞中的端锚聚合酶活性相比抑制10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%的细胞中的端锚聚合酶。例如药物组合物中式(I)的化合物的有效量可以为实现所需作用的水平;例如,在用于口服和肠道外给药的单位剂量中大约0.005毫克/公斤对象体重至大约10毫克/公斤对象体重。

[0232] 用途

[0233] 本化合物适合作为药物活性成分用于哺乳动物,尤其用于人类,以治疗癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症。

[0234] 本发明包括式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体用于制备治疗或预防癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的药物的用途。

[0235] 炎症疾病的实例包括类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎、迟发型超敏反应等。

[0236] 还包括式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体用于制备治疗或预防哺乳动物的端锚聚合酶诱导疾病或端锚聚合酶诱导病症的药物的用途,在这种方法中给予需要这种治疗的患病哺乳动物治疗有效量的根据本发明的化合物。治疗量根据具体疾病而变并可以由本领域技术人员不经过度努力确定。

[0237] 术语“端锚聚合酶诱导疾病或病症”表示依赖于一种或多种端锚聚合酶的活性的病理学病症。与端锚聚合酶活性相关的疾病包括癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症。

[0238] 本发明具体涉及用于治疗端锚聚合酶的抑制、调节和/或调控抑制在其中发挥作用的疾病的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

[0239] 本发明具体涉及用于抑制端锚聚合酶的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

[0240] 本发明具体涉及用于治疗癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

[0241] 本发明具体涉及治疗或预防癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的方法,其包括给予需要其的对象有效量的式I的化合物或其可药用盐、互变异构体、立体异构体或溶剂化物。

[0242] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性癌症包括,但不限于,头癌、颈癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食管癌、支气管癌、喉头癌、咽癌、胸部癌症、骨癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫癌、子宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌或其它生殖器官的癌症、

皮肤癌、甲状腺癌、血癌、淋巴结癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、中枢神经系统癌症、实体瘤和血源性肿瘤。

[0243] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性心血管疾病包括,但不限于,再狭窄、动脉粥样硬化及其后果,如中风、心肌梗死、心脏、肺、肠、肾、肝、胰、脾或脑的缺血性损伤。

[0244] 本发明涉及治疗增殖性、自身免疫、抗炎或传染性疾病的方法,其包括给予需要其的对象治疗有效量的式I的化合物。

[0245] 本发明优选涉及其中疾病是癌症的方法。

[0246] 本发明特别优选涉及其中疾病是癌症的方法,其中给药与至少一种其它活性药剂的给药同时、相继或交替进行。

[0247] 所公开的式I的化合物可以与其它已知治疗剂,包括抗癌剂联合给药。本文所用的术语“抗癌剂”涉及为治疗癌症而给药于癌症患者的任何药剂。

[0248] 上文定义的抗癌治疗可作为单一疗法使用或除本文公开的式I的化合物外还可包括传统外科手术或放射疗法或药物疗法。此类药物疗法,例如化学疗法或靶向疗法可包括一种或多种,但优选一种下列抗肿瘤剂:

[0249] 烷基化剂

[0250] 如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、英丙舒凡、甲苯磺酸盐(tosilate)、环己亚硝脒、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替派、苏消安、mechlorethamine、卡波醌;

[0251] apaziquone、福莫司汀、葡磷酰胺、帕利伐米(palifosfamide)、哌泊溴烷、曲洛磷胺、尿嘧啶氮芥、TH-302⁴、VAL-083⁴;

[0252] 铂化合物

[0253] 如卡铂、顺铂、依铂、米铂(miriplatine)水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0254] 洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0255] DNA改变剂

[0256] 如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、丙卡巴肼、曲贝替定、氯法拉滨;

[0257] 安吡啶、溴他利星(brostallicin)、匹杉琼、拉莫司汀(laromustine)^{1,3};

[0258] 拓扑异构酶抑制剂

[0259] 如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、替尼泊苷、拓扑替康;

[0260] 氨萘非特、贝洛替康、依利醋铵、voreloxin;

[0261] 微管调节剂(Microtubule modifiers)

[0262] 如卡巴他赛、多西紫杉醇、艾日布林、伊沙匹隆、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁;

[0263] fosbretabulin、tesetaxel;

[0264] 抗代谢物

[0265] 如天冬酰胺酶³、阿扎胞苷、左亚叶酸钙(caclium levofolinate)、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、氨甲喋呤、奈拉滨、培美曲塞、普拉曲沙、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟;

[0266] 去氧氟尿苷、艾西拉滨、雷替曲塞、sapacitabine、喃氟啶^{2,3}、三甲曲沙;

[0267] 抗癌抗生素

[0268] 如博来霉素、放线菌素、多柔比星、表阿霉素、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链脲菌素、戊柔比星、净司他丁、佐柔比星、正定霉素 (daunorubicin)、光神霉素；

[0269] 阿柔比星、培洛霉素、吡柔比星；

[0270] 激素/拮抗剂

[0271] 如阿巴瑞克、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡普睾酮、氯烯雌醚、地加瑞克、地塞米松、雌二醇、氟考龙、氟甲睾酮、氟他米特、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞林、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、强的松龙、雷洛昔芬、三苯氧胺、促甲状腺素 α 、托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚；

[0272] 阿考比芬 (acolbifene)、达那唑、德舍瑞林、环硫雄醇、orterone1、恩杂鲁胺^{1,3}；

[0273] 芳香酶抑制剂

[0274] 如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、来曲唑、睾内酯；

[0275] 福美坦；

[0276] 小分子激酶抑制剂

[0277] 如克唑替尼、达沙替尼、埃罗替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、鲁索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、威罗菲尼、博舒替尼、吉非替尼、阿昔替尼；

[0278] 阿法替尼、阿利吉仑、达拉菲尼、达可替尼 (dacomitinib)、dinaciclib、多韦替尼、enzastaurin、尼达尼布 (nintedanib)、乐伐替尼 (lenvatinib)、利尼伐尼 (linifanib)、linsitinib、马赛替尼、米噪妥林、莫替沙尼、来那替尼、orantinib、哌立福辛、帕纳替尼、拉多替尼、rigosertib、替吡法尼、tivantinib、tivozanib、曲美替尼、pimasertib、丙氨酸布立尼布、西地尼布、阿帕替尼⁴、S-苹果酸卡博替尼^{1,3}、依鲁替尼^{1,3}、埃克替尼⁴、buparlisib²、西帕替尼 (cipatinib)⁴、cobimetinib^{1,3}、idelalisib^{1,3}、fedratinib¹、XL-647⁴；

[0279] 光敏剂

[0280] 如甲氧沙林³；

[0281] 卟吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬；

[0282] 抗体

[0283] 如阿仑单抗、贝索单抗 (besilesomab)、brentuximab vedotin、西妥昔单抗、狄诺塞麦、易普利姆玛 (ipilimumab)、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、贝伐单抗、帕妥珠单抗^{2,3}；

[0284] 卡妥索单抗、elotuzumab、依帕珠单抗、farletuzumab、mogamulizumab、necitumumab、尼妥珠单抗、obinutuzumab、ocaratumab、奥戈伏单抗 (oregovomab)、雷莫芦单抗 (ramucirumab)、rilotumumab、西妥昔单抗 (siltuximab)、托珠单抗 (tocilizumab)、扎芦木单抗 (zalutumumab)、扎木单抗 (zanolimumab)、马妥珠单抗、dalotuzumab^{1,2,3}、onartuzumab^{1,3}、racotumomab¹、tabalumab^{1,3}、EMD-525797⁴、nivolumab^{1,3}；

[0285] 细胞因子

[0286] 如阿地白介素、干扰素 α^2 、干扰素 $\alpha 2a^3$ 、干扰素 $\alpha 2b^{2,3}$ ；

[0287] 西莫白介素、他索纳明、替西白介素、奥普瑞白介素^{1,3}、重组干扰素 β -1a⁴；

[0288] 药物偶联物

[0289] 如地尼白介素(denileukin diftitox)、替伊莫单抗(ibrutumomab tiuxetan)、碘苜脒I123、泼尼莫司汀、曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)、雌莫司汀、吉妥珠单抗、奥佐米星、阿柏西普;

[0290] 贝辛白介素(cintredekin besudotox)、依多曲肽(edotreotide)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、naptumomab estafenatox、oportuzumab monatox、锝(^{99m}Tc)阿西莫单抗^{1,3}、vintafolide^{1,3};

[0291] 疫苗

[0292] 如sipuleucel³;维特斯朋(vitespen)³、emepepimut-S³、oncoVAX⁴、rindopepimut³、troVax⁴、MGN-1601⁴、MGN-1703⁴;

[0293] 杂项

[0294] 阿利维A酸、贝沙罗汀、硼替佐米、依维莫司、伊班膦酸、咪喹莫特、来那度胺、香菇多糖、甲酪氨酸、米伐木肽、帕米膦酸、培门冬酶、喷司他丁、sipuleucel³、西佐喃、他米巴罗汀、坦西莫司(temsirrolimus)、沙利度胺、维甲酸、维莫德吉(vismodegib)、唑来膦酸、伏立诺他;

[0295] 塞来昔布、西仑吉肽、恩替诺特、依他硝唑、ganetespib、伊屈诺昔(idronoxil)、iniparib、ixazomib、氯尼达明、尼莫拉唑、帕比司他、peretinoin、plitidepsin、泊马度胺、procodazol、ridaforolimus、塔喹莫德(tasquinimod)、telotristat、胸腺法新、替拉扎明、tosedostat、trabedersen、乌苯美司、伐司朴达、今又生(gendicine)⁴、溶链菌制剂(picibanil)⁴、reolysin⁴、瑞他霉素盐酸盐^{1,3}、trebananib^{2,3}、维鲁利秦(virulizin)⁴、卡非佐米^{1,3}、内皮抑素⁴、immucothel⁴、belinostat³、MGN-1703⁴;

[0296] ¹ Prop. INN (Proposed International Nonproprietary Name)

[0297] ² Rec. INN (Recommended International Nonproprietary Names)

[0298] ³ USAN (United States Adopted Name)

[0299] ⁴ no INN。

[0300] 下列缩写分别表示下列定义:

[0301] aq(水性), h(小时), g(克), L(升), mg(毫克), MHz(兆赫), min.(分钟), mm(毫米), mmol(毫摩尔), mM(毫摩尔浓度), m.p.(熔点), eq(当量), mL(毫升), μ L(微升), ACN(乙腈), AcOH(乙酸), CDCl₃(氘化氯仿), CD₃OD(氘化甲醇), CH₃CN(乙腈), c-hex(环己烷), DCC(二环己基碳二亚胺), DCM(二氯甲烷), DIC(二异丙基碳二亚胺), DIEA(二异丙基乙基-胺), DMF(二甲基甲酰胺), DMSO(二甲亚砜), DMSO-d₆(氘化二甲亚砜), EDC(1-(3-(2-甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺), ESI(电喷雾电离), EtOAc(乙酸乙酯), Et₂O(二乙醚), EtOH(乙醇), HATU(二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基)-二甲基-六氟磷酸铵), HPLC(高效液相色谱), i-PrOH(2-丙醇), K₂CO₃(碳酸钾), LC(液相色谱), MeOH(甲醇), MgSO₄(硫酸镁), MS(质谱), MTBE(甲基叔丁基醚), NaHCO₃(碳酸氢钠), NaBH₄(硼氢化钠), NMM(N-甲基吗啉), NMR(核磁共振), PyBOP(苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷并-六氟磷酸磷), RT(室温), Rt(保留时间), SPE(固相萃取), TBTU(四氟硼酸2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓), TEA(三乙胺), TFA(三氟乙酸), THF(四氢呋喃), TLC(薄层色谱), UV(紫外线)。

[0302] 体外检测的描述

[0303] 缩写:

[0304] GST = 谷胱甘肽-S-转移酶

[0305] FRET= 荧光共振能量转移

[0306] HTRF® = (均相时间分辨荧光术)

[0307] HEPES = 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸缓冲液

[0308] DTT = 二巯苏糖醇

[0309] BSA = 牛血清白蛋白

[0310] CHAPS = 洗涤剂;

[0311] CHAPS = 3-[(3-胆酰胺丙基)二甲基铵]-1-丙磺酸盐

[0312] Streptavidin-XLent® 是高级链霉亲和素-XL665偶联物,已对其优化偶联条件以产生对一些检测,特别是需要高灵敏度的检测而言具有增强的性能的偶联物。

[0313] 端锚聚合酶的细胞抑制的测量

[0314] 由于已经描述了端锚聚合酶调节Axin2的细胞水平(Huang等人,2009;Nature),所以,在基于Luminex的试验中,Axin2水平的提高用作测定端锚聚合酶的细胞抑制的读数。

[0315] 将结肠癌细胞系DLD1的细胞以每孔 1.5×10^4 个细胞接种在96孔板中。第二天,在七个步骤中用受试化合物的连续稀释液以0.3%的最终DMSO浓度一式三份处理细胞。在24小时后,细胞在溶解缓冲液(20mM Tris/HCl pH 8.0、150 mM NaCl、1% NP40、10%甘油)中溶解并通过经96孔过滤板($0.65 \mu\text{m}$)离心清除溶解产物。通过用结合到荧光羧基微粒(carboxybeads)上的单克隆抗-Axin2抗体(R&D Systems #MAB6078)培养,从细胞溶解产物中分离Axin2蛋白质。然后,用多克隆抗-Axin2抗体(Cell Signaling #2151)和适当的PE-荧光二抗特异性检测结合的Axin2。在Luminex²⁰⁰机器(Luminex Corporation)中根据制造商的说明书通过计数每孔100个事件测定分离的Axin2蛋白质的量。通过受试化合物抑制端锚聚合酶造成与可检测荧光的增加直接相关联的更高Axin2水平。作为对照,仅用溶剂(中性对照)和用端锚聚合酶参考抑制剂IWR-2 (3×10^{-6} M)(其充当Axin2的最大增加的对照)处理细胞。为了分析,将所得数据相对未处理的溶剂对照物标准化并使用Assay Explorer软件(Accelrys)拟合以测定EC₅₀值。

[0316] PARP1检测的描述

[0317] PARP-1的生物化学活性测试:自动PAR化(Autoparasylation)检测

[0318] 该自动PAR化检测在两个步骤中运行:酶促反应,其中His标记的Parp-1将生物素化的ADP-核糖/ADP-核糖从作为共底物的生物素化NAD/NAD转移到其自身中,和检测反应,其中分析结合到该酶的His标签上的穴状化合物标记的抗-His抗体和结合到生物素-PAR化残基上的XLent® 标记的链霉亲和素之间的时间分辨FRET。该自动PAR化活性可直接通过HTRF信号的增加检测。

[0319] 在Greiner低体积nb 384孔微量滴定板中作为384孔HTRF® (Cisbio, Codolet, France)检测格式进行自动PAR化检测。35 nM His标记的Parp-1(人,重组体,Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Germany)以及作为共底物的125 nM bio-NAD(Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany)和800 nM NAD的混合物在6微升总体积(100 mM Tris/HCl、4 mM氯化镁、0.01% IGEPAL® CA630、1mM DTT、0.5% DMSO, pH 8,13 ng/ μl 活化DNA (BPS Bioscience, San Diego, US))中不存在或存在受试化合物(10个稀释浓度)的情

况下在23℃下培养150分钟。通过添加4微升停止/检测溶液(70 nM SA-Xlent® (Cisbio, Codolet, France), 2.5 nM Anti-His-K® (Eu标记的抗-His, Cisbio, Codolet, France)在50 mM HEPES, 400 mM KF, 0.1% BSA, 20 mM EDTA中, pH 7.0)停止该反应。在室温下培养1小时后,用Envision多模式酶标仪(Perkin Elmer LAS Germany GmbH)在激发波长340 nm(激光模式)和发射波长615 nm和665 nm下测量HTRF。测定发射信号的比率。所用的全值是无抑制剂反应。所用的药理学零值是1 μM最终浓度的Olaparib(LC Labs, Woburn, US)。使用来自GeneData的程序Symyx Assay Explorer®或Condosseo®测定抑制值(IC50)。

[0320] TNKS1和TNKS2 ELISA检测的描述

[0321] TNKS 1和2的生物化学活性测试: 活性ELISA(自动PAR化检测)

[0322] 为了分析TNKS 1和2的自动PAR化活性,进行活性ELISA:在第一个步骤中在谷胱甘肽涂覆板上捕获GST标记的TNKS。然后在不存在/存在该化合物的情况下用生物素化NAD进行活性检测。在酶促反应过程中,GST标记的TNKS将生物素化的ADP-核糖从作为共底物的生物素化NAD转移到其自身中。对于该检测,添加链霉亲和素-HRP偶联物,其结合到生物素化TNKS上并由此捕获到板上。用HRP的发光底物检测生物素化或自动PAR化的TNKS的量。发光信号的水平与自动PAR化的TNKS的量和因此与TNKS的活性直接相关。

[0323] 在384孔谷胱甘肽涂覆的微量滴定板(Express capture Glutathione coated plate, Biocat, Heidelberg, Germany)中进行活性ELISA。该板用PBS预平衡。然后该板用在检测缓冲液(50 mM HEPES、4 mM氯化镁、0.05% Pluronic F-68、2 mM DTT,pH 7.7)中的50微升20纳克/孔GST标记的Tnks-1(1023-1327 aa,内部制备)或GST标记的Tnks-2(873-1166 aa,内部制备)在4℃下培养整夜。该板用PBS-Tween-20洗涤3次。将孔通过在室温下用50微升封闭缓冲液(PBS, 0.05% Tween-20, 0.5% BSA)培养20分钟而封闭。此后该板用PBS-Tween-20洗涤3次。在具有10 μM bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany)作为共底物的50微升反应溶液(50 mM HEPES、4 mM氯化镁、0.05% Pluronic F-68、1.4 mM DTT、0.5% DMSO,pH 7.7)中不存在或存在受试化合物(10个稀释浓度)的情况下在30℃下进行酶促反应1小时。通过用PBS-Tween-20洗涤3次,停止该反应。对于该检测,添加在PBS/0.05%Tween-20/0.01%BSA中的50微升20ng/μl链霉亲和素,HRP偶联物(MoBiTec, Göttingen, Germany)并将该板在室温下培养30分钟。在用PBS-Tween-20洗涤三次后,加入50微升SuperSignal ELISA Femto Maximum sensitivity底物溶液(ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Germany)。在室温下培养1分钟后,用Envision多模式酶标仪(Perkin Elmer LAS Germany GmbH)在700 nm下测量发光信号。所用的全值是无抑制剂反应。所用的药理学零值是5 μM最终浓度的XAV-939(Tocris)。使用来自GeneData的程序Symyx Assay Explorer®或Condosseo®测定抑制值(IC50)。

[0324] 在上下文中,所有温度以℃表示。在下列实施例中,“常规后处理(work-up)”表示:如果必要,加入水,如果必要,将pH调节到2至10的值,这根据最终产物的构成,该混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取,分离相,有机相经硫酸钠干燥并蒸发,残留物通过硅胶色谱和/或通过结晶提纯。硅胶上的Rf值;洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇9:1。

[0325] 测试方法微粒体稳定性(固有清除率)

[0326] 使用微粒体稳定性检测测量体外清除率(Clint)。该检测涉及测量化合物因其固

有的待代谢倾向而消失的速率(“固有”意味着该消失不受在量化体内清除率时起到作用的其它性质,如通透性、结合等影响)。微粒体稳定性(固有清除率,Clint)和因此代谢稳定性通常以 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白质给出。其可以直观表示为1毫克微粒体在1分钟内能够清除的化合物的溶液体积。

[0327] 仪器

[0328] 使用Tecan Genesis工作站(RSP 150/8)进行微粒体培养。使用与ABSciex API3000质谱仪联用的Waters ACQUITY UPLC系统进行分析。使用Assay Explorer (Symyx)进行数据分析。

[0329] UPLC条件

[0330] 柱: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7 μm (Waters)

[0331] 流动相: A =水中的0.1%甲酸;B = 乙腈

[0332]

梯度时间	% A	% B
初始	90	10
0.47	5	95
0.65	5	95
0.66	90	10

[0333] 流速: 0.750 mL/min;检测: ESI, MRM;注射: 10 μL ;柱温度: 50 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0334] 化学品

[0335] • 磷酸钾缓冲液: 0.05 M磷酸钾缓冲液pH 7.4,含有1 mM MgCl_2

[0336] • NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐): 22.5毫克NADPH- Na_4 在1.8毫升磷酸钾缓冲液中

[0337] • 乙腈: 50 Vol%乙腈(1体积乙腈,1体积水)

[0338] • DMSO: 水中20 Vol% DMSO

[0339] • 20 mg/ml人或小鼠肝微粒体(蛋白质)/ml在磷酸盐缓冲液中的储液。

[0340] 10 mM化合物在100% DMSO中的储液

[0341] 在Bruker DPX-300、DRX-400、AVII-400上或在500 MHz能谱仪上,使用氘化溶剂的残留信号作为内标记录 ^1H NMR。相对于残留溶剂信号以ppm报道化学位移(δ) (对于在DMSO- d_6 中的 ^1H NMR, $\delta = 2.49$ ppm)。如下报道 ^1H NMR数据:化学位移(多重性、耦合常数和氢数)。多重性缩写如下:s (单峰), d (双峰), t (三重峰), q (四重峰), m (多重峰), br (宽峰)。

[0342] HPLC条件:

[0343] 梯度: A:B = 在5.5分钟内90:10至0:100;流速: 2.75ml/min

[0344] A: 水 + TFA (0.01%Vol.);B: 乙腈 + TFA (0.01%Vol.)

[0345] 柱: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6

[0346] 波长: 220 nm。

[0347] HPLC条件(2):

[0348] 梯度: A:B =在5.5分钟内99:1至0:100;流速: 2.75ml/min

[0349] A: 水 + TFA (0.01%Vol.);B: 乙腈 + TFA (0.01%Vol.)

- [0350] 柱: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6
- [0351] 波长: 220 nm。
- [0352] HPLC/MS条件(A):
- [0353] 梯度: A:B = 在3.4分钟内96:4至0:100;流速: 2.40 ml/min
- [0354] A: 水 + 甲酸 (0.05%); B: 乙腈 + 甲酸 (0.04%)
- [0355] 柱: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²
- [0356] 波长: 220 nm。
- [0357] HPLC/MS条件(B):
- [0358] 梯度: 0 min: 5% B, 8 min: 100% B, 8.1 min: 100% B, 8.5 min: 5% B, 10 min 5% B
- [0359] 流速: 2.0 mL/min
- [0360] A: 水 + TFA (0.1%Vol.); B: 乙腈 + TFA (0.1%Vol.)
- [0361] 柱: XBridge C8, 3.5 μm, 4.6 x 50 mm
- [0362] 波长: 220 nm。
- [0363] HPLC/MS条件(C):
- [0364] 梯度: 0 min: 0% B, 0.4 min: 0% B, 3.2 min: 100% B, 3.8 min: 100% B, 3.81 min: 0% B, 4.5 min 0% B;流速: 2.0 mL/min
- [0365] A: 水 + 甲酸 (0.05%); B: 乙腈 + 甲酸 (0.04%)
- [0366] 柱: Chromolith SpeedROD RP-18e, 100-3 mm
- [0367] 波长: 220 nm。
- [0368] HPLC/MS条件(D):
- [0369] 梯度: 0 min: 5% B, 8 min: 100% B, 8.1 min: 100% B, 8.5 min: 5% B, 10 min 5% B;
- [0370] 流速: 1 ml/min;
- [0371] A: 水 + 10 mM NH₄HCO₃; B: ACN
- [0372] 柱: XBridge C8, 3.5 μm, 4.6 x 50 mm。
- [0373] HPLC/MS条件(E):
- [0374] 梯度: 0 min: 0% B, 1.4 min: 100% B, 2.0 min: 100% B, 2.01 min: 0% B, 2.5 min 0% B;流速: 2.0 mL/min
- [0375] A: 水 + 甲酸 (0.05%); B: 乙腈 + 甲酸 (0.04%)
- [0376] 柱: Kinetex XB-C18 2.6 μm 50-4.6 mm
- [0377] 波长: 220 nm。
- [0378] HPLC/MS条件(F):
- [0379] 梯度: 0 min: 10% B, 2.5 min: 95% B, 4.5 min: 95% B, 4.6 min: 10% B, 6 min 10% B
- [0380] 流速: 1.5 mL/min
- [0381] A: 水 + TFA (0.1%Vol.); B: 乙腈 + TFA (0.1%Vol.)
- [0382] 柱: Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm
- [0383] 波长: 220 nm。

[0384] 药理数据

[0385] 表1 式I的代表性化合物的端锚聚合酶抑制

[0386]

化合物 No.	EC ₅₀ [M] TNKS 细胞检测	化合物 No.	EC ₅₀ [M] TNKS 细胞检测
"C1"	2.60 E-10	"C11"	9.00 E-10
"C2"	5.00 E-10	"C12"	4.90 E-10
"C3"	2.90 E-10	"C13"	4.10 E-07
"C4"	3.40 E-10	"C15"	1.50E-09
"C5"	1.20 E-07	"C22"	4.50 E-09
"C6"	2.80 E-08	"C31"	2.20 E-10
"C7"	4.70 E-08	"C33"	1.50 E-09
"C8"	2.80 E-09	"C34"	4.80 E-09
"C9"	7.20 E-10	"C35"	4.20 E-10
"C10"	6.70 E-09	"C36"	4.10 E-09
"C37"	1.00 E-09	"C47"	4.50 E-07
"C38"	5.40 E-09	"C48"	4.40 E-09
"C39"	3.10 E-09	"C49"	3.10 E-10
"C40"	3.20 E-09	"C50"	3.80 E-07
"C41"	1.80 E-09	"C52"	4.60 E-09
"C42"	4.80 E-09	"C54"	1.40 E-08
"C43"	4.30 E-09	"C55"	1.90 E-09
"C44"	4.00 E-07	"C56"	3.60 E-08
"C45"	4.90 E-10	"C57"	7.70 E-10
"C46"	6.60 E-08	"C62"	3.50 E-09
"C71"	2.90 E-09	"C119"	3.30 E-08
"C78"	2.90 E-09	"C120"	1.30 E-09
"C99"	1.10 E-08	"C121"	6.80 E-08
"C105"	3.90 E-07	"C123"	3.40 E-09
"C113"	2.60 E-09	"C126"	1.30 E-08
"C114"	2.50 E-08	"C128"	3.30 E-09
"C115"	4.90 E-08	"C130"	3.30 E-08
"C116"	3.60 E-09	"C131"	1.60 E-08
"C117"	1.30 E-07	"C132"	7.70 E-10
"C118"	9.10 E-07	"C133"	6.40 E-08

[0387]

"C135"	3.90 E-08	"C146"	8.70 E-08
"C136"	3.60 E-09	"C147"	8.10 E-10
"C137"	1.90 E-08	"C148"	1.40 E-09
"C138"	5.20 E-08	"C149"	3.10 E-09
"C139"	3.40 E-09	"C150"	1.10 E-09
"C140"	1.00 E-07	"C151"	1.90 E-08
"C141"	6.80 E-07	"C152"	4.80 E-08
"C142"	2.00 E-08	"C153"	1.70 E-09
"C143"	1.70 E-09	"C154"	9.70 E-10
"C144"	8.30 E-08	"C155"	1.60 E-08
"C157"	2.70 E-09	"C168"	3.40 E-08
"C158"	4.40 E-09	"C169"	2.50 E-09
"C159"	3.60 E-08	"C170"	1.90 E-08
"C160"	4.90 E-08	"C171"	4.60 E-08
"C161"	9.70 E-09	"C172"	6.80 E-09
"C162"	5.00 E-07	"C173"	8.50 E-08
"C163"	2.00 E-07	"C174"	7.80 E-07
"C164"	2.50 E-08	"C175"	3.70 E-08
"C165"	1.70 E-09	"C177"	6.70 E-08
"C166"	1.80 E-07	"C179"	1.70 E-08
"C180"	3.30 E-09	"C194"	3.10 E-06
"C181"	7.30 E-09	"C195"	3.50 E-08
"C182"	2.40 E-07	"C196"	2.00 E-06
"C183"	1.00 E-08	"C197"	3.60 E-06
"C184"	4.70 E-07	"C198"	7.50 E-08
"C186"	1.40 E-08	"C199"	3.30 E-09
"C190"	1.90 E-07	"C200"	3.70 E-06
"C191"	2.00 E-07	"C202"	2.20 E-06
"C192"	4.90 E-08	"C207"	1.10 E-06
"C193"	1.00 E-07	"C208"	5.20 E-09

[0388]

"C209"	1.00 E-08	"C219"	2.40 E-08
"C210"	3.60 E-09	"C220"	4.00 E-08
"C211"	1.40 E-08	"C221"	2.70 E-08
"C212"	6.10 E-09	"C222"	2.60 E-09
"C213"	8.60 E-08	"C223"	3.30 E-09
"C214"	1.50 E-08	"C224"	1.80 E-08
"C215"	1.80 E-08	"C225"	1.40 E-08
"C216"	5.20 E-08	"C226"	2.50 E-08
"C217"	3.00 E-08	"C227"	3.70 E-09
"C218"	1.40 E-07	"C228"	2.90 E-06
"C229"	1.60 E-06	"C239"	1.50 E-08
"C230"	4.70 E-08	"C240"	5.80 E-07
"C231"	5.40 E-09	"C241"	3.50 E-08
"C232"	5.60 E-08	"C242"	8.80 E-07
"C233"	5.40 E-08	"C243"	3.40 E-08
"C234"	1.60 E-08	"C244"	2.10 E-08
"C235"	3.90 E-09	"C245"	4.80 E-09
"C236"	2.10 E-08	"C246"	2.50 E-08
"C237"	1.00 E-08	"C247"	2.10 E-08
"C238"	5.60 E-08	"C248"	8.70 E-09
"C249"	1.80 E-09		
"C250"	4.60 E-08		
"C251"	7.00 E-08		
"C252"			
"C253"	7.00 E-07		
"C254"	2.60 E-07		
"C255"	2.70 E-06		
"C256"	2.60 E-06		
"C257"	9.30 E-06		
"D1"	5.40 E-07		

[0389] 表1中所示的化合物是本发明的特别优选的化合物。

[0390] 表2 式I的代表性化合物的端锚聚合酶抑制

[0391]

化合物 No.	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	IC ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"C1"	7.30 E-07	1.80 E-10	1.80 E-10
"C2"		2.40 E-10	1.40 E-10
"C3"	8.20 E-07	1.40 E-10	1.70 E-10
"C4"		1.40 E-10	1.50 E-10
"C5"	4.30 E-06	1.30 E-10	8.80 E-09
"C6"	3.70 E-06	1.90 E-09	1.30 E-09
"C7"	1.80 E-06	2.60 E-09	2.00 E-09
"C8"	2.90 E-06	<1.00 E-10	1.60 E-10
"C9"		2.00 E-10	1.30 E-10
"C10"		3.20 E-10	1.30 E-10
"C11"	2.70 E-06	1.40 E-10	1.60 E-10
"C12"		1.30 E-10	1.40 E-10
"C13"		1.20 E-09	7.40 E-10
"C15"	1.70E-06	2.30E-10	1.70E-10
"C22"	5.20 E-06	2.50 E-10	3.00 E-10
"C31"		2.00 E-10	1.70 E-10
"C32"	1.70E-05	1.20 E-10	1.40 E-10
"C33"	5.50 E-06	1.60 E-10	1.20 E-10
"C34"	1.10 E-06	5.40 E-10	3.30 E-10
"C35"	1.30 E-07	1.90 E-10	1.10 E-10
"C36"	3.50 E-06	3.90 E-10	2.80 E-10

[0392]

"C37"	6.20 E-07	<1.00 E-10	<1.00 E-10
"C38"	2.40 E-06	2.80 E-10	1.10 E-10
"C39"	2.10 E-06	1.80 E-10	3.70 E-10
"C40"	1.60 E-06	1.70 E-10	<1.00 E-10
"C41"	6.30 E-06	1.80 E-10	1.30 E-10
"C42"	1.20 E-05	1.20 E-10	<1.00 E-10
"C43"	1.80 E-05	5.20 E-10	3.50 E-10
"C44"	1.80 E-05	1.60 E-09	9.70 E-10
"C45"	3.80 E-06	2.60 E-10	1.90 E-10
"C46"	7.20 E-06	2.90 E-09	2.40 E-09
"C47"	4.40 E-06	1.10 E-07	4.10 E-08
"C48"	7.30 E-06	4.50 E-10	3.10 E-10
"C49"	9.90 E-06	1.60 E-10	1.40 E-10
"C50"	2.30 E-05	1.10 E-08	4.00 E-09
"C52"	1.90 E-06	1.40 E-09	4.80 E-10
"C55"	4.00 E-07	1.80 E-10	1.20 E-10
"C56"	3.60 E-07	9.50 E-10	5.30 E-10
"C57"	4.80 E-10	1.90 E-10	1.80 E-10
"C62"	8.00 E-07	1.60 E-10	1.20 E-10
"C71"	1.20 E-06	2.40 E-10	1.60 E-10
"C78"	1.20 E-06	2.40 E-10	1.60 E-10
"C99"	6.70 E-06	3.70 E-10	1.10 E-08
"C105"	2.90 E-05	4.30 E-10	5.70 E-10
"C113"	2.90 E-05	3.80 E-10	2.40 E-10
"C114"	1.30 E-06	6.80 E-10	8.20 E-10
"C115"	5.70 E-07	9.80 E-10	1.30 E-09
"C116"	9.70 E-07	3.70 E-10	2.10 E-10
"C117"	8.20 E-07	8.20 E-09	5.70 E-09
"C118"	8.50 E-07	1.10 E-07	8.90 E-08
"C119"	8.50 E-07	9.00 E-10	6.20 E-10

[0393]

"C120"	1.90 E-06	4.00 E-10	1.90 E-10
"C121"	3.10 E-06	4.70 E-09	2.4 E-09
"C123"	1.20 E-06	6.70 E-10	5.70 E-10
"C126"	5.60 E-07	2.30 E-10	1.60 E-10
"C128"	2.30 E-07	1.10 E-10	7.90 E-10
"C54"	1.50 E-06	4.70 E-09	1.80 E-09
"C130"	3.20 E-07	5.00 E-08	2.10 E-08
"C131"	2.70 E-07	3.60 E-10	2.10 E-10
"C132"	4.40 E-07	<1.00 E-10	1.10 E-10
"C133"	1.00 E-06	2.10 E-09	7.50 E-10
"C135"	4.20 E-07	4.90 E-10	4.70 E-10
"C136"	3.10 E-06	2.50 E-10	2.10 E-10
"C137"	2.10 E-05	1.50 E-09	1.00 E-09
"C138"	3.20 E-06	2.20 E-09	2.60 E-09
"C139"	3.20 E-06	2.30 E-10	2.60 E-10
"C140"	3.60 E-06	1.80 E-08	1.00 E-08
"C141"	2.60 E-06	1.00 E-07	6.50 E-08
"C142"	7.20 E-06	1.40 E-08	1.40 E-08
"C143"	4.80 E-06	1.90 E-10	1.60 E-10
"C144"	1.10 E-05	7.30 E-09	3.50 E-09
"C146"		2.20 E-09	1.40 E-09
"C147"	3.70 E-07	<1.00 E-10	<1.00 E-10
"C148"	7.70 E-07	2.80 E-10	1.90 E-10
"C149"	7.70 E-07	3.80 E-10	3.80 E-10
"C150"	1.30 E-06	2.30 E-10	2.80 E-10
"C151"	2.10 E-07	1.40 E-09	9.30 E-10
"C152"	1.20 E-07	8.50 E-09	3.90 E-09
"C153"	2.00 E-06	1.70 E-10	1.60 E-10
"C154"	6.10 E-07	1.60 E-10	1.30 E-10
"C155"	6.00 E-07	5.70 E-10	3.80 E-10

[0394]

"C157"	8.60 E-07	3.10 E-10	2.60 E-10
"C158"	2.10 E-06	4.40 E-10	9.20 E-10
"C159"	2.20 E-06	1.20 E-09	2.70 E-09
"C160"	3.30 E-06	1.80 E-09	1.00 E-08
"C161"	4.30 E-06	6.20 E-10	2.90 E-09
"C162"	1.40 E-06	2.00 E-08	3.70 E-08
"C163"	1.30 E-06	2.10 E-08	2.50 E-08
"C164"	2.20 E-06	7.90 E-10	2.80 E-09
"C165"	2.10 E-06	2.20 E-10	2.20 E-10
"C166"	1.40 E-06	1.20 E-08	1.70 E-08
"C168"	5.80 E-06	1.00 E-09	3.50 E-09
"C169"	2.20 E-06	1.70 E-10	2.20 E-10
"C170"	2.80 E-06	6.70 E-10	9.90 E-10
"C171"	6.30 E-06	1.70 E-09	3.60 E-09
"C172"	2.50 E-06	6.10 E-10	5.30 E-10
"C173"	3.20 E-06	1.50 E-08	1.40 e-08
"C174"	2.70 E-07	6.40 E-08	4.90 E-08
"C175"	4.90 E-06	4.70 E-10	8.10 E-10
"C177"	8.00 E-06	7.10 E-09	4.80 E-09
"C179"	1.10 E-05	5.20 E-10	1.10 E-09
"C180"	1.90 E-06	1.80 E-10	<1.00 E-10
"C181"	2.30 E-06	6.50 E-10	2.40 E-10
"C182"	1.50 E-06	1.30 E-09	6.50 E-10
"C183"	1.60 E-06	5.40 E-10	2.90 E-10
"C184"	1.90 E-06	4.70 E-09	2.50 E-09
"C186"	1.20 E-06	4.10 E-10	1.90 E-09
"C190"	8.70 E-07	7.10 E-10	3.20 E-10
"C191"	2.80 E-06	8.70 E-10	6.90 E-10
"C192"	1.20 E-05	5.60 E-09	2.10 E-09
"C193"	8.00 E-06	7.40 E-09	2.60 E-09

[0395]

"C194"	4.90 E-06	1.50 E-08	4.50 E-09
"C195"	3.30 E-06	2.10 E-09	6.80 E-10
"C196"	6.50 E-06	3-10 E-07	5.70 E-08
"C197"	3.20 E-06	5.60 E-07	2.40 E-07
"C198"	5.20 E-06	1.20 E-08	4.00 E-09
"C199"	2.20 E-06	2.70 E-10	2.20 E-10
"C200"		1.70 E-07	2.20 E-08
"C202"	1.80 E-05	8.10 E-09	3.10 E-09
"C207"		7.10 E-09	2.80 E-09
"C208"	6.00 E-06	2.50 E-10	2.30 E-10
"C209"	8.50 E-06	7.60 E-10	7.90 E-10
"C210"	7.50 E-06	3.80 E-10	3.20 E-10
"C211"	1.40 E-05	7-00 E-10	2.80 E-10
"C212"	5.60 E-06	3.90 E-10	1.30 E-09
"C213"	1.10 E-05	1.20 E-09	5.20 E-10
"C214"	8.50 E-06	2.20 E-09	1.30 E-09
"C215"	5.00 E-06	1.50 e-09	1.40 E-09
"C216"	1.50 E-06	2.50 E-09	1.30 E-09
"C217"	6.60 E-06	2.00 E-09	2.70 E-09
"C218"		2.00 E-09	8.50 E-10
"C219"	2.50 E-05	2.00 E-09	1.20 E-09
"C220"	6.20 E-06	4.20 E-09	3.70 E-09
"C221"	1.90 E-06	2.10 E-09	2.00 E-09
"C222"	1.20 E-06	2.40 E-10	2.90 E-10
"C223"	8.40 E-07	6.00 E-10	5.10 E-10
"C224"	3.10 E-06	8.70 E-10	7.10 E-10
"C225"	7.00 E-07	7.30 E-10	4.00E-10
"C226"	1.80 E-06	1.60 E-09	9.50 E-10
"C227"	4.10 E-07	6.60 E-10	4.20 E-10
"C228"		1.40 E-08	2.20 E-09

[0396]

"C229"	2.40 E-05	2.30 e-08	2.30 E-09
"C230"	1.80 E-06	5.10 E-09	2.10 E-09
"C231"	4.50 E-06	3.60 E-10	5.40 E-10
"C232"	2.70 E-06	2.00 E-08	5.70 E-09
"C233"	5.30 E-06	1.20 E-09	2.30 E-09
"C234"	1.80 E-05	6.60 E-10	3.00 E-10
"C235"	3.00 E-06	5.70 E-10	3.90 E-10
"C236"	1.00 E-05	4.80 E-10	2.40 E-10
"C237"	1.00 E-05	6.60 E-10	3.00 E-10
"C238"	4.10 E-06	1.50 E-09	1.50 E-09
"C239"	2.40 E-05	2.60 E-09	8.20 E-10
"C240"	1.90 E-05	1.40 E-08	5.30 E-09
"C241"		1.10 E-08	4.90 E-09
"C242"		2.40 E-08	7.10 E-09
"C243"	4.20 E-06	4.70 E-10	2.20 E-10
"C244"	1.80 E-06	8.10 E-10	2.80 E-10
"C245"	5.80 E-06	4.10 E-10	1.70 E-10
"C246"	1.30 E-05	6.30 E-10	3.20 E-10
"C247"	3.50 E-06	3.30 E-09	6.60 E-10
"C248"	2.40 E-06	7.00 E-10	2.30 E-10
"C249"	1.10 E-06	4.20 E-10	1.20 E-10
"C250"		2.80 E-09	1.10 E-09
"C251"		7.80 e-09	2.90 E-09
"C252"		3.50 E-08	1.70 E-08
"C253"		3.10 E-08	1.90 E-08
"C254"		2.80 E-08	1.50 E-08
"C255"		1.10 E-07	4.90 E-08
"C256"		1.60 E-07	6.50 E-08
"C257"		1.10 E-07	5.80 E-08
"C258"		1.50 E-07	9.50 E-08

[0397]

"C259"		7.30 E-07	4.60 E-07
"C262"		7.10 E-09	1.20 E-09
"C263"		5.10 E-09	3.30 E-10
"D1"	3.10 E-06	1.20 E-07	8.50 E-08

[0398] 解释: 3.00 E-06表示 3.00×10^{-6} 。

[0399] 表2中所示的化合物是根据本发明的特别优选的化合物。

[0400] 表3

[0401] 对比数据:

[0402]

化合物	EC ₅₀ [M] TNKS细胞 检测	溶解度 pH 7.4 (mg/ml)	微粒体稳定性 CLint 小鼠肝	微粒体稳定性 CLint 人
来自 WO 2015/014442 A1, 第 60/61 页 2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮("A1")	2.00 E-09	0.018	120	104
来自 WO 2015/014442 A1, 第 63 页 6,8-二氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮("A5")	2.60 E-09	0.005	86	58
"C41"	1.80 E-09	0.055	36	25
"C43"	4.30 E-09	0.207	36	15
"C45"	4.90 E-10	0.042	62	25
"C48"	4.40 E-09	0.206	59	20
"C42"	4.80 E-09	0.158	51	16
"C52"	4.60 E-09	0.868	<10	<10
"C137"	1.90 E-08	0.070	78	10
"C157"	2.70 E-09	0.272	46	22
"C179"	1.70 E-08	0.058	29	11
"C199"	3.30 E-09	0.585	44	12
"C208"	5.20 E-09	0.101	26	<10
"C214"	1.50 E-08	0.394	41	21

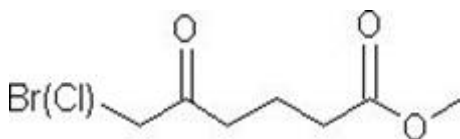
[0403] 根据本发明的化合物与W0 2015/014442 A1中公开的“A1”和“A5”相比显示出更高的溶解度和更高的微粒体稳定性。

[0404] 表3中所示的化合物是根据本发明的特别优选的化合物。

[0405] 中间体的合成:

[0406] 6-溴-5-氧代-己酸甲酯(Br-和C1-产物的混合物)

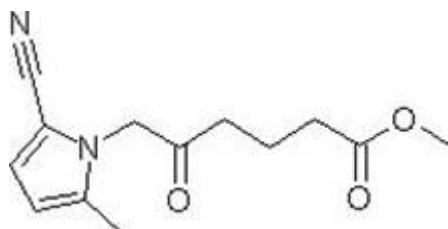
[0407]



[0408] 将2-乙酰基-戊二酸二乙酯(99.4克;0.432摩尔)溶解在无水二乙醚(600毫升)中。将该溶液冷却至0℃并在氩气下经注射器在15分钟内逐滴加入溴(22.1毫升;0.432摩尔)。将黄色溶液在0℃下搅拌15分钟,温热至室温并搅拌14小时。将反应混合物蒸发至干。将油性残留物溶解在冰醋酸(200毫升)和盐酸(37%,200毫升)的混合物中,在室温下搅拌2小时,然后温热至80℃并搅拌另外4小时。将该混合物冷却至环境温度并蒸发至干。将该残留物溶解在甲醇(50毫升)中并加入硫酸(98%,1毫升)。将该混合物加热至回流并搅拌4小时,冷却至室温,用500毫升二氯甲烷稀释,用水洗涤两次,用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤一次,用Na₂SO₄干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干。油性残留物(69.9克)通过蒸馏提纯;产量:44.2克棕色油(Rt: 1.88 min,纯度: 77.3%)。

[0409] A1.1: 6-(2-氰基-5-甲基-吡咯-1-基)-5-氧代-己酸甲酯

[0410]

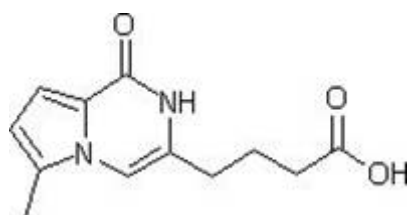


[0411] 将5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈(400毫克;3.769毫摩尔)和6-溴-5-氧代-己酸甲酯(1.64克;5.654毫摩尔)溶解在无水丙酮(8毫升)中并加入碳酸钾(1.04克;7.538毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌14小时。该反应混合物通过抽吸过滤,滤饼用丙酮洗涤。将滤液蒸发至干且残留物通过快速色谱提纯(Companion RF;100 g C18硅胶柱)。

[0412] 将合并的级分蒸发成水性残留物,用饱和NaHCO₃溶液使其呈碱性并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干以产生882毫克(92%)浅绿色油(纯度: 97.2%;Rt: 2.40 min)。

[0413] A1.2: 4-(6-甲基-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸

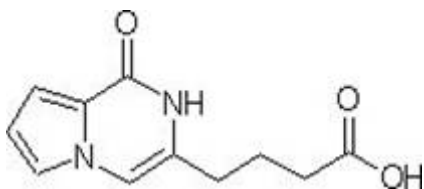
[0414]



[0415] 将6-(2-氰基-5-甲基-吡咯-1-基)-5-氧代-己酸甲酯(500毫克;1.957毫摩尔)和碳酸钾(1.35克;9.787毫摩尔)悬浮在甲醇(5毫升)中。加入无水二甲亚砜(0.42毫升;5.872毫摩尔),接着逐滴加入过氧化氢(30%在水中;0.60毫升;5.872毫摩尔)。该反应混合物在35℃下搅拌5分钟并在室温下搅拌2小时。该悬浮液用水稀释,用10%柠檬酸溶液酸化并在室温下搅拌10分钟。该沉淀物通过抽吸过滤,用水和乙腈洗涤并在真空下在60℃下干燥2小时;产量:326 mg (69%)无色固体(纯度: 96.9%;Rt: 1.71 min);LC/MS (A), Rt: 1.45 min;(M+H) 235。

[0416] A2: 4-(1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸

[0417]



[0418] 根据对A1描述的程序制备A2;产量: 391 mg (84%) 无色固体(纯度: 100%;Rt: 1.47 min);LC/MS (A), Rt: 1.33 min;(M+H) 221。

[0419] A3.1: 1-(5-甲氧基羰基-2-氧代-戊基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

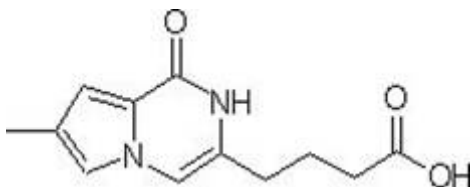
[0420] 将4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(500.0毫克;3.264毫摩尔)和6-溴-5-氧代-己酸甲酯(1.42克;4.896毫摩尔)溶解在无水丙酮(8毫升)中并加入碳酸钾(0.90克;6.528毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在50℃下搅拌14小时和在60℃下搅拌7小时。该反应混合物用水(50毫升)稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干。粗产物通过快速色谱提纯(Companion RF;80 g Si50硅胶柱);产量: 964 mg (100%) 无色油(纯度: 100%;Rt: 2.77 min)。

[0421] A3.2: 4-(7-甲基-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸甲酯

[0422] 向1-(5-甲氧基羰基-2-氧代-戊基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.96克;3.264毫摩尔)和乙酸铵(7.00克;90.812毫摩尔)中加入冰醋酸(7毫升)并将该混合物在110℃下搅拌4.5小时,冷却至环境温度并使其静置14小时。该反应混合物用水(30毫升)稀释并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干。该油性残留物通过快速色谱提纯(Companion RF;80 g Si50硅胶柱);产量: 183 mg (22%) 棕色油(纯度: 99.2%;Rt: 2.06 min)。

[0423] A3.3: 4-(7-甲基-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸

[0424]



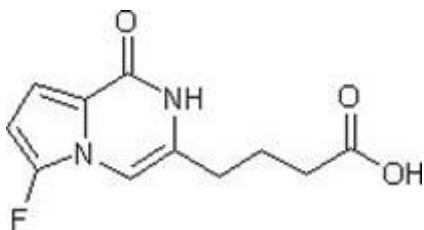
[0425] 将4-(7-甲基-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸甲酯(183.0毫克;0.731毫摩尔)悬浮在二氧杂环己烷(2.5毫升)中。在搅拌的同时加入氢氧化钠溶液(2 N;548微升;1.097毫摩尔)并将该混合物在环境温度下搅拌1小时。加入HCl(2 N;550微升;1.100毫摩尔)且形成的沉淀物通过抽吸过滤,用水、乙腈和二乙基醚洗涤并在真空下在50℃下干燥2小时;产量: 76 mg (44%) 无色固体(纯度: 100%;Rt: 1.74 min);LC/MS (A), Rt: 1.48 min;(M+H) 235。

[0426] A4.1: 5-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

[0427] 将1H-吡咯-2-甲酸甲酯(5.00克;38.761毫摩尔)溶解在乙腈(100毫升)中,加入selectfluor(15.90克;42.637毫摩尔)并将该混合物的温度在5分钟内从室温升至60℃。该反应混合物用冰水(400毫升)稀释并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干。该残留物通过快速色谱提纯(Companion RF;330 g Si50硅胶柱);产量: 911 mg (15%) 浅黄色固体(纯度: 91.9%;Rt: 1.76 min);LC/MS (A), Rt: 1.59 min;(M+H) 144。

[0428] A4.4: 4-(6-氟-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸

[0429]



[0430] 如A3所述进行步骤A4.2 - A4.4;产量: 95 mg (30%) 浅棕色固体(纯度: 85.8%;Rt: 1.72 min);LC/MS (A), Rt: 1.47 min;(M+H) 239。

[0431] A5.1: (Z)-3-二甲基氨基-2-异氰基-丙烯酸乙酯

[0432] 将异氰基-乙酸乙酯(5.46毫升;50.00毫摩尔)和1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺(20.65毫升;100.00毫摩尔)在室温下搅拌14小时。将反应混合物蒸发至干并且残留物(8.4克,棕色油)不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0433] A5.2: 1-苄基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

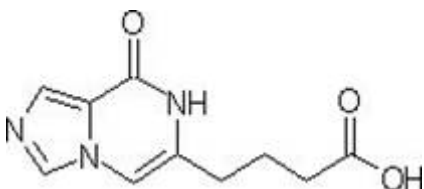
[0434] 将(Z)-3-二甲基氨基-2-异氰基-丙烯酸乙酯(4.87克;28.967毫摩尔)和苄胺(3.41毫升,31.864毫摩尔)在70℃下搅拌14小时。将反应混合物蒸发至干且残留物通过色谱提纯(330 g硅胶柱;二氯甲烷/甲醇)以提供3.93克(57%)棕色油(纯度: 97%;Rt: 2.09 min)。

[0435] A5.3: 1-苄基-1H-咪唑-4-甲酸酰胺

[0436] 将1-苄基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(3.93克;17.067毫摩尔)和氯化铵(274.0毫克,5.120毫摩尔)溶解在氨溶液(32%;45毫升)中并在高压釜中在105℃和6.2巴下加热14小时。产物通过抽吸过滤,用水洗涤并在真空下在50℃下干燥14小时;产量: 2.13 g (63%) 米色固体;(纯度: 99.5%;Rt: 1.35 min)。

[0437] A5.4: 4-(8-氧代-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸

[0438]



[0439] 将1-苄基-1H-咪唑-4-甲酸酰胺(470.0毫克;2.336毫摩尔)和6-溴-5-氧代-己酸甲酯(1.02克;3.504毫摩尔)溶解在DMF(2毫升)和乙腈(8毫升)的混合物中并在90℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后蒸发至干。向所得油性残留物中加入咪唑(6.36克;93.428毫摩尔)并将该混合物在氩气下在175℃下搅拌4小时。将该深棕色反应混合物冷却至环境温度,用水(20毫升)稀释并用乙酸乙酯萃取。将水层蒸发至体积的1/3,然后通过色谱提纯(Companion RF;205 g RP18硅胶柱)。将合并的级分蒸发至干。将该油性残留物溶解在水中,冻干并且不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0440] A6.1: 2-(5-甲氧基羰基-2-氧代-戊基)-5-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0441] 向5-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯(771毫克,5.00毫摩尔)和6-溴-5-氧代-己酸甲酯(1.19克,5.35毫摩尔)在THF(10毫升)中的溶液中加入碳酸锂(406毫克,5.50毫摩尔)。所得悬浮液在封闭反应管瓶中在100℃下搅拌15小时。使反应混合物达到室温,蒸发至干且残留物通过在硅胶柱上用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂的色谱提纯以提供棕色油形式的2-(5-甲氧基羰基-2-氧代-戊基)-5-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯;HPLC/MS (C), Rt: 2.55 min;

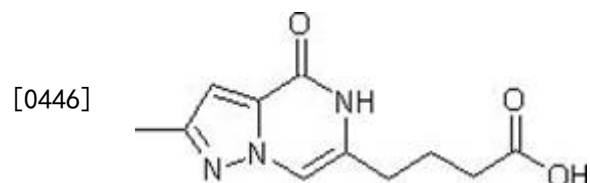
[M+H]⁺ 297; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.71 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

[0442] 在类似反应中使用碳酸铯代替碳酸锂获得其它异构体1-(5-甲氧基羰基-2-氧代-戊基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯;米色固体, HPLC/MS (C), Rt: 2.37 min; [M+H]⁺ 297; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.55 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

[0443] A6.2: 4-(2-甲基-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸甲酯

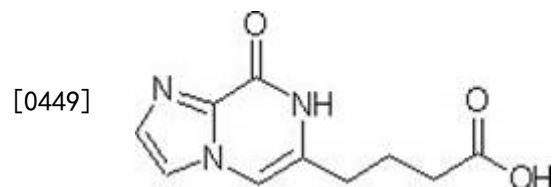
[0444] 向2-(5-甲氧基羰基-2-氧代-戊基)-5-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯(945毫克; 3.19毫摩尔)在乙酸(5.83毫升)中的溶液中加入乙酸铵(2.46克, 31.9毫摩尔)。将该悬浮液加热至100℃并在此温度下搅拌16小时。使反应混合物达到室温并在水和二氯甲烷之间分相。有机相经硫酸钠干燥并蒸发至干。残留物通过在硅胶柱上用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂的色谱提纯以提供白色固体形式的4-(2-甲基-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸甲酯; HPLC/MS (C), Rt: 2.02 min; [M+H]⁺ 250。

[0445] A6.3: 4-(2-甲基-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸



[0447] 向4-(2-甲基-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸甲酯(189.0毫克, 0.76毫摩尔)在甲醇(1.5毫升)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(1 M, 1.53毫升, 1.53毫摩尔)并将反应混合物在室温下搅拌4小时。加入过量水和2 M盐酸水溶液以达到3的pH值。滤出所得沉淀物,用水洗涤并在真空下干燥以提供无色蓬松固体形式的4-(2-甲基-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸; HPLC/MS (C), Rt: 1.84 min; [M+H]⁺ 236; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

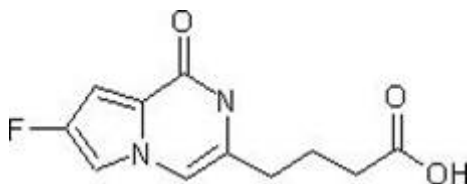
[0448] A7: 4-(8-氧代-7,8-二氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-丁酸



[0450] 如对A3所述进行步骤A7.1 - A7.3;产量: 201 mg (54%) 浅棕色固体(纯度: 99.7%; Rt (2): 2.25 min); LC/MS (A), Rt: 0.79 min; (M+H)⁺ 222。

[0451] A8: 4-(7-氟-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酸

[0452]



[0453] 如对A3所述进行步骤A8.1 - A8.3;产量: 124 mg (100%) 米色固体(纯度: 97%); LC/MS (C), Rt: 1.99 min; (M+H) 239。

[0454] A9.1: 2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯

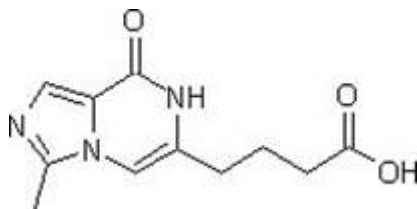
[0455] 将2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸(5.0克;37.665毫摩尔)溶解在无水甲醇(75毫升)中并在室温下在搅拌的同时加入浓硫酸(2.41毫升;45.198毫摩尔)。在几分钟后形成清澈黄色溶液。将其加热至回流并搅拌24小时。进一步逐滴加入浓硫酸(1毫升;18.761毫摩尔)并将该混合物搅拌另外24小时。这再重复一次,然后后处理反应混合物。将该溶液冷却至环境温度并蒸发至体积的1/5。用2N NaOH使该油性残留物呈碱性(pH 9)并用二氯甲烷彻底萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干;产量: 4.15 g (78%) 无色固体(纯度: 98.9%;Rt (2): 0.65 min);LC/MS (A), Rt: 0.34-0.40 min; (M+H) 141.1。

[0456] A9.2: 1-苄基-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯

[0457] 将2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯(1.50克;10.586毫摩尔)和碳酸铯(6.90克;21.172毫摩尔)悬浮在乙腈(20毫升)中。在氩气下在搅拌的同时逐滴加入苄基溴(1.32毫升;11.115毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌14小时。所得沉淀物通过抽吸过滤并将滤液蒸发至干。残留物(2.68克黄色油;纯度94.8%;Rt: 1.55 min)不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0458] A9.4: 4-(3-甲基-8-氧代-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-丁酸

[0459]



[0460] 如对A5所述进行步骤A9.3 - A9.4;产量: 373 mg (57%) 棕色固体(纯度: 94.1%; Rt (2): 2.27 min);LC/MS (A), Rt: 0.67 min; (M+H) 236.1。

[0461] A10.1: 3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸

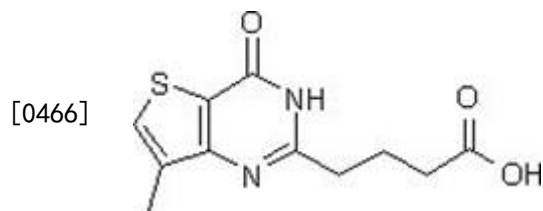
[0462] 在室温下向3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(5.00克;29.20毫摩尔)在水(75毫升)中的溶液中加入氢氧化钠(5.84克;146.01毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。在反应完成后,将反应混合物冷却至0℃并用1.5 N HCl溶液酸化(pH 6-7)。过滤该沉淀物,用水洗涤并干燥以提供无色固体形式的3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸(3.0克;61%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7.18 (s, 1H), 6.38 (bs, 2H), 2.00 (s, 3H)。LC/MS (B), Rt: 2.23 min。

[0463] A10.2: 3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸酰胺

[0464] 在0℃下向3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸(3.00克;19.09毫摩尔)在THF(60毫升)和DMF (3毫升)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(16.83毫升;95.43毫摩尔)、HOBt (3.95克;28.63毫摩尔)和EDCI(5.72克;28.63毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在室

温下加入碳酸铵(9.17克;95.43毫摩尔)并将反应混合物在室温下搅拌15小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水、硫酸钠洗涤并蒸发。残留物通过使用DCM和MeOH(9:1)作为洗脱剂的柱色谱提纯以提供灰白色固体形式的3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸酰胺(1.50克;47%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.04 (s, 1H), 6.81 (bs, 2H), 6.27 (bs, 2H), 1.98 (s, 3H);LC/MS (D), Rt: 2.95 min;(M+H) 157。

[0465] A10.3: 4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-丁酸



[0467] 向氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸酰胺(1.50克;9.60毫摩尔)在甲苯(22.5毫升)中的溶液中加入二氢-吡喃-2,6-二酮(1.23克;10.56毫摩尔)并在140℃下回流16小时。在真空下除去溶剂且残留物用DCM和甲醇结晶,通过过滤收集固体,用DCM洗涤并通过抽吸干燥以提供无色固体形式的4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-丁酸(0.60克;24%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.35 (bs, 1H), 12.07 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 2.68-2.64 (t, 2H) 2.32-2.22 (m, 5H), 1.98-1.92 (m, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.19 min;(M+H) 253。

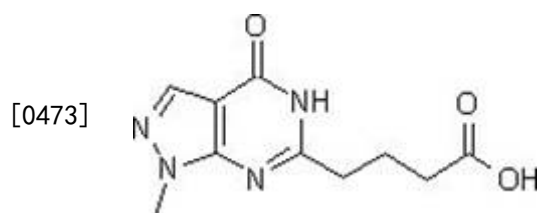
[0468] A11.1: 5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈

[0469] 在25-26℃下在氮气气氛下向甲基-肼(377.0毫克;8.255毫摩尔)在乙醇(20毫升)中的混合物中逐份加入2-[1-乙氧基-(E)-亚甲基]-丁-3-炔腈(1.0克;8.255毫摩尔)。将反应混合物加热至90℃ 2小时。在固体沉淀的同时将反应混合物冷却至25-26℃。该固体通过抽吸过滤并干燥以提供无色固体形式的标题化合物(0.60克;60%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.49 (s, 1H), 6.52 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H);LC/MS (D), Rt: 1.95 min;(M+H) 123。

[0470] A11.2: 5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酰胺

[0471] 在室温下将5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(12.0克;0.098摩尔)逐份添加到硫酸(36毫升)中并在氮气气氛下搅拌4小时。将反应混合物缓慢倒入冰冷水中。使用氨水溶液将该溶液的pH调节至pH 8。形成沉淀物,将其过滤,用水(20毫升)洗涤并在真空下干燥以提供灰白色固体形式的标题化合物(13.0克;94%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.50 (s, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.75 (bs, 1H), 6.31 (s, 2H), 3.48 (s, 3H);LC/MS (D), Rt: 0.95 min;(M+H) 141.2。

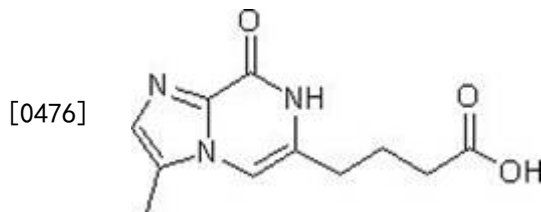
[0472] A11.3: 4-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酸



[0474] 将5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酰胺(8.00克;0.0566摩尔)和二氢-吡喃-2,6-二酮(6.59克;0.0566摩尔)在氮气气氛下加热至150℃ 6小时。将反应混合物冷却至环境温

度。所得固体用含有甲醇(20%)的乙酸乙酯(200毫升)制浆15分钟,通过抽吸过滤并干燥以提供无色固体形式的标题化合物(3.00克;22%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 1.54 min; (M+H) 237.3。

[0475] A12: 4-(3-甲基-8-氧代-7,8-二氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-丁酸



[0477] 如对A7所述进行步骤A12.1 - A12.3;产量: 36 mg (58%) 无色固体(纯度: 93.4%; Rt (2): 2.29 min); LC/MS (A), Rt: 0.91 min; (M+H) 236.1。

[0478] A13.1: 1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0479] 在氮气下在-10℃下向5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10.00克;62.02毫摩尔)在DMF(200.0毫升)中的溶液中逐滴加入双(三甲硅基)氨基锂溶液(1.0 M在THF中;93.03毫升;93.03毫摩尔)。该反应混合物在-10℃下搅拌1小时,然后在氮气下在-10℃下逐滴加入在DMF(200.0毫升)中的O-二苯基磷酰基羟基胺(27.40克;111.63毫摩尔)。将反应混合物缓慢温热至RT并搅拌12小时。该反应混合物用饱和NH₄Cl溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。该粗材料通过使用30%乙酸乙酯/石油醚的快速柱色谱提纯以获得标题化合物(10.00克;95%)。LC/MS (B), Rt: 3.42 min; (M+H) 169.0。

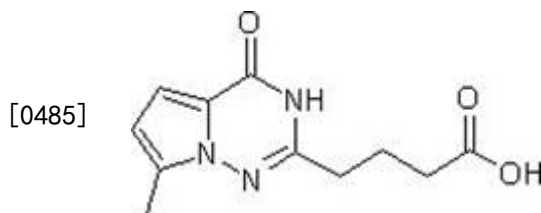
[0480] A13.2: 1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸

[0481] 在室温下向1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10.00克;58.74毫摩尔)在水(150.00毫升)中的溶液中加入氢氧化钠(11.75克;293.71毫摩尔)。该反应混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃并用1.5 N HCl溶液酸化至pH 6-7。过滤所得固体,用水洗涤并干燥以提供标题化合物(4.00克;49%)。LC/MS (B), Rt: 1.41 min; (M+H) 141.0。

[0482] A13.2: 1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸酰胺

[0483] 在0℃下向1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸(4.00克;26.83毫摩尔)在THF(80.00毫升)中的溶液中加入HOBt(5.55克;40.25毫摩尔)和EDC.HCl(8.04克;40.25毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟。加入碳酸铵(14.32克;134.15毫摩尔)并将反应混合物在室温下搅拌12小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水和硫酸钠洗涤并蒸发至干。该粗制残留物通过使用DCM和MeOH(9:1)作为洗脱剂的柱色谱提纯以提供1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸酰胺(0.80克,21%)。LC/MS (B), Rt: 0.99 min; (M+H) 140.0。

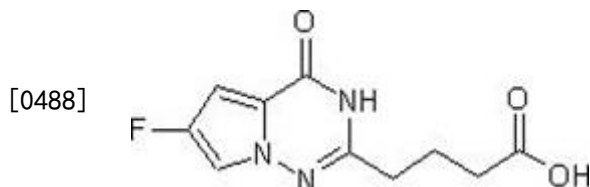
[0484] A13.4: 4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酸



[0486] 将1-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸酰胺(100.0毫克;0.68毫摩尔)和二氢-吡喃-2,6-二酮(79.0毫克;0.68毫摩尔)在甲苯(2.00毫升)中的混合物在氮气气氛下回流16小

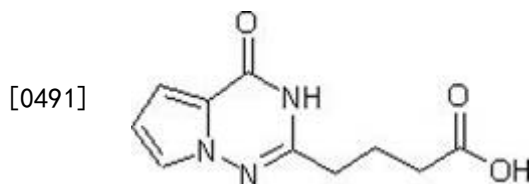
时。在真空下蒸发溶剂并将残留物置于2 N NaOH(50毫升)中并回流5小时。将反应物料冷却至室温并用冰醋酸酸化至pH 5-6。通过过滤收集形成的沉淀物并通过抽吸干燥以提供棕色固体形式的4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酸(120.00毫克;74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.08 (brs, 1H), 11.46 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.54 min; (M+H) 236.2。

[0487] A14: 4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酸



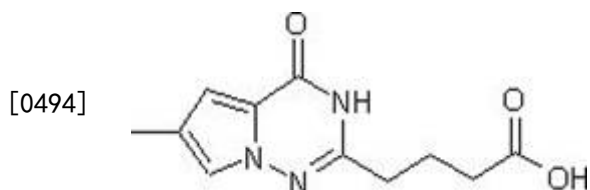
[0489] 与A13类似地进行步骤A14.1 - A14.4;产量: 1.80 g (44%) 棕色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.08 (brs, 1H), 11.80 (brs, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.47 min; (M+H) 240.0。

[0490] A15: 4-(4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酸



[0492] 与A13类似地进行步骤A15.1 - A15.4;产量: 2.88 g (79%) 浅棕色固体(纯度: 97.4%; Rt: 1.41 min); LC/MS (A), Rt: 1.35 min; (M+H) 222.1。

[0493] A16: 4-(6-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酸



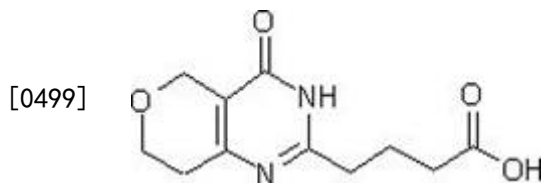
[0495] 与A13类似地进行步骤A16.1 - A16.4;产量: 0.55 g (42%) 无色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.11 (brs, 1H), 11.62 (brs, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.51 min; (M+H) 236.0。

[0496] A17.1: 4-(4-氧代-3,5,7,8-四氢-4H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-丁酸乙酯

[0497] 在氮气气氛下向4-甲脒基(carbamimidoyl)-丁酸乙酯(1.80克;7.70毫摩尔)和4-氧代-四氢-吡喃-3-甲酸甲酯(1.54克;9.24毫摩尔)在甲醇(18.00毫升)中的溶液中加入三乙基胺(2.18毫升;15.41毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。在真空下除去溶剂并将该残留物溶解在DCM(250毫升)中,用水(2 x 100毫升)洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干。粗产物通过使用DCM/甲醇作为洗脱剂的柱色谱提纯以提供浅黄色油形式的4-(4-氧代-3,5,7,8-四氢-4H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-丁酸乙酯(1.20克;57%)。来自色谱的分离的

产物(含有乙酯和甲酯的混合物)原样用于下一步骤。

[0498] A17.2: 4-(4-氧代-3,5,7,8-四氢-4H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-丁酸



[0500] 向A17.1 (1.20克; 4.41毫摩尔) 在THF (1.44毫升)、甲醇 (0.72毫升) 和水 (0.16毫升) 中的溶液中加入一水合氢氧化锂 (0.56克; 13.22毫摩尔) 并搅拌4小时。该反应混合物在真空中浓缩, 用冰醋酸酸化至pH 5-6并蒸发至干。该残留物用DCM - 甲醇 (100毫升) 研制, 过滤并通过抽吸干燥以提供无色固体形式的4-(4-氧代-3,5,7,8-四氢-4H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-丁酸 (0.25克; 24.0%)。LC/MS (B), Rt: 0.67/0.89 min; (M+H) 239.0。

[0501] A18.1: 4-叔丁氧基羰基氨基-5-甲基-噻吩-3-甲酸甲酯

[0502] 在氮气气氛下将二异丙基胺 (4.863毫升; 0.034摩尔) 溶解在THF (70.0毫升) 中并将该溶液冷却至-78℃。在-78℃下经30分钟逐滴加入正丁基锂 (1.6 M在己烷中; 18.70毫升; 0.030摩尔) 并将该溶液温热至-10℃并搅拌30分钟。将该溶液再冷却至-78℃, 然后经30分钟逐滴加入溶解在THF (70.0毫升) 中的4-叔丁氧基羰基氨基-噻吩-3-甲酸甲酯 (3.500克; 0.014摩尔) 并将该反应混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下逐滴加入溶解在THF (35.0毫升) 中的碘甲烷 (0.941毫升; 0.015摩尔) 并将反应混合物缓慢温热至0℃并在此温度下搅拌1小时。将反应混合物冷却至-5℃并用5%氯化铵溶液 (100毫升) 猝灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。该粗制混合物用柱色谱使用含甲醇 (2%) 的DCM作为洗脱剂提纯以提供黄色固体形式的4-叔丁氧基羰基氨基-5-甲基-噻吩-3-甲酸甲酯 (1.80克; 0.006摩尔; 47%)。LC/MS (B), Rt: 4.48 min; (M+H-BOC) 172.0。

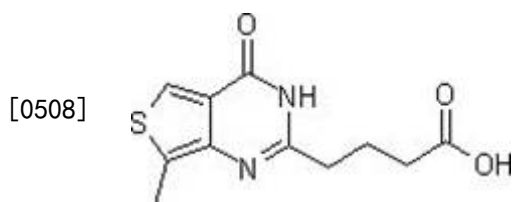
[0503] A18.2: (4-氨基甲酰基-2-甲基-噻吩-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0504] 在高压釜中向A18.1 (1.26克; 4.64毫摩尔) 在甲醇 (13.0毫升) 中的搅拌溶液中加入氨在甲醇中的溶液 (7M; 130.0毫升) 并将反应混合物加热至70℃ 20小时。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。粗产物通过使用DCM/甲醇 (1%) 作为洗脱剂的柱色谱提纯; 产量: 0.78 g (66%) 浅棕色固体;

[0505] A18.3: 4-氨基-5-甲基-噻吩-3-甲酸酰胺盐酸盐

[0506] 在0℃下向A18.2 (0.274克; 1.07毫摩尔) 在1,4-二氧杂环己烷 (3.0毫升) 中的搅拌溶液中加入在二氧杂环己烷中的HCl (6.0毫升) 并在室温下搅拌4小时。将反应混合物蒸发至干, 残留物用醚研制, 过滤固体, 干燥并且不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0507] A18.4: 4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-基)-丁酸



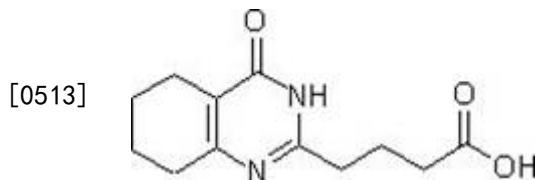
[0509] 如A13.4中所述使用三乙基胺作为碱进行该反应; 产量: 0.38 g (61%) 灰白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.01 (brs, 1H), 11.47 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.28-2.21 (m,

2H), 1.95–1.70 (m, 1H); LC/MS (F), Rt: 1.44 min; (M+H) 253.0。

[0510] A19.1: 4-(4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-喹唑啉-2-基)-丁酸乙酯

[0511] 如A13.4中所述使用2-氧代-环己烷甲酸乙酯进行该反应;产量: 2.24 g (26%) 浅黄色胶;LC/MS (F), Rt: 1.62 min; (M+H) 265.2。

[0512] A19.2: 4-(4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-喹唑啉-2-基)-丁酸



[0514] 在100℃下使用HCl水溶液(6N)将A19.1水解成相应的酸24小时。将该混合物蒸发至干。残留物用乙酸乙酯研制,通过抽吸过滤并在真空下干燥;产量: 0.30 g (95%) 浅黄色固体;LC/MS (F), Rt: 1.37 min; (M+H) 237.0。

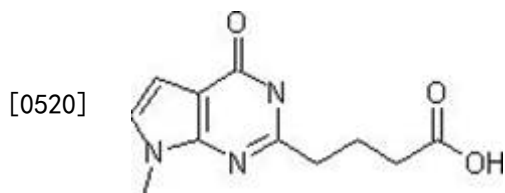
[0515] A20.1: 2-氨基-1-甲基-1H-吡咯-3-甲腈

[0516] 在氮气气氛下向2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-胺(16.40毫升;149.86毫摩尔)在DCM(96毫升)中的溶液中加入丙二腈(10.00克;149.86毫摩尔)并将反应混合物搅拌10分钟。加入甲苯-4-磺酸(52.67克;299.72毫摩尔)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。该反应混合物在真空下浓缩,用10%碳酸氢钠溶液使其呈碱性并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。粗产物通过使用乙酸乙酯/石油醚的柱色谱提纯;产量: 3.27 g (18.0%) 浅棕色固体。

[0517] A20.2: 4-(3-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基氨基甲酰基)-丁酸

[0518] 将A20.1(0.50克;3.64毫摩尔)和二氢-吡喃-2,6-二酮(0.42克;3.64毫摩尔)在甲苯(10.0毫升)中的混合物在氮气气氛下回流16小时并在真空下蒸发溶剂。该残留物用乙酸乙酯研制,通过抽吸过滤并干燥;产量: 0.23 g (27%) 棕色固体。

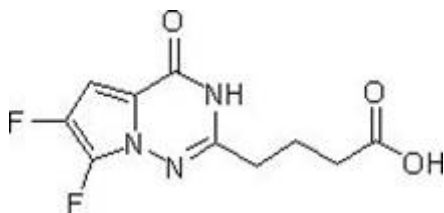
[0519] A20.3: 4-(7-甲基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-丁酸



[0521] 在0℃下向A20.2(523.0毫克;2.22毫摩尔)在10%氢氧化钾水溶液(20.0毫升)中的搅拌溶液中加入过氧化氢(30%溶液;40.0毫升),随后温热至室温并搅拌30分钟。将反应混合物加热至75℃ 12小时。将反应混合物冷却至0℃并用乙酸酸化至pH 4。将形成的沉淀物过滤,用正己烷研制,过滤并干燥;产量: 529.0 mg (99%) 无色固体;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.09 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 2.31–2.34 (m, 2H), 1.94 (t, J = 6.80 Hz, 2H). LC/MS (B), Rt: 1.75 min; (M+H) 236.0。

[0522] A21: 4-(6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酸

[0523]



[0524] 将A14 (100.0毫克; 0.402毫摩尔) 悬浮在乙腈 (3.0毫升) 和乙酸 (1.0毫升; 17.485毫摩尔) 中。加入Selectfluor (164.8毫克; 0.442毫摩尔) 并将该混合物加热至60℃并搅拌1.5小时。将该浅棕色悬浮液冷却至室温, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 通过抽吸过滤并蒸发至干; 产量: 88 mg棕色固体 (原材料和产物的混合物)。其不经进一步提纯使用; LC/MS (B), Rt: 1.61 min; (M+H) 258.1。

[0525] A22.1: 2-甲基-3-氧代-丁酰胺

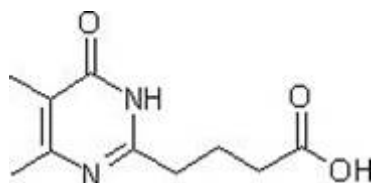
[0526] 将2-甲基-3-氧代-丁酸乙酯 (5.00克; 34.68毫摩尔) 置于压力管中并在室温下加入氨水 (100.0毫升), 然后将反应混合物在50℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩; 产量: 3.27 g (82%) 灰白色固体。

[0527] A22.2: (Z)-3-氨基-2-甲基-丁-2-烯酸酰胺

[0528] 将A22.1 (0.85克; 7.38毫摩尔) 在邻二甲苯 (20.0毫升) 中的悬浮液加热至115℃并在此温度下将氨气鼓入反应混合物5小时。将反应混合物冷却至室温, 通过用氮气吹扫除去氨, 然后将反应混合物减压浓缩。将残留物干燥 (0.30克; 灰白色固体) 并且不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0529] A22.3: 4-(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-2-基)-丁酸

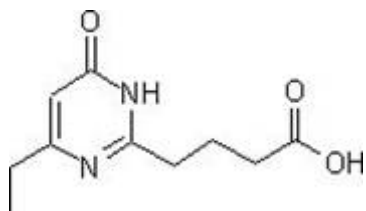
[0530]



[0531] 将A22.2 (0.67克; 5.83毫摩尔) 和二氢-吡喃-2,6-二酮 (1.02克; 8.74毫摩尔) 溶解在甲苯 (6.0毫升) 中并在氮气气氛下加热至130℃ 6小时。将反应混合物冷却至室温并蒸发至干。粗产物用石油醚和乙酸乙酯 (50:50) 混合物研制, 通过抽吸过滤并干燥; 产量: 0.29克; (24%) 灰白色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.0 (bs, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H); LC/MS (F), Rt: 0.79 min; (M+H) 211.0。

[0532] A23: 4-(4-乙基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-2-基)-丁酸

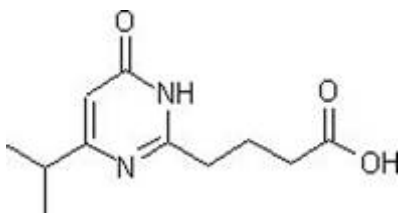
[0533]



[0534] 与A22类似地进行步骤A23.1 - A23.3; 产量: 0.35g; (5%) 浅棕色固体。LC/MS (F), Rt: 0.81 min; (M+H) 211.0。

[0535] A24: 4-(4-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-2-基)-丁酸

[0536]



[0537] 与A22类似地进行步骤A24.1 - A24.3;产量: 0.91克; (39%) 棕色固体。LC/MS (F), Rt: 1.34 min; (M+H) 225.0。

[0538] A25.1: 3-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0539] 将3H-异苯并呋喃-1-酮(10.00克; 73.06毫摩尔)、1-溴-吡咯烷-2,5-二酮(13.79克; 76.72毫摩尔)和过氧化二苯甲酰(1.05克; 3.65毫摩尔)的混合物在氮气气氛下在四氯甲烷(100,0毫升)中回流3小时。将反应混合物蒸发且残留物通过色谱提纯;产量: 12.04 g (77%) 无色固体;LC/MS (A), Rt: 2.01 min; (M+H) 212.9/214.9。

[0540] A25.2: (3-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-三苯基-溴化磷

[0541] 向A25.1 (1.26克; 5.929毫摩尔)和三苯基-磷烷(1.57克; 5.929毫摩尔)中加入乙腈(10.0毫升)并将该混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并蒸发至干。残留物用二乙基醚研制,过滤,用二乙基醚洗涤并在真空中干燥;产量: 2.71 g (96%) 无色固体;LC/MS (A), Rt: 1.71 min; (M+H) 395.1。

[0542] A25.3: 4-[3-氧代-3H-异苯并呋喃-(1E)-亚基]-丁酸甲酯

[0543] 将A25.2 (2.71克; 5.736毫摩尔)悬浮在二氯甲烷(40.0毫升)中。在搅拌的同时在氩气下加入4-氧代-丁酸甲酯(0.67毫升; 5.736毫摩尔),接着逐滴加入三乙基胺(874.6微升; 6.309毫摩尔)。将该混合物在室温下搅拌14小时。该反应混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤两次,用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干。该固体残留物在MTB-醚中研制,通过抽吸过滤,用MTB-醚洗涤。将滤液蒸发至干且残留物(1.04克,黄色固体)不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0544] A25.4: 4-(4-氧代-3,4-二氢-酞嗪-1-基)-丁酸甲酯

[0545] 将A25.3 (1.633克; 4.486毫摩尔)溶解在乙醇(20.0毫升)中并冷却至0-5℃。经5分钟逐滴加入氢氧化胍(0.44毫升; 8.973毫摩尔)并将该混合物在0-5℃下搅拌1小时。将该混合物温热至室温,搅拌1小时并蒸发至干。将该油性残留物溶解在乙酸乙酯中,用水和用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干。该油性残留物通过色谱提纯。将合并的级分蒸发成水性残留物,用饱和NaHCO₃溶液使其呈碱性并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。该残留物用MTB-醚研制,通过抽吸过滤,用少量MTB-醚洗涤并干燥;产量: 0.54 g (49%) 无色固体;LC/MS (A), Rt: 1.61 min; (M+H) 247.1。

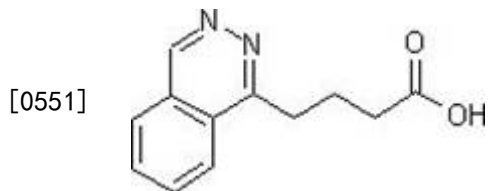
[0546] A25.5: 4-(4-氯-酞嗪-1-基)-丁酸甲酯

[0547] 将A25.4 (500.0毫克; 2.016毫摩尔)悬浮在乙腈(5.0毫升)中。在氩气气氛下加入三氯化磷(0.37毫升; 4.032毫摩尔)并将该混合物在50℃下搅拌14天。该反应混合物用冰水(50毫升)猝灭并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干;产量: 455 mg (85%) 棕色固体;LC/MS (A), Rt: 1.87 min; (M+H) 265.1/267.0。

[0548] A25.6: 4-酞嗪-1-基-丁酸甲酯

[0549] 将A25.5 (100.0毫克;0.378毫摩尔)和三甲基胺 (63.0微升;0.453毫摩尔)溶解在THF (10.0毫升)中并在室温和常压下经Pd-C (5%)氢化。该反应混合物通过抽吸过滤且残留物用THF和甲醇洗涤。将滤液蒸发至干并且不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0550] A25.7: 4-酞嗪-1-基-丁酸



[0552] A25.6在环境温度下用在1,4-二氧杂环己烷中的氢氧化钠 (0.60毫升)皂化1小时。该反应混合物用水稀释,用盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,通过抽吸过滤并蒸发至干;产量: 42 mg (49%) 浅棕色固体;LC/MS (A), Rt: 1.08 min; (M+H) 217.3。

[0553] A26.1: 3-苯并[d]异噁唑-3-基-丙腈

[0554] 在室温下向3-(2-溴-乙基)-苯并[d]异噁唑 (2.50克;10.95毫摩尔)在DMF (100.0毫升)中的溶液中加入氰化钠 (1.07克;21.90毫摩尔)并将反应混合物在70℃下搅拌18小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干。粗产物通过快速柱色谱提纯: 产量: 1.17 g (61%);LC/MS (F), Rt: 2.37 min; (M+H) 173.0。

[0555] A26.2: 3-苯并[d]异噁唑-3-基-丙酸

[0556] 在0℃下在氮气气氛下向氢氧化钾 (16.77克;269.086毫摩尔)在水 (94毫升)中的溶液中逐滴加入溶解在乙醇 (24毫升)中的A26.1 (1.17克;6.73毫摩尔)。将反应混合物在75℃下加热16小时。在反应完成后,该混合物在减压下浓缩,用浓HCl酸化,沉淀产物通过抽吸过滤,用无水己烷洗涤并干燥;产量: 0.92 g (71%);LC/MS (F), Rt: 2.17 min; (M+H) 192.0。

[0557] A26.3: 3-苯并[d]异噁唑-3-基-丙-1-醇

[0558] 在0℃下在氮气气氛下向3-苯并[d]异噁唑-3-基-丙酸 (0.92克;4.764毫摩尔)在THF (18毫升)中的溶液中逐滴加入硼烷二甲硫醚 (2.44毫升;23.820毫摩尔)。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌18小时。该反应混合物在0℃下用甲醇 (10毫升)猝灭5分钟,然后在70℃下加热2小时。该反应混合物在减压下浓缩,将该残留物溶解在二氯甲烷中并用1M碳酸钠溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干;产量: 0.47 g (55%);LC/MS (F), Rt: 2.15 min; (M+H) 178.0。

[0559] A26.4: 3-(3-溴-丙基)-苯并[d]异噁唑

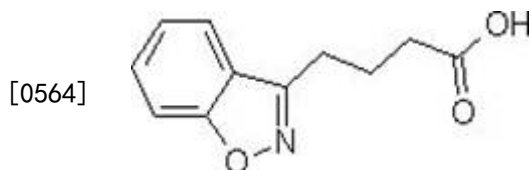
[0560] 在0℃下在氮气气氛下向A26.3 (0.47克;2.626毫摩尔)在苯 (19毫升)中的溶液中逐滴加入三溴化磷 (0.50毫升;5.252毫摩尔)。将反应混合物在70℃下加热18小时,冷却至室温并在减压下浓缩。粗产物用二氯甲烷稀释,用10%碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干。粗产物通过柱色谱提纯;产量: 0.32 g (50%);LC/MS (F), Rt: 2.92 min; (M+H) 240.0/242.0。

[0561] A26.5: 4-苯并[d]异噁唑-3-基-丁腈

[0562] 在室温下向A26.4 (0.32克;1.319毫摩尔)在DMF (13毫升)中的溶液中加入氰化钠

(0.13克;2.639毫摩尔)并将该混合物在此温度下搅拌18小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。粗产物通过快速柱色谱提纯,产量:0.24 g (97%);LC/MS (F), Rt: 2.50 min; (M+H) 187.0。

[0563] A26.6: 4-苯并[d]异噁唑-3-基-丁酸



[0565] A26.5 (0.24克;1.276毫摩尔) 如对A26.2所述皂化;产量: 0.20 g (76%) M ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 3.03 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H). LC/MS (F), Rt: 2.26 min; (M+H) 206.0。

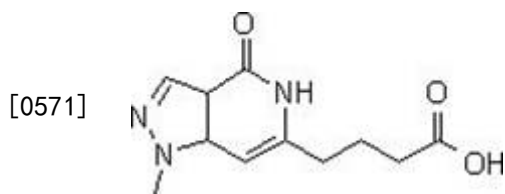
[0566] A27.1: 6-(4-氰基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-己-5-炔酸甲酯

[0567] 向5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(1.50克;8.06毫摩尔)在二氧杂环己烷(30.00毫升)中的搅拌溶液中加入己-5-炔酸甲酯(1.53克;12.10毫摩尔)、乙基-二异丙基-胺(4.26毫升;24.19毫摩尔)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷复合物(0.68克;0.81毫摩尔)和碘化铜(0.16克;0.81毫摩尔)。该反应混合物在100℃下搅拌16小时,冷却至室温并经C盐过滤。滤液在真空下浓缩,残留物通过柱色谱提纯(15-25%的在己烷中的乙酸乙酯);产量: 0.60 g (27%);LC/MS (F), Rt: 2.48 min; (M+H) 232.0。

[0568] A27.2: 6-(4-氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-己-5-炔酸甲酯和6-(4-氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-己-5-炔酸

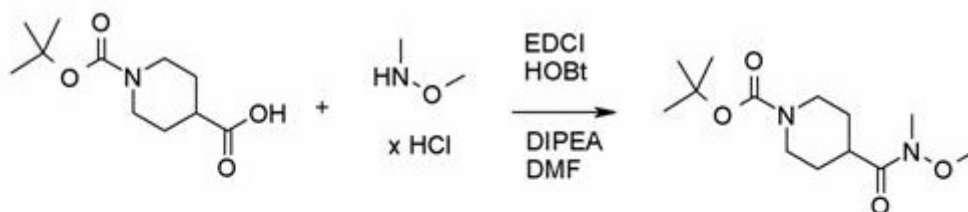
[0569] 将A27.1 (150.00毫克;0.65毫摩尔)在硫酸(1.50毫升)中的溶液在环境温度下搅拌12小时,倒入冰水中并用二氯甲烷萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物(160毫克)是甲酯和酸的混合物并且不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0570] A27.3: 4-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)-丁酸

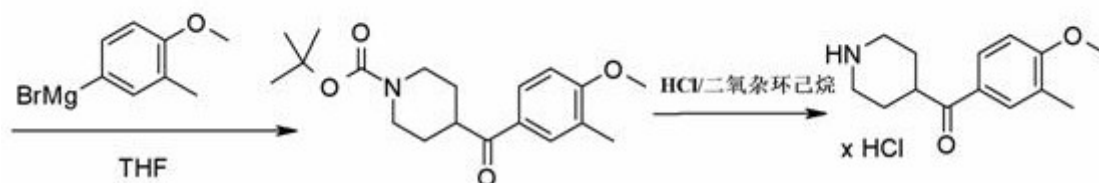


[0572] 在环境温度下向A27.2 (70毫克)在乙醇(7.00毫升)中的溶液中加入氢氧化钾(27毫克;0.44毫摩尔)。该反应混合物在80℃下搅拌16小时,用二氯甲烷萃取。水层用1.5 N HCl溶液酸化,在真空下浓缩。残留物通过柱色谱提纯(5-10%在氯仿中的甲醇);产量: 25.0 mg (66%) 浅棕色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H); LC/MS (F), Rt: 2.53 min; (M+H) 236.2。

[0573] B1的合成: (4-甲氧基-3-甲基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐



[0574]



[0575] B1.1: 4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0576] 向哌啶-1,4-二甲酸单叔丁基酯(25.00克,107.72毫摩尔)在DMF(250毫升)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(57.01毫升,323.16毫摩尔)、水合1-羟基苯并三唑(1.67克,10.77毫摩尔)、(3-二甲基氨基-丙基)-乙基-碳二亚胺盐酸盐(25.03克,129.27毫摩尔),接着在0℃下在氮气气氛下分小份加入0,N-二甲基-羟基胺盐酸盐(11.68克,118.49毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌18小时。在反应完成后,在减压下蒸发溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯(300毫升)中,用10%碳酸氢钠(2 x 200毫升)、0.5 N HCl(2 x 100毫升)、水(200毫升)和盐水(200毫升)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发以提供无色液体形式的4-(4-甲氧基-3-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0577] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15-4.09 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); LC/MS (B): 173.2 (M+H; BOC-裂解质量), Rt: 3.54 min。

[0578] B1.2: 4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

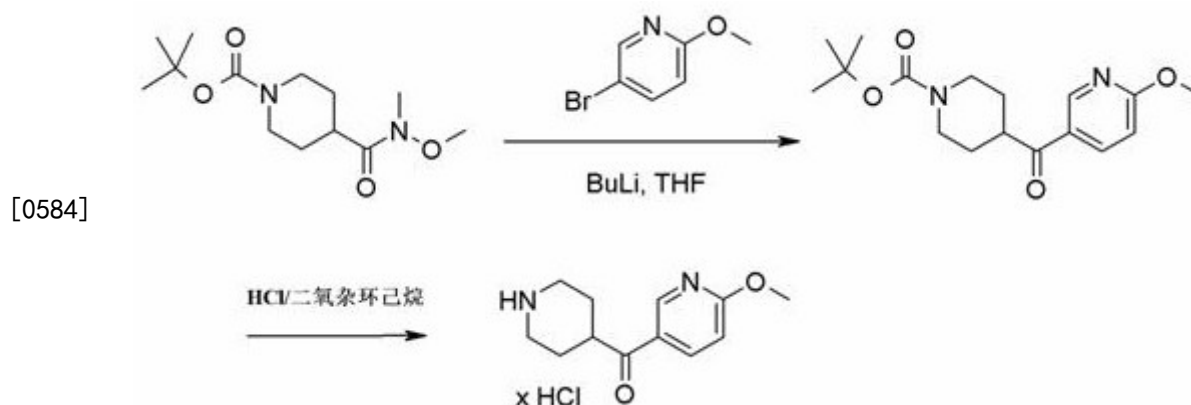
[0579] 在氮气气氛下将溶解在THF(40毫升)中的碘(0.93毫克)和5毫升4-溴-2-甲基苯甲醚(5.96克,29.06毫摩尔)添加到镁屑(0.72克,29.06毫摩尔)在无水THF(40毫升)中的悬浮液中。该混合物在室温下搅拌15分钟,然后温热至50℃。将该混合物冷却至室温并在20分钟过程中逐滴加入剩余4-溴-2-甲基苯甲醚在THF中的溶液。将该混合物在室温下搅拌另外2小时以完成镁溶解。在-78℃下将该格氏试剂溶液逐滴添加到4-(4-甲氧基-3-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00克,14.53毫摩尔)在THF(40.00毫升)中的溶液中。使该反应混合物在室温下搅拌15小时。然后将其冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液(100毫升)猝灭并用乙酸乙酯(2 x 100毫升)萃取。有机层用10%碳酸氢钠(100毫升)、水(100毫升)和盐水(100毫升)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。该粗材料通过使用硅胶(230-400)和石油醚/乙酸乙酯(0-30%)作为梯度洗脱的快速色谱提纯以提供无色固体形式的4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯;¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); LC/MS (B): 234.3 (M+H; BOC-裂解质量), Rt: 5.31 min。

[0580] B1.3: (4-甲氧基-3-甲基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0581] 将4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.50克,4.36毫摩尔)在二氧杂环己烷/HCl(3M,14.53毫升,43.60毫摩尔)中的溶液在室温下在氮气气氛下搅拌6小时。在减压下将溶剂蒸发至干以提供无色固体形式的(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐。

[0582] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H); LC/MS (B): 234.3 (M+H), Rt: 2.65 min.

[0583] B2的合成: (6-甲氧基-吡啶-3-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

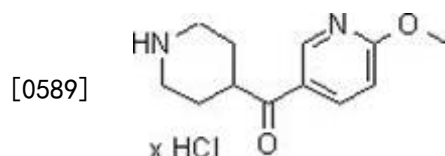


[0585] B2.1: 4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0586] 在氮气气氛下在-78℃下向5-溴-2-甲氧基-吡啶(6.60克;34.40毫摩尔)在THF(132毫升)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(1.6 M在己烷中)(25.80毫升;41.28毫摩尔)并在相同温度下搅拌1小时。在-78℃下逐滴加入4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.52克;37.84毫摩尔)在THF(25毫升)中的溶液并在-78℃下搅拌4小时。然后使反应混合物缓慢达到室温并搅拌12小时。该反应混合物用饱和 NH_4Cl (250毫升)猝灭并用乙酸乙酯(2 x 300毫升)萃取。合并的有机层用水(200毫升)、盐水(200毫升)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。该粗材料通过使用硅胶(60-120)和石油醚/乙酸乙酯作为梯度洗脱的柱色谱提纯以提供浅黄色油形式的4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00克;44.5%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);

[0587] LC/MS (B): 265 (M+H;BOC-裂解质量), Rt: 4.64 min.

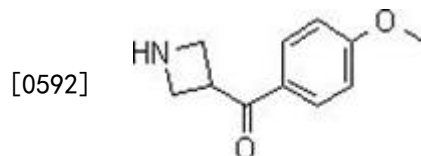
[0588] B2.2: (6-甲氧基-吡啶-3-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐



[0590] 无色固体;LC/MS (B): 221.0 (M+H), Rt 1.84 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

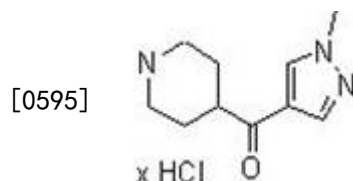
δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 1.08$ Hz, 2H), 8.23–8.20 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 6.55 (bs, 3H), 6.09 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 2H), 3.04–2.95 (m, 2H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H)。

[0591] B3: 氮杂环丁烷-3-基-(4-甲氧基-苯基)-甲酮盐酸盐



[0593] 与对B1所述类似地制备;米色固体;LC/MS (A): 228.1 (M+H), Rt: 1.12 min。

[0594] B4: (1-甲基-1H-吡唑-4-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

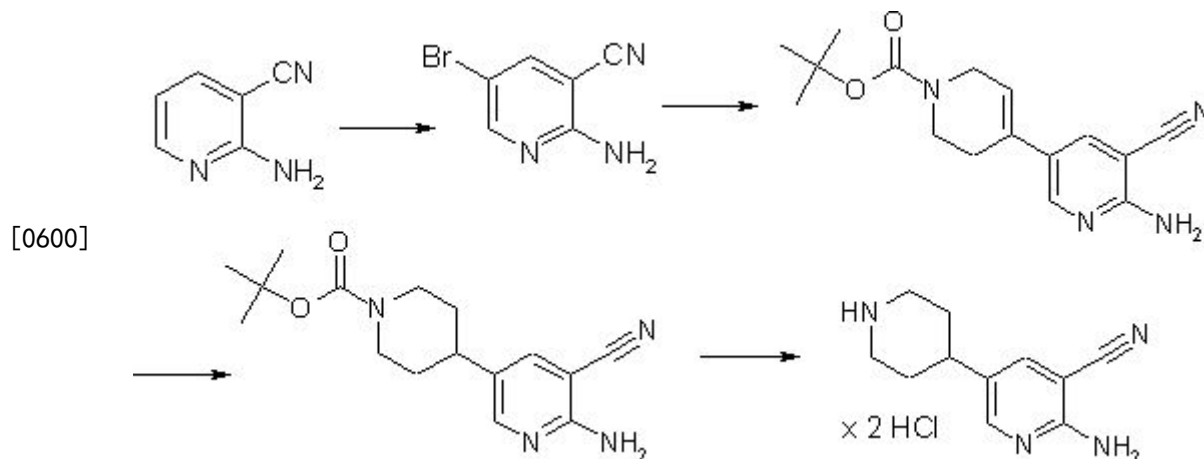


[0596] 在氩气下将4-碘-1-甲基-1H-吡唑(1.12克;5.385毫摩尔)和4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.47克;5.385毫摩尔)溶解在无水THF(15毫升)中。在搅拌的同时将清澈浅黄色溶液冷却至-60℃并在此温度下经10分钟逐滴加入丁基锂(在正己烷中的15%溶液)(3.72毫升;5.923毫摩尔)。将反应混合物在-60至-45℃之间搅拌30分钟,然后缓慢温热至室温并搅拌14小时。将反应混合物冷却至0℃,用10%柠檬酸溶液猝灭,用乙酸乙酯(70毫升)稀释并用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干。

[0597] 该油性残留物通过快速色谱提纯(Companion RF;120 g Si50硅胶柱);产量: 999 mg (63%) 浅绿色油(纯度: 99.4;Rt: 2.33 min);¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.42 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (tt, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.33–1.46 (m, 11H);LC/MS (A), Rt: 1.93 min;238.1 (M+H;BOC-裂解质量);

[0598] Boc-裂解提供标题化合物;无色固体;LC/MS (A): 194.2 (M+H), Rt: 0.34/0.47 min。

[0599] B5的合成: 6-氨基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈二盐酸盐



[0601] B5.1: 2-氨基-5-溴-烟腈

[0602] 在0℃下向2-氨基-烟腈(0.50克;4.11毫摩尔)在乙酸(10毫升)中的溶液中加入碳酸钠(0.48克;4.52毫摩尔),接着逐滴加入溴(0.74克;4.52毫摩尔)。该反应混合物在环境温度下搅拌2小时。在真空下蒸发溶剂,将残留物悬浮在水(50毫升)中,通过抽吸过滤并干燥以提供标题化合物(0.60克;73%)。该产物不经进一步提纯即用于下一步骤;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (brs, 2H);LC/MS (B), Rt: 2.59 min; (M+2H) 200。

[0603] B5.2: 6-氨基-5-氰基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯

[0604] 向2-氨基-5-溴-烟腈(0.60克;3.02毫摩尔)在二氧杂环己烷(24毫升)和水(6毫升)中的溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.04克;3.32毫摩尔)和Na₂CO₃(0.98克;9.05毫摩尔)并将该混合物脱气30分钟。加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷复合物(0.13克;0.15毫摩尔)并将反应混合物加热至90℃ 10小时。将反应混合物冷却至环境温度,经C盐过滤并在减压下浓缩溶剂。残留物通过使用石油醚和乙酸乙酯(5:5)的快速柱色谱提纯以提供浅黄色固体形式的标题化合物(450.0毫克;50%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H);LC/MS (B), Rt: 3.50 min; (M+H) 301.2。

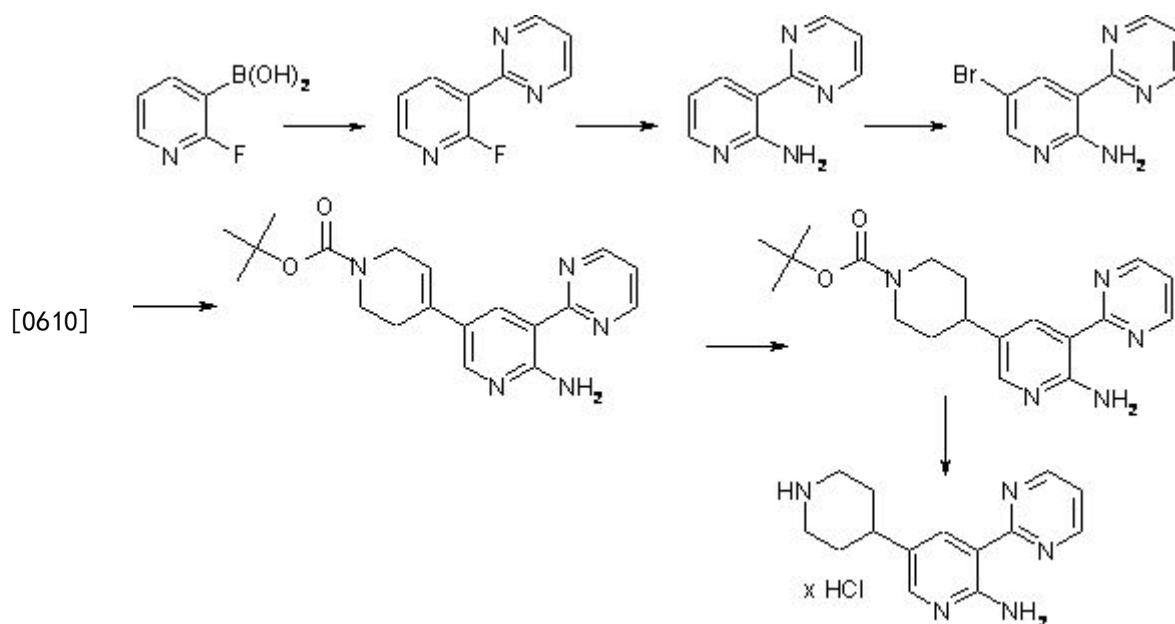
[0605] B5.3: 6-氨基-5-氰基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯

[0606] 将6-氨基-5-氰基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯(5.00克;16.63毫摩尔)溶解在甲醇(150毫升)中并用钯/碳(10% w/w)(1.77克;1.66毫摩尔)氢化15小时。将反应混合物浓缩且残留物不经进一步提纯即用于下一步骤;产量: 4.50 g (87%) 浅黄色固体(纯度: 97%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.05-4.01 (m, 2H), 2.85-2.55 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 11H);LC/MS (B), Rt: 3.27 min; (M+H-t-丁基) 247。

[0607] B5.4: 6-氨基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈二盐酸盐

[0608] 在0℃下向6-氨基-5-氰基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯(4.50克;14.43毫摩尔)在1,4-二氧杂环己烷(45毫升)中的溶液中加入HCl(4M在1,4-二氧杂环己烷中)(10.82毫升;43.30毫摩尔)并将该反应在室温下搅拌2小时。在减压下除去溶剂以提供无色固体形式的标题化合物(3.50克;85%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.22-8.95 (m, 2H), 8.15-7.98 (m, 5H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 2H);LC/MS (B), Rt: 2.13 min; (M+H) 203.2。

[0609] B6的合成: 5-嘧啶-2-基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-6-基胺盐酸盐



[0611] B6.1: 2-(2-氟-吡啶-3-基)-嘧啶

[0612] 向(2-氟-3-吡啶基)硼酸(6.00克;40.45毫摩尔)在1,4-二氧杂环己烷(108毫升)和水(12毫升)中的溶液中加入2-溴-嘧啶(6.56克;40.45毫摩尔)和 Na_2CO_3 (13.12克;121.36毫摩尔)并将该溶液脱气30分钟。然后加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷复合物(1.70克;2.02毫摩尔)并将反应混合物加热至90℃ 6小时。将反应混合物冷却至室温,经C盐过滤并在减压下浓缩溶剂。残留物通过使用石油醚-乙酸乙酯(8:2)的快速柱色谱提纯以提供灰白色固体形式的标题化合物(3.00克;42%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.57 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H);LC/MS (B), Rt: 1.77 min; (M+H) 176。

[0613] B6.2: 3-嘧啶-2-基-吡啶-2-基胺

[0614] 在-20℃下向2-(2-氟-吡啶-3-基)-嘧啶(11.0克;62.55毫摩尔)在THF(110毫升)中的溶液中加入氨(6M在THF中)(330毫升)。在高压釜中将反应混合物加热至70℃ 40小时。将该反应冷却至室温并在减压下除去溶剂。残留物通过使用硅胶(230-400)和石油醚-乙酸乙酯(2:8)作为洗脱剂的柱色谱提纯以提供灰白色固体形式的标题化合物(6.50克;60%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H);LC/MS (B), Rt: 1.49 min; (M+H) 173。

[0615] B6.3: 5-溴-3-嘧啶-2-基-吡啶-2-基胺

[0616] 在氮气气氛下在0℃下经5分钟向3-嘧啶-2-基-吡啶-2-基胺(6.30克;36.22毫摩尔)在乙腈(315毫升)中的溶液中加入NBS(7.89克;43.47毫摩尔)。使该反应在室温下搅拌2小时。该反应混合物在减压下浓缩至50毫升,接着热过滤。残留物用石油醚洗涤以提供黄色固体形式的5-溴-3-嘧啶-2-基-吡啶-2-基胺(8.50克;93%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H);LC/MS (B), Rt: 2.25 min; (M+2H) 253/255。

[0617] B6.4: 6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯

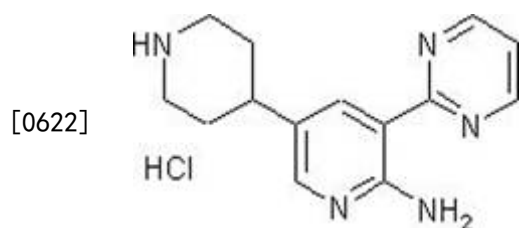
[0618] 向5-溴-3-嘧啶-2-基-吡啶-2-基胺(4.80克;19.03毫摩尔)在1,4-二氧杂环己烷

(192毫升)和水(48毫升)中的溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(6.54克;20.94毫摩尔)和 Na_2CO_3 (6.18克;57.10毫摩尔)并将该溶液脱气30分钟。然后将1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷复合物(0.80克;0.95毫摩尔)添加到反应混合物中并加热至90℃ 10小时。将反应混合物冷却至室温,经C盐过滤并在减压下浓缩溶剂。残留物通过使用石油醚-乙酸乙酯(5:5)的快速柱色谱提纯以提供浅黄色固体形式的标题化合物(6.20克;90%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.93 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.98-3.98 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); LC/MS (B), Rt: 3.52 min; (M+H) 354.2。

[0619] B6.5: 6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯

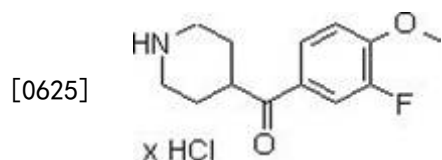
[0620] 将6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(1.20克;3.31毫摩尔)溶解在甲醇(36毫升)中并在室温下用钯/碳(10% w/w)(0.24克;0.23毫摩尔)氢化10小时。将反应混合物蒸发至干以提供浅黄色固体形式的标题化合物(1.00克;77%); LC/MS (B), Rt: 3.51 min; (M+H) 356.3。

[0621] B6.6: 5-嘧啶-2-基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-6-基胺盐酸盐



[0623] 在0℃下向6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁酯(1.00克;2.54毫摩尔)在1,4-二氧杂环己烷(10毫升)中的溶液中加入HCl(4M在1,4-二氧杂环己烷中)(5.00毫升;20.00毫摩尔)并将该反应在室温下搅拌2小时。在减压下除去溶剂以提供黄色固体形式的5-嘧啶-2-基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-6-基胺盐酸盐(0.80克;94%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.15-9.14 (m, 1H), 9.05-9.02 (m, 3H), 8.95-8.92 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 1.31 min; (M+H) 256.2。

[0624] B7: (3-氟-4-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

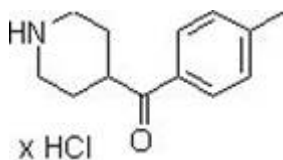


[0626] 如对B1所述制备;无色固体;LC/MS (B): 238.0 (M+H), Rt 2.38 min;

[0627] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.29 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.32-7.28 (t, 16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H)。

[0628] B8: 哌啶-4-基-对甲苯基-甲酮盐酸盐

[0629]

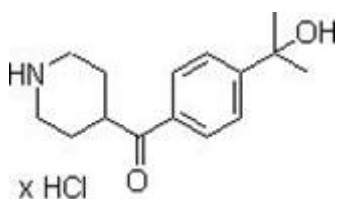


[0630] 如对B1所述制备;无色固体;LC/MS (F): 204.2 (M+H), Rt 2.26 min;

[0631] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.29 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.35–3.23 (m, 2H), 3.10–2.98 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.85–1.73 (m, 2H)。

[0632] B9: [4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0633]

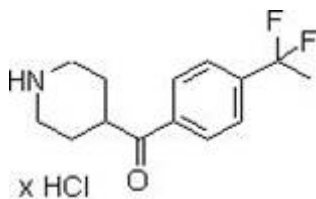


[0634] 类似于B1制备;无色固体;LC/MS (F): 248.3 (M+H), Rt 1.50 min;

[0635] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.02 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.79–3.69 (m, 1H), 3.35–3.24 (m, 2H), 3.08–2.96 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)。

[0636] B10: [4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

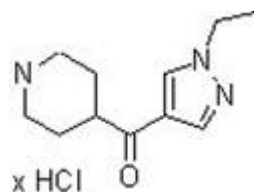
[0637]



[0638] 类似于B1制备;灰白色固体;LC/MS (A): 254.1 (M+H), Rt 1.38 min。

[0639] B11: (1-乙基-1H-吡唑-4-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0640]

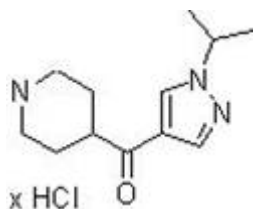


[0641] 如对B4所述制备;灰白色固体;LC/MS (B): 208.2 (M+H), Rt: 1.26 min;

[0642] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.27 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.20–4.11 (m, 2H), 3.31–3.22 (m, 3H), 2.99–2.88 (m, 2H), 1.93–1.68 (m, 4H), 1.42–1.31 (m, 3H)。

[0643] B12: (1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0644]

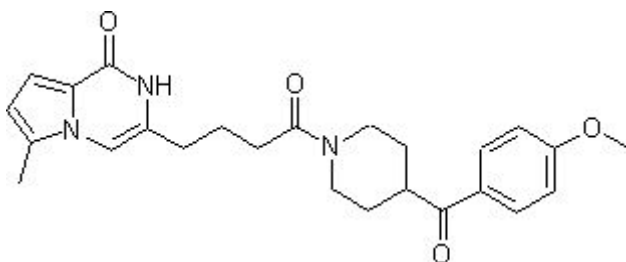


[0645] 如对B4所述制备;灰白色固体;LC/MS (F): 222.2 (M+H), Rt: 1.54 min。

实施例

[0646] 3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C1”)

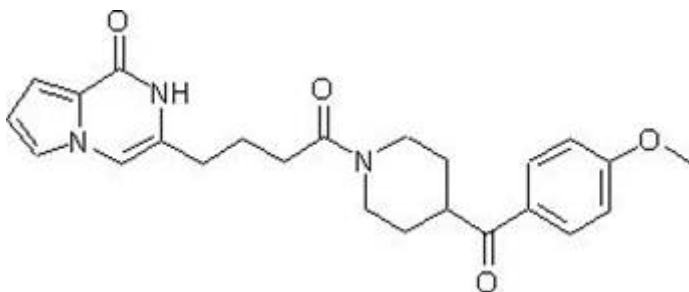
[0647]



[0648] 将A1 (50.0毫克;0.207毫摩尔)、(4-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐 (68.8毫克;0.269毫摩尔)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (67.4毫克;0.352毫摩尔) 和水合苯并三唑-1-醇 (41.2毫克;0.269毫摩尔) 悬浮在DMF (0.5毫升) 中。加入4-甲基吗啉 (91微升;0.827毫摩尔) 并将该混合物在室温下搅拌1.5小时。该反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (10毫升) 和水 (20毫升) 稀释并用乙酸乙酯萃取。在层之间形成无色沉淀物,其通过抽吸过滤,用水和乙腈洗涤并在真空下在60℃下干燥2小时;产量: 57 mg (63%) 无色固体 (纯度: 98.9%;Rt: 2.46 min);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.13 - 7.86 (m, 2H), 7.19 - 6.99 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.25 (m, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 4H), 3.74 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 7H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 1.59 - 1.26 (m, 2H);LC/MS (A), Rt: 2.01 min; (M+H) 436。

[0649] 3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C2”)

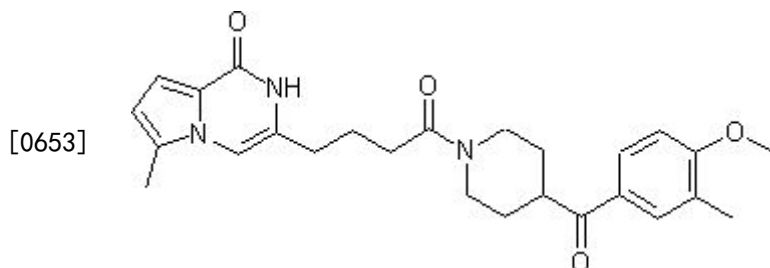
[0650]



[0651] 使用A2如“C1”所述制备“C2”;产量: 38 mg (39%) 无色固体 (纯度: 98.4%;Rt: 2.37 min);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.11 - 7.88 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.32 (m, 1H), 4.04 - 3.78 (m, 4H), 3.77 -

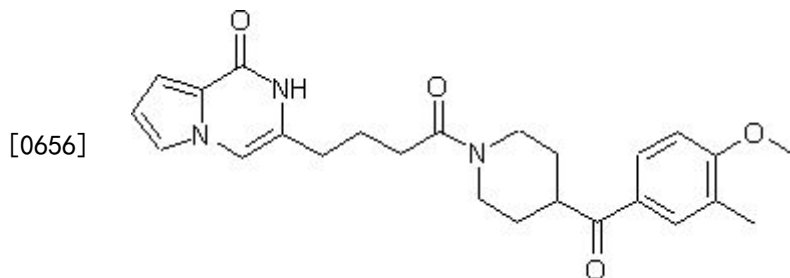
3.57 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 4H), 1.90 - 1.69 (m, 4H), 1.61 - 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.93 min; (M+H) 422。

[0652] 3-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C3”)



[0654] 将A1 (50.0毫克;0.207毫摩尔)、B1 (61.4毫克;0.228毫摩尔)和[二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基]-二甲基-六氟磷酸铵(118.0毫克;0.310毫摩尔)悬浮在DMF(2毫升)中。加入N-乙基二异丙基胺(0.11毫升;0.620毫摩尔)(该溶液的pH为碱性)并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。形成黄色悬浮液。沉淀物通过抽吸过滤。残留物用水、乙腈和二乙基醚洗涤并在真空下在50℃下干燥3小时;产量: 74 mg (78%)无色粉末(纯度: 98.6%;Rt: 2.61 min);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 4H), 3.74 - 3.56 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 7H), 2.20 (s, 3H), 1.91 - 1.68 (m, 4H), 1.58 - 1.22 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.14 min; (M+H) 450。

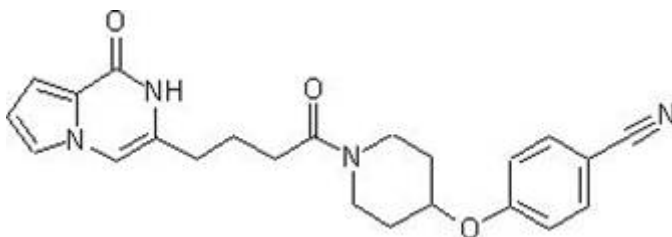
[0655] 3-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C4”)



[0657] 使用A2和B1如对“C3”所述制备“C4”;产量: 66 mg (66%)无色粉末(纯度: 100%; Rt: 2.51 min);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 3.9, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 1H), 4.00 - 3.78 (m, 4H), 3.74 - 3.59 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 4H), 1.59 - 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.07 min; (M+H) 436。

[0658] 4-{1-[4-(1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈(“C5”)

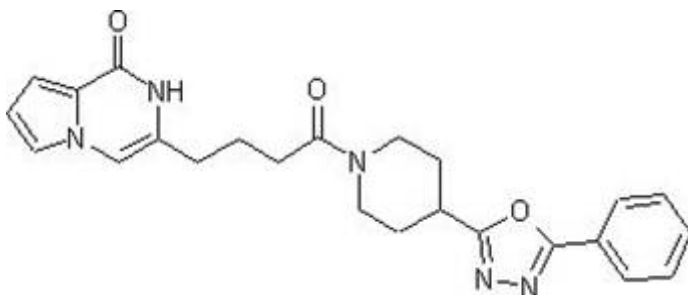
[0659]



[0660] 使用A2和4-(哌啶-4-基氧基)-苯甲腈盐酸盐如对“C3”所述制备“C5”;产量: 26 mg (29%) 无色固体(纯度: 100%;Rt: 2.38 min);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.86 – 7.67 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.80 (ddd, *J* = 4.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.65 (m, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 1H), 3.79 – 3.60 (m, 1H), 3.36 – 3.13 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.81 (p, 2H), 1.70 – 1.41 (m, 2H);LC/MS (A), Rt: 1.95 min;(M+H) 405。

[0661] 3-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C6”)

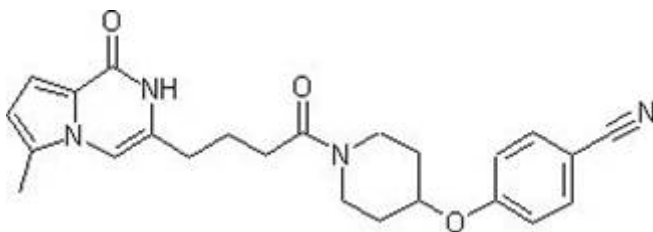
[0662]



[0663] 使用A2和4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶如对“C3”所述制备“C6”;产量: 63 mg (65%) 无色粉末(纯度: 100%;Rt: 2.25 min);¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1.6, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 4H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.79 – 1.52 (m, 2H);LC/MS (A), Rt: 1.84 min;(M+H) 432。

[0664] 4-{1-[4-(6-甲基-1-氧代-1,2-二氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈(“C7”)

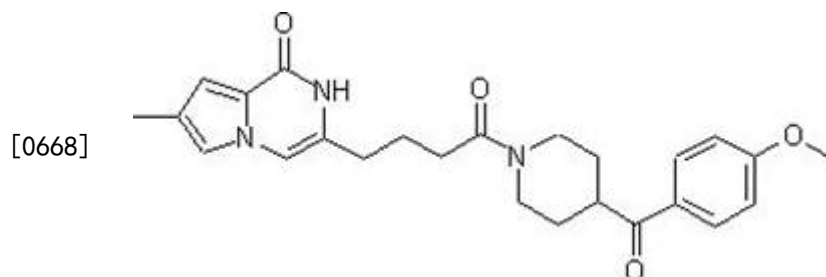
[0665]



[0666] 使用A1和4-(哌啶-4-基氧基)-苯甲腈盐酸盐如对“C3”所述制备“C7”。分离的产物进一步通过色谱提纯(制备Agilent1260 HPLC;Column: Waters SunFire C18 5μm 30x150mm)。将合并的级分蒸发成水性残留物,用饱和NaHCO₃溶液使其呈碱性并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤并蒸发至干。将该固体残留物悬浮在水/乙腈 - 1/1(5毫升)中,通过抽吸过滤,用水、乙腈和二乙基醚洗涤并在真空下在60℃下干燥2小时;产量:

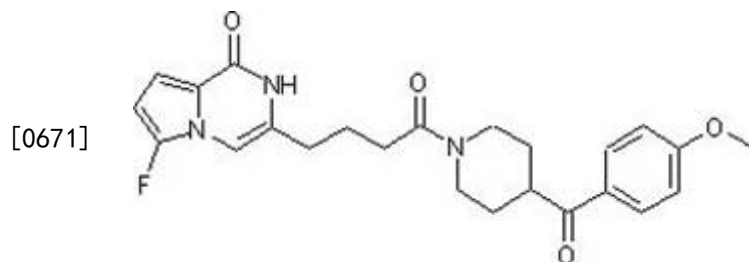
48 mg (55%) 无色粉末(纯度: 100%; Rt: 2.47 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 7.85 – 7.63 (m, 2H), 7.26 – 7.05 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 4.84 – 4.69 (m, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 7H), 2.03 – 1.74 (m, 4H), 1.67 – 1.42 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.02 min; (M+H) 419。

[0667] 3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C8”)



[0669] 使用A3如“C3”所述制备“C8”。普通后处理提供36 mg。通过色谱(Companion RF; 55 g C18硅胶柱)由滤液获得进一步产物;产量: 50 mg (84%) 无色粉末(纯度: 100%; Rt: 2.47 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 – 6.88 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.55 – 4.28 (m, 1H), 4.00 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.24 – 3.07 (m, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 1H), 2.43 – 2.21 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.92 – 1.66 (m, 4H), 1.61 – 1.24 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.03 min; (M+H) 436。

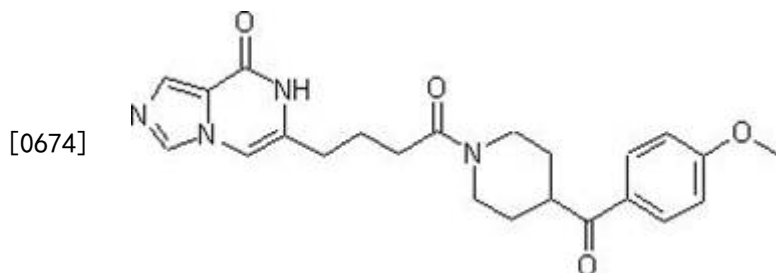
[0670] 6-氟-3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C9”)



[0672] 使用A4如“C3”所述制备“C9”。该反应混合物通过色谱提纯(制备Agilent 1260 HPLC; 柱: Waters SunFire C18 5 μm 30x150 mm)。将合并的级分蒸发成水性残留物,用饱和 NaHCO_3 溶液使其呈碱性并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发至干。该固体残留物用二乙基醚/乙酸乙酯(9:1)研制,通过抽吸过滤,用少量乙腈和二乙基醚洗涤并在真空下在60°C下干燥2小时;产量: 30 mg (54%) 无色粉末(纯度: 100%; Rt: 2.49 min); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 4H), 3.65 (tt, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 1.90 – 1.69 (m, 4H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 1H);

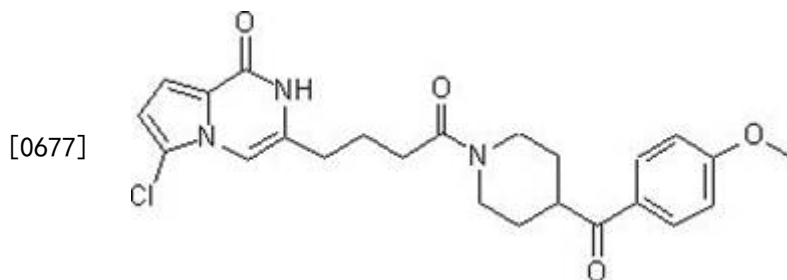
LC/MS (A), Rt. 2.03 min; (M+H) 440.2。

[0673] 6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(“C10”)



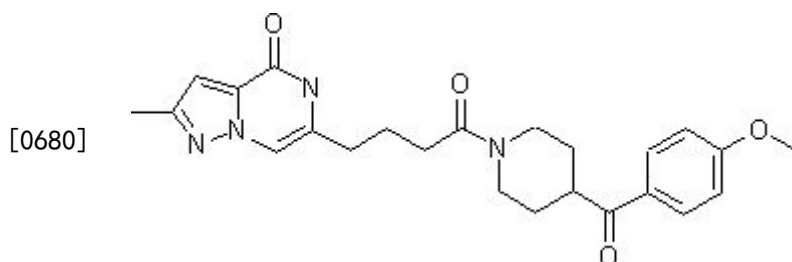
[0675] 使用A5如对“C3”所述制备实施例10;产量: 16 mg (11%) 无色固体(纯度: 98.5%; Rt: 1.99 min); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 4H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.58 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.64 min; (M+H) 423。

[0676] 6-氯-3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C11”)



[0678] 如对“C9”所述制备“C11”;纯度: 97%; Rt: 2.59 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 4.2, 0.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 4H), 3.64 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.36 (ddt, J = 20.5, 12.5, 3.0 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt. 2.03 min; (M+H) 456/458。

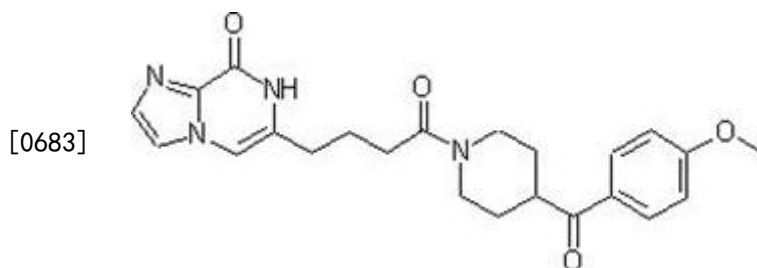
[0679] 6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2-甲基-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮(“C12”)



[0681] 使用A6如对“C3”所述制备“C12”。该残留物从2-丙醇中结晶;产量: 58 mg (32%)

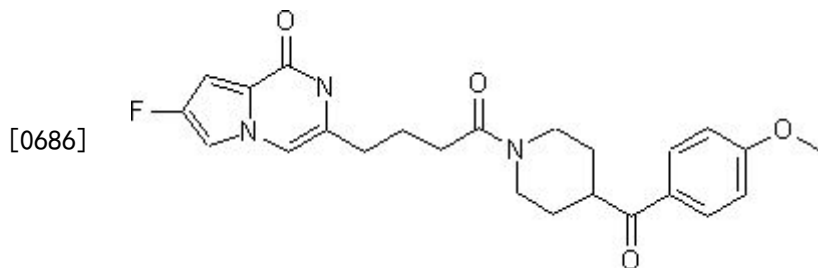
无色粉末; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.39 (dt, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (tt, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.17 (td, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.35 (td, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.26 (m, 1H); LC/MS (C), Rt: 2.40 min; $[\text{M}+\text{H}]$ 437。

[0682] 6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-酮(“C13”)



[0684] 使用A7如“C3”所述制备“C13”;产量: 41 mg (43%) 无色固体(纯度: 98.6%; Rt: 2.01 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.11 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 - 6.98 (m, 2H), 4.53 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 3.75 - 3.54 (m, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 1.95 - 1.68 (m, 4H), 1.62 - 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.66 min; $[\text{M}+\text{H}]$ 423。

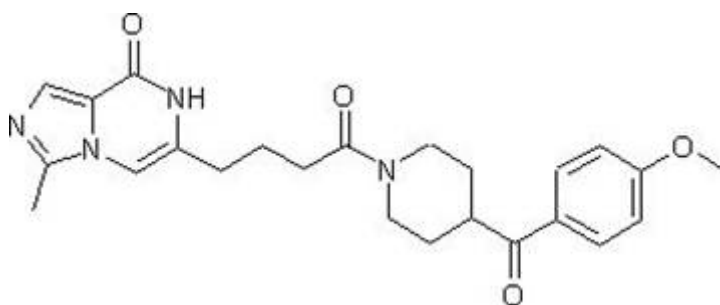
[0685] 7-氟-3-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C31”)



[0687] 使用A8如“C3”所述制备该化合物;产量: 145 mg (63%) 无色固体(纯度: 96%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10.68 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.16 - 6.94 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 3.97 - 3.78 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.28 - 1.57 (m, 2H); LC/MS (C), Rt. 2.51 min; $[\text{M}+\text{H}]$ 440.1。

[0688] 6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3-甲基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(“C33”)

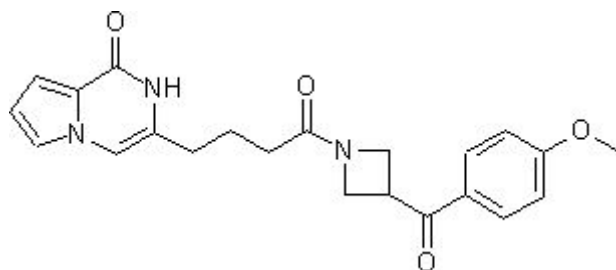
[0689]



[0690] 使用A9如“C3”所述制备“C33”;产量: 68 mg (65%) 浅棕色固体(纯度: 98.5%, Rt: 1.91 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.57 (s, 1H), 8.13 – 7.92 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 – 6.94 (m, 3H), 4.56 – 4.32 (m, 1H), 3.97 – 3.78 (m, 4H), 3.74 – 3.58 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 – 2.32 (m, 4H), 1.93 – 1.70 (m, 4H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.55 min; (M+H) 437.2。

[0691] 3-{4-[3-(4-甲氧基-苯甲酰基)-氮杂环丁烷-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“D1”)

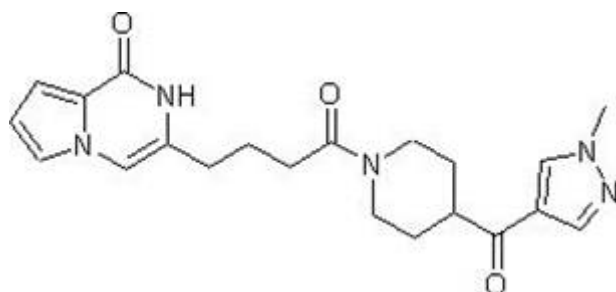
[0692]



[0693] 使用A2和B3如“C3”所述制备“D1”;产量: 54 mg (50%) 无色固体(纯度: 95.2%, Rt: 2.21 min); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.40 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.82 min; (M+H) 394.2。

[0694] 3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C22”)

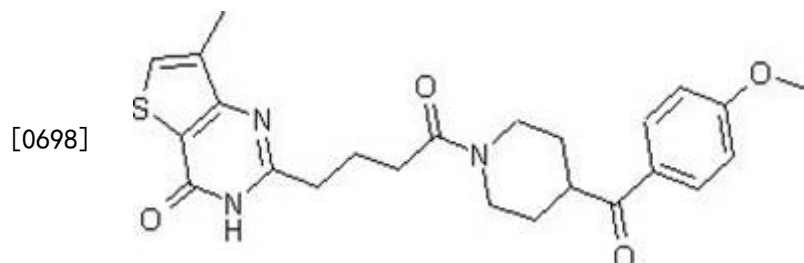
[0695]



[0696] 使用A2和B4如“C3”所述制备“C22”;产量: 64 mg (71%) 无色固体(纯度: 99.5%, Rt: 1.84 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.86 – 6.71

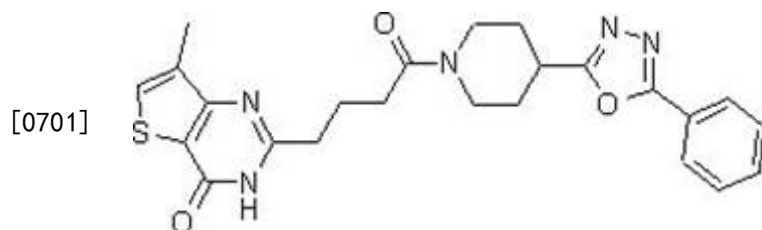
(m, 1H), 6.46 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 4H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.43 – 2.24 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.53 min; (M+H) 396.2。

[0697] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(“C35”)



[0699] 向4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-丁酸(150.00毫克; 0.59毫摩尔)和(4-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐(151.41毫克; 0.59毫摩尔)在DMF (3毫升)中的溶液中加入三乙胺(0.25毫升; 1.76毫摩尔),接着在0℃下在氮气气氛下逐滴加入T3P (50%在乙酸乙酯中) (644.06毫克; 0.88毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌15小时。在真空下蒸发溶剂,将该残留物溶解在DCM (50毫升)中,用10%碳酸氢钠(2 x 50毫升)、水(50毫升)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下蒸发。该粗材料通过用乙腈重结晶提纯以提供无色固体形式的2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(220毫克; 81%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.42–4.32 (m, 1H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.23–3.14 (m, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56–2.51 (m, 2H), 2.44–2.39 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.40–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.75 min; (M+H) 454.2。

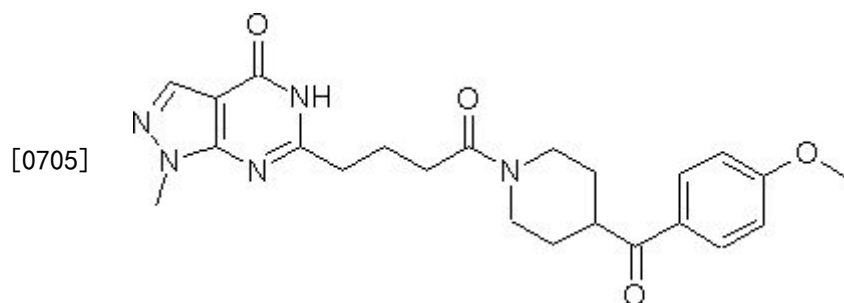
[0700] 7-甲基-2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(“C54”)



[0702] 如“C35”所述制备: 产量: 185 mg (67%) 无色固体;

[0703] ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.68–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.50; (M+H) 464.2。

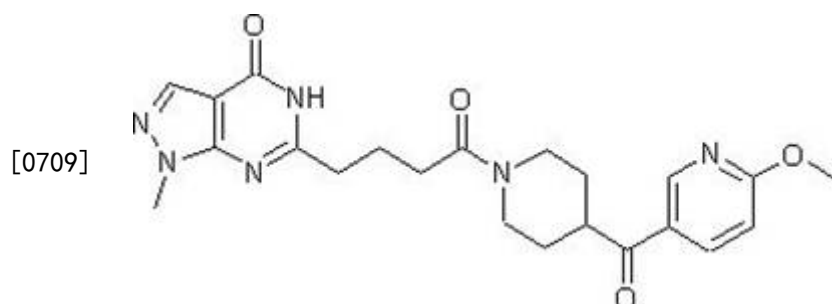
[0704] 6-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C41”)



[0706] 使用A11如对“C35”所述制备“C41”;产量: 185 mg (52%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.01–7.95 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 6H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.74–2.71 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 2H), 2.45–2.38 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.56–1.43 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.21 min; (M+H) 438.3。

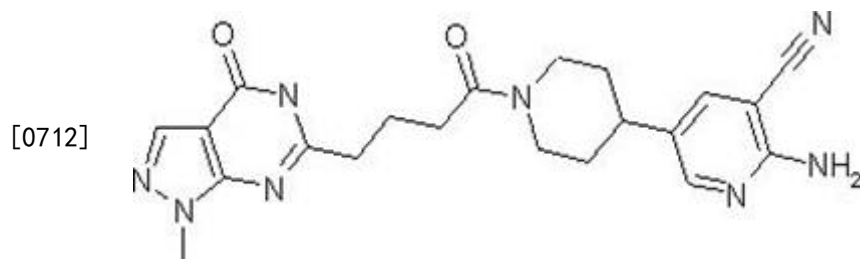
[0707] 类似地制备下列化合物:

[0708] 6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C43”)



[0710] 产量: 120 mg (34%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.94–3.87 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.78–2.63 (m, 3H), 2.48–2.36 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.88 min; (M+H) 439.3。

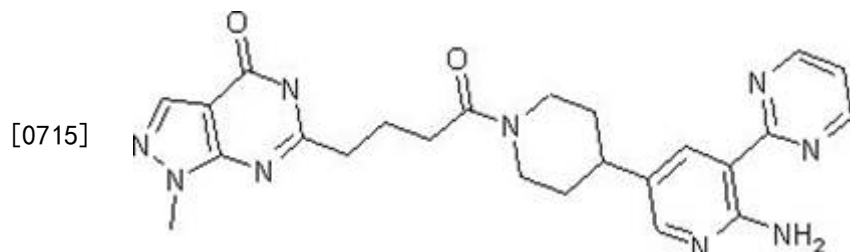
[0711] 6-氨基-1'-[4-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈(“C44”)



[0713] 产量: 200 mg (57%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H),

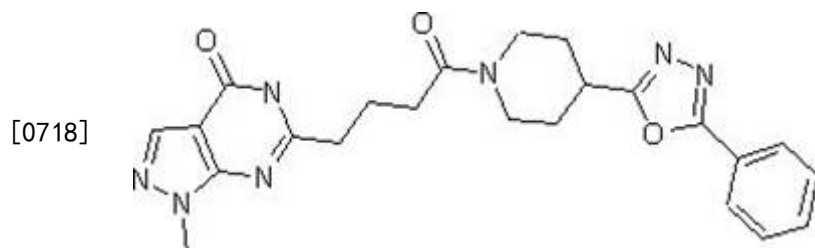
8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.70–2.62 (m, 3H), 2.60–2.56 (m, 1H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 2H), 1.59–1.48 (m, 1H), 1.43–1.34 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.97 min; (M+H) 421.3。

[0714] 6-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮("C45")



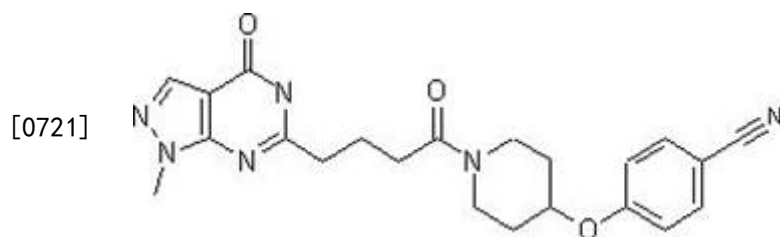
[0716] 产量: 70 mg (23%) 浅黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (brs, 2H), 7.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.78–2.65 (m, 3H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.46–2.40 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.30 min; (M+H) 474.2。

[0717] 1-甲基-6-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮("C46")



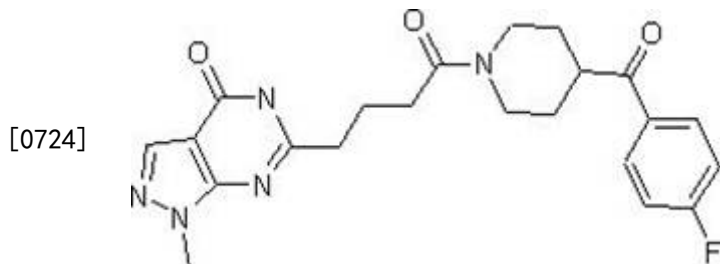
[0719] 产量: 35 mg (13%) 浅黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.04–7.97 (m, 3H), 7.64–7.57 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37–3.32 (m, 1H), 3.27–3.21 (m, 1H), 2.86 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.71–2.65 (m, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.03 min; (M+H) 448.2。

[0720] 4-{1-[4-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈("C47")



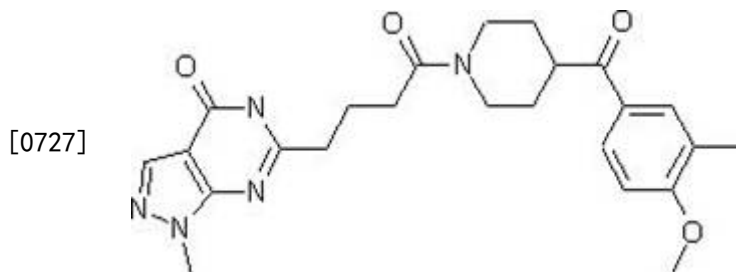
[0722] 产量: 220 mg (64%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.88$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 6.92$ Hz, 2H), 4.79–4.71 (m, 1H), 3.91–3.85 (m, 4H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.37–3.35 (m, 1H), 3.22–3.16 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 2H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.02–1.84 (m, 4H), 1.64–1.53 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.26 min; (M+H) 421.3。

[0723] 6-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C48”)



[0725] 产量: 280 mg (81%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.01 (s, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73–3.64 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.76–2.62 (m, 3H), 2.44–2.35 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.37–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.38 min; (M+H) 426.2。

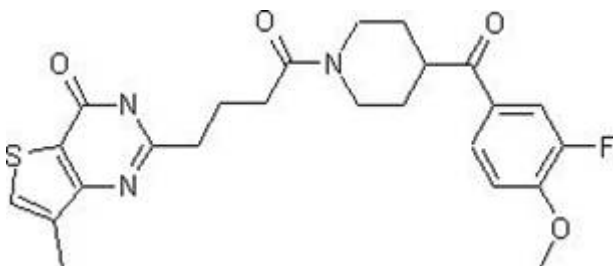
[0726] 6-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C49”)



[0728] 产量: 200 mg (55%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.95–3.83 (m, 7H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.78–2.63 (m, 3H), 2.46–2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.37–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.65 min; (M+H) 452.2。

[0729] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(“C55”)

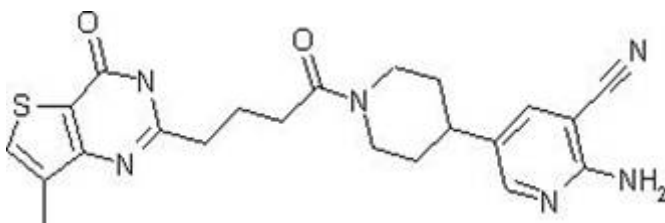
[0730]



[0731] 产量: 200 mg (50%) 灰白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.35 (s, 1H), 7.88–7.77 (m, 3H), 7.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.45–4.38 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92–3.88 (m, 1H), 3.65–3.42 (m, 1H), 3.19–2.98 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 3H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00–1.95 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.52–1.47 (m, 1H), 1.37–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.80 min; (M+H) 472.2.

[0732] 6-氨基-1'-[4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("C56")

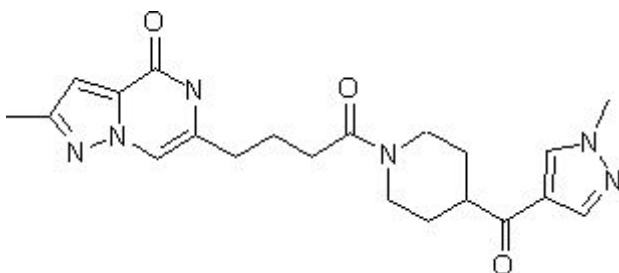
[0733]



[0734] 产量: 150 mg (43%) 无色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.35 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98–3.87 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 3H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05–1.89 (m, 2H), 1.78–1.61 (m, 2H), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.39–1.33 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.52 min; (M+H) 437.3.

[0735] 2-甲基-6-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮("C209")

[0736]



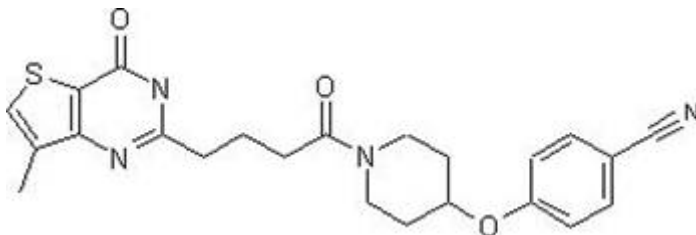
[0737] 产量: 91 mg (75%) 无色固体;

[0738] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.67 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.88–1.71 (m, 5H), 1.49 (m, 1H), 1.35 (m, 1H); LC/MS (C), Rt: 2.03 min; (M+H) 411.1.

[0739] 4-{[1-[4-(7-甲基-4-氧代-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁酰基]-4-哌啶基]氧

基} 苯甲腈 (“C130”)

[0740]

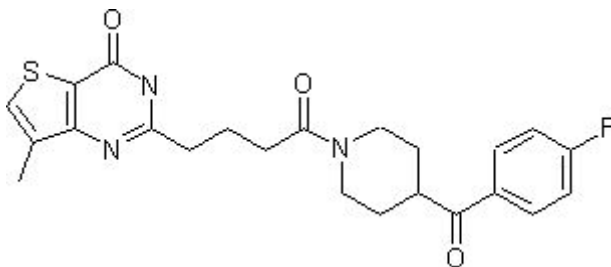


[0741] 产量: 250 mg (70%) 无色固体

[0742] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 3H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.68–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.82 min; (M+H) 437.3。

[0743] 2-{4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (“C131”)

[0744]

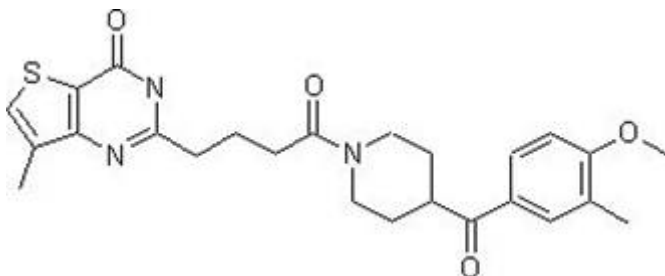


[0745] 产量: 220 mg (60%) 无色固体;

[0746] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 3.4, 6.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48–4.33 (m, 1H), 3.99–3.82 (m, 1H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.22–3.08 (m, 1H), 2.72–2.61 (m, 3H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00–1.89 (m, 2H), 1.81–1.70 (m, 2H), 1.58–1.41 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.88 min; (M+H) 442.3。

[0747] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (“C132”)

[0748]

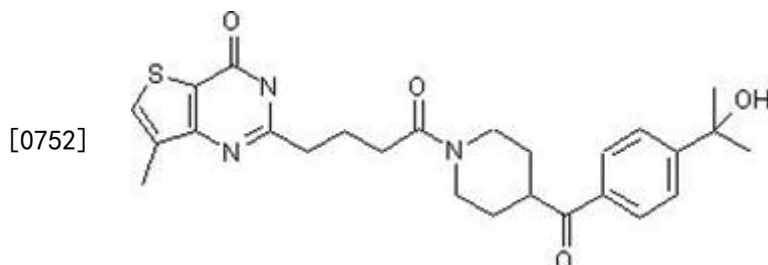


[0749] 产量: 100 mg (26%) 无色固体,

[0750] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.80–7.77 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48–4.32 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69–3.59 (m, 1H), 3.28–3.04 (m, 1H), 2.79–2.61

(m, 3H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.88 min; (M+H) 442.3。

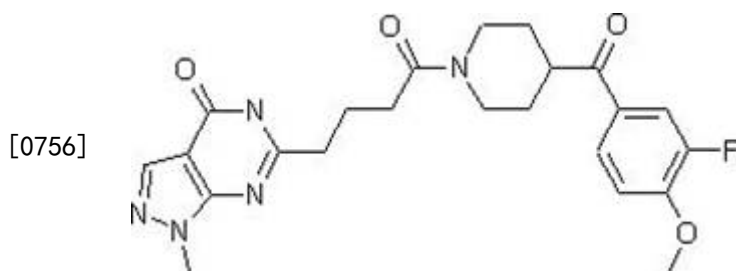
[0751] 2-{4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(“C133”)



[0753] 产量: 85 mg (43%) 无色固体;

[0754] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (bs, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.30 (bs, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.29-3.11 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.38-1.31 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.35 min; (M+H) 482.2。

[0755] 6-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C42”)

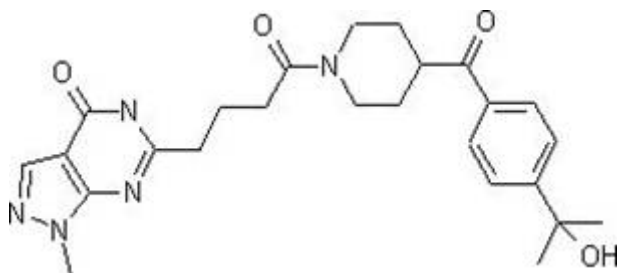


[0757] 产量: 172 mg (47%) 无色固体;

[0758] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 7H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.39 min; (M+H) 456.2。

[0759] 6-{4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C50”)

[0760]

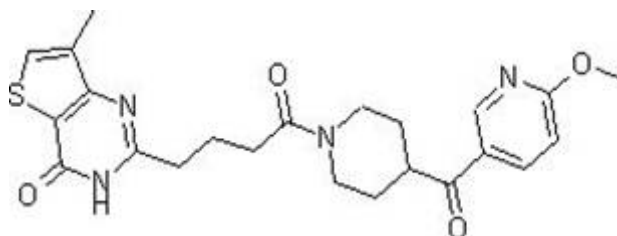


[0761] 产量: 175 mg (46%) 无色固体;

[0762] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.48 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.17 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.76–2.62 (m, 3H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.35–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.95 min; (M+H) 466.2。

[0763] 2-{4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (“C126”)

[0764]

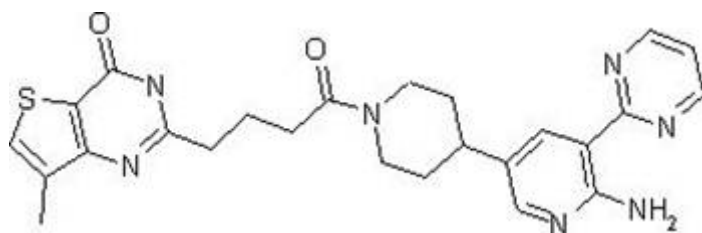


[0765] 产量: 90 mg (24%) 无色固体;

[0766] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.22–3.01 (m, 1H), 2.79–2.61 (m, 3H), 2.48–2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01–1.89 (m, 2H), 1.79–1.62 (m, 2H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.40–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.39 min; (M+H) 455.3。

[0767] 2-{4-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3-吡啶基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (“C128”)

[0768]

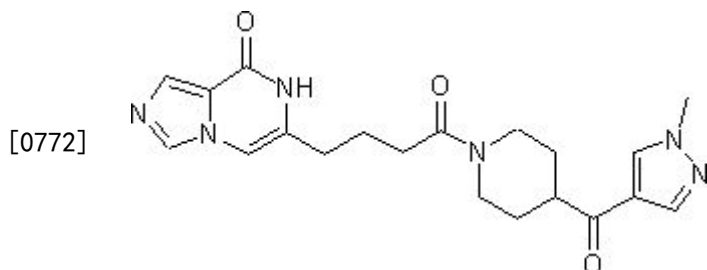


[0769] 产量: 120 mg (29%) 灰白色固体;

[0770] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.39 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 4.08–3.94 (m, 1H), 3.22–3.05 (m, 1H), 2.78–2.62 (m, 4H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.48–1.35 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.66

min; (M+H) 490.2。

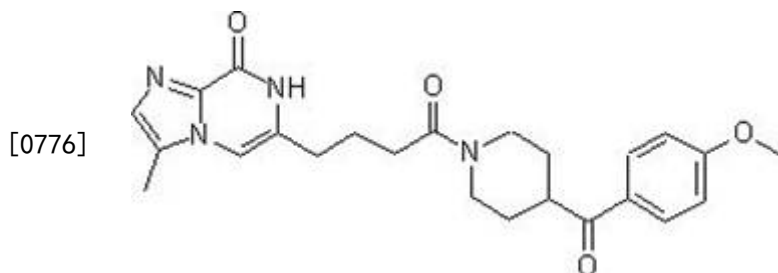
[0771] 6-{4-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(“C207”)



[0773] 产量: 17 mg (16%) 无色固体(纯度: 98.4%; Rt: 1.28 min);

[0774] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 7.96–7.93 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.45–4.33 (m, 1H), 3.96–3.80 (m, 4H), 3.28–3.16 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 1H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 4H), 1.86–1.71 (m, 4H), 1.56–1.41 (m, 1H), 1.41–1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 0.34 min; (M+H) 397.2。

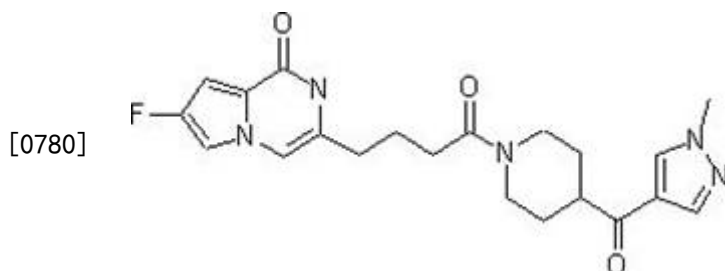
[0775] 6-{4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-3-甲基-7H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-酮(“C32”)



[0777] 产量: 47 mg (74%) 无色固体(纯度: 98.9%; Rt: 2.01 min);

[0778] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.03–7.97 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09–7.01 (m, 2H), 4.45–4.36 (m, 1H), 3.95–3.81 (m, 4H), 3.66 (tt, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 3.23–3.13 (m, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42–2.32 (m, 5H), 1.86 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.59–1.42 (m, 1H), 1.42–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.62 min; (M+H) 437.2。

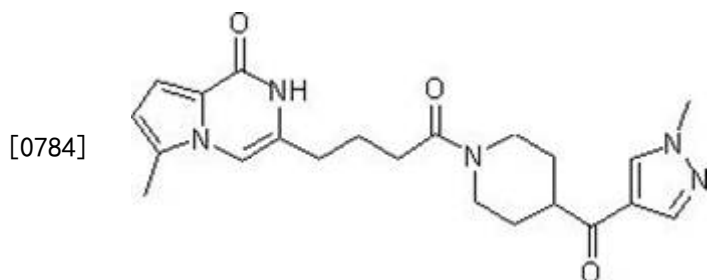
[0779] 7-氟-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C78”)



[0781] 产量: 173 mg (63%) 无色固体(纯度: 95%);

[0782] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.22 (tt, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.43-2.27 (m, 4H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.391.29 (m, 1H); LC/MS (E), Rt: 1.17 min; (M+H) 414.1。

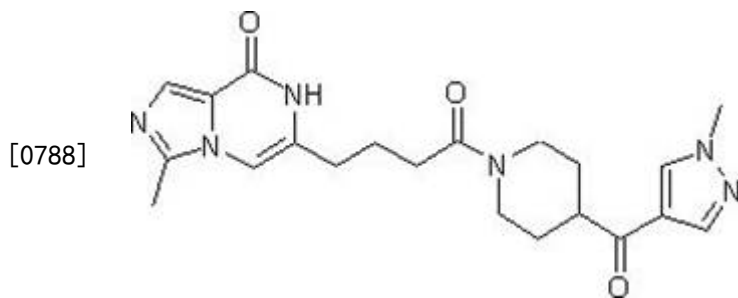
[0783] 6-甲基-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C62”)



[0785] 产量: 74 mg (87%) 无色粉末(纯度: 100%; Rt: 1.99 min);

[0786] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.29-6.25 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 7H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.60 min; (M+H) 410.2。

[0787] 3-甲基-6-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(“C105”)

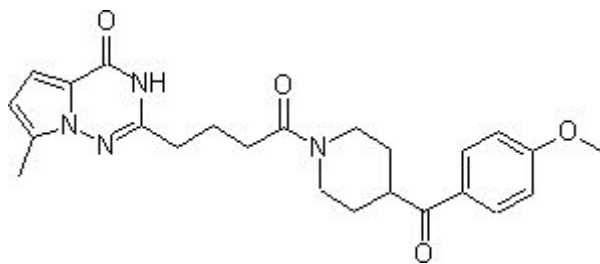


[0789] 产量: 50 mg (56%) 无色固体(纯度: 98.5%; Rt (2): 2.53 min);

[0790] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.56-1.27 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.16 min; (M+H) 411.1。

[0791] 2-{4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C37”)

[0792]

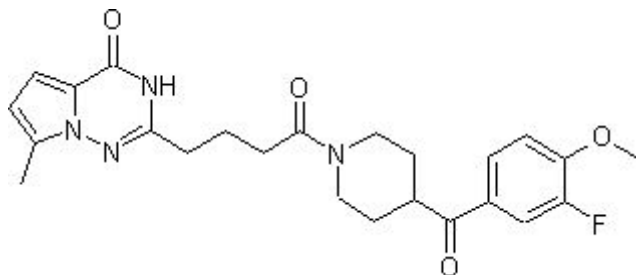


[0793] 产量: 68 mg (73%) 浅黄色固体;

[0794] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69–3.59 (m, 1H), 3.38–3.10 (m, 1H), 2.79–2.66 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.49–2.43 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 3H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.89–1.71 (m, 2H), 1.58–1.32 (m, 1H), 1.31–0.82 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.0 min; (M+H) 437.3.

[0795] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C147”)

[0796]

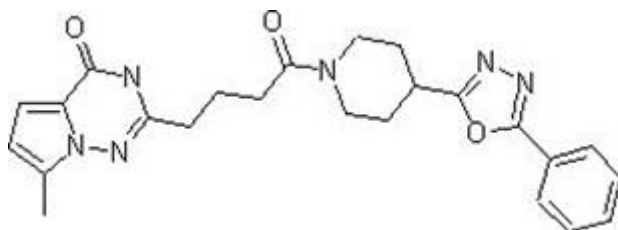


[0797] 产量: 45 mg (47%) 浅黄色固体;

[0798] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.0, 12.3$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.31–6.28 (m, 1H), 4.58–4.29 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90–3.83 (m, 1H), 3.71–3.60 (m, 1H), 3.38–3.11 (m, 1H), 2.78–2.61 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02–1.82 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.39–1.19 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.1 min; (M+H) 455.3.

[0799] 7-甲基-2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C151”)

[0800]

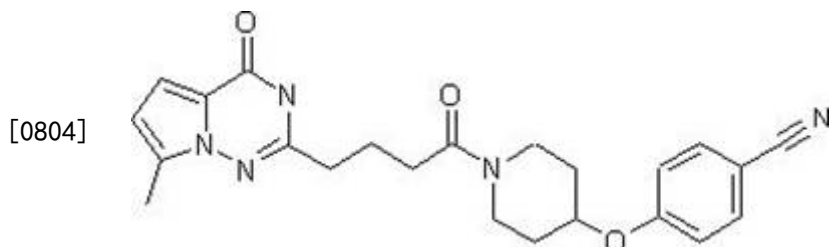


[0801] 产量: 50 mg (56%) 浅黄色固体;

[0802] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.06–7.92 (m, 2H), 7.68–7.51 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 0.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.41–3.30 (m, 1H), 3.29–3.11

(m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.87 min; (M+H) 447.3。

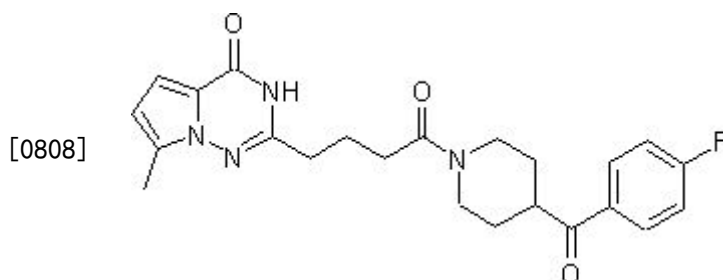
[0803] 4-{1-[4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈(“C152”)



[0805] 产量: 45 mg (52%) 灰白色固体;

[0806] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 0.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.38-3.20 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09-1.81 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.18 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.16 min; (M+H) 420.2。

[0807] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C153”)

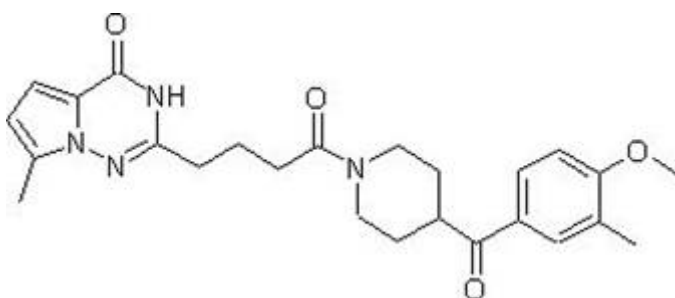


[0809] 产量: 69 mg (80%) 灰白色固体;

[0810] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.12-7.95 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.31-6.28 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.13 min; (M+H) 425.2。

[0811] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C154”)

[0812]

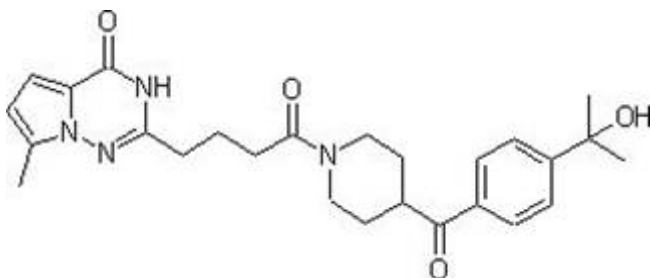


[0813] 产量: 62 mg (67%) 灰白色固体;

[0814] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.92–3.86 (m, 4H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.97–1.86 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.45 min; (M+H) 451.2.

[0815] 2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C155”)

[0816]

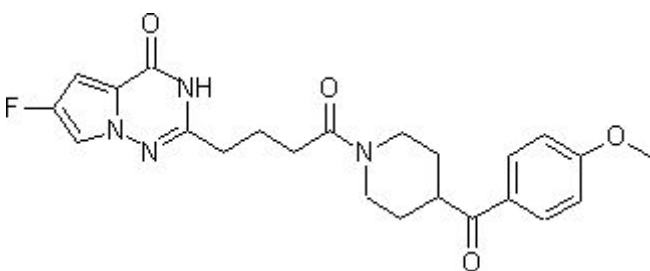


[0817] 产量: 33 mg (36%) 浅黄色固体;

[0818] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.17–3.14 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.47–2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.34–1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.64 min; (M+H) 465.2.

[0819] 6-氟-2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C39”)

[0820]

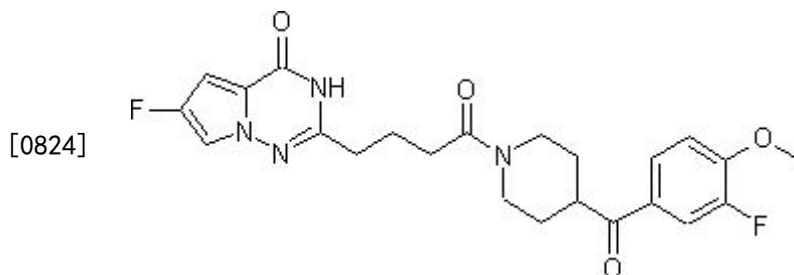


[0821] 产量: 65 mg (57%) 无色固体;

[0822] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H),

7.63-7.62 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.97 min; (M+H) 441.2.

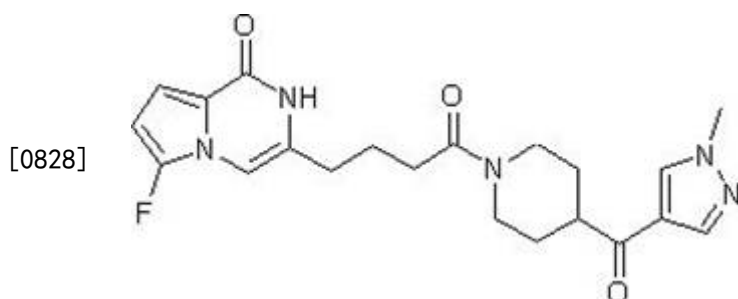
[0823] 6-氟-2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C169”)



[0825] 产量: 60 mg (52%) 无色固体;

[0826] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.15 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.17 min; (M+H) 459.2.

[0827] 6-氟-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C208”)

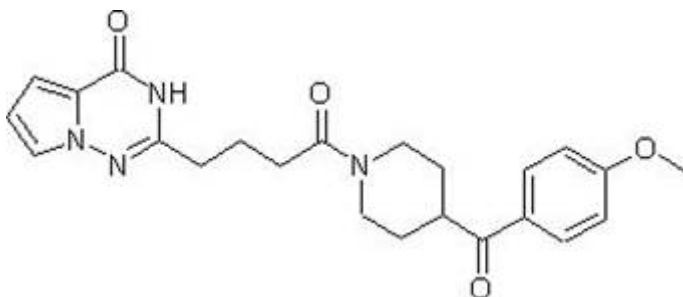


[0829] 产量: 43 mg (61%) 无色粉末(纯度: 98.9%; Rt: 1.98 min);

[0830] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.59-4.34 (m, 1H), 4.06-3.84 (m, 4H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.51-2.29 (m, 4H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.65-1.48 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.61 min; (M+H) 414.2.

[0831] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C36”)

[0832]

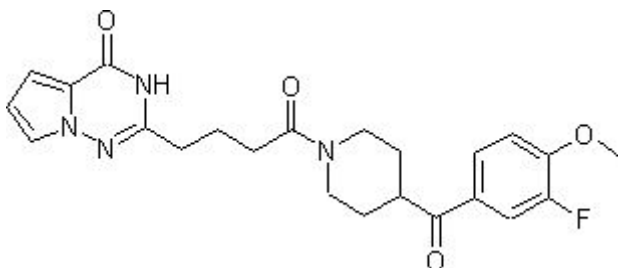


[0833] 产量: 25 mg (34%) 无色固体;

[0834] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 1.6, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 6.51–6.43 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.79–2.62 (m, 1H), 2.60–2.46 (m, 2H), 2.45–2.33 (m, 2H), 1.99–1.81 (m, 2H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.39–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), R_t : 3.71 min; (M+H) 423.3.

[0835] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C136”)

[0836]

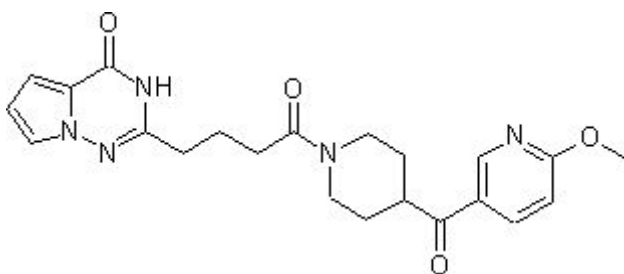


[0837] 产量: 100 mg (50%) 无色固体;

[0838] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 7.95–7.80 (m, 2H), 7.52 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88–6.81 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.98–3.82 (m, 1H), 3.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.78–2.69 (m, 1H), 2.59–2.43 (m, 2H), 2.45–2.33 (m, 2H), 2.01–1.83 (m, 2H), 1.89–1.71 (m, 2H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.39–1.20 (m, 1H); LC/MS (B), R_t : 3.85 min; (M+H) 441.2.

[0839] 2-{4-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)butyl]-3H-pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-yl}-4-oxo-1,2,4-triazin-3-yl

[0840]

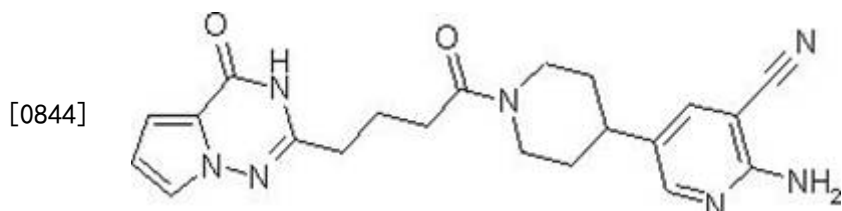


[0841] 产量: 50 mg (43%) 无色固体;

[0842] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

8.22 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.78–2.64 (m, 1H), 2.59–2.45 (m, 2H), 2.43–2.32 (m, 2H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.88–1.73 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.38–1.20 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.41 min; (M+H) 424.0。

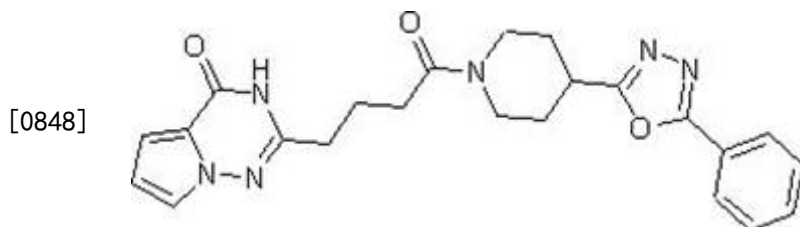
[0843] 6-氨基-1'-[4-(4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("C138")



[0845] 产量: 45 mg (40%) 无色固体;

[0846] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.08–2.91 (m, 1H), 2.71–2.46 (m, 3H), 2.45–2.41 (m, 1H), 2.40–2.39 (m, 2H), 1.99–1.83 (m, 2H), 1.70 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.58–1.42 (m, 1H), 1.47–1.18 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.44 min; (M+H) 406.0。

[0847] 2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C140")

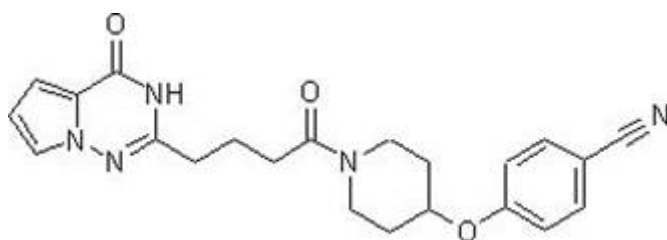


[0849] 产量: 40 mg (53%) 无色固体;

[0850] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.04–7.94 (m, 2H), 7.65–7.54 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 2.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.39–3.26 (m, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 2.86 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.58–2.45 (m, 2H), 2.43–2.39 (m, 2H), 2.30–1.99 (m, 2H), 1.97–1.84 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.69–1.51 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.50 min; (M+H) 433.3。

[0851] 4-{1-[4-(4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈("C141")

[0852]

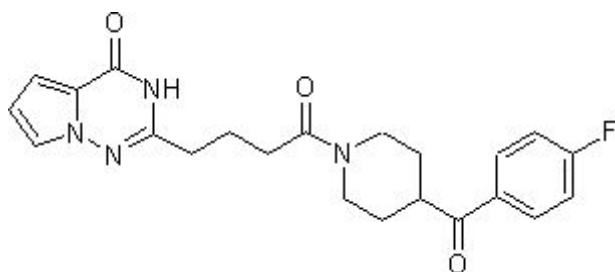


[0853] 产量: 40 mg (56%) 灰白色固体;

[0854] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.80–4.71 (m, 1H), 3.91–3.81 (m, 1H), 3.79–3.62 (m, 1H), 3.37–3.23 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.58–2.44 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.11–1.85 (m, 4H), 1.69–1.53 (m, 1H), 1.51–1.40 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.77 min; (M+H) 406.2.

[0855] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C142”)

[0856]

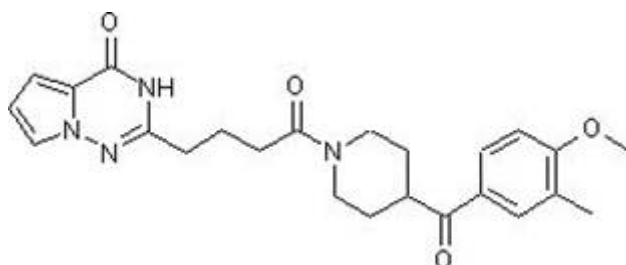


[0857] 产量: 45 mg (64%) 无色固体;

[0858] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.58–2.43 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 2H), 1.98–1.83 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 2H), 1.59–1.43 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.83 min; (M+H) 411.2.

[0859] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C143”)

[0860]

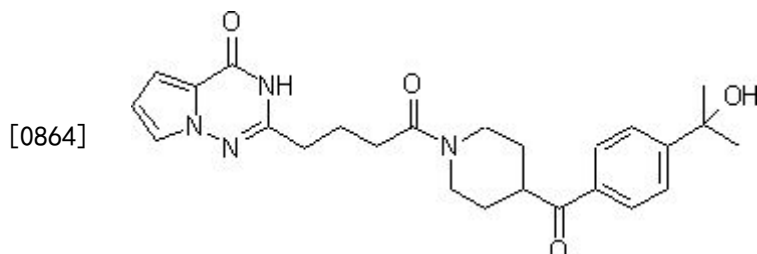


[0861] 产量: 35 mg (46%) 无色固体;

[0862] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),

6.82 (dd, $J = 1.6, 4.2$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.59–2.45 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99–1.82 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 2H), 1.58–1.41 (m, 1H), 1.39–1.21 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.08 min; (M+H) 437.3。

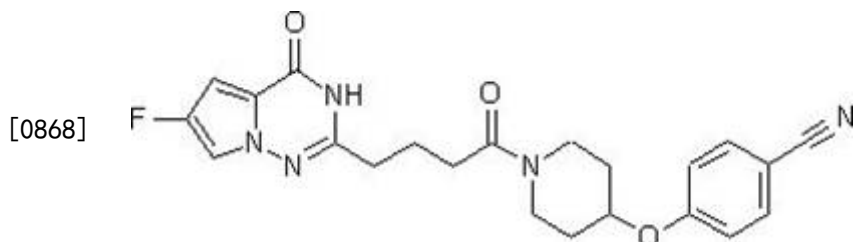
[0863] 2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C144”)



[0865] 产量: 90 mg (46%) 灰白色固体;

[0866] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.97–3.88 (m, 1H), 3.78–3.61 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.59–2.42 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.86–1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.39–1.18 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.38 min; (M+H) 451.2。

[0867] 4-{1-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈(“C174”)

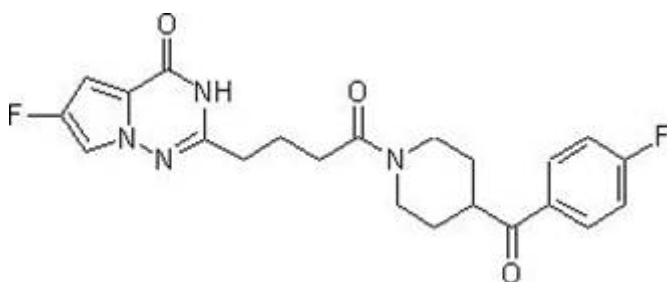


[0869] 产量: 30 mg (33%) 无色固体;

[0870] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.70–6.68 (m, 1H), 4.78–4.74 (m, 1H), 3.89–3.82 (m, 1H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.99–1.74 (m, 4H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.51–1.41 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.09 min; (M+H) 424.2。

[0871] 6-氟-2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C175”)

[0872]

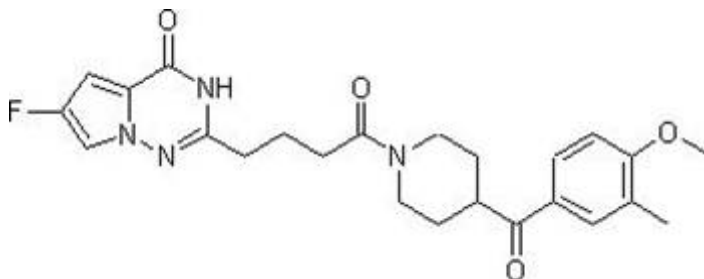


[0873] 产量: 37 mg (41%) 无色固体;

[0874] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.39–7.34 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.18–3.11 (m, 1H), 2.75–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.37–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.16 min; (M+H) 429.2.

[0875] 6-氟-2-{4-[4-(4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮} (“C176”)

[0876]

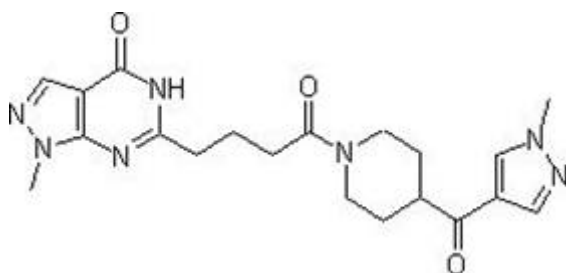


[0877] 产量: 44 mg (37%) 无色固体;

[0878] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.87–3.75 (m, 4H), 3.66–3.61 (m, 1H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.52–1.42 (m, 1H), 1.33–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.36 min; (M+H) 455.3.

[0879] 1-甲基-5-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (“C191”)

[0880]

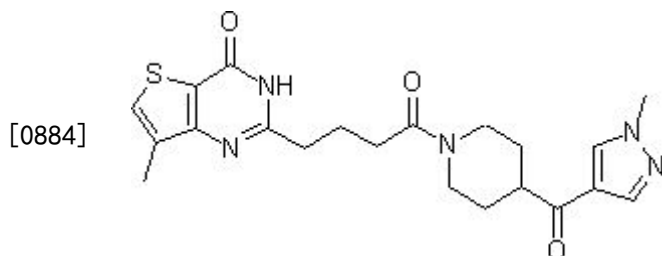


[0881] 产量: 165 mg (65%) 无色固体;

[0882] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97–7.95 (m, 2H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94–3.86 (m, 7H), 3.67–3.62 (m, 1H), 3.19–

3.13 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.20 min; (M+H) 412.3。

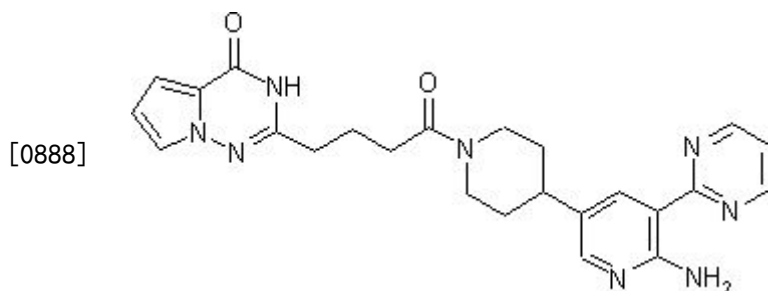
[0883] 7-甲基-2-[4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(“C135”)



[0885] 产量: 180 mg (56%) 无色固体;

[0886] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.71 min; (M+H) 428.3。

[0887] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C139”)

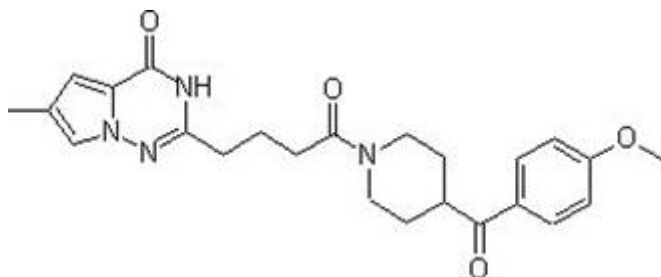


[0889] 产量: 55 mg (46%) 无色固体;

[0890] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 2.6$, 2H), 7.39 (d, $J = 4.9$, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 10.92$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.73 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.71 min; (M+H) 459.0。

[0891] 2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C38”)

[0892]

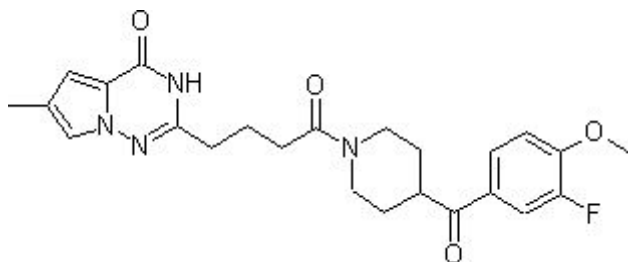


[0893] 产量: 65 mg (73%) 无色固体;

[0894] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.33–7.31 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.15 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.40–2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.38–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.97 min; (M+H) 437.3.

[0895] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C158”)

[0896]

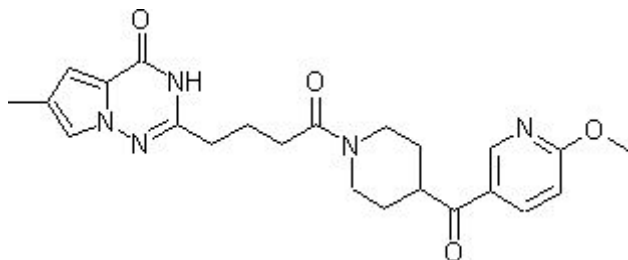


[0897] 产量: 90 mg (48%) 无色固体;

[0898] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.4, 12.2$ Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.94–3.84 (m, 4H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.48–2.46 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94–1.83 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.38–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.01 min; (M+H) 455.3.

[0899] 2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C159”)

[0900]

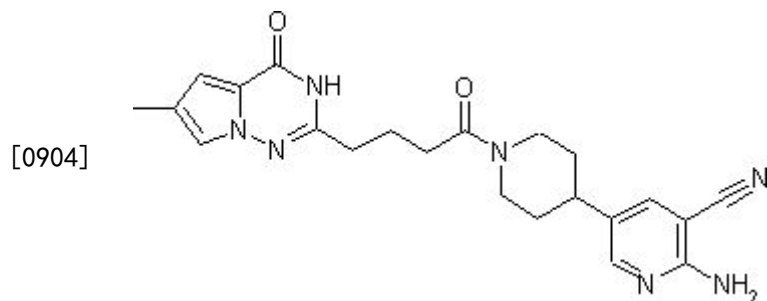


[0901] 产量: 30 mg (16%) 灰白色固体;

[0902] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 6.87–6.83 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01–3.95 (m, 1H), 3.49–3.41 (m, 1H), 3.28 (t, $J = 12.7$ Hz,

1H), 2.91 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.68–2.62 (m, 2H), 2.59–2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16–2.05 (m, 2H), 1.98–1.82 (m, 3H), 1.73–1.60 (m, 1H); LC/MS (D), Rt: 4.94 min; (M+H) 438.2。

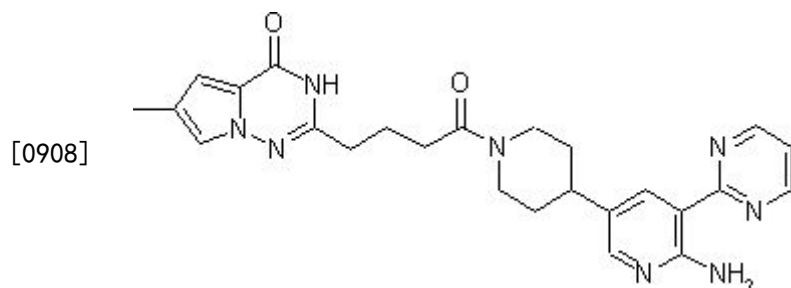
[0903] 6-氨基-1'-[4-(6-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("C160")



[0905] 产量: 78 mg (45%) 无色固体;

[0906] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.64–6.61 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.68–2.59 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 3H), 2.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.40–1.33 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.69 min; (M+H) 420.2。

[0907] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C161")

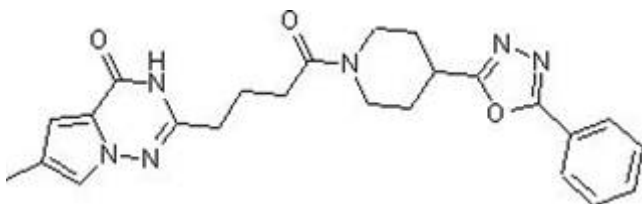


[0909] 产量: 100 mg (51%) 无色固体;

[0910] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.62–2.53 (m, 3H), 2.45–2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95–1.88 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.40–1.32 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.87 min; (M+H) 473.2。

[0911] 6-甲基-2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C162")

[0912]

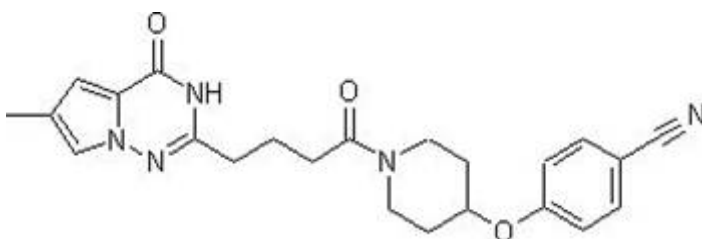


[0913] 产量: 60 mg (33%) 无色固体;

[0914] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.9, 7.9$ Hz, 2H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.53–2.51 (m, 2H), 2.43–2.38 (m, 2H), 2.14–2.02 (m, 5H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 1H), 1.66–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.75 min; (M+H) 447.3.

[0915] 4-{1-[4-(6-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈 (“C163”)

[0916]

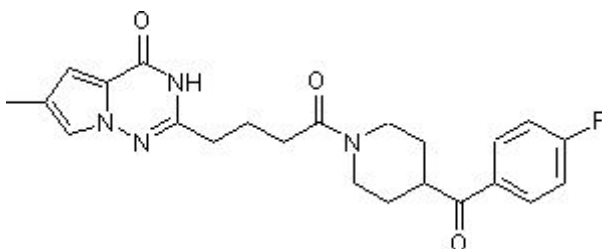


[0917] 产量: 45 mg (52%) 无色固体;

[0918] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.79–4.70 (m, 1H), 3.91–3.82 (m, 1H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 1H), 2.53–2.51 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97–1.81 (m, 4H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 1H); LC/MS (D), Rt: 5.32 min; (M+H) 420.2.

[0919] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C164”)

[0920]

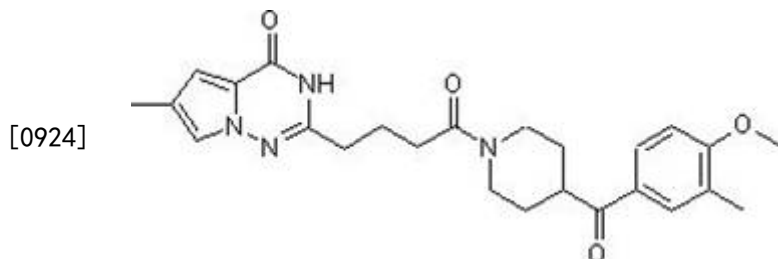


[0921] 产量: 26 mg (31%) 无色固体;

[0922] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.74 (s, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.52–3.47 (m, 1H), 2.91 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.58–2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21–2.20 (m, 1H), 2.14–2.07 (m, 2H), 1.97–1.78 (m, 3H), 1.67–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.11 min; (M+H) 425.0.

[0923] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-

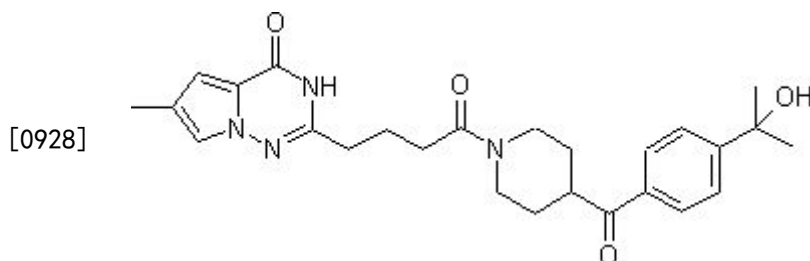
吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C165”)



[0925] 产量: 48 mg (52%) 无色固体;

[0926] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.42 min; (M+H) 451.2。

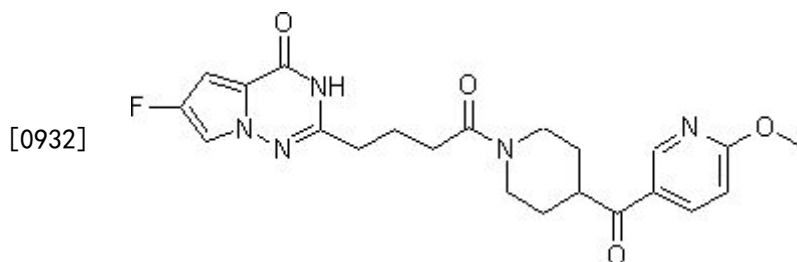
[0927] 2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C166”)



[0929] 产量: 98 mg (51%) 无色固体;

[0930] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.36-1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.61 min; (M+H) 465.2。

[0931] 6-氟-2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C170”)

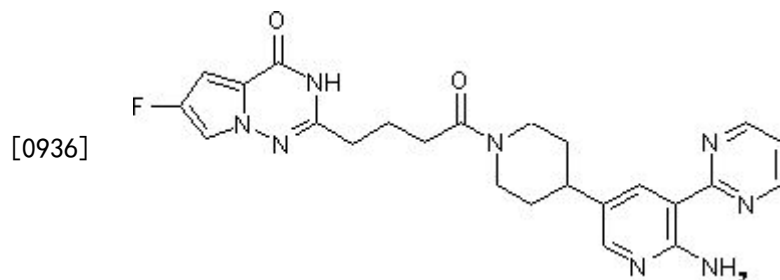


[0933] 产量: 135 mg (34%) 无色固体;

[0934] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (d, J =

8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.44–2.41 (m, 2H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.41–1.21 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.65 min; (M+H) 442.3。

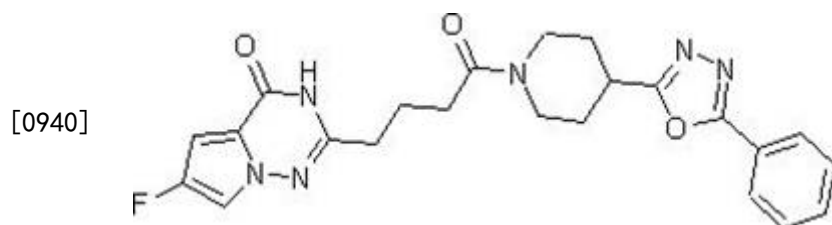
[0935] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-6-氟-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C172")



[0937] 产量: 70 mg (17%) 棕色固体;

[0938] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65–7.63 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.60–2.53 (m, 3H), 2.45–2.42 (m, 2H), 1.95–1.88 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 1H), 1.49–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.88 min; (M+H) 477.2。

[0939] 6-氟-2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C173")

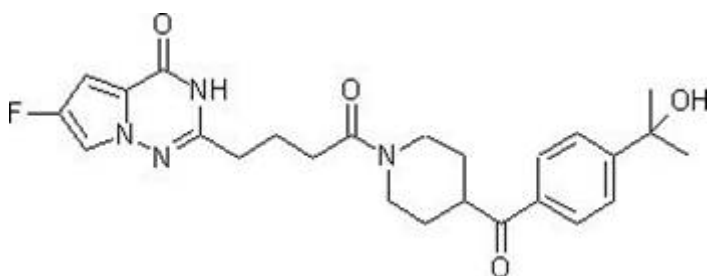


[0941] 产量: 185 mg (50%) 无色固体;

[0942] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.00–7.98 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.37–3.32 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.45–2.40 (m, 2H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 2H), 1.79–1.66 (m, 1H), 1.56–1.45 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.74 min; (M+H) 451.2。

[0943] 6-氟-2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C177")

[0944]

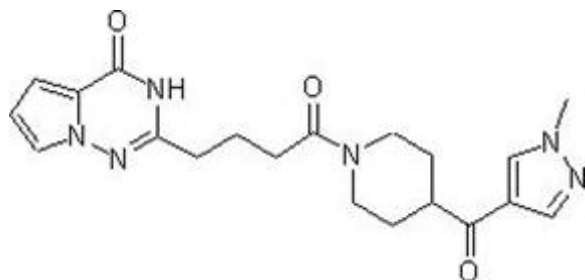


[0945] 产量: 166 mg (42%) 无色固体;

[0946] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.80 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64–7.58 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.54–2.52 (m, 2H), 2.42–2.37 (m, 2H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.54–1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.34–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.65 min; (M+H) 469.0.

[0947] 2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C146”)

[0948]

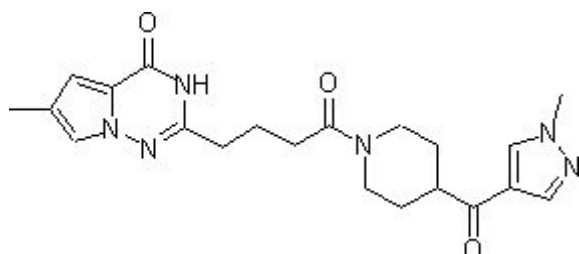


[0949] 产量: 55 mg (54%) 无色固体;

[0950] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53–7.51 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.91–3.82 (m, 4H), 3.23–3.21 (m, 1H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.12–3.03 (m, 1H), 2.66–2.53 (m, 1H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.48–2.32 (m, 2H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.51–1.47 (m, 1H), 1.35–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.70 min; (M+H) 397.0.

[0951] 6-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C168”)

[0952]

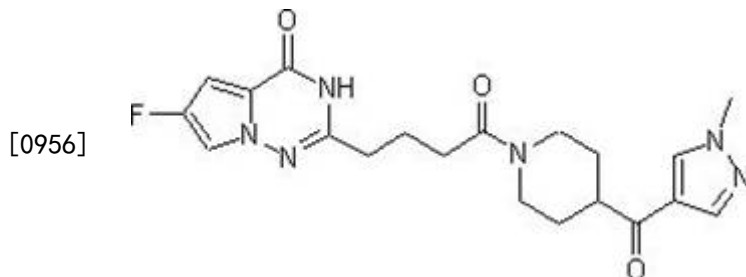


[0953] 产量: 85 mg (49%) 浅棕色固体;

[0954] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.92–3.82 (m, 4H), 3.25–3.22 (m, 1H), 3.21–3.06 (m, 1H), 2.68–2.65 (m, 1H), 2.62–

2.51 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.38-1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.93 min; (M+H) 411.2。

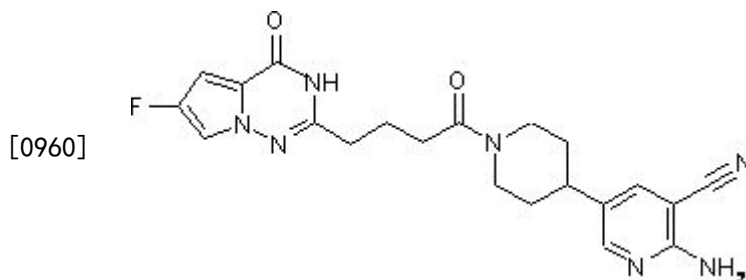
[0955] 6-氟-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C179”)



[0957] 产量: 190 mg (53%) 无色固体;

[0958] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.98 min; (M+H) 415.0。

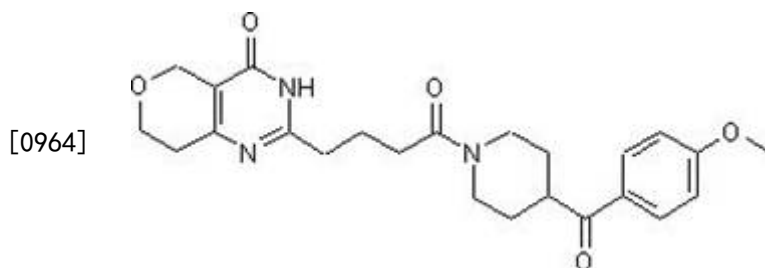
[0959] 6-氨基-1'-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈(“C171”)



[0961] 产量: 190 mg (53%) 无色固体;

[0962] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (brs, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.49 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.66 min; (M+H) 424.2。

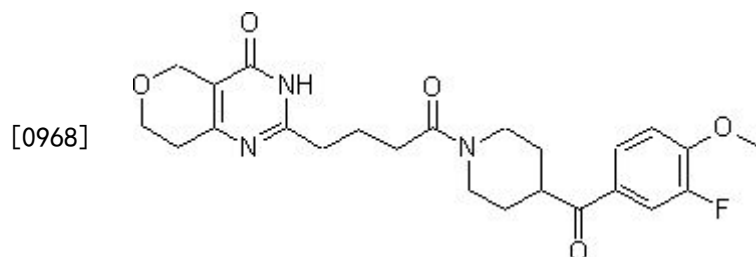
[0963] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C52”)



[0965] 产量: 30 mg (32%) 灰白色固体;

[0966] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.85–3.81 (m, 5H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.17–3.13 (m, 2H), 2.76–2.70 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 3H), 2.38–2.31 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.39–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.94 min; (M+H) 440.2。

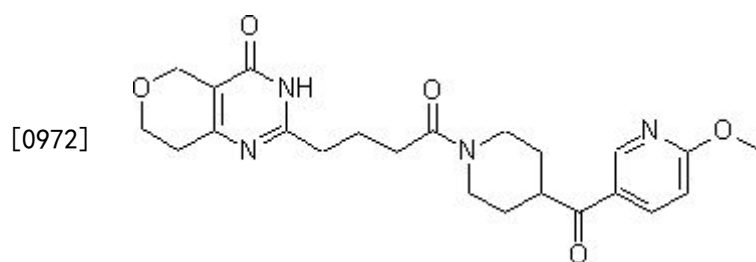
[0967] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C192”)



[0969] 产量: 85 mg (71%) 浅黄色固体;

[0970] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.1, 12.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.94–3.88 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.29–3.20 (m, 1H), 2.76–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.39–2.31 (m, 2H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.51–1.41 (m, 1H), 1.36–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.04 min; (M+H) 458.3。

[0971] 2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C193”)

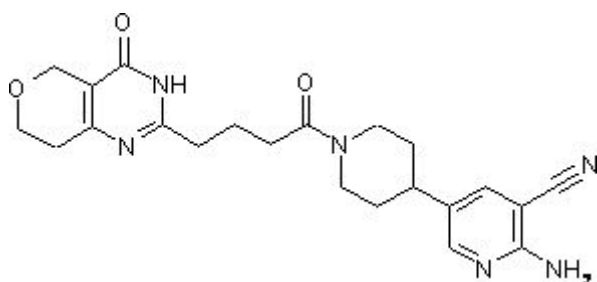


[0973] 产量: 10 mg (11%) 灰白色固体;

[0974] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 0.4, 8.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96–3.87 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.40–2.32 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.60 min; (M+H) 441.2。

[0975] 6-氨基-1'-[4-(4-氧代-3,5,7,8-四氢-4H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈(“C194”)

[0976]

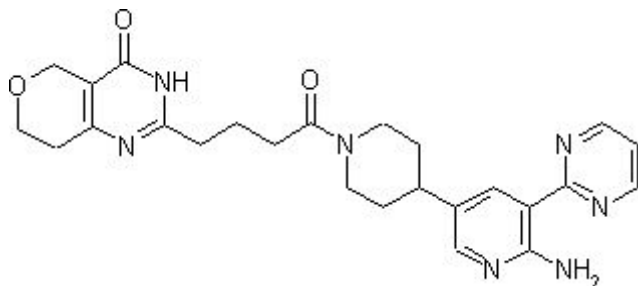


[0977] 产量: 35 mg (39%) 灰白色固体;

[0978] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.58–2.52 (m, 5H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.76–1.67 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.44–1.32 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.39 min; (M+H) 423.0.

[0979] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮("C195")

[0980]

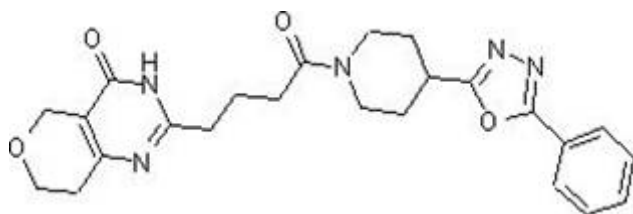


[0981] 产量: 35 mg (34%) 浅黄色固体;

[0982] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.63–2.51 (m, 5H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.13 min; (M+H) 476.0.

[0983] 2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮("C196")

[0984]

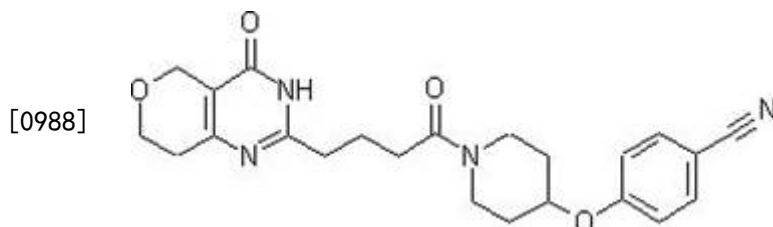


[0985] 产量: 50 mg (53%) 灰白色固体;

[0986] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.02–7.97 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 3H), 4.35–4.27 (m, 3H), 3.95–3.86 (m, 1H), 3.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H),

3.37-3.34 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.87 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.54-2.51 (m, 4H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.77 min; (M+H) 450.2。

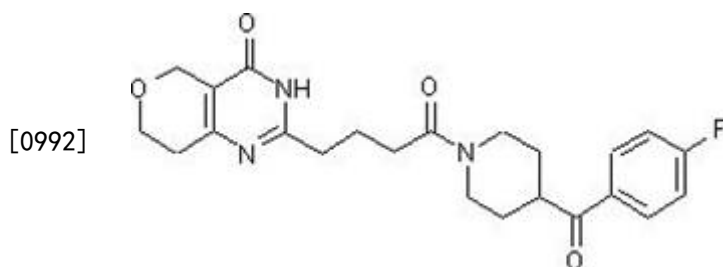
[0987] 4-{1-[4-(4-氧代-3,5,7,8-四氢-4H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈(“C197”)



[0989] 产量: 75 mg (42%) 棕色固体;

[0990] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 4H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.02-1.82 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.98 min; (M+H) 423.3。

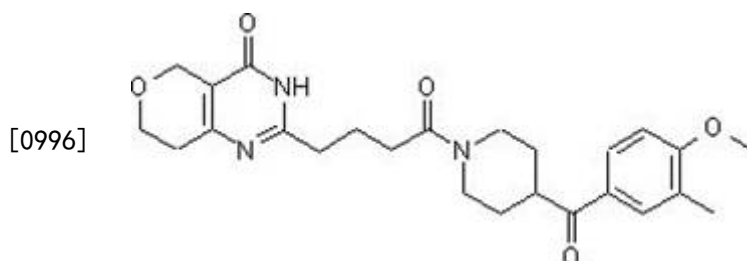
[0991] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C198”)



[0993] 产量: 89 mg (54%) 无色固体;

[0994] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 4H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.08 min; (M+H) 428.0。

[0995] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C199”)

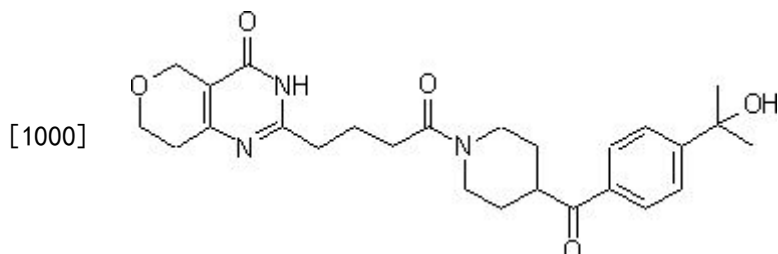


[0997] 产量: 100 mg (52%) 棕色固体;

[0998] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz,

1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.93–3.86 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.19–3.12 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 4H), 2.39–2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.31 min; (M+H) 454.2。

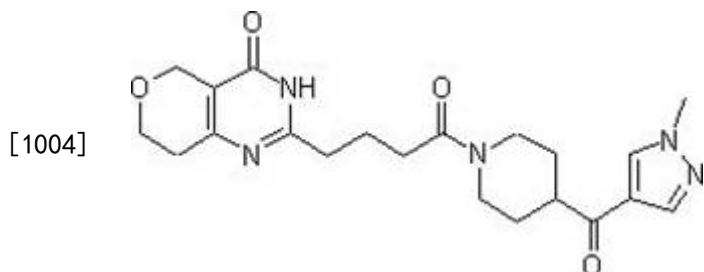
[0999] 2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C200”)



[1001] 产量: 110 mg (63%) 无色固体;

[1002] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.55–2.51 (m, 4H), 2.39–2.33 (m, 2H), 1.90–1.84 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.36–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.62 min; (M+H) 468.2。

[1003] 2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮(“C202”)

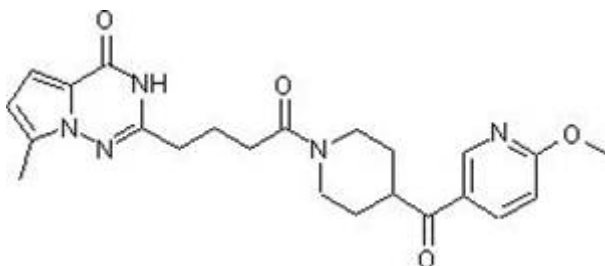


[1005] 产量: 90 mg (59%) 灰白色固体;

[1006] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92–3.87 (m, 4H), 3.86–3.80 (m, 2H), 3.23–3.19 (m, 1H), 3.14–3.06 (m, 1H), 2.66–2.63 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.37–2.33 (m, 2H), 1.87–1.82 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.35–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.93 min; (M+H) 414.2。

[1007] 2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C148”)

[1008]

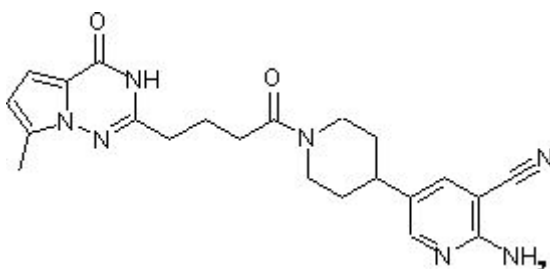


[1009] 产量: 10 mg (10%) 浅黄色固体;

[1010] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.58–2.51 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98–1.82 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.58–1.42 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (D), Rt: 3.67 min; (M+H) 438.3.

[1011] 6-氨基-1'-[4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("C149")

[1012]

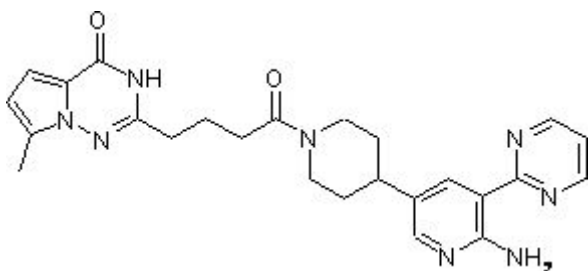


[1013] 产量: 30 mg (35%) 无色固体;

[1014] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.30 (dd, $J = 0.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.69–2.59 (m, 1H), 2.57–2.47 (m, 3H), 2.45–2.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.99–1.79 (m, 2H), 1.75–1.63 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.59–1.43 (m, 1H), 1.42–1.31 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.72 min; (M+H) 420.2.

[1015] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C150")

[1016]

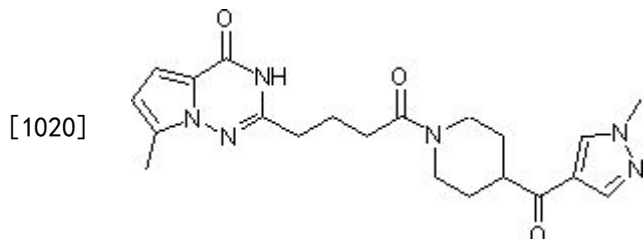


[1017] 产量: 16 mg (16%) 无色固体;

[1018] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (brs, 2H), 7.39 (t,

$J = 4.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 0.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.12–3.04 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 3H), 2.50–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.898–1.73 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H), 1.48–1.33 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.91 min; (M+H) 473.2。

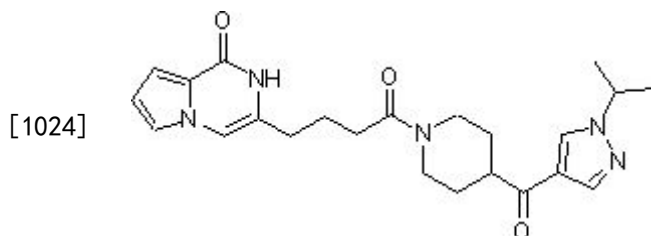
[1019] 7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C157”)



[1021] 产量: 30 mg (37%) 无色固体;

[1022] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 4H), 3.24–3.16 (m, 1H), 3.09 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.46–2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95–1.89 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.36–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.94 min; (M+H) 411.2。

[1023] 3-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C210”)

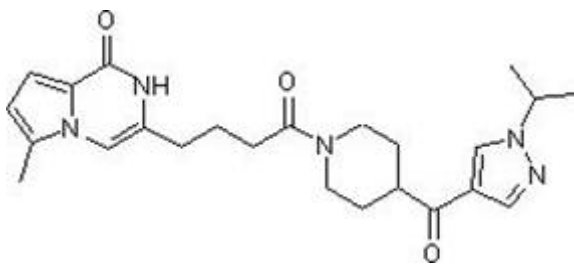


[1025] 产量: 23 mg (31%) 无色固体;

[1026] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 2.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85–6.78 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.55 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.47–4.36 (m, 1H), 3.94–3.82 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.18–3.07 (m, 1H), 2.75–2.62 (m, 1H), 2.42–2.31 (m, 4H), 1.88–1.72 (m, 4H), 1.56–1.28 (m, 8H); LC/MS (A), Rt: 1.69 min; (M+H) 424.3。

[1027] 3-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C211”)

[1028]

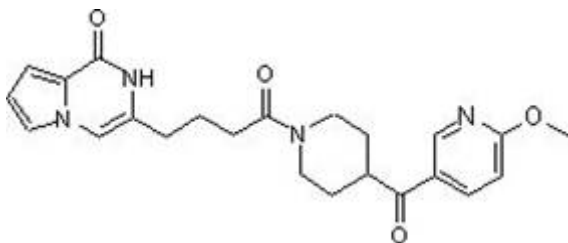


[1029] 产量: 40 mg (53%) 无色固体;

[1030] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.30–6.27 (m, 1H), 4.55 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.46–4.37 (m, 1H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.18–3.06 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.43–2.32 (m, 7H), 1.89–1.74 (m, 4H), 1.57–1.29 (m, 8H); LC/MS (A), Rt: 1.77 min; (M+H) 438.3。

[1031] 3-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C15”)

[1032]

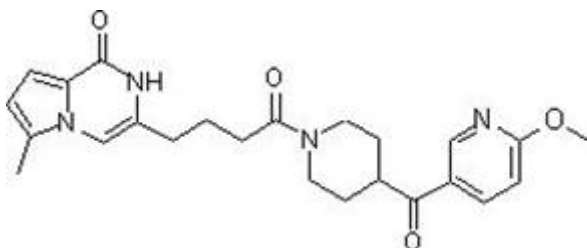


[1033] 产量: 41 mg (61%) 无色固体;

[1034] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.56–6.38 (m, 1H), 4.49–4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92–3.80 (m, 1H), 3.73–3.57 (m, 1H), 3.24–3.07 (m, 1H), 2.82–2.66 (m, 1H), 2.44–2.23 (m, 4H), 1.92–1.71 (m, 4H), 1.58–1.42 (m, 1H), 1.42–1.25 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.81 min; (M+H) 423.2。

[1035] 3-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C57”)

[1036]

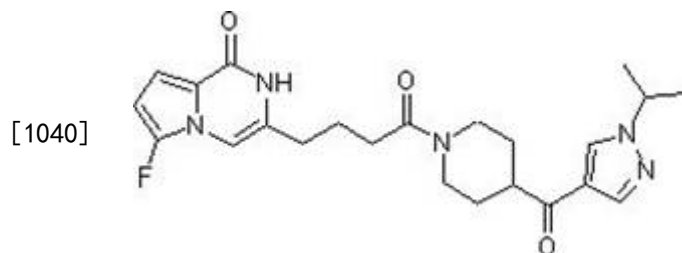


[1037] 产量: 43 mg (64%) 无色固体;

[1038] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.48–4.33 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93–3.81 (m, 1H), 3.72–3.58 (m, 1H), 3.24–3.10 (m, 1H), 2.82–2.68 (m, 1H), 2.45–2.28 (m, 7H), 1.88–1.73 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.43–1.28 (m,

1H);LC/MS (A), Rt: 1.89 min;(M+H) 437.2。

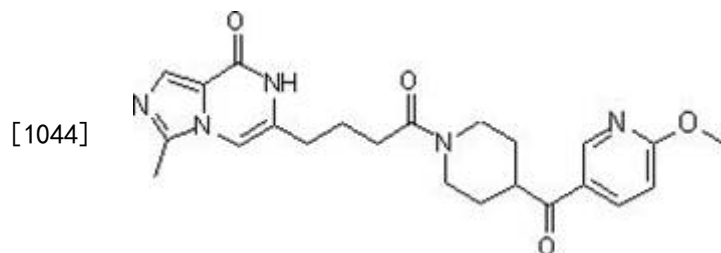
[1039] 6-氟-3-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C212”)



[1041] 产量: 16 mg (25%) 黄色固体;

[1042] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.15 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.55 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.61-1.27 (m, 8H);LC/MS (A), Rt: 1.79 min;(M+H) 442.2。

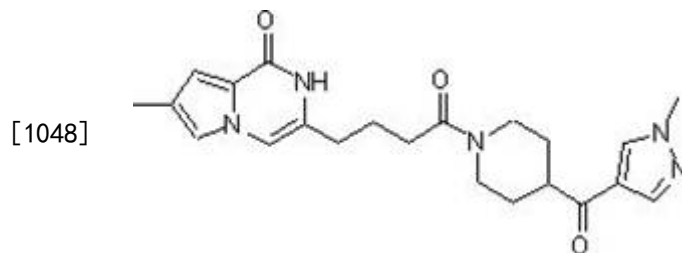
[1043] 6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3-甲基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(“C99”)



[1045] 产量: 42 mg (53%) 无色固体;

[1046] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.61-1.42 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 1H);LC/MS (A), Rt: 1.40 min;(M+H) 438.2。

[1047] 7-甲基-3-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C212”)

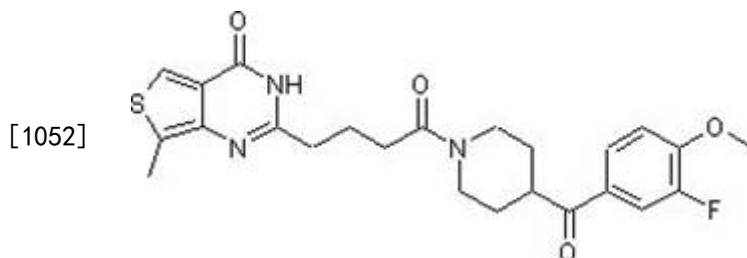


[1049] 产量: 13 mg (28%) 灰白色固体;

[1050] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 13.0$ Hz,

1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 3.22 (tt, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.61 min; (M+H) 410.2。

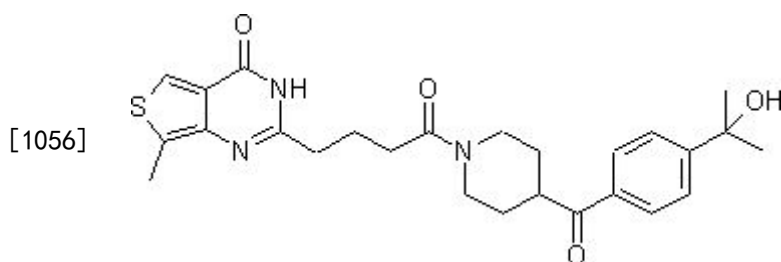
[1051] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C113”)



[1053] 产量: 40 mg (28%) 无色固体;

[1054] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.3, 12.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.60 min; (M+H) 472.0。

[1055] 2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C121”)

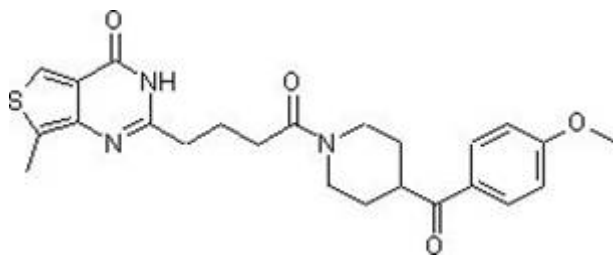


[1057] 产量: 33 mg (38%) 无色固体;

[1058] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.40-1.35 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.16 min; (M+H) 482.0。

[1059] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C34”)

[1060]

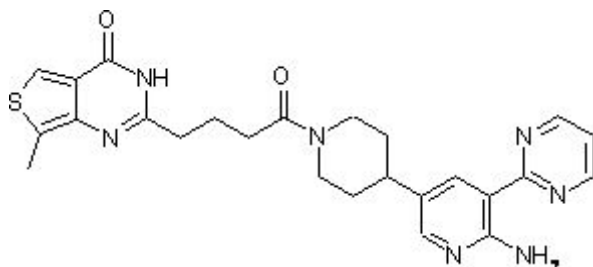


[1061] 产量: 25 mg (36%) 灰白色固体;

[1062] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.47 min; (M+H) 454.2.

[1063] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮("C116")

[1064]

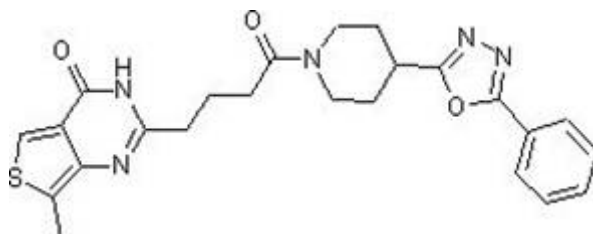


[1065] 产量: 29 mg (29%) 灰白色固体;

[1066] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.91 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.80 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.59 min; (M+H) 490.0.

[1067] 7-甲基-2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮("C117")

[1068]

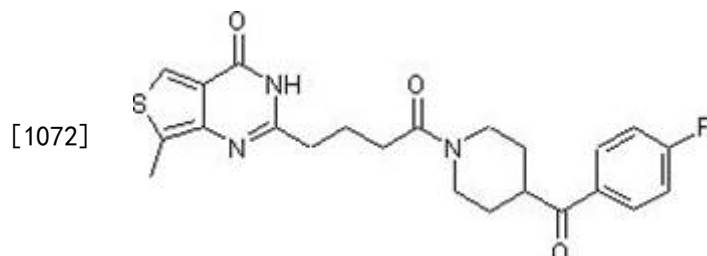


[1069] 产量: 32 mg (35%) 灰白色固体;

[1070] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 3H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.94-

2.81 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64–2.51 (m, 1H), 2.49–2.30 (m, 2H), 2.18–2.00 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.29 min; (M+H) 464.2。

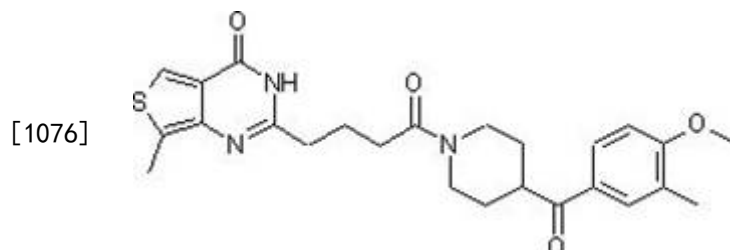
[1071] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C119”)



[1073] 产量: 25 mg (37%) 浅棕色胶;

[1074] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42–4.33 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.72–3.61 (m, 1H), 3.25–3.11 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.51–2.50 (m, 2H), 2.48–2.39 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.38–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.59 min; (M+H) 442.0。

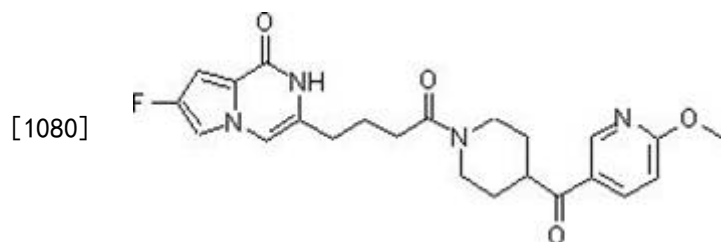
[1075] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C120”)



[1077] 产量: 33 mg (53%) 浅棕色胶;

[1078] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46–4.33 (m, 1H), 3.97–3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69–3.58 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.72 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.58–2.44 (m, 5H), 2.41–2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99–1.87 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.41–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.84 min; (M+H) 468.0。

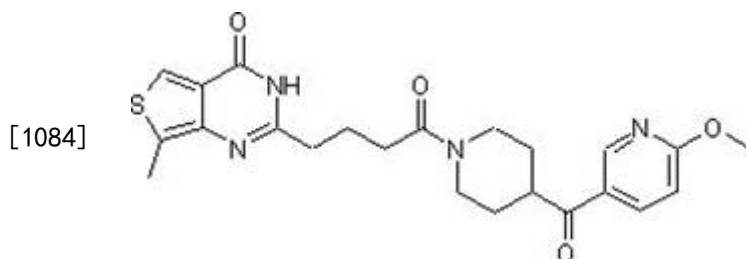
[1079] 7-氟-3-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(“C71”)



[1081] 产量: 69 mg (75%) 无色固体;

[1082] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 3.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.65 (tt, $J = 11.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.22-3.07 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.57-1.42 (m, 1H), 1.42-1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.90 min; (M+H) 441.2。

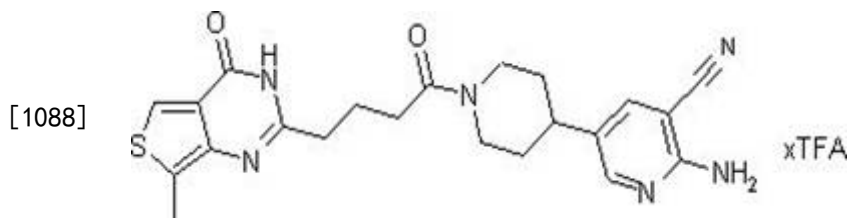
[1083] 2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (“C114”)



[1085] 产量: 22 mg (24%) 灰白色固体;

[1086] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.15 min; (M+H) 455.3。

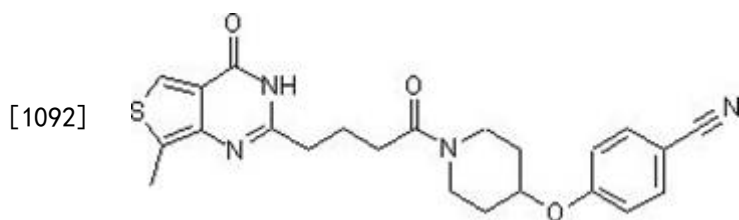
[1087] 6-氨基-1'-[4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈三氟乙酸盐 (“C115”)



[1089] 产量: 35 mg (28%) 浅棕色固体;

[1090] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (bs, 2H), 4.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 6H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.29 min; (M+H) 437.3。

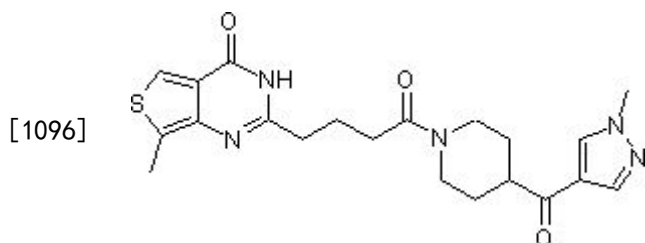
[1091] 4-{1-[4-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲腈 (“C118”)



[1093] 产量: 24 mg (29%) 灰白色固体;

[1094] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 3.99-3.72 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.63-2.11 (m, 6H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.52 min; (M+H) 437.3.

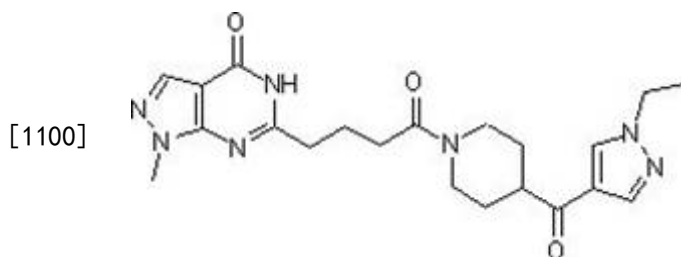
[1095] 7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮("C123")



[1097] 产量: 20 mg (24%) 无色固体;

[1098] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 6H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.51 min; (M+H) 428.0.

[1099] 6-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮("C213")

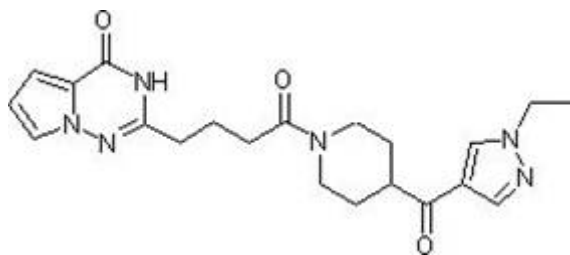


[1101] 产量: 105 mg (60%) 无色固体;

[1102] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 4.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 2.46 min; (M+H) 426.2.

[1103] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮("C214")

[1104]

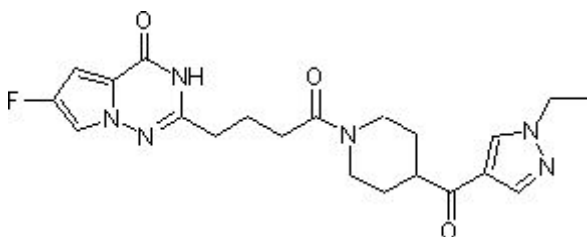


[1105] 产量: 70 mg (38%) 无色固体;

[1106] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.93–1.86 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.90 min; (M+H) 411.2.

[1107] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-氟-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C215”)

[1108]

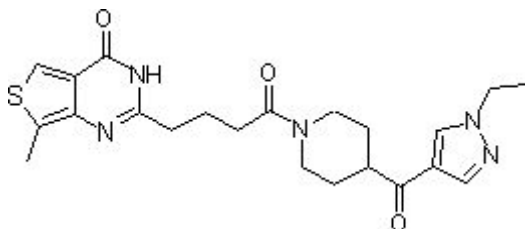


[1109] 产量: 75 mg (43%) 无色固体

[1110] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 2.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.68–2.62 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.40–2.36 (m, 2H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.22 min; (M+H) 429.0.

[1111] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (“C216”)

[1112]

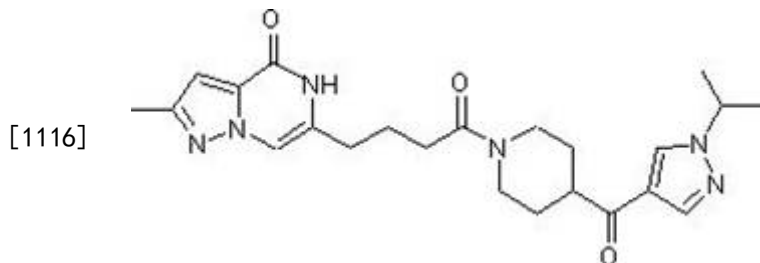


[1113] 产量: 100 mg (60%) 无色固体;

[1114] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.68–2.61 (m,

3H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.32–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.00 min; (M+H) 442.0。

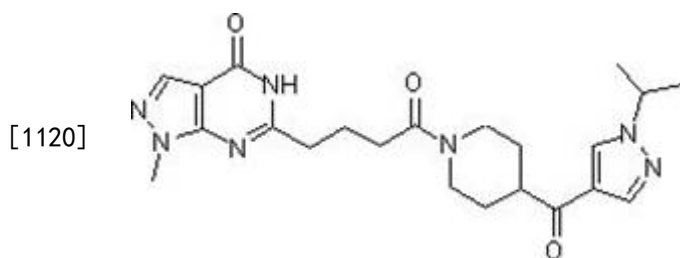
[1115] 6-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2-甲基-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮(“C217”)



[1117] 产量: 28 mg (42%) 浅黄色固体;

[1118] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.54 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.46–4.33 (m, 1H), 3.95–3.81 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 1H), 3.19–3.02 (m, 1H), 2.75–2.60 (m, 1H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.40–1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.66 min; (M+H) 439.2。

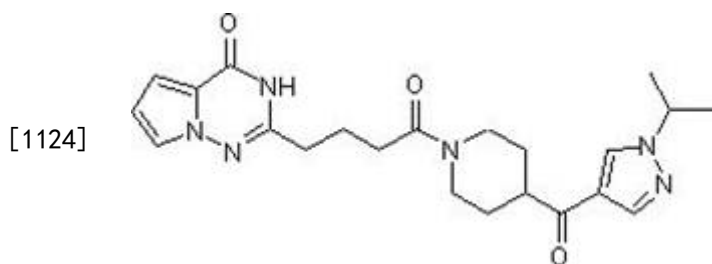
[1119] 6-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C218”)



[1121] 产量: 67 mg (54%) 无色固体;

[1122] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98–7.96 (m, 2H), 4.58–4.50 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 3H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.34–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.71 min; (M+H) 440.2。

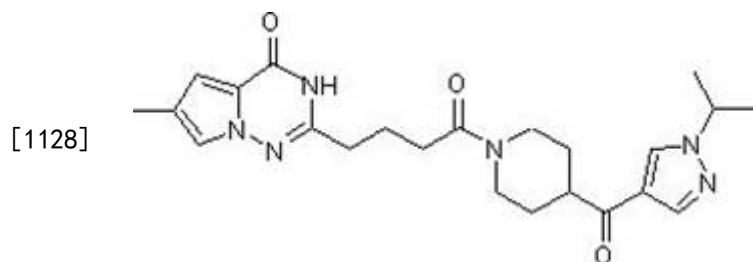
[1123] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C219”)



[1125] 产量: 92 mg (70%) 灰白色固体;

[1126] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.49–6.46 (m, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.40 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 3.10 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.17 min; (M+H) 425.2。

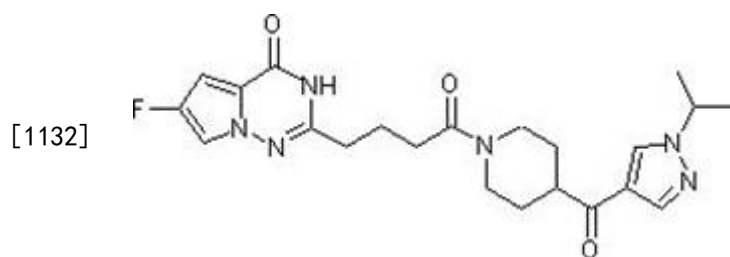
[1127] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C220”)



[1129] 产量: 20 mg (22%) 无色固体;

[1130] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 2H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 2H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.77 min; (M+H) 439.0。

[1131] 6-氟-2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C221”)

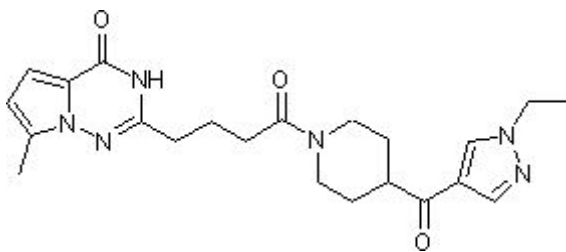


[1133] 产量: 85 mg (65%) 无色固体;

[1134] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65–7.63 (m, 1H), 6.69–6.68 (m, 1H), 4.58–4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.10 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.38 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.56 min; (M+H) 443.0。

[1135] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C222”)

[1136]

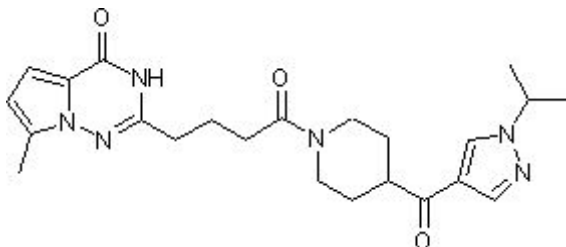


[1137] 产量: 35 mg (32%) 无色固体;

[1138] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.34-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.53 min; (M+H) 425.0.

[1139] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C223”)

[1140]

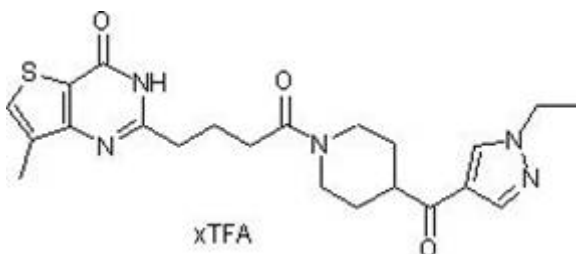


[1141] 产量: 45 mg (40%) 无色固体;

[1142] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.34-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.82 min; (M+H) 438.9.

[1143] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮三氟乙酸盐 (“C224”)

[1144]

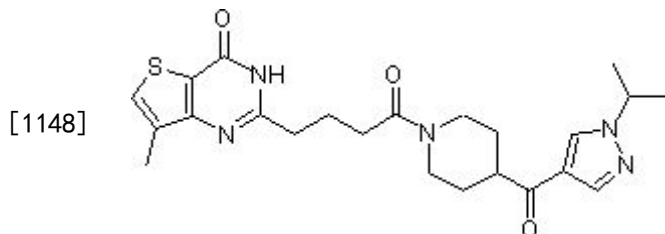


[1145] 产量: 45 mg (41%) 灰白色固体;

[1146] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.95-3.59 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.55-2.51

(m, 5H), 2.43–2.33 (m, 2H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.74 min; (M+H) 442.0。

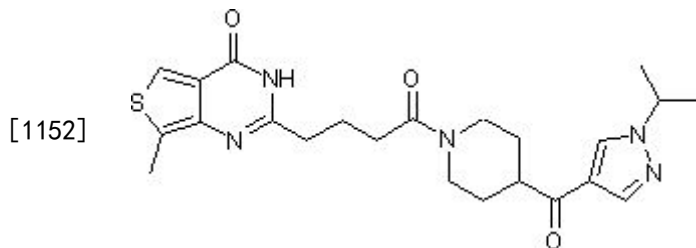
[1147] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(“C225”)



[1149] 产量: 87 mg (68%) 无色固体;

[1150] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 3.11 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 3H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.53–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.35–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.19 min; (M+H) 456.0。

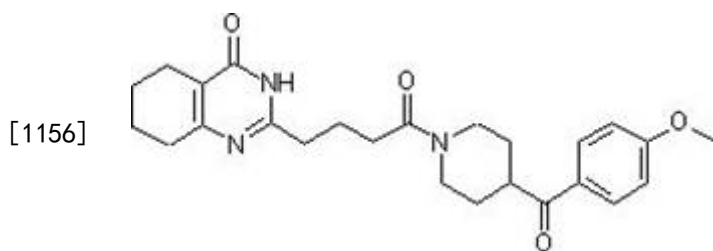
[1151] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C226”)



[1153] 产量: 19 mg (15%) 浅棕色固体;

[1154] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.57–4.49 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 12.8$, 1H), 3.92 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 5H), 2.43–2.36 (m, 2H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.96 min; (M+H) 456.2。

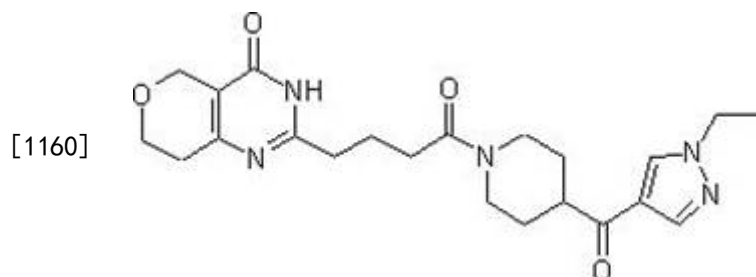
[1155] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6,7,8-四氢-3H-喹唑啉-4-酮(“C227”)



[1157] 产量: 30 mg (26%) 无色固体;

[1158] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 8H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.14 min; (M+H) 438.3。

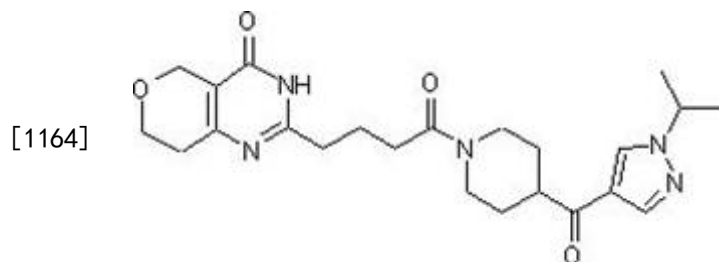
[1159] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮 (“C228”)



[1161] 产量: 55 mg (30%) 浅棕色固体;

[1162] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 4H); LC/MS (B), Rt: 2.15 min; (M+H) 428.3。

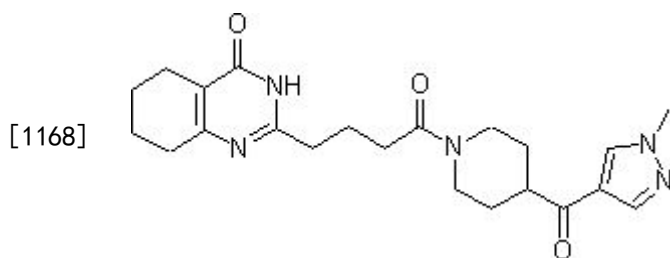
[1163] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮 (“C229”)



[1165] 产量: 39 mg (23%) 浅棕色固体;

[1166] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.36-2.28 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 6H), 1.34-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.43 min; (M+H) 442.3。

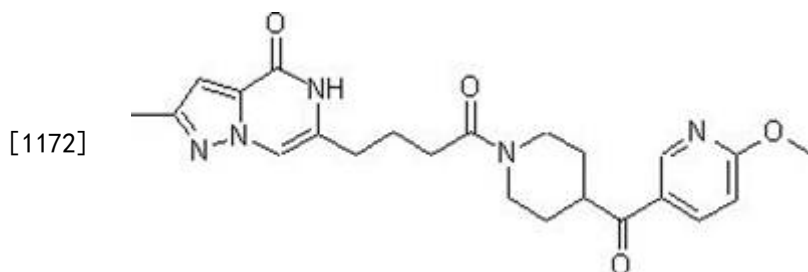
[1167] 2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6,7,8-四氢-3H-喹唑啉-4-酮 (“C230”)



[1169] 产量: 6 mg (7%) 浅黄色胶;

[1170] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.49-2.28 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.16 min; (M+H) 412.3.

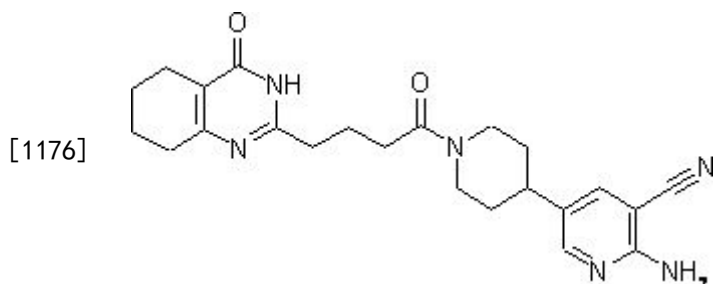
[1171] 6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-2-甲基-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (“C231”)



[1173] 产量: 63 mg (67%) 浅黄色固体;

[1174] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.64 (tt, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.77 min; (M+H) 438.2.

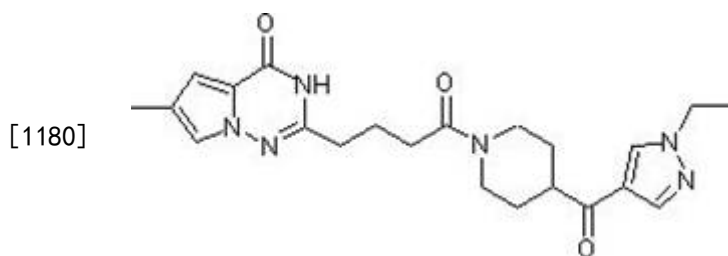
[1175] 6-氨基-1'-[4-(4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-喹啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈 (“C232”)



[1177] 产量: 4 mg (4%) 浅黄色胶;

[1178] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (brs, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 3H), 2.70-2.55 (m, 5H), 2.45-2.25 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.97 min; (M+H) 421.3.

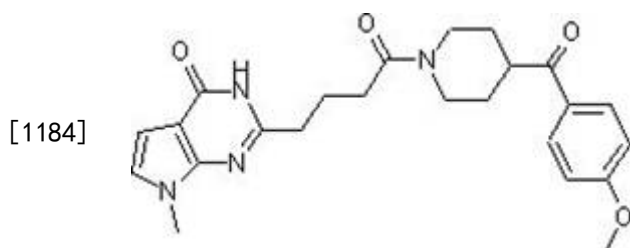
[1179] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-6-甲基-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C233”)



[1181] 产量: 25 mg (19%) 灰白色固体;

[1182] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 2H) 2.20 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.46 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.43-1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.17 min; (M+H) 425.2。

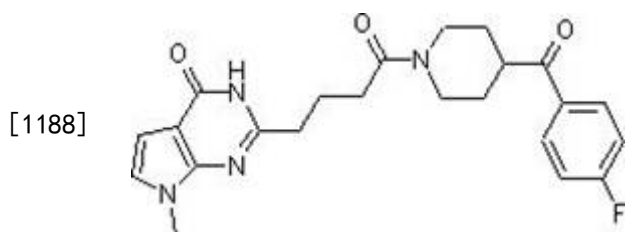
[1183] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(“C40”)



[1185] 产量: 87 mg (50%) 无色固体;

[1186] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.16 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.38 min; (M+H) 437.3。

[1187] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(“C186”)

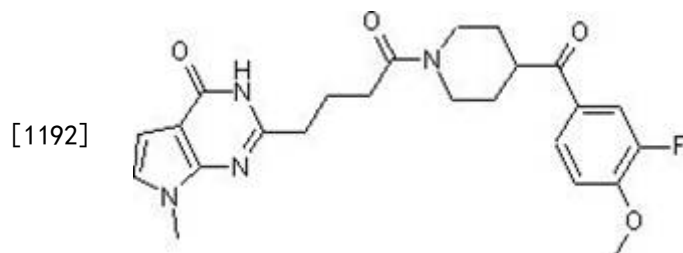


[1189] 产量: 79 mg (43%) 无色固体;

[1190] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.80-2.60

(m, 3H), 2.47–2.32 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.84–1.77 (m, 2H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.48 min; (M+H) 425.2。

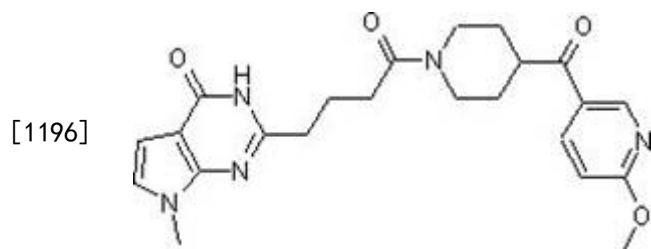
[1191] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(“C180”)



[1193] 产量: 140 mg (76%) 无色固体;

[1194] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.99–3.88 (m, 4H), 3.73–3.62 (m, 4H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.77–2.71 (m, 1H), 2.68–2.61 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.55–1.46 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.49 min; (M+H) 455.3。

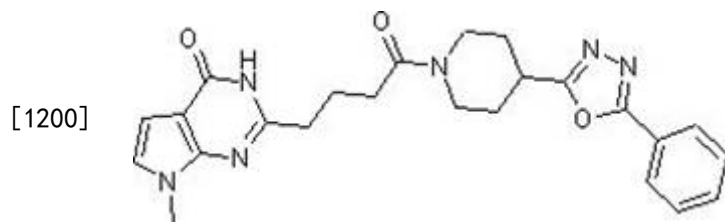
[1195] 2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(“C181”)



[1197] 产量: 126 mg (71%) 无色固体;

[1198] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.00–3.88 (m, 4H), 3.71–3.62 (m, 4H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.48–2.36 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.58–1.46 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.03 min; (M+H) 438.3。

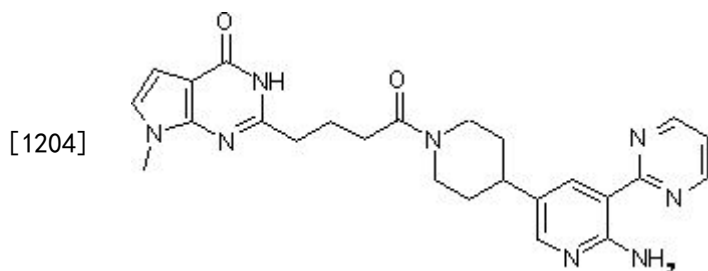
[1199] 7-甲基-2-{4-氧代-4-[4-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-哌啶-1-基]-丁基}-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(“C184”)



[1201] 产量: 134 mg (74%) 无色固体;

[1202] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.64–7.58 (m, 3H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40–3.19 (m, 2H), 2.92–2.83 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 2H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.19 min; (M+H) 447.3。

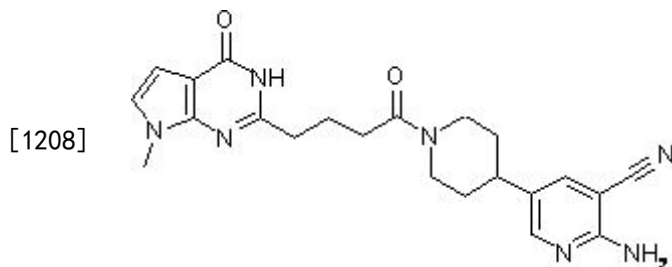
[1203] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮("C183")



[1205] 产量: 148 mg (72%) 无色固体;

[1206] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.91 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (brs, 2H), 7.41 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.15–3.08 (m, 2H), 2.80–2.63 (m, 3H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.03–1.92 (m, 2H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.62–1.51 (m, 1H), 1.49–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.47 min; (M+H) 473.2。

[1207] 6-氨基-1'-[4-(7-甲基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("C182")

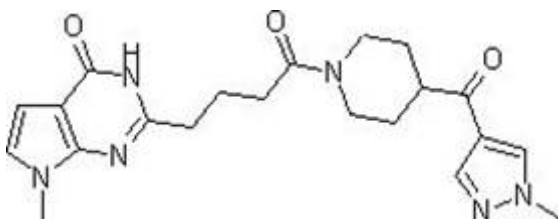


[1209] 产量: 129 mg (72%) 无色固体;

[1210] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13–3.02 (m, 2H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.47–2.38 (m, 2H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.58–1.46 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.14 min; (M+H) 420.2。

[1211] 7-甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮("C190")

[1212]

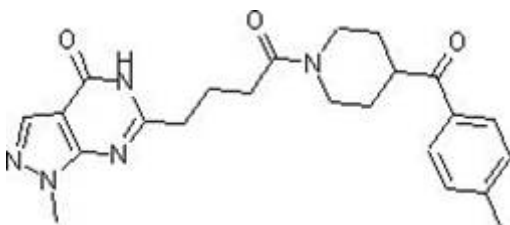


[1213] 产量: 50 mg (54%) 浅黄色固体;

[1214] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.44–4.39 (m, 1H), 3.95–3.85 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.46–2.35 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.55–1.41 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.36 min; (M+H) 411.2.

[1215] 1-甲基-6-{4-[4-(4-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C234”)

[1216]

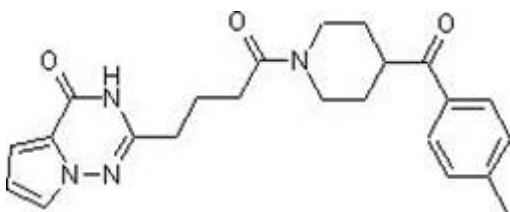


[1217] 产量: 65 mg (24%) 无色固体;

[1218] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.99–3.87 (m, 4H), 3.68 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.18 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.80–2.65 (m, 3H), 2.46–2.38 (m, 5H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.42–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.49 min; (M+H) 422.2.

[1219] 2-{4-[4-(4-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C235”)

[1220]

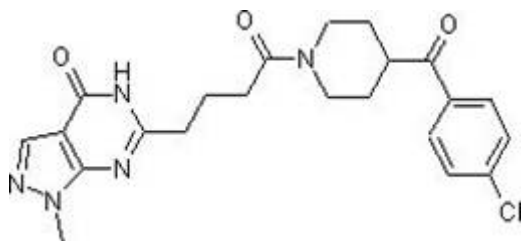


[1221] 产量: 60 mg (35%) 无色固体;

[1222] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 1.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 1.6, 4.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 2.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.45–4.38 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.75–3.62 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.56–2.53 (m, 2H), 2.45–2.39 (m, 5H), 1.95–1.89 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.98 min; (M+H) 407.3.

[1223] 6-{4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C236”)

[1224]

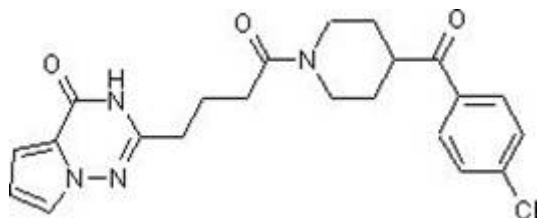


[1225] 产量: 25 mg (10%) 无色固体;

[1226] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.94–3.87 (m, 4H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.77–2.65 (m, 3H), 2.46–2.39 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.69 min; (M+H) 442.3.

[1227] 2-{4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C237”)

[1228]

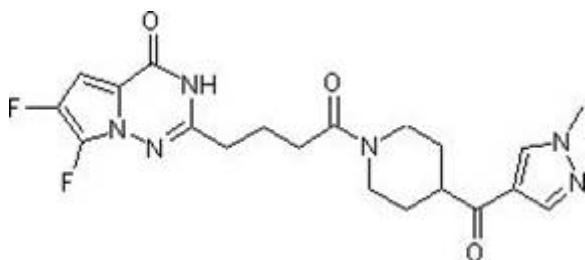


[1229] 产量: 110 mg (60%) 无色固体;

[1230] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54–7.51 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 1.2, 4.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 2.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.45–4.34 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.73–3.64 (m, 1H), 3.22–3.11 (m, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 2H), 2.46–2.35 (m, 2H), 1.98–1.71 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.23 min; (M+H) 427.0.

[1231] 6,7-二氟-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(“C238”)

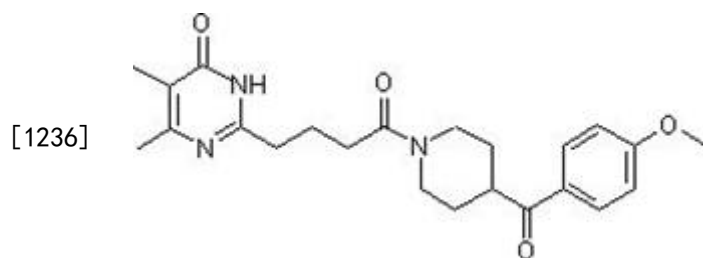
[1232]



[1233] 产量: 48 mg (32%) 无色固体;

[1234] ^1H NMR (700 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.95–3.86 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.47–2.34 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.79–1.73 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.37–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.73 min; (M+H) 433.2.

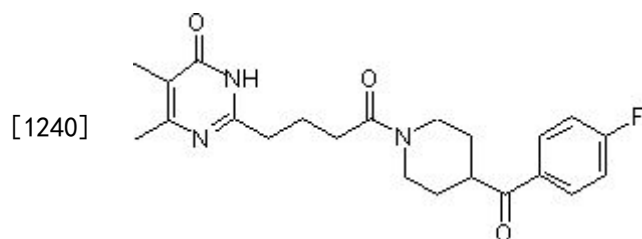
[1235] 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6-二甲基-3H-嘧啶-4-酮(“C239”)



[1237] 产量: 60 mg (32%) 无色固体;

[1238] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.01–6.98 (m, 2H), 4.38–4.30 (m, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64–3.53 (m, 1H), 3.17–3.06 (m, 1H), 2.71–2.63 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.37–2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.85–1.65 (m, 7H), 1.49–1.37 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.93 min; (M+H) 412.3。

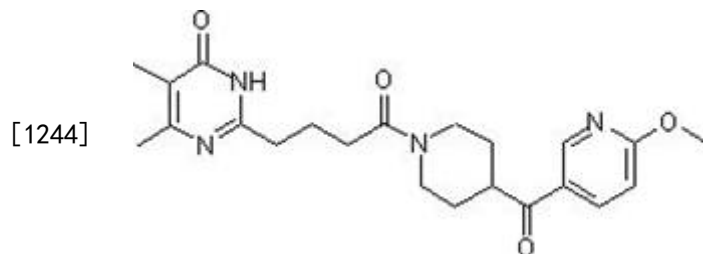
[1239] 2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6-二甲基-3H-嘧啶-4-酮(“C240”)



[1241] 产量: 55 mg (30%) 无色固体;

[1242] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.12–8.08 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 2H), 4.44–4.38 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.75–3.66 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91–1.75 (m, 7H), 1.56–1.42 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.02 min; (M+H) 400.2。

[1243] 2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-5,6-二甲基-3H-嘧啶-4-酮(“C241”)

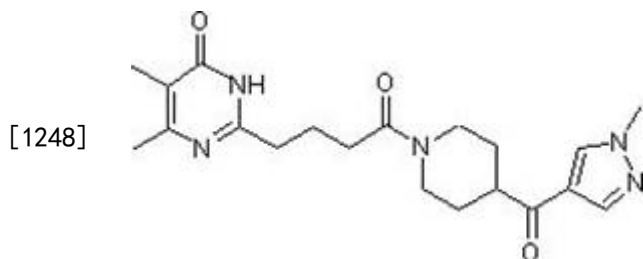


[1245] 产量: 55 mg (29%) 无色固体;

[1246] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 2.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.46–4.39 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94–3.88 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.80–2.68 (m, 1H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93–1.75

(m, 7H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.59 min; (M+H) 413.3。

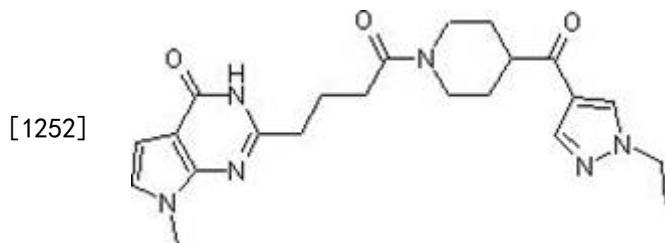
[1247] 5,6-二甲基-2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮 (“C242”)



[1249] 产量: 70 mg (65%) 无色胶;

[1250] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 4H), 3.40-3.22 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 7H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.89 min; (M+H) 386.2。

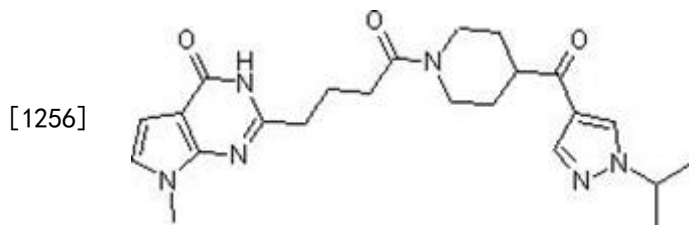
[1251] 2-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (“C243”)



[1253] 产量: 55 mg (32%) 无色固体;

[1254] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.26 (m, 5H); LC/MS (B), Rt: 2.59 min; (M+H) 425.2。

[1255] 2-{4-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (“C244”)

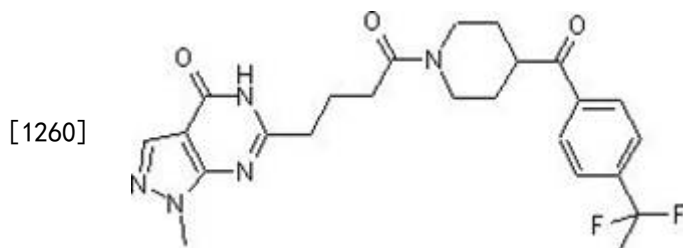


[1257] 产量: 58 mg (33%) 无色固体;

[1258] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.55 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 1H),

3.18–3.10 (m, 1H), 2.72–2.59 (m, 3H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.58–1.26 (m, 8H); LC/MS (B), Rt: 2.85 min; (M+H) 439.3。

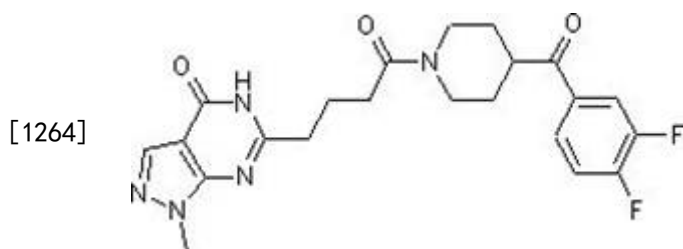
[1259] 6-(4-{4-[4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C245”)



[1261] 产量: 69 mg (68%) 无色固体;

[1262] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.44–4.33 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (tt, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.24–3.14 (m, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.45–2.33 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.51 (qd, $J = 13.0, 3.9$ Hz, 1H), 1.34 (qd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.97 min; (M+H) 472.2。

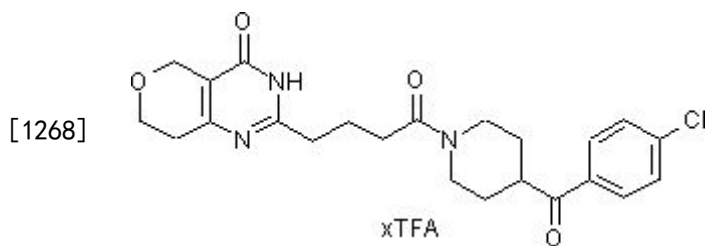
[1263] 6-{4-[4-(3,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(“C246”)



[1265] 产量: 47 mg (50%) 无色固体;

[1266] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.07 (ddd, $J = 11.3, 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.62 (dt, $J = 10.3, 8.3$ Hz, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (tt, $J = 11.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.25–3.13 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.45–2.38 (m, 2H), 1.96 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86–1.76 (m, 2H), 1.49 (qd, $J = 12.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.33 (qd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.88 min; (M+H) 444.2。

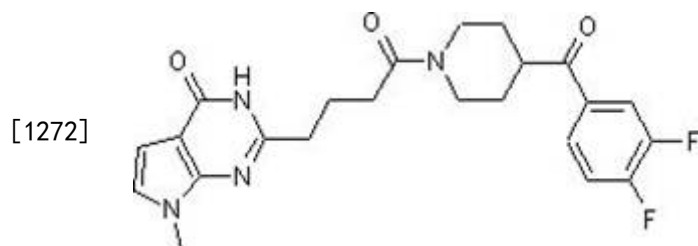
[1267] 2-{4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮三氟乙酸盐(“C247”)



[1269] 产量: 54 mg (30%) 无色固体;

[1270] ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.43–4.38 (m, 3H), 3.93 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.89–3.83 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.68–2.57 (m, 4H), 2.49–2.41 (m, 2H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.61–1.38 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 3.42 min; (M+H) 444.0。

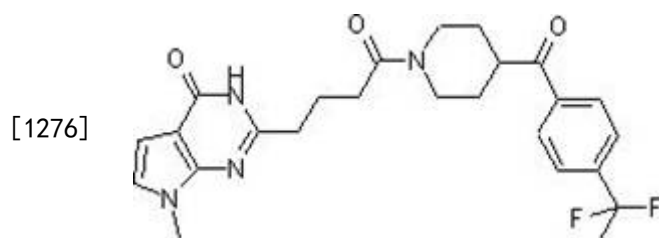
[1271] 2-{4-[4-(3,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (“C248”)



[1273] 产量: 77 mg (81%) 无色固体;

[1274] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.07 (ddd, $J = 11.3, 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.01–7.83 (m, 1H), 7.62 (dt, $J = 10.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.78–3.64 (m, 4H), 3.18 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (td, $J = 7.3, 2.8$ Hz, 2H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 2H), 1.49 (qd, $J = 12.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.33 (qd, $J = 12.4, 11.9, 3.8$ Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.94 min; (M+H) 443.2。

[1275] 2-(4-{4-[4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-7-甲基-3,7-二氢-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (“C249”)

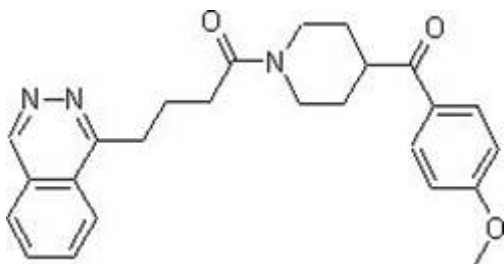


[1277] 产量: 67 mg (66%) 无色固体;

[1278] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 11.68 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 (td, $J = 7.2, 3.1$ Hz, 2H), 2.05–1.90 (m, 5H), 1.87–1.74 (m, 2H), 1.60–1.43 (m, 1H), 1.43–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 2.03 min; (M+H) 471.2。

[1279] 1-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-酞嗪-1-基-丁-1-酮 (“C250”)

[1280]

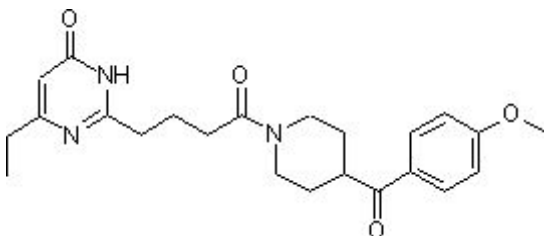


[1281] 产量: 13 mg (15%) 浅黄色固体;

[1282] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.42–8.35 (m, 1H), 8.18–8.12 (m, 1H), 8.08–7.95 (m, 4H), 7.16–6.98 (m, 2H), 4.51–4.39 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (tt, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 2H), 3.26–3.13 (m, 1H), 2.83–2.71 (m, 1H), 2.56–2.48 (m, 2H, overlapped with DMSO-d_6), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.44–1.29 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.77 min; (M+H) 418.2.

[1283] 6-乙基-2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮 (“C251”)

[1284]

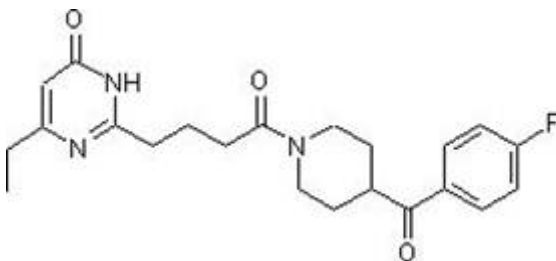


[1285] 产量: 30 mg (15%) 浅棕色胶;

[1286] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.89–3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73–3.63 (m, 1H), 3.24–3.12 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.61–2.55 (m, 2H), 2.46–2.34 (m, 4H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 3.01 min; (M+H) 412.3.

[1287] 6-乙基-2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮 (“C252”)

[1288]

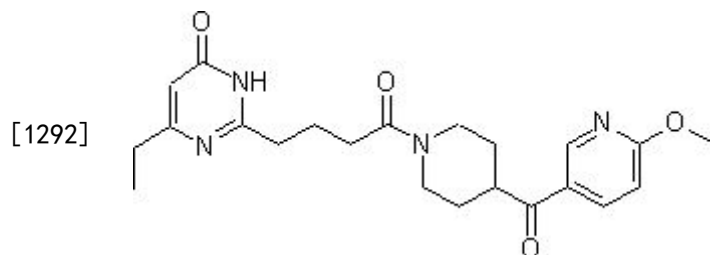


[1289] 产量: 75 mg (39%) 浅棕色胶;

[1290] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14–8.06 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.78–2.69 (m, 1H), 2.62–2.54 (m, 2H), 2.48–2.38 (m, 4H), 1.97–1.77 (m, 4H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28

(m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 3.16 min; (M+H) 400.0。

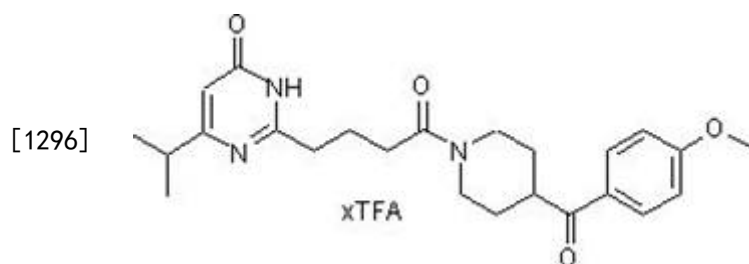
[1291] 6-乙基-2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮(“C253”)



[1293] 产量: 35 mg (17%) 浅棕色胶;

[1294] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 4H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 2.73 min; (M+H) 413.2。

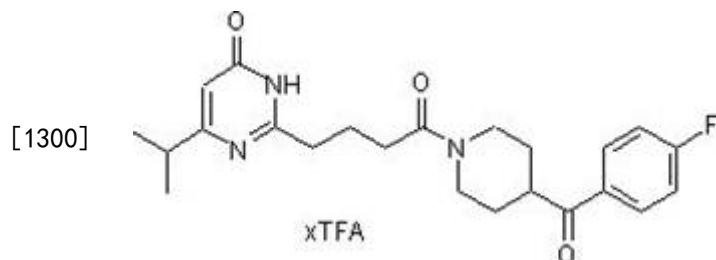
[1295] 6-异丙基-2-{4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-嘧啶-4-酮三氟乙酸盐(“C254”)



[1297] 产量: 120 mg (47%) 浅棕色胶;

[1298] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 1.6, 7.0$ Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.01-3.81 (m, 4H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.80-2.56 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.97-1.8 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); LC/MS (B), Rt: 3.32 min; (M+H) 426.2。

[1299] 2-{4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-4-异丙基-1H-嘧啶-6-酮三氟乙酸盐(“C255”)

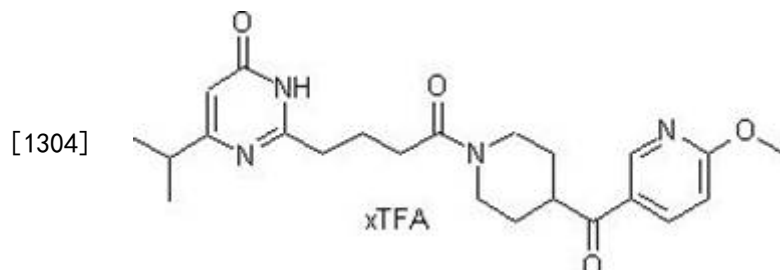


[1301] 产量: 110 mg (46%) 浅棕色胶

[1302] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12-8.08 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.08

(s, 1H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.81–2.58 (m, 4H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LC/MS (B), Rt: 3.42 min; (M+H) 414.2。

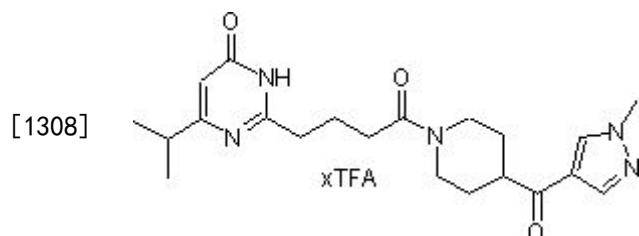
[1303] 4-异丙基-2-{4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1H-嘧啶-6-酮三氟乙酸盐 (“C256”)



[1305] 产量: 52 mg (19%) 浅棕色胶;

[1306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.00–3.85 (m, 4H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.80–2.55 (m, 4H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.97–1.76 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); LC/MS (B), Rt: 3.00 min; (M+H) 427.2。

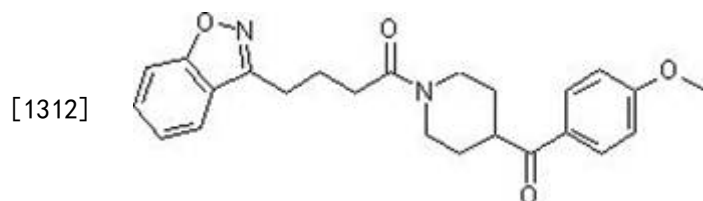
[1307] 4-异丙基-2-{4-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1H-嘧啶-6-酮三氟乙酸盐 (“C257”)



[1309] 产量: 55 mg (24%) 浅棕色胶;

[1310] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 4H), 3.29–3.19 (m, 1H), 3.11 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.74–2.58 (m, 4H), 2.44–2.38 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); LC/MS (B), Rt: 2.31 min; (M+H) 400.2。

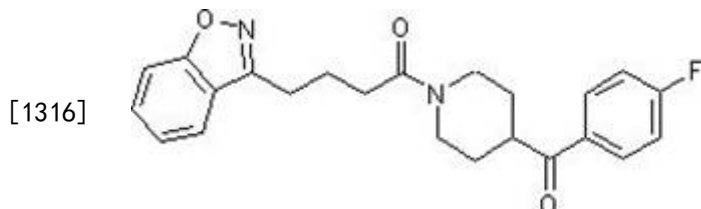
[1311] 4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]丁-1-酮 (“C258”)



[1313] 产量: 41 mg (31%) 无色固体;

[1314] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96–3.83 (m, 4H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.08–3.00 (m, 2H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.56–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 4.57 min; (M+H) 407.0。

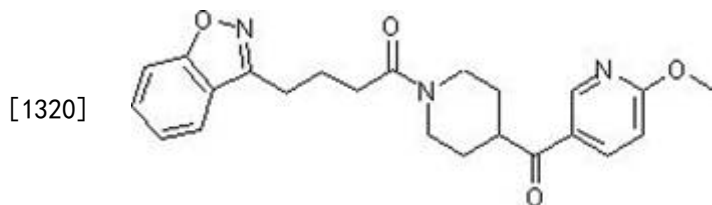
[1315] 4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]丁-1-酮 (“C259”)



[1317] 产量: 15 mg (12%) 无色固体;

[1318] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12–8.09 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.43–7.34 (m, 3H), 4.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.55–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 4.69 min; (M+H) 395.0。

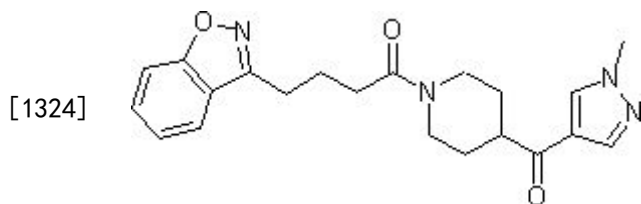
[1319] 4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]丁-1-酮 (“C259a”)



[1321] 产量: 57 mg (43%) 无色固体;

[1322] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27–8.21 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93–3.88 (m, 1H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.08–1.97 (m, 2H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.57–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 4.26 min; (M+H) 408.0。

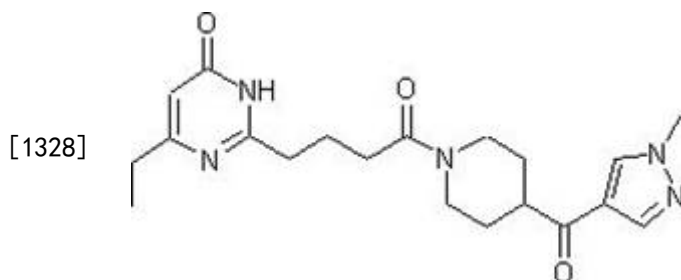
[1323] 4-(1,2-苯并噁唑-3-基)-1-[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)-1-哌啶基]丁-1-酮 (“C260”)



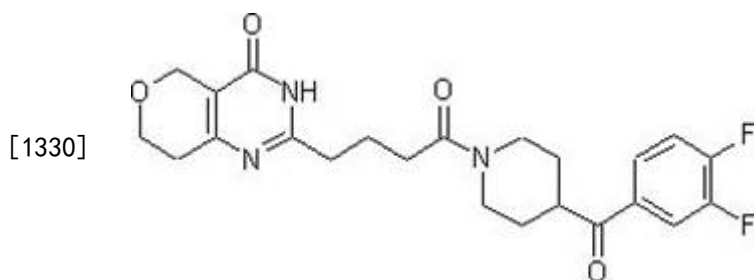
[1325] 产量: 113 mg (30%) 灰白色胶;

[1326] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 4.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95–3.84 (m, 4H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.18–3.07 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 2H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.58–2.40 (m, 2H), 1.96–2.07 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.46–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 3.47 min; (M+H) 381.0。

[1327] 4-乙基-2-{4-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-1H-嘧啶-6-酮 (“C261”)



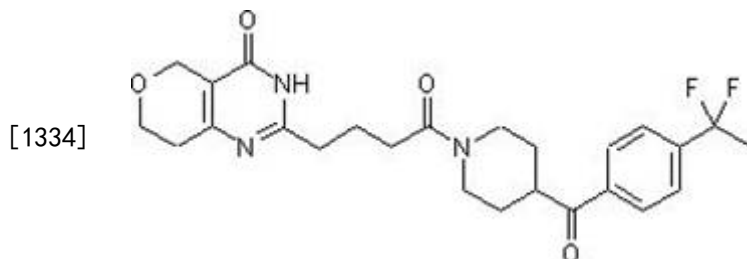
[1329] 2-{4-[4-(3,4-二氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮 (“C262”)



[1331] 产量: 63 mg (63%) 无色固体;

[1332] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.06 (ddd, J = 11.3, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.95–7.87 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 4.44–4.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.95–3.88 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.22–3.11 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.57–2.51 (m, 4H), 2.43–2.30 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 2H), 1.83–1.76 (m, 2H), 1.48 (qd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 1.33 (qd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.80 min; (M+H) 446.2。

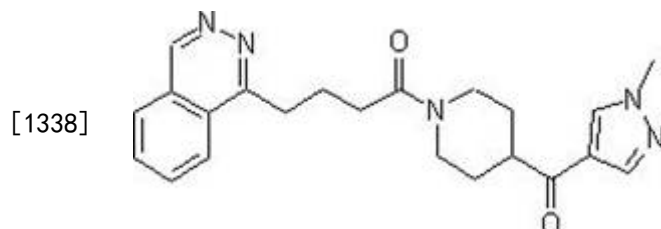
[1333] 2-{4-[4-[4-(1,1-二氟乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基}-3,5,7,8-四氢吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮 (“C263”)



[1335] 产量: 53 mg (53%) 无色固体;

[1336] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.73 (tt, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 4H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.88 (p, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.50 (qd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.35 (qd, $J = 12.6, 4.0$ Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.90 min; (M+H) 474.2.

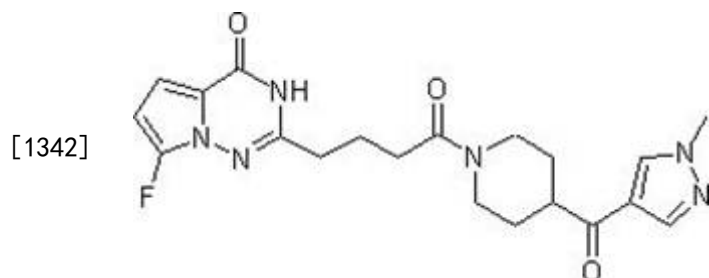
[1337] 1-[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-酞嗪-1-基-丁-1-酮 (“C266”)



[1339] 产量: 23 mg (25%) 浅黄色泡沫;

[1340] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.25 (tt, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.72 (td, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.50 (qd, $J = 12.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.38 (qd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H). LC/MS (A), Rt: 1.30/1.36 min; (M+H) 392.2.

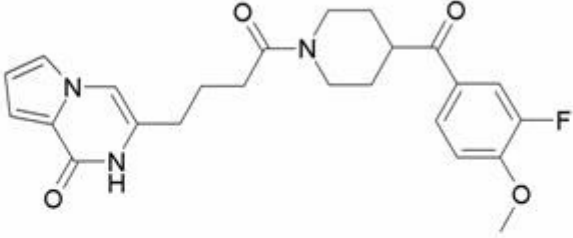
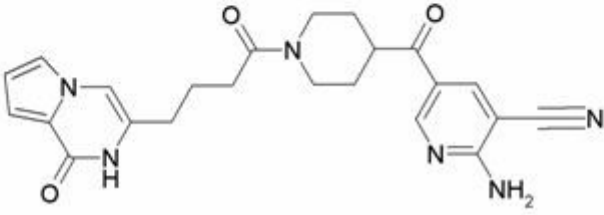
[1341] 7-氟-2-[4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (“C282”)



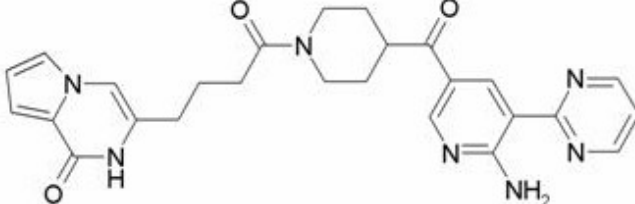
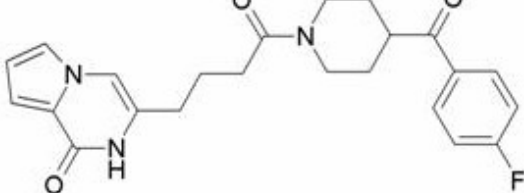
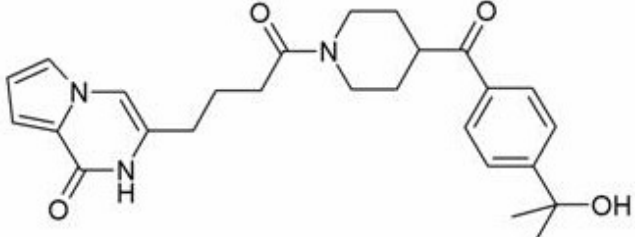
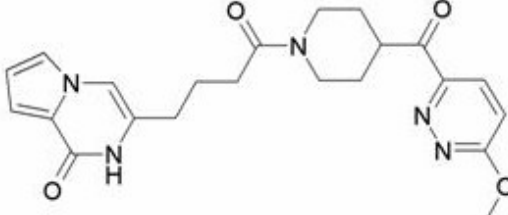
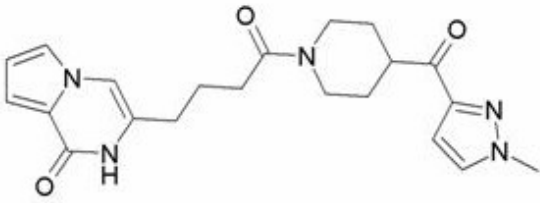
[1343] 产量: 25 mg (27%) 无色固体;

[1344] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.21 (dd, $J = 4.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 4H), 3.22 (tt, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (td, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 1.91 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.49 (qd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.34 (qd, $J = 12.6, 4.1$ Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.62 min; (M+H) 415.3.

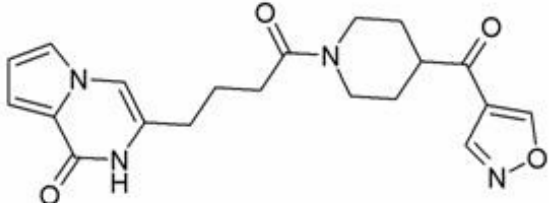
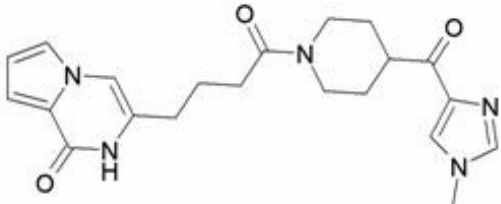
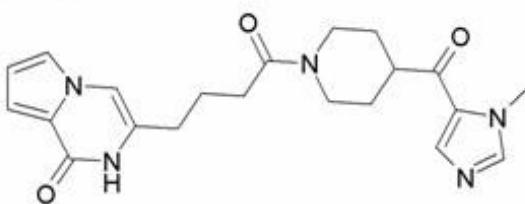
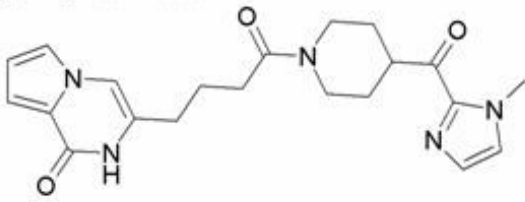
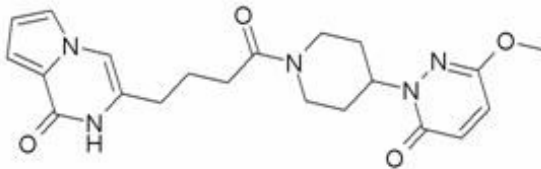
[1345]

No.	名称/结构	
“C14”	3-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C16”	2-氨基-5-[1-[4-(1-氧代-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丁酰基]哌啶-4-羰基]吡啶-3-甲腈 	

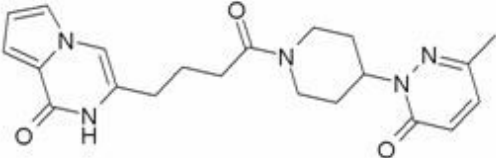
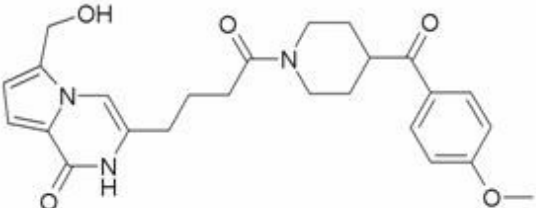
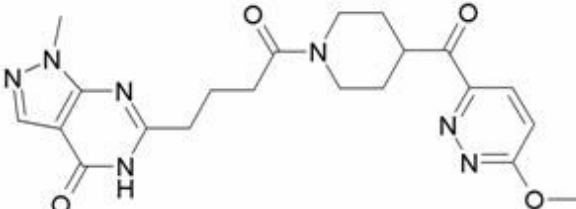
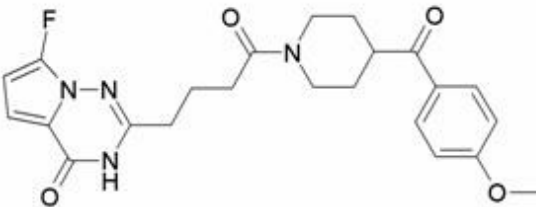
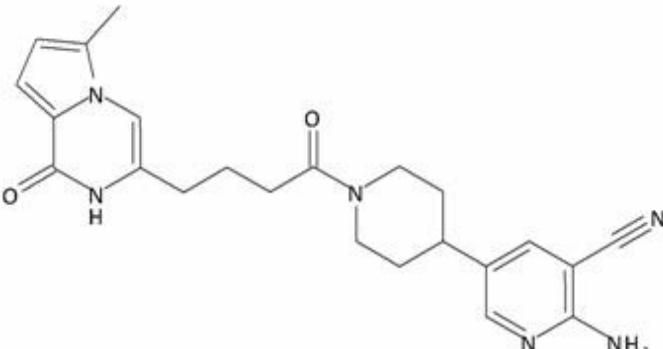
[1346]

“C17”	3-[4-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-吡啶-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C18”	3-[4-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C20”	3-[4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C21”	3-[4-[4-(6-甲氧基吡嗪-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C23”	3-[4-[4-(1-甲基吡唑-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	

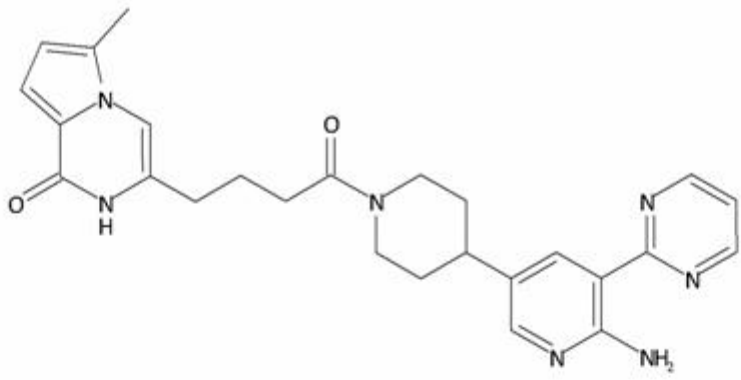
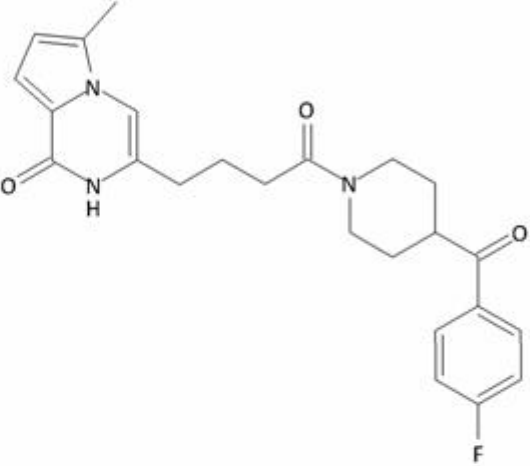
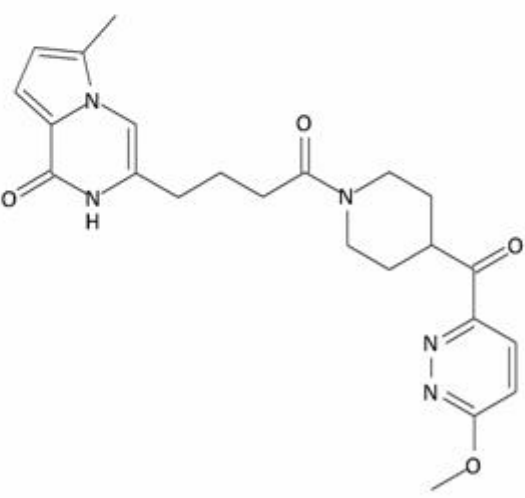
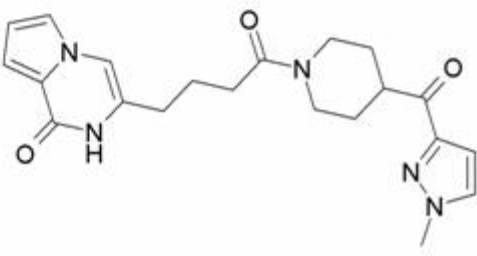
[1347]

“C24”	3-[4-[4-(异噁唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C25”	3-[4-[4-(1-甲基咪唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C26”	3-[4-[4-(3-甲基咪唑-4-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C27”	3-[4-[4-(1-甲基咪唑-2-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C28”	3-[4-[4-(3-甲氧基-6-氧代-哒嗪-1-基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	

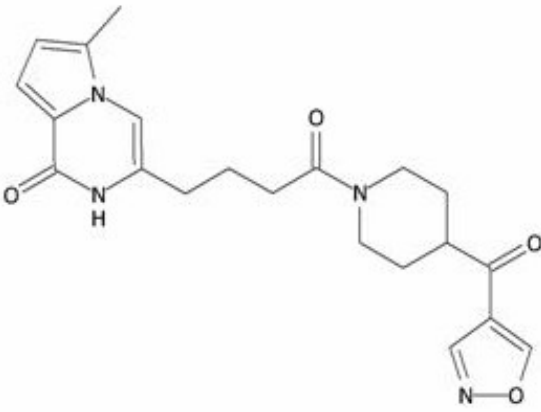
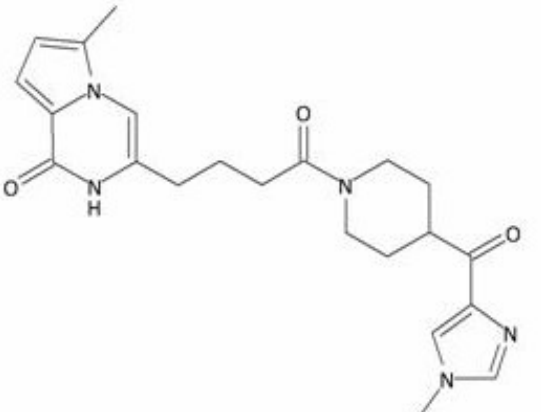
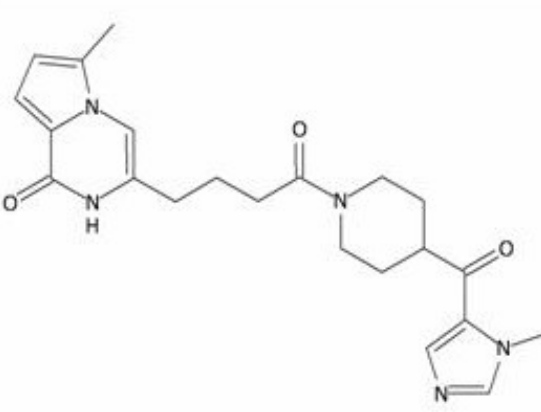
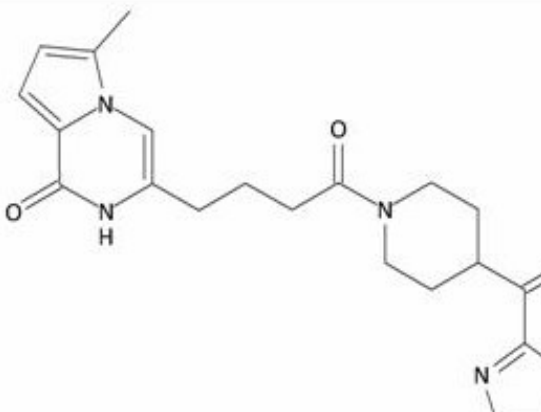
[1348]

“C29”	3-[4-[4-(3-甲基-6-氧代-吡嗪-1-基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C30”	6-(羟甲基)-3-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 	
“C51”	6-[4-[4-(6-甲氧基吡嗪-3-羰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 	
“C53”	7-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 	
“C58”		

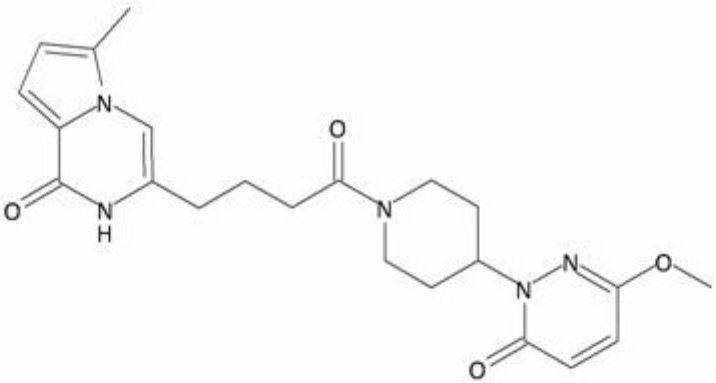
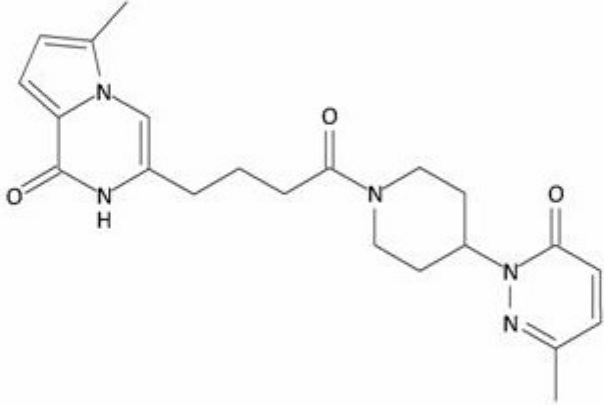
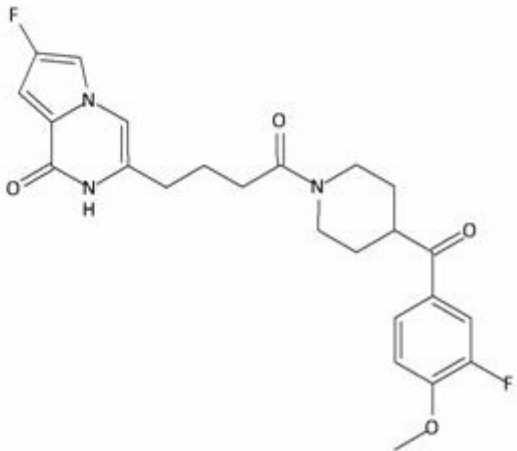
[1349]

“C59”		
“C60”		
“C61”		
“C63”		

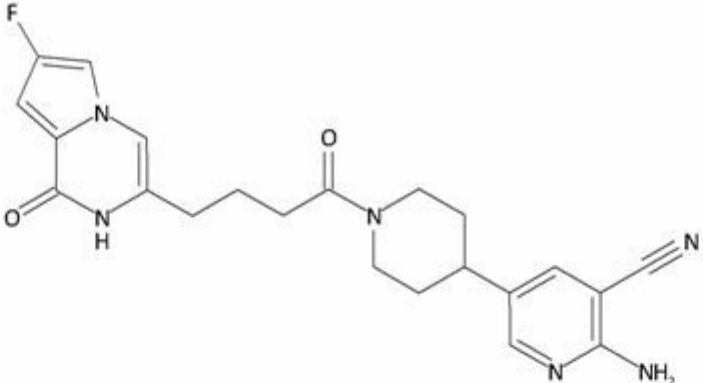
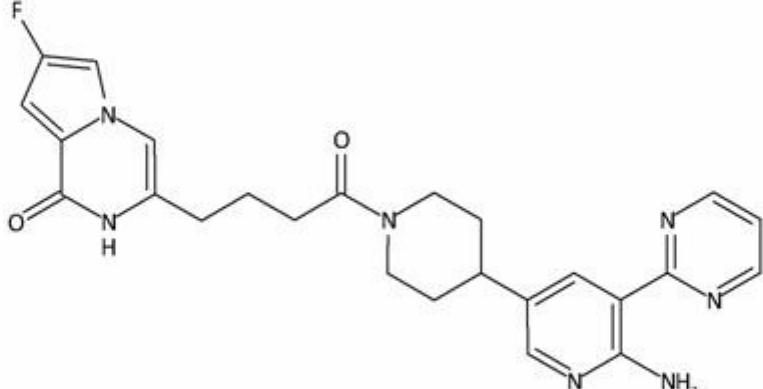
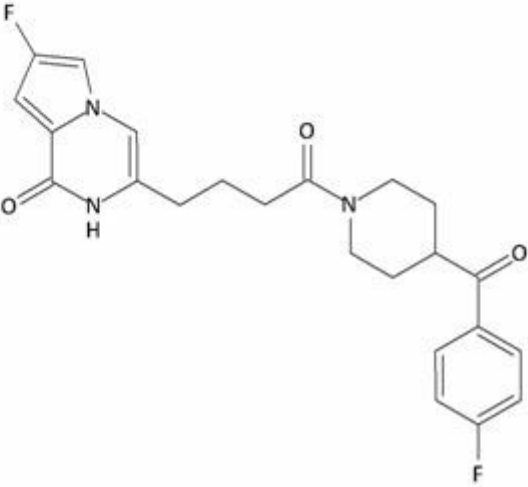
[1350]

“C64”		
“C65”		
“C66”		
“C67”		

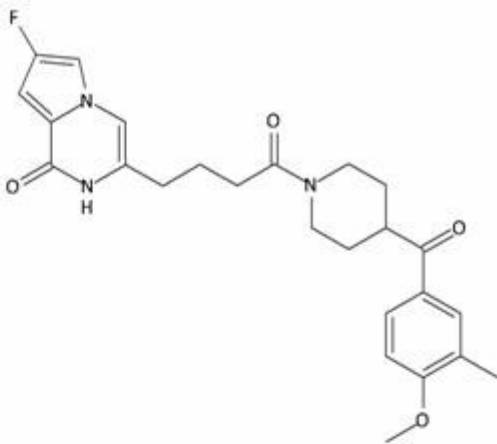
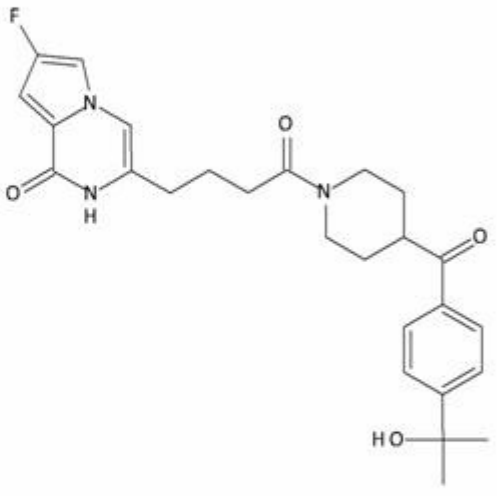
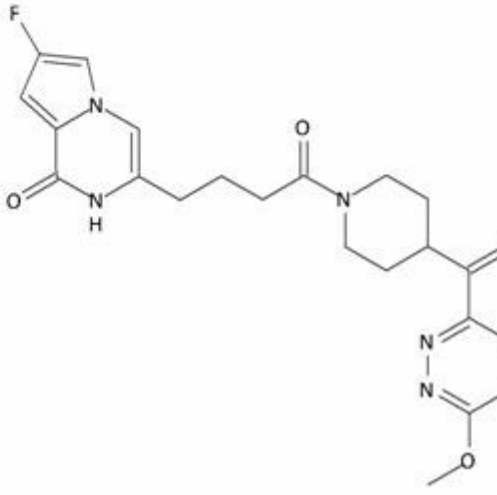
[1351]

“C68”		
“C69”		
“C70”		

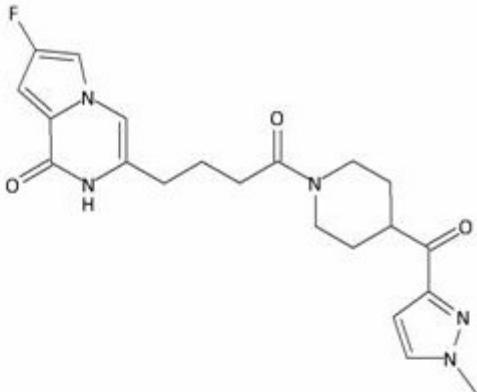
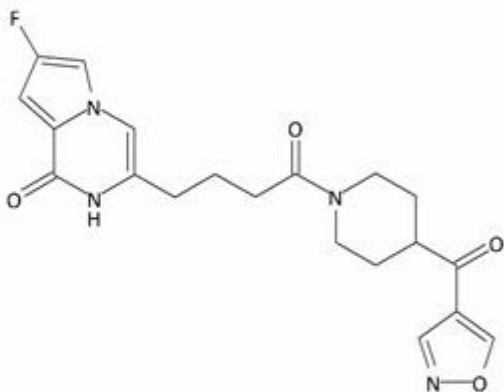
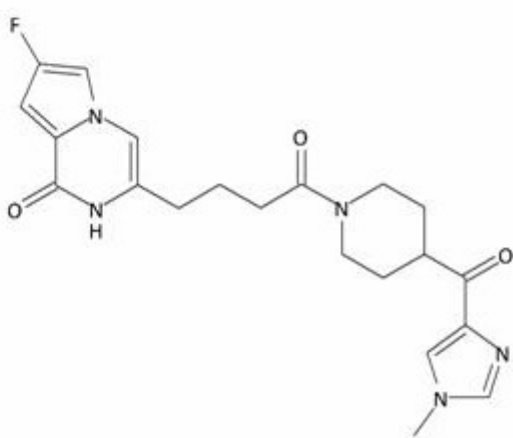
[1352]

“C72”	 <chem>N#Cc1cc(NC(=O)CCCCc2nc3cc(F)ccn3c2=O)ccn1</chem>	
“C73”	 <chem>Nc1cc(NC(=O)CCCCc2nc3cc(F)ccn3c2=O)cc(C4=CN=CN=C4)n1</chem>	
“C74”	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)C2CCN(CC2)C(=O)CCCCc3nc4cc(F)ccn4c3=O</chem>	

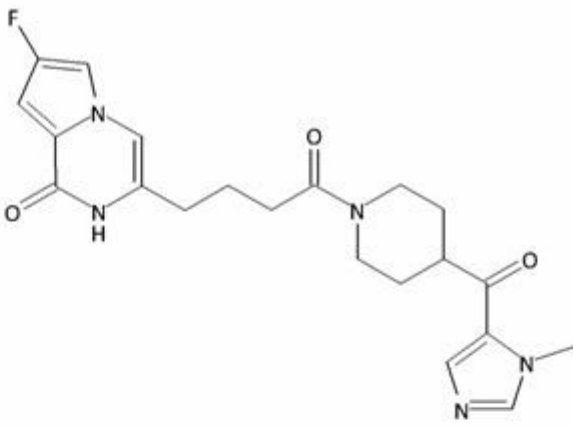
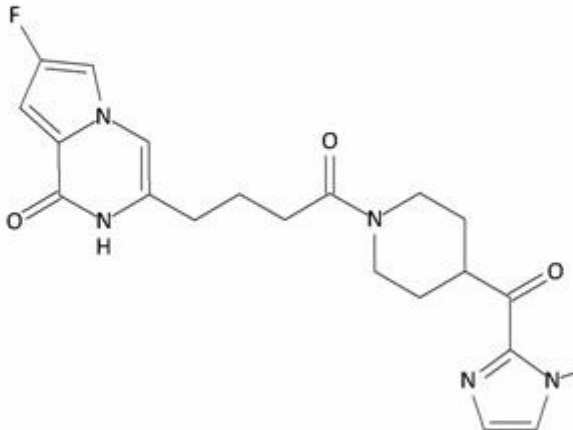
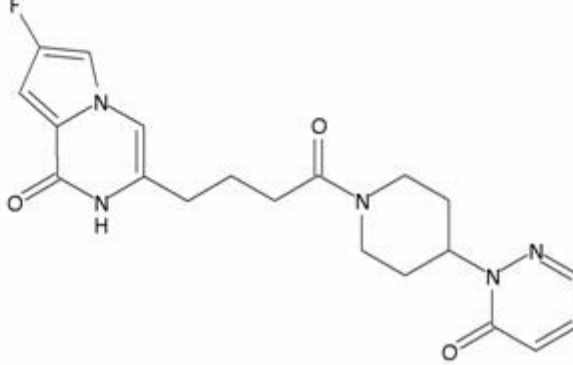
[1353]

“C75”	 Chemical structure of compound C75: A 5-fluoropyrrolo[2,1-f]quinolin-2(1H)-one core is connected via a 4-oxobutyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methylphenyl group.	
“C76”	 Chemical structure of compound C76: A 5-fluoropyrrolo[2,1-f]quinolin-2(1H)-one core is connected via a 4-oxobutyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(tert-butyl)phenyl group.	
“C77”	 Chemical structure of compound C77: A 5-fluoropyrrolo[2,1-f]quinolin-2(1H)-one core is connected via a 4-oxobutyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methylphenyl group.	

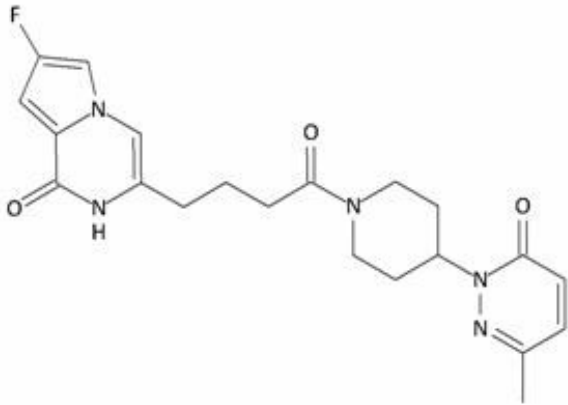
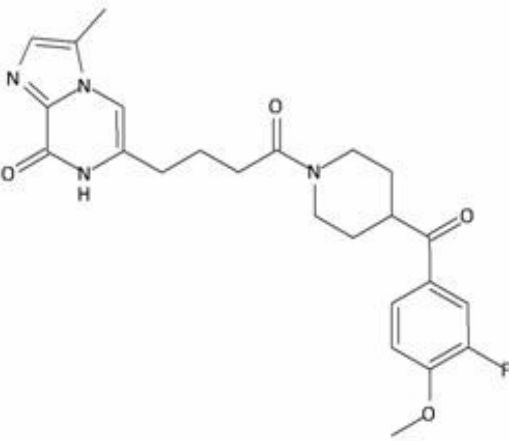
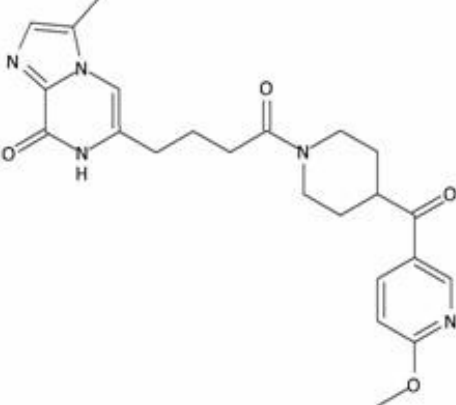
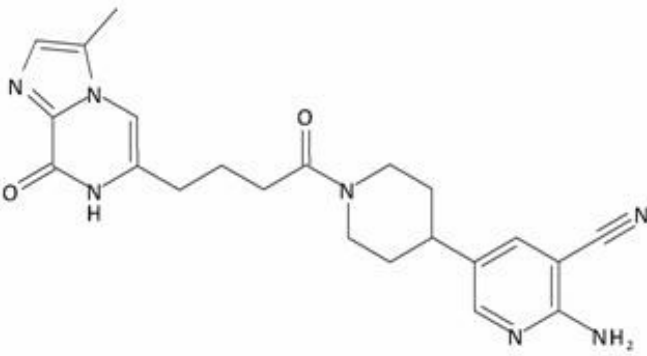
[1354]

“C79”		
“C80”		
“C81”		

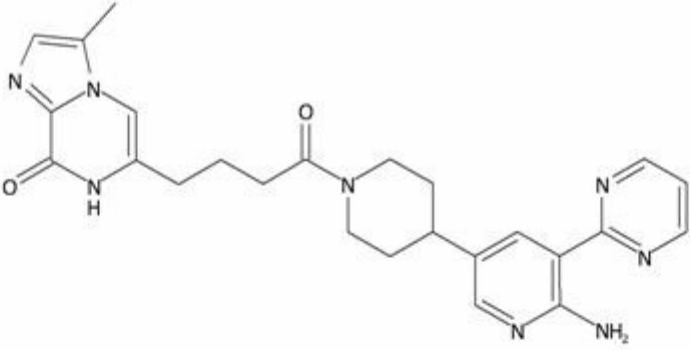
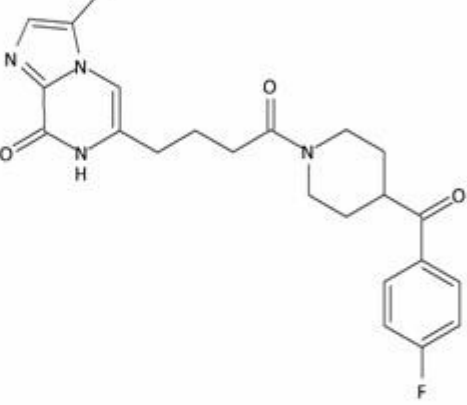
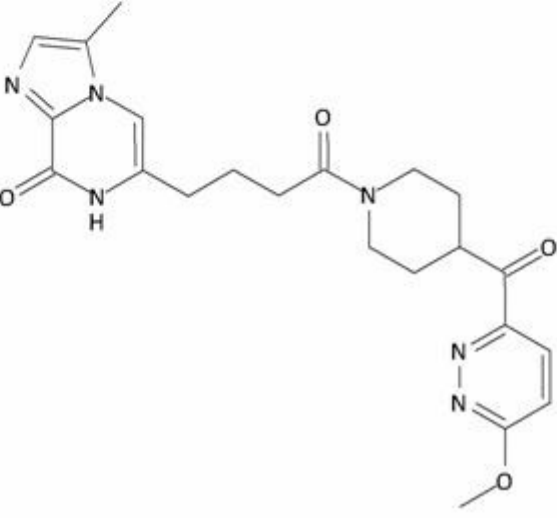
[1355]

“C82”		
“C83”		
“C84”		

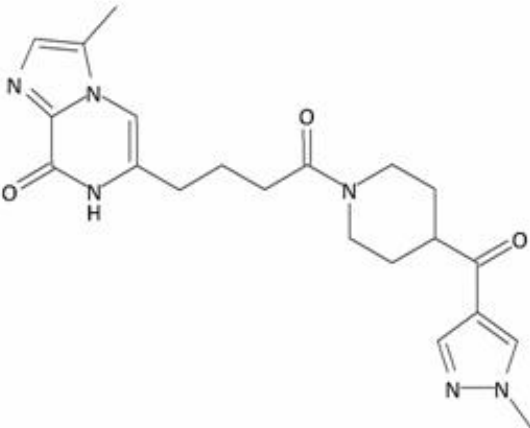
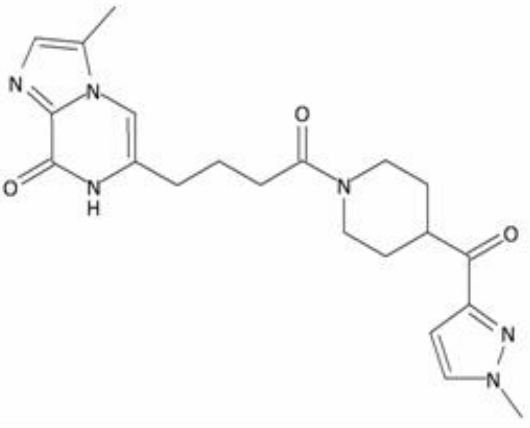
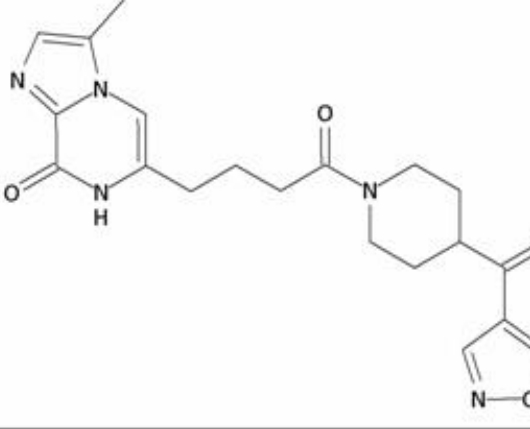
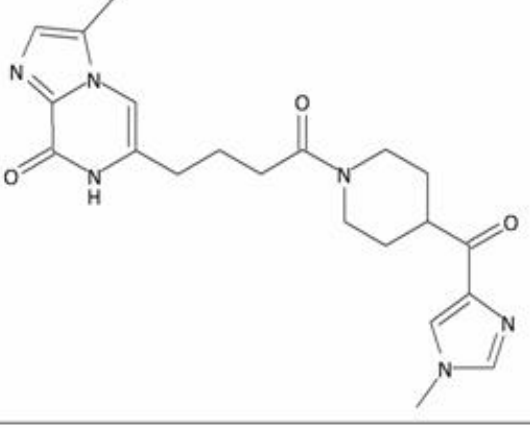
[1356]

“C85”		
“C86”		
“C87”		
“C88”		

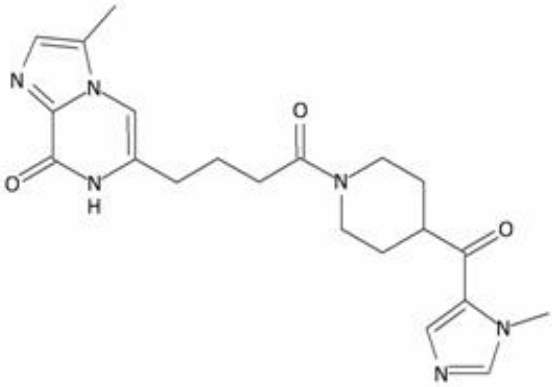
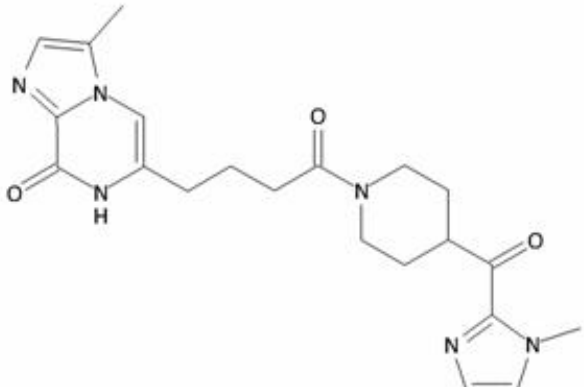
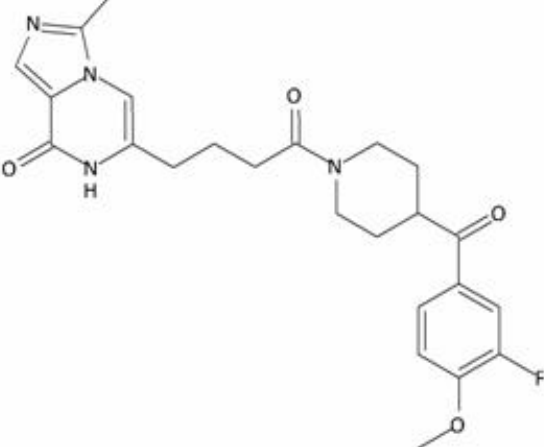
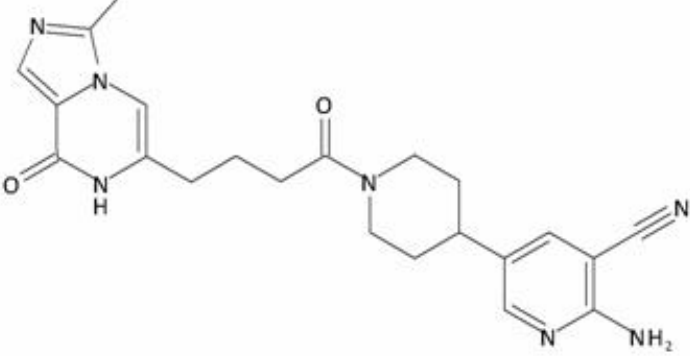
[1357]

“C89”	 Chemical structure of compound C89: A 4-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a 4-oxobutyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 2-amino-3-(pyridin-2-yl)pyridine moiety.	
“C90”	 Chemical structure of compound C90: A 4-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a 4-oxobutyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 4-fluorophenyl moiety.	
“C91”	 Chemical structure of compound C91: A 4-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a 4-oxobutyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 4-methoxy-1,2,3-triazine-5-carbonyl moiety.	

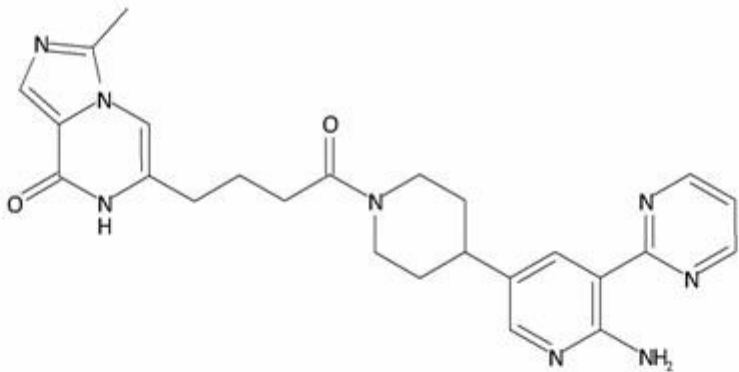
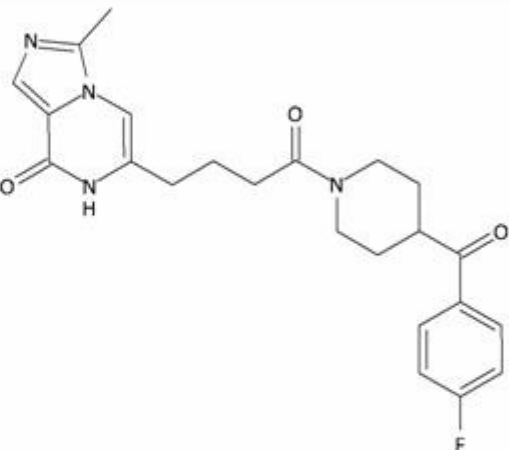
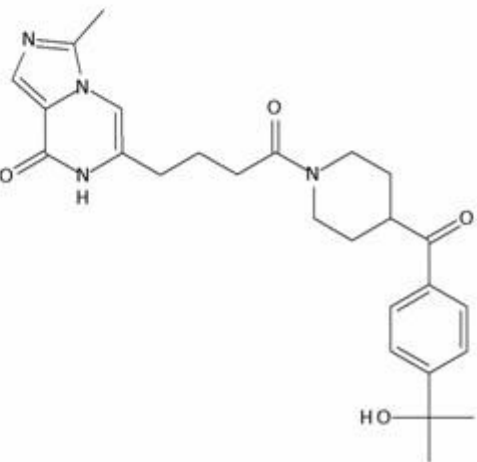
[1358]

"C92"		
"C93"		
"C94"		
"C95"		

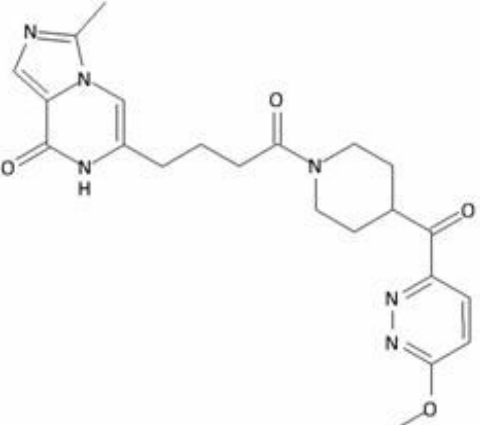
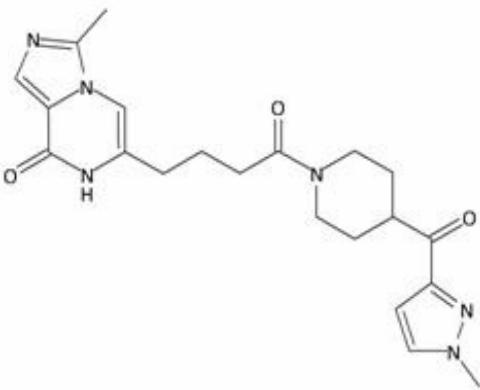
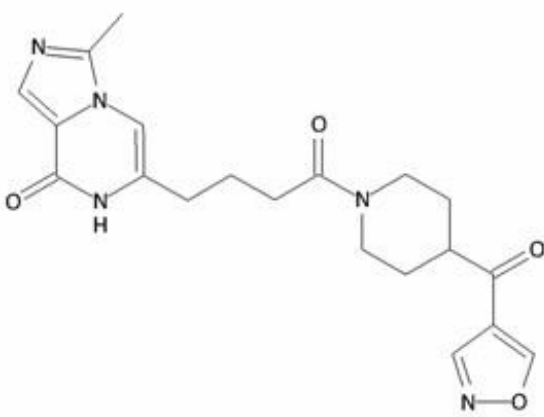
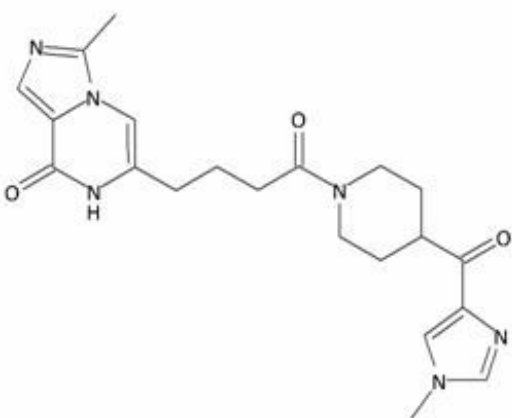
[1359]

“C96”		
“C97”		
“C98”		
“C100”		

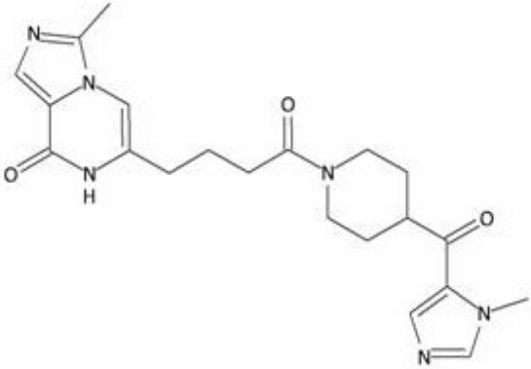
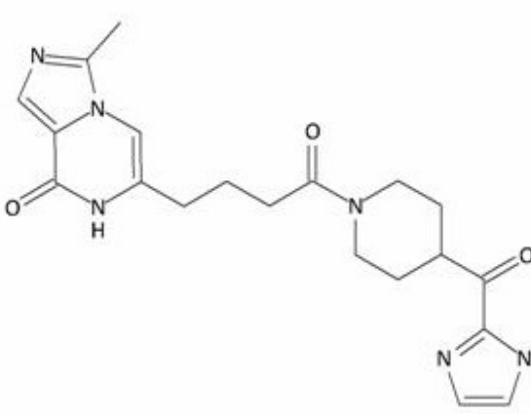
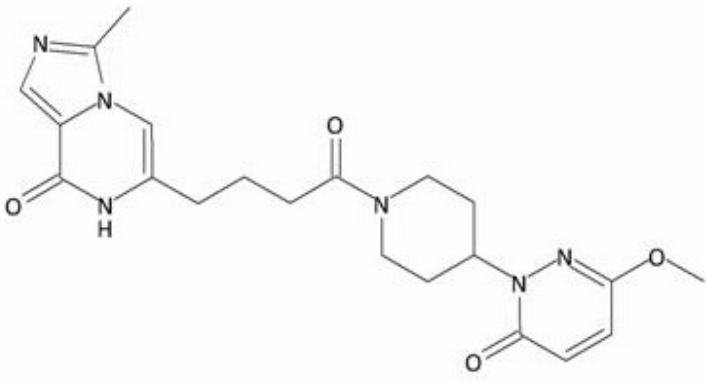
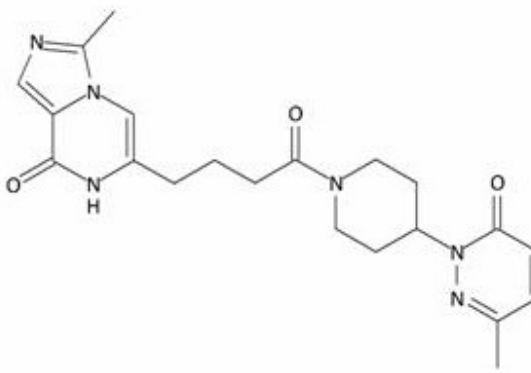
[1360]

“C101”	 Chemical structure of compound C101: A 4-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a 4-oxopentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a 2-amino-3-(pyridin-2-yl)pyridine moiety.	
“C102”	 Chemical structure of compound C102: A 4-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a 4-oxopentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a 4-fluorophenyl group.	
“C103”	 Chemical structure of compound C103: A 4-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a 4-oxopentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a 4-(tert-butyl)phenyl group.	

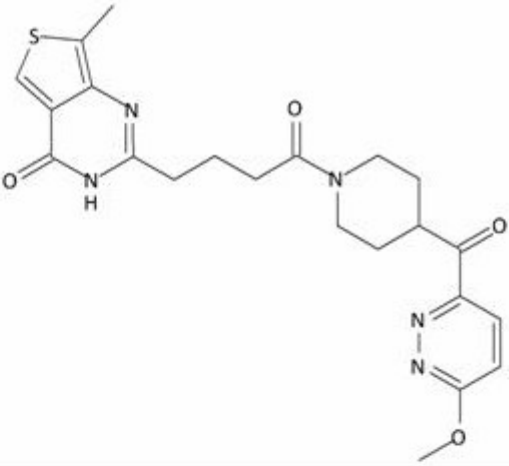
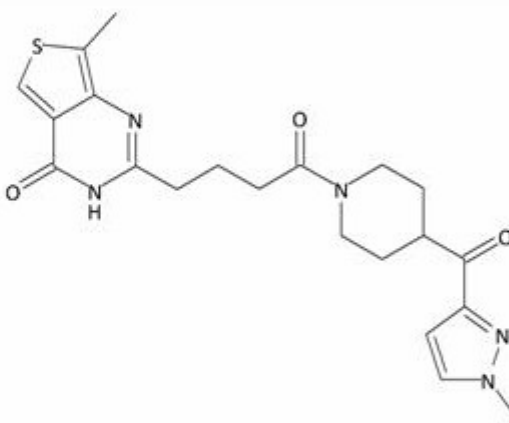
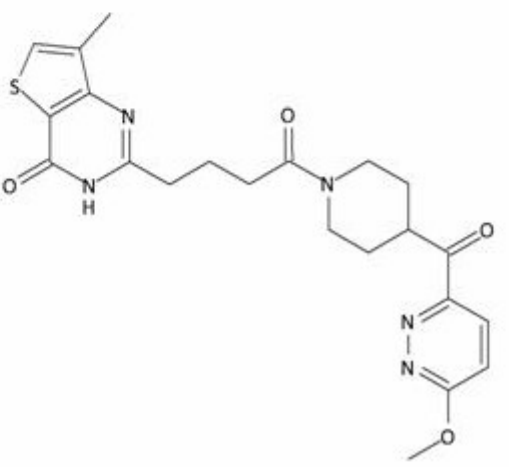
[1361]

“C104”		
“C106”		
“C107”		
“C108”		

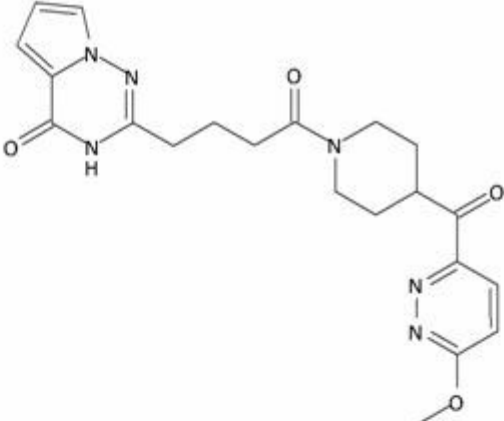
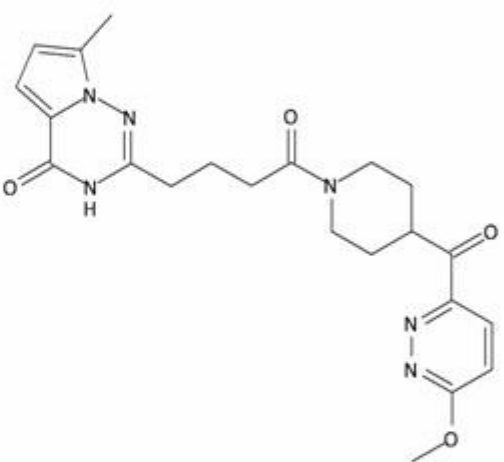
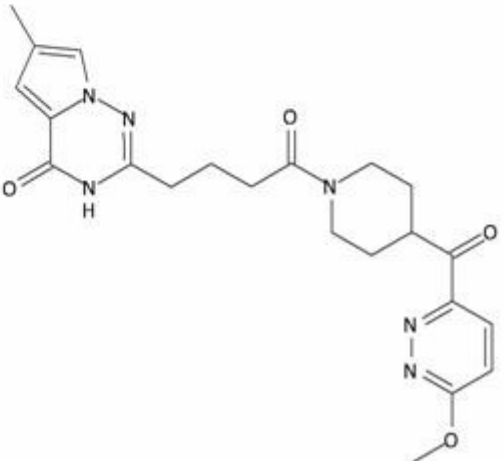
[1362]

“C109”		
“C110”		
“C111”		
“C112”		

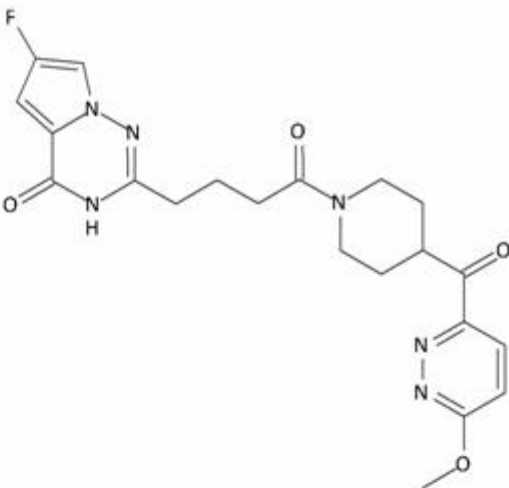
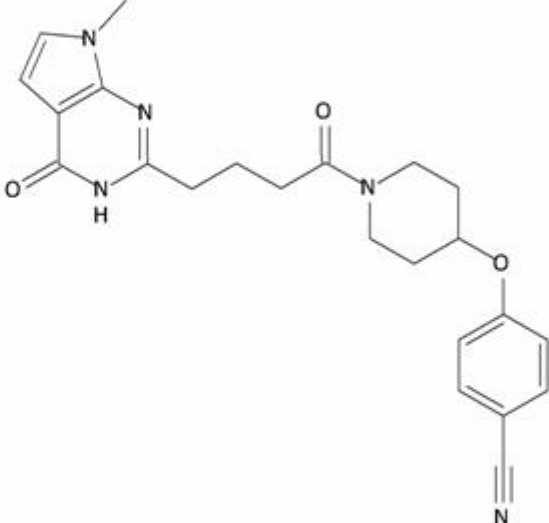
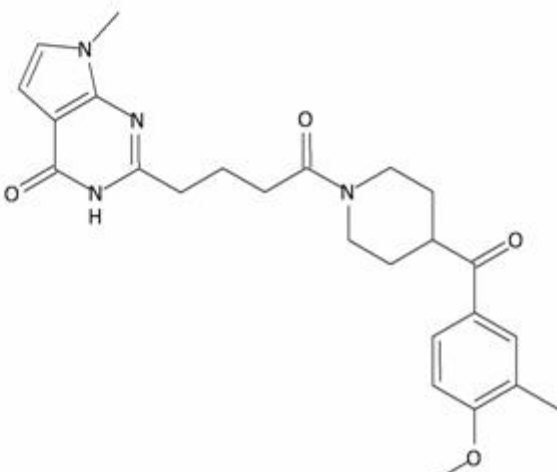
[1363]

“C122”	 Chemical structure of compound C122: A thienopyrimidine core with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The nitrogen at position 1 is connected to a 4-methoxyphenyl group via a piperidine ring and a carbonyl group. The nitrogen at position 3 is connected to a 4-methoxyphenyl group via a piperidine ring and a carbonyl group.	
“C124”	 Chemical structure of compound C124: A thienopyrimidine core with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The nitrogen at position 1 is connected to a 4-methoxyphenyl group via a piperidine ring and a carbonyl group. The nitrogen at position 3 is connected to a 4-methoxyphenyl group via a piperidine ring and a carbonyl group.	
“C134”	 Chemical structure of compound C134: A thienopyrimidine core with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The nitrogen at position 1 is connected to a 4-methoxyphenyl group via a piperidine ring and a carbonyl group. The nitrogen at position 3 is connected to a 4-methoxyphenyl group via a piperidine ring and a carbonyl group.	

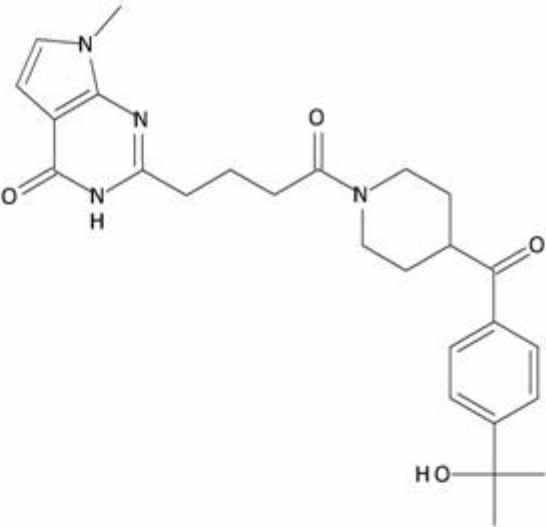
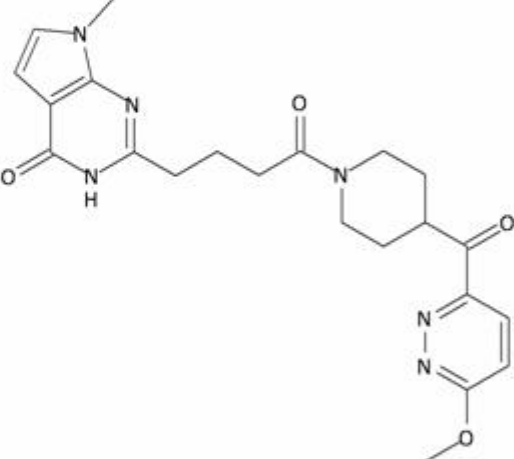
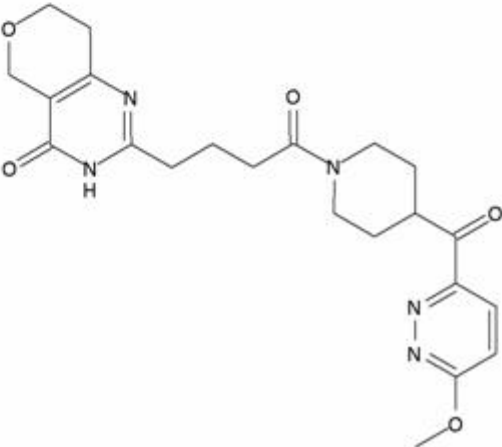
[1364]

“C145”	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCCC2C(=O)N3CCCCC3C(=O)N4C(=O)N5C(=NN5C=C4)C6=CC=CC=C6</chem>	
“C156”	 <chem>CC1=CC=C2C(=NN2C(=O)N3CCCCC3C(=O)N4CCCCC4C(=O)N5C(=O)N6C(=NN6C=C5)C7=CC=CC=C7OC)C=C1</chem>	
“C167”	 <chem>CC1=CC=C2C(=NN2C(=O)N3CCCCC3C(=O)N4CCCCC4C(=O)N5C(=O)N6C(=NN6C=C5)C7=CC=CC=C7OC)C=C1</chem>	

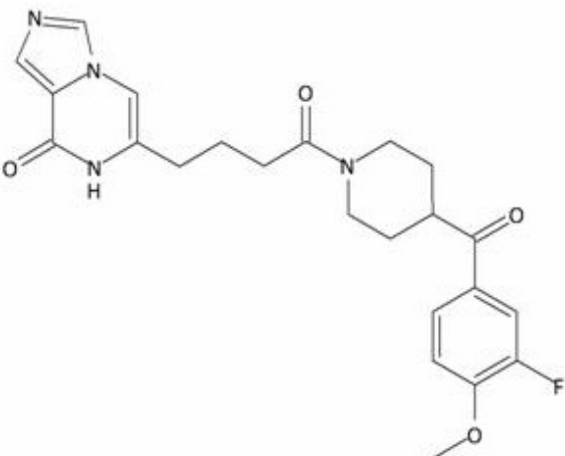
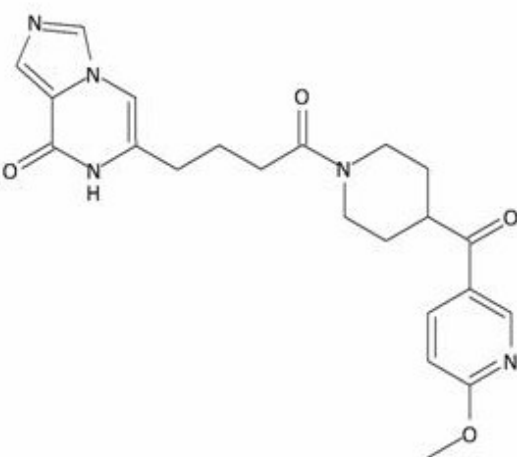
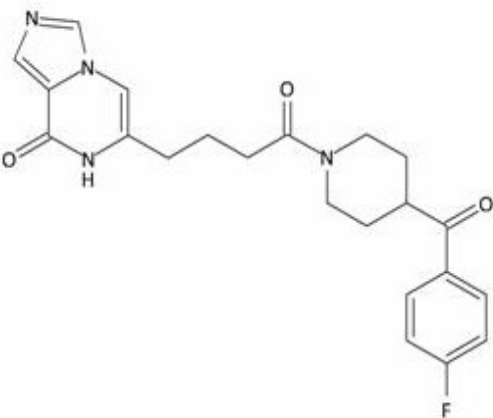
[1365]

“C178”	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCC2C(=O)CCCC3=C4C(=NC5=CC=C(F)C=C5N4)NC(=O)C3=O</chem>	
“C185”	 <chem>Nc1cc2c(c1)nc3c(c2)nc(=O)[nH]3CCCC(=O)N4CCCC4Oc5ccc(C#N)cc5</chem>	
“C187”	 <chem>COc1cc(C)ccc1C(=O)N2CCCC2C(=O)CCCC3=C4C(=NC5=CC=C(C)C=C5N4)NC(=O)C3=O</chem>	

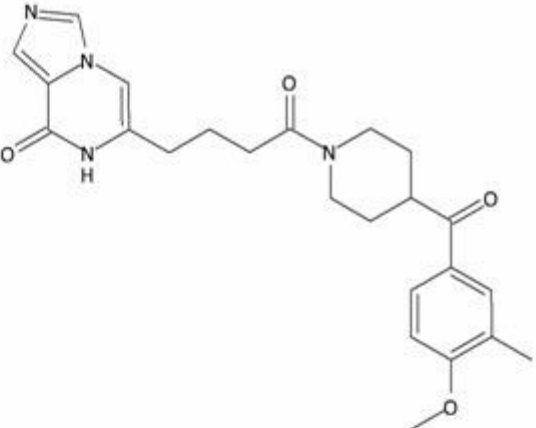
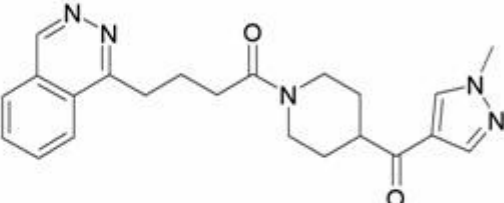
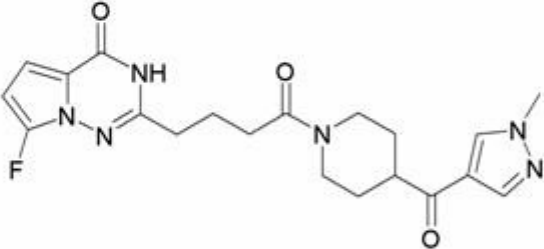
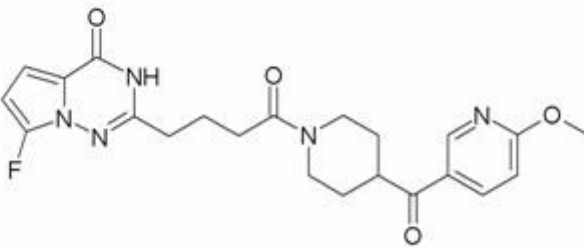
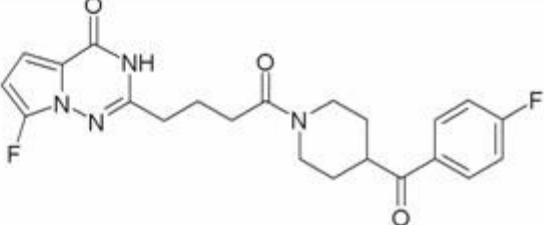
[1366]

“C188”	 Chemical structure of compound C188: A 1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxamide derivative. The pyrazolo ring is substituted with a methyl group at the 1-position and a 4-((4-(4-tert-butylphenyl)-4-oxobutyl)carbamoyl) group at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a 4-((4-(4-tert-butylphenyl)-4-oxobutyl)carbamoyl) group at the 4-position.	
“C189”	 Chemical structure of compound C189: A 1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxamide derivative. The pyrazolo ring is substituted with a methyl group at the 1-position and a 4-((4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl)carbamoyl) group at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a 4-((4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl)carbamoyl) group at the 4-position.	
“C201”	 Chemical structure of compound C201: A 1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxamide derivative. The pyrazolo ring is substituted with a methyl group at the 1-position and a 4-((4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl)carbamoyl) group at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a 4-((4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl)carbamoyl) group at the 4-position.	

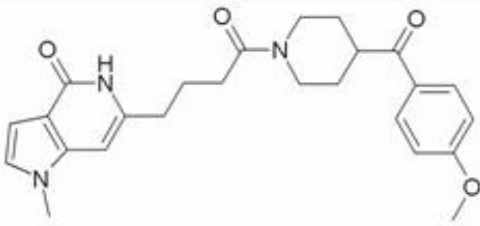
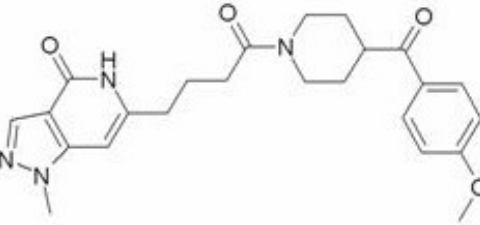
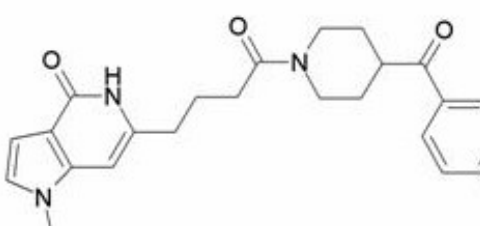
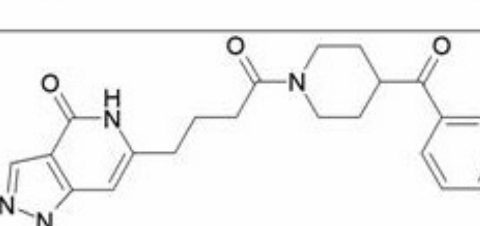
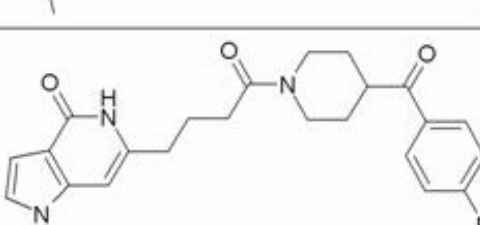
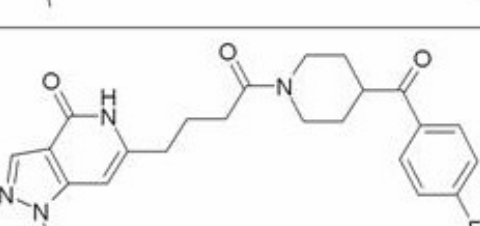
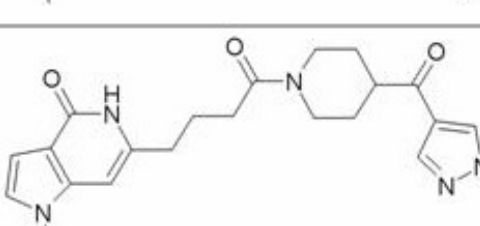
[1367]

“C203”	 <chem>COc1cc(F)ccc1C(=O)N2CCCCC2C(=O)CCCC3=CNC4=CN=CC=C4N3C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>	
“C204”	 <chem>COc1ccncc1C(=O)N2CCCCC2C(=O)CCCC3=CNC4=CN=CC=C4N3C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>	
“C205”	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCCC2C(=O)CCCC3=CNC4=CN=CC=C4N3C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>	

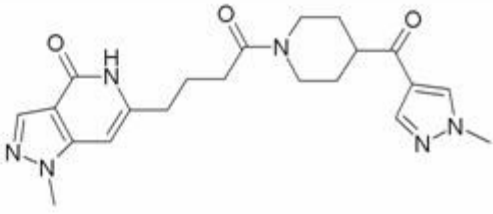
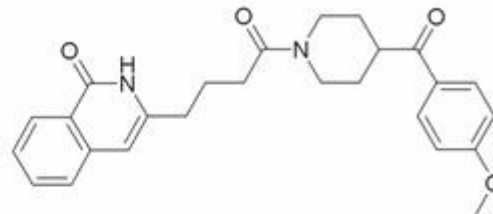
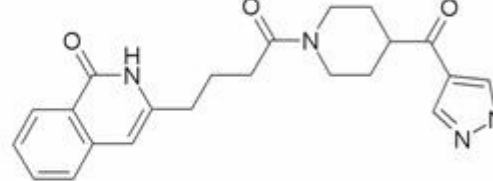
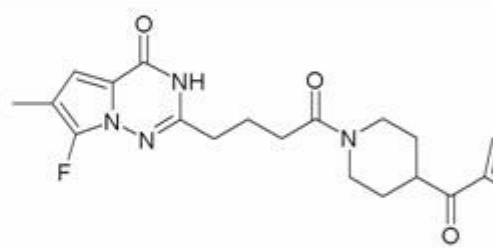
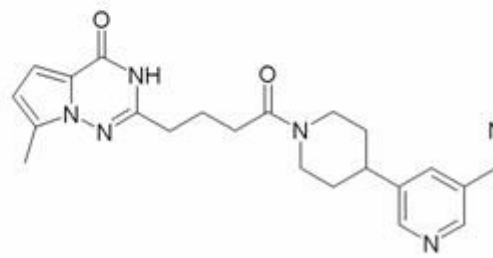
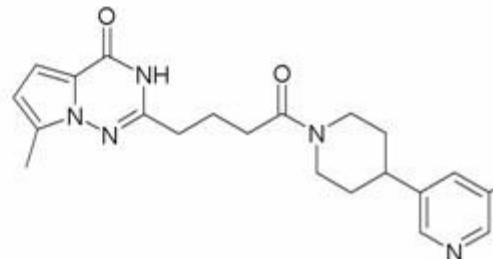
[1368]

“C206”		
“C264”		
“C265”		
“C267”		
“C268”		

[1369]

"C269"		
"C270"		
"C271"		
"C272"		
"C273"		
"C274"		
"C275"		

[1370]

“C276”		
“C277”		
“C278”		
“C279”		
“C280”		
“C281”		

[1371] 下列实施例涉及药物：

[1372] 实施例A：注射管瓶

[1373] 使用2 N盐酸将100克式I的活性成分和5克磷酸氢二钠在3升重蒸馏水中的溶液调节至pH 6.5, 无菌过滤, 转移到注射管瓶中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。各注射管瓶含有5毫克活性成分。

[1374] 实施例B：栓剂

[1375] 将20克式I的活性成分与100克大豆卵磷脂和1400克可可脂的混合物熔化，倒入模具并使其冷却。各栓剂含有20毫克活性成分。

[1376] 实施例C：溶液

[1377] 在940毫升重蒸馏水中由1克式I的活性成分、9.38克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 和0.1克苯扎氯铵制备溶液。将pH调节至6.8，将该溶液补充至1升并通过辐射消毒。这种溶液可以以滴眼剂形式使用。

[1378] 实施例D：软膏剂

[1379] 将500毫克式I的活性成分与99.5克凡士林在无菌条件下混合。

[1380] 实施例E：片剂

[1381] 将1千克式I的活性成分、4千克乳糖、1.2千克马铃薯淀粉、0.2千克滑石和0.1千克硬脂酸镁的混合物以常规方式压成片剂以使各片剂含有10毫克活性成分。

[1382] 实施例F：糖衣丸

[1383] 与实施例E类似地压制片剂并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣料包衣。

[1384] 实施例G：胶囊

[1385] 将2千克式I的活性成分以常规方式引入硬明胶胶囊中以使各胶囊含有20毫克活性成分。

[1386] 实施例H：安瓿

[1387] 将1千克式I的活性成分在60升重蒸馏水中的溶液无菌过滤，转移到安瓿中，在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。各安瓿含有10毫克活性成分。